

Н. М. Чаленко¹, Р. В. Родік², Г. О. Сирова¹

¹ Харківський національний медичний університет, Україна
61022, м. Харків, пр. Науки, 4, E-mail: natysik10091@gmail.com

² Інститут органічної хімії НАН України, Україна

Синтез та біологічна активність біс-мефенамідокаліксарену

Мета. Розробити метод отримання кон'югату діамінокалікс[4]арену з 2-(2,3-диметилфеніл)амінобензойною кислотою (мефенаміною кислотою) – біс-мефенамідокаліксарену, визначити його будову та фізико-хімічні властивості, оцінити його антиексудативну активність.

Результати та обговорення. Кон'югат діамінокаліксарену з мефенаміною кислотою – біс-мефенамідокаліксарен синтезовано в одну стадію взаємодією вихідних сполук в еквімолярних кількостях у присутності 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду. Визначено будову отриманого кон'югату за допомогою спектральних методів аналізу. На моделі формалінового набряку у щурів вивчено антиексудативну активність біс-мефенамідокаліксарену. Результати експериментальних досліджень показали, що біс-мефенамідокаліксарен виявив антиексудативну активність, яка була на рівні референс-препарату – диклофенаку натрію.

Експериментальна частина. біс-Мефенамідокаліксарен отримували взаємодією діамінокаліксарену з 2-(2,3-диметилфеніл)амінобензойною кислотою (мефенаміною кислотою) у присутності 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду гідрохлориду з виходом 40 %. Скринінг антиексудативної активності проводили за допомогою цифрового плетизмометра IITC Life Science (США).

Висновки. Розроблено ефективний одностадійний метод синтезу біс-мефенамідокаліксарену. Доведено його будову та вивчено антиексудативну активність, яка виявилася на рівні референс-препарату. Показано, що синтезований біс-мефенамідокаліксарен є перспективним для подальших поглиблених досліджень.

Ключові слова: каліксарени; кон'югати; діамінокалікс[4]арен; біс-мефенамідокаліксарен; мефенамінова кислота; нестероїдні протизапальні засоби; антиексудативна активність

N. M. Chalenko¹, R. V. Rodik², G. O. Syrova¹

¹ Kharkiv National Medical University, Ukraine

² Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine, Ukraine

Synthesis and the biological activity of bis-mefenamidoalixarene

Aim. To develop the method for the synthesis of the conjugate of diaminocalix[4]arene with 2-(2,3-dimethylphenyl)aminobenzoic acid (mefenamic acid) – bis-mefenamidoalixarene, determine its structure and physico-chemical properties and assess its anti-exudative activity (AeA).

Results and discussion. The conjugate of diaminocalixarene with mefenamic acid – bis-mefenamidoalixarene was synthesized at one step by the reaction of reactants in equimolar amounts in the presence of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide. The structure of the compound obtained was determined by spectral methods. AeA of bis-mefenamidoalixarene was studied in rats using the model of formalin edema. The results of the experimental studies showed that bis-mefenamidoalixarene exhibited the anti-exudative activity, which was equal to the reference drug – sodium diclofenac.

Experimental part. The reaction of diaminocalixarene with 2-(2,3-dimethylphenyl)aminobenzoic acid (mefenamic acid) led to bis-mefenamidoalixarene with 40 % yield. The screening of AeA was carried out using modern digital plethysmometer (IITC Life Science (USA)).

Conclusions. The effective one-stage method for the synthesis of the conjugate of diaminocalix[4]arene with 2-(2,3-dimethylphenyl)aminobenzoic acid – bis-mefenamidoalixarene has been developed. Its structure has been proven, and AeA has been studied. AeA is equal to the reference drug. It has been found that bis-mefenamidoalixarene synthesized is a promising compound for further profound studies.

Key words: calixarenes; conjugates; diaminocalix[4]arene; bis-mefenamidoalixarene; mefenamic acid; non-steroidal anti-inflammatory drugs; anti-exudative activity

Н. Н. Чаленко¹, Р. В. Родик², А. О. Сырочья¹

¹ Харьковский национальный медицинский университет, Украина

² Институт органической химии НАН Украины, Украина

Синтез и биологическая активность бис-мефенамидокаликсарена

Цель. Разработать метод получения конъюгата диаминокаликс[4]арена с 2-(2,3-диметилфенил)аминобензойной кислотой (мефенаминовой кислотой) – бис-мефенамидокаликсарен, определить его строение и физико-химические свойства, оценить его антиэкссудативную активность.

Результаты и обсуждение. Конъюгат диаминокаликсарена с мефенаминовой кислотой – бис-мефенамидокаликсарен синтезирован в одну стадию взаимодействием исходных соединений в эквиволярных количествах в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимиды. Определено строение и физико-химические характеристики полученного конъюгата. На модели формалинового отека у крыс изучена антиэкссудативная активность конъюгата диаминокаликс[4]арена с 2-(2,3-диметилфенил)аминобензойной кислотой – бис-мефенамидокаликсарена. Результаты экспериментальных исследований показали, что бис-мефенамидокаликсарен проявляет антиэкссудативную активность на уровне референс-препарата – диклофенака натрия.

Експериментальна частина. бис-Мефенамидокаліксарен синтезований взаємодією діамінокаліксарена з 2-(2,3-диметилфеніл)амінобензойною кислотою (мефенаминою кислотою) в присутстві 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміда гідрохлориду з виходом 40 %. Скринінг антиексудативної активності проводили з допомогою цифрового плетизмометра IITC Life Science (США).

Висновки. Розроблений ефективний одностадійний метод синтезу бис-мефенамидокаліксарена. Доказано його строєння і вивчена антиексудативна активність, яка показала на рівні референс-препарату. Установлено, що синтезований бис-мефенамидокаліксарен є перспективним для подальших углублених досліджень.

Ключові слова: каліксарени; кон'югати; діамінокаліксарен; бис-мефенамидокаліксарен; мефенаминова кислота; нестероїдні протизапальні засоби; антиексудативна активність

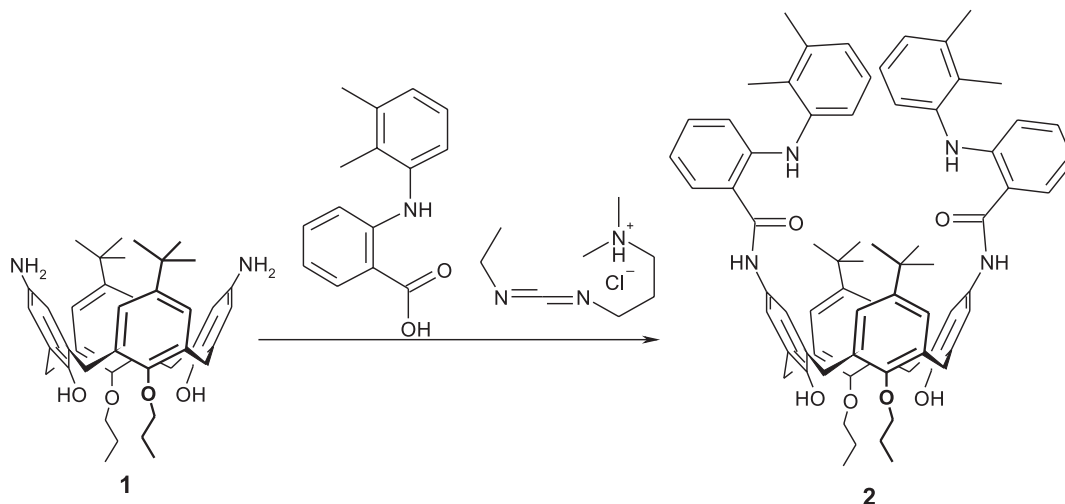
Використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) відіграє фундаментальну роль у контролі запалення та купіруванні болювого синдрому. Ці препарати гальмують синтез простагландинів через інгібування циклооксигенази-2 [1]. Завдяки своїй значній протизапальній, анальгетичній і жарознижувальній активності НПЗЗ широко застосовують у багатьох галузях сучасної медицини. Але розвиток небажаних ефектів (периферичні набряки, гастро-, гепато-, ото-, нефротоксичність, гіперчутливість, шкірні прояви, неврологічні симптоми) ускладнює їх використання [2–6].

Каліксарени є тривимірними нанорозмірними макроциклічними сполуками, що складаються з фенольних кілець, зв'язаних метиленовими спейсерами або гетероатомами. Вони мають достатньо великі внутрішньомолекулярні порожнини та гідроксильні групи, які утворюють циклічні водневі зв'язки на нижньому вінці макроциклу. Особливості структури каліксаренів та їх властивості, такі як здатність до молекулярного розпізнавання та самоорганізації визначили їх як об'єкт супрамолекулярної хімії [7]. Каліксарени знаходять широке застосування в біохімічних і біомедичних дослідженнях [8–10]. З даних літературних джерел відомо, що макроциклічна платформа каліксаренів широко застосовується для конструювання лікарських препаратів різноманітної фармакологічної дії, а також як системи доставки

лікарських препаратів (drug delivery) [8]. Проте на теперішній час немає прикладів використання каліксаренів для конструювання та доставки препаратів з протизапальною дією. Тому метою роботи був синтез кон'югату діамінокаліксарену з відомим НПЗЗ – мефенаминою кислотою – та вивчення антиексудативної активності (АеА) отриманого кон'югату.

Кон'югат діамінокаліксарену з мефенаминою кислотою – діамідокаліксарен **2** синтезували в одній стадії взаємодією вихідних сполук у еквімолярних кількостях у присутності 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDC). При цьому *in situ* отримують аддукт EDC та мефенаминою кислоти, який далі реагує з діамінокаліксареном **1** з утворенням цільового продукту (схема). Після промивання водою і випаровування органічної фази бис-мефенамидокаліксарен **2** утворюється практично в чистому вигляді.

Спектри ЯМР на ядрах ^1H та ^{13}C повністю підтвердили будову отриманого каліксарену. Найбільш всі сигнали ароматичних протонів мефенамідних груп відповідного типу (дублет або триплет) з константами спин-спінової взаємодії ≈ 7 Гц. Каліксаренова основа приймає конформацію «сплюснений конус», про що свідчить різниця хімічних зсувів між дублетами АВ-спін-спінової системи метиленових груп макроциклу, яка дорівнює 0,95 м.ч. Екранування *трет*-бутильних залишків ароматичних



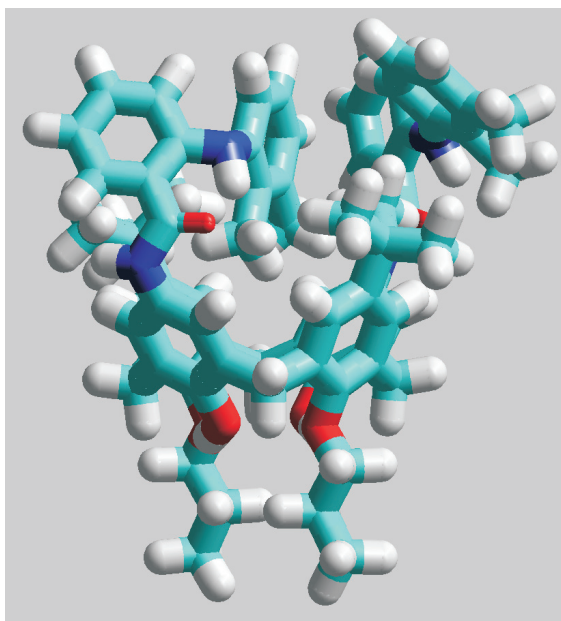


Рис. Енергетично-мінімізована структура біс-мефенамідокаліксарену **2** після конформаційного пошуку

тичними фрагментами мефенамідних груп не відбувається, що свідчить про значні відстані між ними та відкритість мефенамідних фрагментів до міжмолекулярних взаємодій з пептидами.

Проведено квантово-хімічні розрахунки оптимальної геометрії синтезованого каліксарену **2** та виконано конформаційний пошук за допомогою методів молекулярної механіки в програмі HyperChem 8. Пошук найбільш енергетично вигідної конформації верхнього вінця макроциклу задавали шляхом покрокового повороту мефенамідних замісників навколо амідного зв'язку. Після кожного повороту в програмі розраховували оптимальну геометрію, а конформацію з найменшою енергією подано на рис. Слід зауважити, що розрахунки проводились у вакуумі, тому результати дещо відрізняються від експериментальних даних для розчину дослідженого каліксарену.

Згідно з розрахунками діамідокаліксарен **2** знаходиться в конформації «сплющений конус», що підтверджується значеннями дієдральних кутів між дистальними ароматичними кільцями макроциклу. Ці кути дорівнюють $49,96^\circ$ для *tert*-бутильованих кілець та $68,33^\circ$ для функціоналізованих кілець. Амідні фрагменти є дещо вивернутими від площини, тому спряження між відповідними ароматичними системами не відбувається. Цікаво, що в молекулі реалізуються два типи внутрішньомолекулярних водневих зв'язків. Такі зв'язки утворюються на нижньому вінці макроциклу (характерні відстані O–O дорівнюють 2,65–2,70 Å) та між карбонілами амідних груп і протонами біля вторинних атомів азоту (відстані N–O дорівнюють 2,45 та 2,58 Å). Також спостерігаються CН-π взаємодії, які не підтверджуються у розчинах; так наявні близькі контакти (2,68 Å) між атомами гідрогену *tert*-бутильної групи і диметильованим бензольним кільцем мефенамідного залишку та між включеним у порожнину диметильованим бензольним кільцем і протонами іншої *tert*-бутильної групи (2,78 Å). В той же час метильні групи, що знаходяться всередині порожнини, в CН-π взаємодіях з фенольними кільцями макроциклу участі не беруть. Таким чином, всередині клітин або на їх мембранах можуть реалізовуватись подібні до вищеописаних взаємодій з глікопротеїнами, що і зумовлює активність даного каліксарену. Крім того, амідні зв'язки є достатньо просторово доступними для ферментів пептидаз, а мефенамінова кислота, яка буде утворюватись, також може чинити притаманну їй фізіологічну дію.

Результати досліджень AeA подано в таблиці.

Вихідний діамінокаліксарен у дозах 1 мг/кг, 10 мг/кг, 100 мг/кг не виявляє AeA (табл.) на відміну від дослідженої нами мефенамінової кислоти, яка демонструє у щурів AeA на рівні 40,6 % в дозі 100 мг/кг (або 414 мкмоль/кг). В той же час кон'югат діамінокаліксарену з біофорними

Таблиця

Антиексудативна активність біс-мефенамідокаліксарену **2** з біофорними фрагментами 2-(2,3-диметилфеніл)амінобензойної кислоти (мефенамінової кислоти) ($n = 6$)

Дослід	Об'єм лапи початковий, мл	Об'єм лапи через 4 години після моделювання набряку, мл	Пригнічення набряку, %
Контроль	0,58 ± 0,01	0,76 ± 0,03	0
Діамінокаліксарен 1 (1 мг/кг)	0,56 ± 0,02	0,78 ± 0,02**	0
Діамінокаліксарен 1 (10 мг/кг)	0,55 ± 0,02	0,77 ± 0,02	0
Діамінокаліксарен 1 (100 мг/кг)	0,57 ± 0,01	0,78 ± 0,02	0
Біс-мефенамідокаліксарен 2 (100 мг/кг, 91 мкмоль/кг)	0,56 ± 0,08	0,67 ± 0,07*	44,4
Мефенамінова кислота (100 мг/кг, 414 мкмоль/кг)	0,59 ± 0,03	0,70 ± 0,03	40,6
Диклофенак натрію (8 мг/кг)	0,57 ± 0,03	0,67 ± 0,05*	44,0

Примітка: * – відхилення достовірності щодо контрольної патології, $p < 0,01$; ** – відхилення достовірності щодо D-Na, $p < 0,05$

фрагментами мефенамінової кислоти – біс-мефенамідокаліксарен **2** показав АеА на рівні референс-препарату, він зменшував набряк на 44,4 % в дозі 100 мг/кг (або 91 мкмоль/кг). Тобто в молярному співвідношенні він приблизно в 4,5 рази більш активний, ніж мефенамінова кислота (див. табл.).

Експериментальна частина

Методика синтезу біс-мефенамідокаліксарену 2. До розчину діамінокаліксарену **1** [11] (0,57 ммоль, 370 мг) у сухому дихлорометані 20 мл додавали розчин 2-(2,3-диметилфеніл)амінобензойної кислоти (1,16 ммоль, 280 мг) в сухому дихлорометані 10 мл. До утвореного розчину додавали по краплях розчин EDC (1-етил-3(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид, 1,42 ммоль, 220 мг) у сухому дихлорометані 20 мл. Через 10 хвилин після закінчення додавання EDC до реакційного розчину додавали 100 мл води та перемішували впродовж 30 хвилин. Отриману суміш фільтрували, розділяли шари, органічний шар випаровували. Рожевий твердий залишок розчиняли в етанолі (8 мл) та висаджували водою (1 мл), осад висушували при 110 °С впродовж 2 годин. Світло-рожевий порошок, *m* = 250 мг, вихід – 40 %, Т. пл. – 176–177 °С.

Спектри ¹H та ¹³C ЯМР реєстрували за допомогою спектрометра Varian VXR-400 (399,98 та 100,61 МГц відповідно), температури плавлення були визначені на столику Кофлера і не відкореговані.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1,12 (18H, с, t-Bu), 1,27 (6H, т, *J* = 7,3 Гц, O-CH₂-CH₂-CH₃), 2,11 (4H, м, O-CH₂-CH₂-CH₃), 2,20 та 2,32 (6H+6H, с+с, *o*- та *m*-CH₃-Ph-N), 3,40 (4H, д, *J* = 12,8 Гц, ArCH₂Ar), 3,98 (4H, т, *J* = 6,4 Гц, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4,35 (4H, д, *J* = 12,8 Гц, ArCH₂Ar), 6,73 (2H, т, *J* = 7,3 Гц, 5H-2,3-dimethyl-Ph-N), 6,92 (2H, д, *J* = 8,2 Гц, 3H-2-amino-PhCONH), 6,96 (2H, д, *J* = 7,3 Гц, 6H-2,3-dimethyl-Ph-N), 7,01 (4H, с, t-Bu-ArH), 7,07 (2H, т, *J* = 7,8 Гц, 4H-2-amino-PhCONH), 7,15 (2H, д, *J* = 7,8 Гц, 4H-2,3-methyl-Ph-N), 7,22 (2H, т, *J* = 8,2 Гц, 5H-2-amino-PhCONH), 7,25 (4H, с, NH-ArH), 7,79 (2H, д, *J* = 7,8 Гц, 6H-2-amino-PhCONH), 7,61 (2H, с, OH), 8,36 (2H, с, Ph-NH-Ph), 9,06 (2H, с, NH-C=O).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 10,80; 13,95; 20,66; 23,40; 31,34; 31,83; 34,22; 78,37; 114,96; 116,82; 117,59; 121,19; 121,63; 125,77; 125,86; 127,29; 129,05; 129,22; 131,10; 132,30; 132,87; 138,03; 139,45; 147,34; 147,51; 150,23; 150,27; 167,71.

Для вивчення АеА було проведено дослідження, завданням якого була порівняльна оцінка АеА синтезованого нами біс-мефенамідокаліксарену

(100 мг/кг) з мефенаміновою кислотою (100 мг/кг) та референс-препаратом – диклофенаком натрію (8 мг/кг) (D-Na) [11–13].

Дослідження було проведено на білих щурах-самцях масою 180–200 г. Набряк моделювали за допомогою субплантарного введення у задню праву лапу 0,1 мл 2 % розчину формаліну. Об'єм лапи вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра до введення препаратів та на фоні максимального набряку через 4 години після моделюючої ін'єкції формаліну [11–14] у мл. Ступінь пригнічення запалення розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення запалення} = \frac{V_k - V_0}{V_k} \cdot 100 \%,$$

де: *V_k* – об'єм лапи у контрольному досліді мінус вихідний об'єм цієї лапи до набряку; мл; *V₀* – об'єм лапи, яка набрякла в досліді, мінус вихідний об'єм цієї лапи, мл.

Щурів утримували в умовах віварію згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин. Дослідження проводили із дотриманням принципів Директиви 210/63/EU Європейського парламенту і Ради ЄС «Про захист тварин, які використовуються з науковою метою» (Брюссель, 2010) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами та Наказу МОНмолодьспорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01.03.2012 р.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007.

Висновки

Вперше синтезовано кон'югат діамінокаліксарену [4]арену з біофорними фрагментами відомого НПЗЗ – мефенамінової кислоти. Біс-мефенамідокаліксарен проявляє АеА – пригнічує набряк на 44,4 %, що є на рівні референс-препарату (44,0 %) та вище, ніж для мефенамінової кислоти (40,6 %). Порівняння питомої АеА діамінокаліксарену **1** та вихідної кислоти свідчить про значну перевагу сполуки **2**.

Таким чином, ми вважаємо, що використання каліксаренової платформи для проведення цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу є перспективним при створенні нових ефективних НПЗЗ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Нестероїдні протизапальні препарати у XXI сторіччі : користь / ризик / О. П. Вікторов, Т. Ю. Дмитрієва, О. С. Базика, С. І. Дзяк // Укр. ревматол. журн. – 2005. – № 2 (20). – С. 3–7.
2. Гладких, Ф. В. Превентивно-лечебные стратегии фармакокоррекции гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами / Ф. В. Гладких // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 14–23.
3. Головач, И. Ю. Инновационный НПВП с гастропротекторными свойствами в ревматологической практике / И. Ю. Головач // Укр. ревматол. журн. – 2016. – № 1 (63). – С. 48–51.
4. Головач, И. Ю. Стратегические решения в отношении безопасности и возможности длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами при остеоартрозе / И. Ю. Головач // Травма. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 27–33. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.18.2017.109341>
5. Демецкая, А. Нежелательные лекарственные реакции : НПВП / А. Демецкая // Фармацевт практик. – 2017. – № 2. – С. 28–29.
6. Дзяк, Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г. В. Дзяк, А. П. Викторов, Е. И. Гришина. – К. : Морион, 1999. – 112 с.
7. Gutsche, C. D. Calixarenes : An Introduction / C. D. Gutsche. – Cambridge : Royal Society of Chemistry, 2008. – 276 p.
8. Rodik, R. V. Calixarenes in Biotechnology and Bio-Medical Researches / R. V. Rodik, V. I. Boyko, V. I. Kalchenko // Front. Med. Chem. – 2016. – Vol. 8. – P. 206–301. <https://doi.org/10.2174/9781681081755116080008>
9. Nimse, S. B. Biological applications of functionalized calixarenes / S. B. Nimse, T. Kim // Chem. Soc. Rev. – 2013. – Vol. 42, Issue 1. – P. 366–386. <https://doi.org/10.1039/c2cs35233h>
10. Da Silva, E. Biopharmaceutical applications of calixarenes / E. Da Silva, A. N. Lazar, A. W. Coleman // J. Drug. Sci. Tech. – 2004. – Vol. 14, Issue 1. – P. 3–20. [https://doi.org/10.1016/s1773-2247\(04\)50001-1](https://doi.org/10.1016/s1773-2247(04)50001-1)
11. Calix[4]arenesulfonamidines. Synthesis, structure and influence on Mg^{2+} , ATP-dependent calcium pumps / R. V. Rodik, V. I. Boyko, O. B. Danylyuk et al. // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46, Issue 43. – P. 7459–7462. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.07.069>
12. Рыболовлев, Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за редакцією О. В. Стефанова. – К., 2001. – 527 с.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. I ч. / под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева и др. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
15. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

References

1. Viktorov, O. P., Dmitrieva, T. Yu., Bazyka, O. S., Dziak, S. I. (2005). *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 2 (20), 3–7.
2. Gladkih, F. V. (2017). *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*, 15(4), 14–23.
3. Holovach, I. Yu. (2016). *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, 1 (63), 48–51.
4. Golovach, I. (2017). Strategic decisions for safe and potential long-term therapy of osteoarthritis with NSAIDs. *Trauma*, 18 (4), 27–34. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.18.2017.109341>
5. Demeckaja, A. (2017). *Farmacevt praktik*, 2, 28–29.
6. Dzyak, G. V., Viktorov, A. P., Grishina, E. I. (1999). *Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty*. Kyiv : Morion, 112.
7. Gutsche, C. D. (2008). *Calixarenes : An Introduction*. Royal Society of Chemistry Cambridge, 276.
8. Rodik, R. V., Boyko, V. I., Kalchenko, V. I. (2016). Calixarenes in Biotechnology and Bio-Medical Research. *Frontiers in Medicinal Chemistry*, 8, 206–301. <https://doi.org/10.2174/9781681081755116080008>
9. Nimse, S. B., Kim, T. (2013). Biological applications of functionalized calixarenes. *Chem. Soc. Rev.*, 42 (1), 366–386. <https://doi.org/10.1039/c2cs35233h>
10. Da Silva, E., Lazar, A. N., Coleman, A. W. (2004). Biopharmaceutical applications of calixarenes. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 14 (1), 3–20. [https://doi.org/10.1016/s1773-2247\(04\)50001-1](https://doi.org/10.1016/s1773-2247(04)50001-1)
11. Rodik, R., Boiko, V., Danylyuk, O., Suwinska, K., Tymbal, I., Slinchenko, N., ... Kalchenko, V. (2005). Calix[4]arenesulfonamidines. Synthesis, structure and influence on Mg^{2+} , ATP-dependent calcium pumps. *Tetrahedron Letters*, 46 (43), 7459–7462. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.07.069>
12. Rybolovlev, Ju. R., Rybolovlev, R. S. (1979). *Doklady AN SSSR*, 6, 1513–1516.
13. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii*. Kyiv, 527.
14. Mironova, A. N., Bunyatjan, N. D., Vasil'eva, A. N. (Eds.). (2012). *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja*. Moscow : Grif i K, 944.
15. Habrieva, U. (Ed.). (2005). *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv*. Moscow : Medicina, 832.

Надійшла до редакції 15.08.2019 р.