

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ АНИЛИДЫ 4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1Н-2Л⁶, 1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, С.П.Дзюбенко*

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv-2@mail.ru

* Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Ключевые слова: анилиды; 2,1-бензотиазины; синтез; анальгетическая активность

Реакцией метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбоксилата и соответствующих анилинов в кипящем ксилоле осуществлен синтез серии метилзамещенных анилидов 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбонической кислоты. Для подтверждения их строения использованы элементный анализ и спектроскопия ЯМР ¹Н. Центральный компонент в механизме анальгетических свойств полученных нами соединений изучен на нелинейных крысах на стандартной модели термического раздражения кончика хвоста (tail-flick) параллельно и в сравнении со структурно близкими лекарственными препаратами мелоксикамом и пироксикамом. При этом среди изучаемых веществ обнаружены высокоактивные анальгетики, которые при пероральном введении в дозе 20 мг/кг заметно превосходят по обезболивающему эффекту референс-препараты. Как сульфоаналоги хинолоновых диуретиков все полученные анилиды подвергнуты фармакологическому скринингу на выявление мочегонных свойств. Несколько веществ усиливают диурез на уровне гипотиазида, причем в гораздо меньшей дозе. По результатам биологических испытаний выявлены важные для последующей работы структурно-биологические закономерности. Интересно, что они оказались практически идентичными для анальгетических и диуретических свойств: наибольший эффект проявляют 2- и 2,4-диметилзамещенные производные, а 3-метильная группа лишает молекулу активности.

METHYL-SUBSTITUTED ANILIDES OF 4-HYDROXY-1-METHYL-2,2-DIOXO-1H-2L⁶, 1-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXYLIC ACID. SYNTHESIS, SPECTRAL CHARACTERISTICS AND BIOLOGICAL PROPERTIES

I.V.Ukrainets, L.O.Petrushova, S.P.Dzyubenko

Key words: anilides; 2,1-benzothiazines; synthesis; analgesic activity

The synthesis of a series of methyl-substituted anilides of 4-hydroxy-1-methyl-2,2-dioxo-1H-2L⁶, 1-benzothiazine-3-carboxylic acid has been carried out by the reaction of methyl 4-hydroxy-1-methyl-2,2-dioxo-1H-2L⁶, 1-benzothiazine-3-carboxylate and the corresponding anilines in boiling xylene. To confirm their structure elemental analysis and NMR ¹H spectroscopy have been used. The central component in the mechanism of analgesic properties of the compounds obtained has been studied in non-pedigree rats on the standard model of the thermal tail-flick in parallel and in comparison with the structurally related drugs – Meloxicam and Piroxicam. Furthermore, among the substances studied the potent analgesics have been found. When administered orally in the dose of 20 mg/kg they significantly exceed the reference medicines in their analgesic effect. Being sulfo analogues of quinolone diuretics all the anilides obtained have been subjected to the pharmacological screening to reveal the diuretic properties. Some of these substances stimulate diuresis at the level of Hydrochlorothiazide in much lesser dose. According to the results of biological tests the structural and biological regularities that are important for further research have been revealed. In fact, they appeared to be practically identical for analgesic and diuretic properties: 2- and 2,4-dimethylsubstituted derivatives exhibit the highest effect, and 3-methyl group inactivates the molecule.

МЕТИЛЗАМІЩЕНІ АНІЛІДИ 4-ГІДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1Н-2Л⁶, 1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ. СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

I.V.Українець, Л.О.Петрушова, С.П.Дзюбенко

Ключові слова: аніліди; 2,1-бензотіазини; синтез; анальгетична активність

Реакцією метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбоксилату з відповідними анілінами у киплячому ксилолі здійснено синтез серії метилзаміщених анілідів 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбонічної кислоти. Для підтвердження їх будови використані елементний аналіз та спектроскопія ЯМР ¹Н. Центральний компонент у механізмі анальгетичних властивостей одержаних нами сполук вивчено на нелінійних щурах на стандартній моделі термічного подразнення кінчика хвоста (tail-flick) паралельно та у порівнянні зі структурно близькими лікарськими препаратами мелоксикамом і піроксикамом. При цьому серед речовин, що вивчаються, знайдені високоактивні анальгетики, які при пероральному введенні в дозі 20 мг/кг помітно перевищують за знеболюючим ефектом референс-препарати. Як сульфоаналоги хінолонових діуретиків всі одержані аніліди піддані фармакологічному скринінгу на виявлення сечогінних властивостей. Декілька речовин посилюють діурез на рівні гіпотіазиду, причому в значно меншій дозі. За результатами біологічних випробувань виявлені важливі для наступної роботи структурно-біологічні закономірності. Цікаво, що вони виявились практично ідентичними для анальгетичних та діуретичних властивостей: найбільший ефект виявляють 2- і 2,4-диметилзаміщені похідні, а 3-метильна група лишає молекулу активності.

Несмотря на очень близкое структурное сходство с 4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ⁶,2-бензотиазин-3-карбоксамиды общей формулы **1**, более известными в фармации как нестероидные противовоспалительные средства оксикамового ряда [1], 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды из-за отсутствия простых и доступных методик синтеза все еще остаются практически неизученными веществами. Недавно нами был предложен достаточно эффективный способ получения соединений этого класса, представляющий собой простое в исполнении амидирование сложных эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот [2]. Метод еще не совсем отработан, однако изначально заложенная в его основу возможность использования в качестве одного из исходных реагентов аминов открывает перед ним очень хорошие перспективы. Как важные полупродукты органического синтеза амины производятся мировой химической промышленностью в чрезвычайно широком ассортименте, что существенно упрощает проведение работ, направленных на поиск новых биологически активных веществ.

Фрагментом именно такого комплексного исследования и является данное сообщение, посвященное метилзамещенным анилидам 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты **2a-h**. Их синтез осуществлен реакцией соответствующих анилинов с метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатом (**3**) в кипящем ксилоле.

Все полученные таким образом *N*-арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды **2a-h** представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления (табл. 1), при комнатной температуре растворимые в ДМФА и ДМСО, малорастворимые в низших алкиловых спиртах, практически нерастворимые в воде, но хорошо растворимые в водных растворах щелочей. Для подтверждения их строения использованы элементный анализ и спектроскопия ЯМР ¹H.

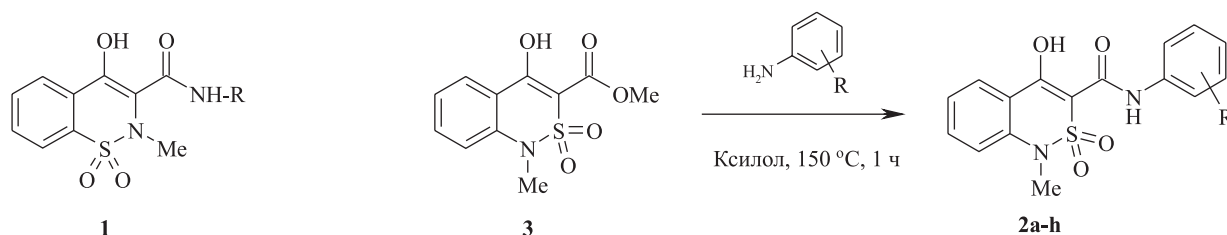
В спектрах ЯМР ¹H анилидов **2a-h** на довольно узких участках примерно в 1 м.д. сосредоточены сигналы одновременно 7-8 ароматических про-

тонов. Тем не менее, совпадения резонансных частот наблюдаются крайне редко и большинство протонов удается легко интерпретировать по химическим сдвигам и мультиплетности их сигналов, а в случае необходимости еще и принимая во внимание величины констант спин-спиновой взаимодействия (табл. 2). Особенно наглядны в этом отношении спектры ЯМР ¹H диметилзамещенных производных **2e-h** (см. рис.).

Так, в случае 2,3-, 2,4- и 2,5-дизамещенных изомеров мы наблюдаем спектры ЯМР ¹H в классическом исполнении – со всеми без исключения хорошо разрешенными сигналами, позволяющими надежно определить местоположение метильных групп в ароматическом ядре. А вот в спектре 2,6-диметиланилида **2h** картина сильно искажена: теперь четко расписаны сигналы ароматических протонов только бензотиазинового цикла, тогда как все протоны ариламидного фрагмента проявляются одним общим мультиплетом. Данный эффект возможен лишь при одном условии, когда сопряжению мешают стерические препятствия. Из всех диметиланилидов **2e-h** арильное ядро не сможет расположиться в плоскости амидного фрагмента при наличии метильных групп в близлежащих к нему позициях, т. е. 2 и 6. Только такое расположение метильных заместителей приведет к отсутствию сопряжения, а значит и к уменьшению различий в химических сдвигах в общем-то неэквивалентных протонов *N*-арильного фрагмента. Другими словами, наблюдаемое в эксперименте почти полное совпадение резонансных частот ароматических протонов амидной части молекулы однозначно свидетельствует о том, что исследуемый образец является именно 2,6-диметилзамещенным анилидом **2h**.

Анальгетическую активность всех полученных нами анилидов **2a-h** изучали на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах весом 180-200 г, руководствуясь положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей и Закона Украины №3447-IV «О защите животных от жестокого обращения» (2006).

Исследования проведены на стандартной модели термического раздражения кончика хвоста (tail-flick), позволяющей судить о центральном



2: a R = 2-Me; **b** R = 3-Me; **c** R = 4-Me; **d** R = 2-Br-4-Me; **e** R = 2,3-Me₂; **f** R = 2,4-Me₂; **g** R = 2,5-Me₂; **h** R = 2,6-Me₂

Схема

Таблиця 1

Характеристики метилзамещенных анилидов **2a-h**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н	С		
2a	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	59,37 59,29	4,76 4,68	8,04 8,13	9,22 9,31	142-144	89
2b	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	59,34 59,29	4,77 4,68	8,19 8,13	9,24 9,31	145-147	93
2c	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	59,38 59,29	4,79 4,68	8,21 8,13	9,40 9,31	187-189	95
2d	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₄ S	48,13 48,24	3,66 3,57	6,54 6,62	7,48 7,57	154-156	86
2e	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	60,21 60,32	4,98 5,06	7,92 7,82	9,03 8,95	143-145	88
2f	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	60,43 60,32	5,15 5,06	7,90 7,82	8,87 8,95	150-152	90
2g	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	60,41 60,32	5,13 5,06	7,76 7,82	8,86 8,95	166-168	85
2h	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	60,24 60,32	5,11 5,06	7,87 7,82	8,88 8,95	190-192	81

влиянии на ноцицептивную систему [3]: кончик хвоста крысы погружают в нагретую до 54°C водяную баню, после чего определяют латентный период отдёргивания (иммерсии) хвоста, выраженный в секундах. Для получения статистически достоверных результатов в тестировании каждого анилида **2a-h**, препаратов сравнения и в контроле было задействовано по 7 подопытных животных. Все испытуемые вещества и препараты сравнения (структурно близкие мелоксикам и пи-

роксикам) вводили перорально в виде стабилизированных твином-80 тонких водных суспензий в дозе 20 мг/кг. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды с твином-80. Анальгетический эффект (в %) оценивали по величине латентного периода через 1 ч после введения исследуемых веществ.

Представленные в табл. 3 результаты проведенных нами биологических испытаний показывают, что в группе монозамещенных анилидов

Таблиця 2

ЯМР ¹H спектры метилзамещенных анилидов **2a-h**

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)												
	4-OH (1H, c)	NH-Ar (1H, c)	H Ar бензотиазина				H Ar анилидного фрагмента					Me (3H, c)	
			H-5 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т)	H-2 (1H)	H-6 (1H)	H-4 (1H)	H-3 (1H)	H-5 (1H)	1-N-Me	C-Me
2a	15,71	9,39	8,08 (J=7,6)	7,76 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,39 (J=7,4)	-	7,86, д (J=8,0)	7,27-7,20 (2H, м)		7,13, т (J=7,2)	3,51	2,35
2b	15,50	9,44	8,07 (J=7,6)	7,76 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,43-7,37 (3H, м)			6,99, д (J=7,2)	-	7,27, т (J=7,6)	3,50	2,37
2c	15,59	9,43	8,07 (J=8,0)	7,76 (J=7,2)	7,49 (J=8,4)	7,39 (J=7,4)	7,43 (2H, д, J=8,0)		-	7,17 (2H, д, J=8,0)		3,49	2,35
2d	14,44	9,71	8,08 (J=8,0)	7,77 (J=7,6)	7,49 (J=8,4)	7,38 (J=7,4)	-	8,03, д (J=8,0)	-	7,45, c	7,19, д (J=8,0)	3,51	2,34
2e	15,85	9,33	8,07 (J=7,6)	7,76 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,38 (J=7,5)	-	7,55, д (J=7,6)	7,05, д (J=7,6)	-	7,09, т (J=7,6)	3,51	2,33 2,22
2f	15,79	9,30	8,07 (J=7,6)	7,76 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,38 (J=7,6)	-	7,70, д (J=8,0)	-	7,06, c	7,01, д (J=8,0)	3,50	2,31 2,30
2g	15,74	9,34	8,08 (J=7,6)	7,77 (J=7,6)	7,48 (J=8,4)	7,39 (J=7,6)	-	7,69, c	7,11, д (J=7,6)	6,93 (J=7,6)	-	3,51	2,34 2,30
2h	15,97	9,08	8,07 (J=8,0)	7,77 (J=7,6)	7,47 (J=8,4)	7,38 (J=7,6)	-	-	7,17-7,10 (3H, м)			3,52	2,29 2,27

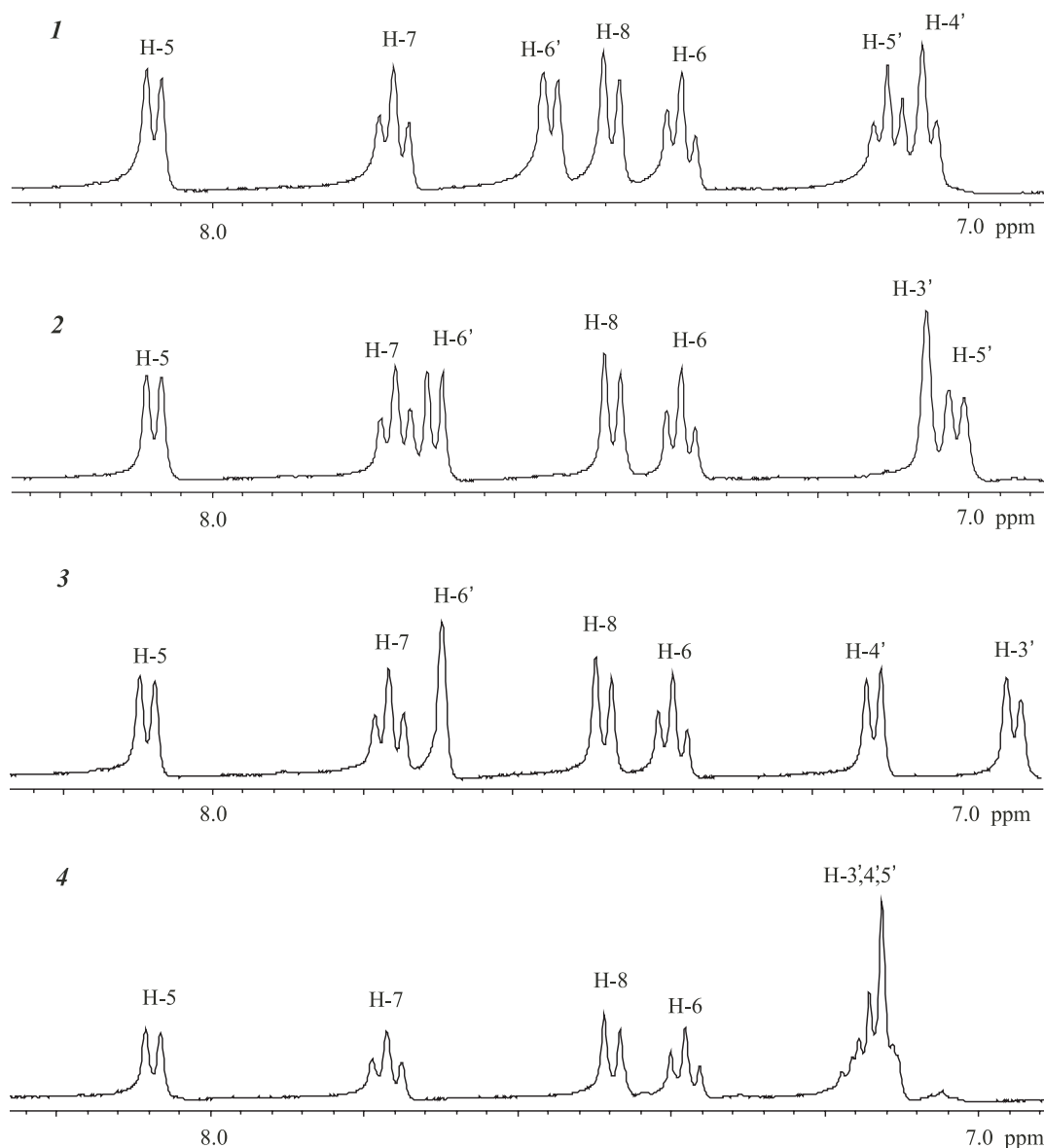


Рис. Фрагменты спектров ЯМР ^1H (сигналы ароматических протонов) диметилзамещенных анилидов: 1 – 2,3- Me_2 (**2e**); 2 – 2,4- Me_2 (**2f**); 3 – 2,5- Me_2 (**2g**); 4 – 2,6- Me_2 (**2h**).

2a-c обезболивающие свойства, в первую очередь, определяются положением метильной группы в ариламидном фрагменте. Так, если *орто*-метиланилид **2a** превзошел по активности не только пироксикам, но и отличающийся выраженным анальгетическим эффектом мелоксикам [4], то его *мета*-изомер **2b** оказался практически инертным веществом. *Пара*-метиланилид **2c** несколько активнее мелоксикама, а вот дополнительный атом брома в положении 2 – анилид **2d** – почти полностью лишает молекулу обезболивающего действия. С учетом этих данных как раз и была синтезирована серия диметиланилидов **2e-h**, одна из метильных групп которых обязательно должна была находиться в *орто*-положении к амидному азоту. Как оказалось, после такой модификации сила оказываемого биологического эффекта также зависит от взаимного расположения ме-

тильных групп в ариламидном остатке. Дополнительная *мета*-метильная группа, как и в случае монозамещенных производных, вызывает существенный спад активности. Впрочем, присутствие второй *орто*-метильной группы тоже крайне нежелательно. Из всех теоретически возможных изомеров здесь внимание на себя обращает только 2,4-диметиланилид **2f**, занимающий по уровню анальгетической активности промежуточную позицию между 2- и 4-монометильными производными **2a** и **2c** соответственно.

Структурное сходство анилидов **2a-h** с обладающими высокой диуретической активностью 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксамидами [5-11] послужило теоретической предпосылкой для изучения их влияния и на мочевыделительную функцию почек. В данном исследовании использована традиционная

Таблиця 3

Анальгетическая активность анилидов **2a-h** на модели «tail-flick» у крыс

Соединение	R	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение длительности латентного периода по сравнению с контролем, %
2a	2-Me	3,32±0,14*	+ 88,6
2b	3-Me	3,20±0,12	+ 7,6
2c	4-Me	4,47±0,13*	+ 61,1
2d	2-Br-4-Me	3,25±0,11	+ 12,8
2e	2,3-Me ₂	5,53±0,14	+ 1,9
2f	2,4-Me ₂	6,18±0,19*	+ 68,6
2g	2,5-Me ₂	3,93±0,13	+ 39,7
2h	2,6-Me ₂	3,36±0,11	+ 5,9
Мелоксикам		4,91±0,17*	+ 56,3
Пироксикам		3,96±0,15*	+ 26,1
Контроль		3,14±0,14	-

* – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

методика [12]. Тестирование проведено на белых беспородных крысах весом 180-200 г параллельно и в сравнении с гипотиазидом. Все подопытные животные получали через желудочный зонд водную нагрузку из расчета 25 мл/кг. Изучаемые соединения вводили перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80, в дозе 10 мг/кг, соответствующей ЭД₅₀ одного из наиболее эффективных диуретиков хинолонового ряда [13], а гипотиазид – в его эффективной дозе (40 мг/кг). Контрольная группа животных получала только аналогичное количество воды с твином-80. После этого подопытные животные помещались в «обменные клетки». Показателем интенсивности мочеиспускания служило количество мочи, выделенное животными за 4 часа. Полученные экспериментальные данные (табл. 4) убеждают в том, что некоторые из анилидов **2a-h** способны усиливать мочеотделение на уровне гипотиазида, причем в 4 раза меньшей дозе. Интересно, что наблюдаемые в данном случае структурно-биологические закономерности практически идентичны выявленным при изучении анальгетических свойств. Здесь также наиболее активными оказались 2- и 2,4-диметилзамещенные производные, 3-метильная группа лишает молекулу активности, а присутствие сразу двух *орто*-метильных заместителей даже вызывает появление умеренного антидиуретического эффекта.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (рабочая частота 400 МГц) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилля-

Таблиця 4

Диуретическая активность анилидов **2a-h** в сравнении с гипотиазидом

Соединение	Диурез за 4 ч, мл	Диуретическая активность, %*
2a	6,30±0,35**	+ 48
2b	4,51±0,31	+ 6
2c	4,73±0,33	+ 11
2d	3,62±0,24	- 15
2e	5,11±0,36	+ 20
2f	6,39±0,34**	+ 50
2g	5,20±0,30	+ 13
2h	2,73±0,17	- 36
Гипотиазид	6,43±0,38**	151
Контроль	4,26±0,33	100

* «+» – усиление, «-» – угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%; ** – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

ре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Исходный метиловый эфир 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензтиазин-3-карбоновой кислоты (**3**) синтезирован по описанной нами ранее методике [14].

N-Арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды (2a-h).
Общая методика. Смесь 2,69 г (0,01 Моль) метилового эфира **3** и 0,01 Моль соответствующего метилзамещенного анилина в 2 мл сухого ксилола выдерживают на металлической бане при 150°C в течение 1 ч в колбе с подходящим дефлегматором, позволяющим отгоняться образующемуся метиловому спирту без увлечения ксилола. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 5 мл

гексана и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выделившиеся кристаллы анилида **2a-h** отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Кристаллизуют из этанола.

Выводы

1. В качестве новых потенциально биологически активных веществ осуществлен синтез се-

рии метилзамещенных *N*-арил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов.

2. Изучены обезболивающие свойства полученных веществ, а также их влияние на мочевыделительную функцию почек. По результатам фармакологических испытаний в исследуемом ряду соединений выявлены высокоактивные анальгетики.

Литература

1. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the most relevant APIs*, 5th ed. Stuttgart, Thieme, 2008.
2. Ukrainets I.V., Petrushova L.A., Dzyubenko S.P., Sim G. *Khimiya geterotsiklicheskich soedinenii – Chem. Heterocycl. Comp.*, 2014, No.1, pp.114-122.
3. Vogel H.G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Berlin, Springer; 2008, pp.1011-1013.
4. Mashkovskii M.D. *Drugs*. Moscow, «Novaya Volna»: Publisher Umerenkov, 2009, p.176.
5. Berezhnyakova N.L., Mospanova E.V., Ukrainets I.V., Gorokhova O.V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2007, Vol. 5, No.4(20), pp.49-53.
6. Ukrainets I.V., Golik M.Yu., Shemchuk O.L., Kravchenko V.M. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2013, Vol. 11, No.3(43), pp.16-21.
7. Ukrainets I.V., Golik M.Yu., Chernenok I.N., Parshikov V.A. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2013, Vol. 11, No.4(44), pp.77-82.
8. Ukrainets I.V., Berezhnyakova N.L., Mospanova E.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.7, pp.856-862.
9. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Berezhnyakova N.L., Naboka O.I. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.12, pp.1532-1539.
10. Ukrainets I.V., Berezhnyakova N.L., Grinevich L.A., Kuzmin V.E., Artemenko A.G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2010, Vol. 46, No.6, pp.699-710.
11. Ukrainets I.V., Golik N.Yu., Shemchuk A.L., Naboka O.I., Voronina Yu.V., Turov A.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2011, Vol. 47, No.7, pp.826-832.
12. Sernov L.N., Gatsura V.V. *Elementy eksperimentalnoi farmakologii (Elements of Experimental Pharmacology)*. Moscow, Nauka, 2000, pp.103-104.
13. Ukrainets I.V., Chernenok I.N., Golik N.Yu., Kravchenko V.M. *International Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2012, Vol. 1, No.2, pp.19-24.
14. Ukrainets I.V., Petrushova L.A., Dzyubenko S.P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, Vol. 49, No.9, pp.1378-1383.

Надійшла до редакції 25.03.2014 р.