

С.В. Левіч, О.С. Шкода, К.В. Александрова

Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ксантини, синтез, ПМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

Розроблено препаративну методику отримання S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину, структуру яких підтверджено даними елементного аналізу, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Синтез и физико-химические свойства S-замещенных производных 3-бензил-8-метил-7-[(4-фенил-5-тио-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]ксантина

С.В. Левич, А.С. Шкода, Е.В. Александрова

Разработана препаративная методика получения S-замещенных производных 3-бензил-8-метил-7-[(4-фенил-5-тио-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]ксантина, структура которых подтверждена данными элементного анализа, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: ксантины, синтез, ПМР-спектроскопия, масс-спектрометрия.

Synthesis and physico-chemical properties of S-substituted derivatives of 3-benzyl-8-methyl-7-[(4-phenyl-5-thio-4Н-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]xanthines

S.V. Levich, A.S. Shkoda, K.V. Alexandrova

The preparative methodic of obtaining of S-substituted derivatives of 3-benzyl-8-methyl-7-[(4-phenyl-5-thio-4Н-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]xanthines was developed. The structure of synthesised compounds was proved by elemental analysis, NMR-spectroscopy and mass-spectrometry data.

Key words: xanthines, synthesis, NMR-spectroscopy, mass-spectrometry.

Одним із напрямків пошуку нових лікарських субстанцій є синтез біологічно активних сполук, які мають структурну спорідненість до природних фізіологічно активних речовин, що певною мірою зумовлює широкий спектр їх біологічної дії та порівняно низький рівень токсичності.

У зв'язку з цим, актуальним є напрямок хімічної модифікації молекул природних гетероциклів шляхом введення відомих фармакофорів [1–3].

Похідні ксантину, що містять метильний радикал у третьому положенні, та похідні 1,2,4-тріазолу широко застосовуються у якості високоєфективних препаратів з антиоксидантною, кардіопротективною, коронаролітичною, діуретичною, антиагрегаційною, ноотропною, антимікробною та іншими видами дії [4–6]. Одним із шляхів поєднання в одній молекулі фрагментів цих двох гетероциклічних структур є надбудова 1,2,4-тріазольного циклу за наявності в боковому ланцюзі ксантинового синтону (в положеннях 1, 3, 7 або 8) карбоксильної групи, що після перетворень стає фундаментом майбутньої циклізації.

Мета роботи

Розробка синтетичних підходів до отримання нових, не описаних раніше S-заміщених 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТМ (М). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-200 (розчинник DMSO-d₆ або DMSO-d₆ + CDCl₄, внутрішній стандарт – TMC). Мас-спектри зняті на спектрометрі GC-MS Varian 1200L (70 eV).

n-Пропілолий естер 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (2)

До 0,01 моль 3-бензил-8-метилксантину **1** додають 15 мл ДМФА та 0,011 моль натрій гідрокарбонату, нагрівають протягом 15 хв. Після цього додають 0,011 моль *n*-пропілового естеру хлорооцтової кислоти та кип'ятять протягом 2 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, виливають в 50 мл води. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 70°C та перекристалізують з *n*-пропанолу.

Гідрозид 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (3)

Суспензію 0,01 моль сполуки **2** у 30 мл етанолу нагрівають 10 хв, додають 5 мл гідрозидогідрату. Утворюється істинний розчин, який кип'ятять протягом 30 хв. Після охолодження в осад випадають кристали гідрозиду (3), які відфільтровують, промивають водою, сушать при 80–85°C та перекристалізують з етанолу.

2-(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)-*N*-[(фенілкарбамотіол)аміно]-ацетамід (4)

0,01 моль сполуки **3** розчиняють в 100 мл суміші діоксан-вода (2:1) при нагріванні. До розчину додають 3 мл фенілізотіоціанату та кип'ятять протягом 15 хв. Після охолодження утворюються білий осад, який відфільтровують, промивають водою, сушать при 80–85°C і перекристалізують з етанолу.

3-Бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантин (5)

0,005 моль сполуки **4** розчиняють в 25 мл 0,25 М NaOH та кип'ятять протягом 1 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують і нейтралізують сульфатною кислотою до рН = 4. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 80°C та перекристалізують з етанолу.

S-заміщенні похідні 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину (6a, b)

До нагрітої суміші 0,01 моль сполуки **5** з 45 мл 0,25 М водного розчину NaOH додають суміш 0,011 моль алкілюючого реагенту в 45 мл *i*-пропілового спирту та кип'ятять протягом 1 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, фільтрат охолоджують і виливаються у воду. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 80°C та перекристалізують з етанолу.

2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатна кислота (6c)

Метод А. До нагрітої суміші 0,01 моль сполуки **5** з 45 мл 0,5 М водного розчину NaOH додають суміш 0,011 моль алкілюючого реагенту в 45 мл *i*-пропілового спирту та кип'ятять протягом 1 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, фільтрат охолоджують, виливають у воду та сульфатною кислотою доводять рН до 4. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать при 80°C і переосаджують з водного розчину натрій гідрокарбонату.

Метод Б. До 0,01 моль сполуки **6b** додають 0,011 моль натрій гідроксиду в 100 мл води та кип'ятять протягом 2 год. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують і нейтралізують сульфатною кислотою до рН = 4. Утворений осад відфільтровують, промивають водою та сушать при 80°C.

Солі 2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатної кислоти (7a,b)

До 0,001 моль кислоти додають 5 мл води та 0,001 моль відповідного аміну та нагрівають до повного розчинення. Фільтрують розчин у гарячому вигляді, а фільтрат охолоджують, приливають ацетон, при цьому випадає осад відповідної солі, його відфільтровують, промивають ацетоном і сушать при 80–85°C.

Результати та їх обговорення

У якості вихідної молекули використано 3-бензил-8-метилксантин **1** [7], взаємодією якого з *n*-пропіловим естером хлорооцтової кислоти здійснено синтез відпо-

відного естеру 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти **2** (схема 1).

У ПМР-спектрі сполуки **2** відсутній сигнал NH-групи імідазольного фрагменту, натомість з'являються сигнали протонів N⁷-CH₂-групи (синглет) при 5,12 м.ч., а також метильної та метиленових груп естерного залишку у вигляді двох триплетів при 4,06 м.ч. та при 0,89 м.ч. та одного мультиплету при 1,57 м.ч. відповідно. Також фіксується однопротонний синглет урацильного (N¹-H) фрагменту в слабкому полі при 11,19 м.ч. Наявність ароматичних протонів підтверджується мультиплетним розщепленням в області 7,52–7,08 м.ч. інтенсивністю 5 протонних одиниць. Також зафіксовано синглети протонів метиленової N³-CH₂ (5,07 м.ч.) та метильної C⁸-CH₃ груп (2,34 м.ч.) відповідної інтенсивності (табл. 1).

У подальшій роботі естер **2** використано для отримання гідразиду **3** (схема 1).

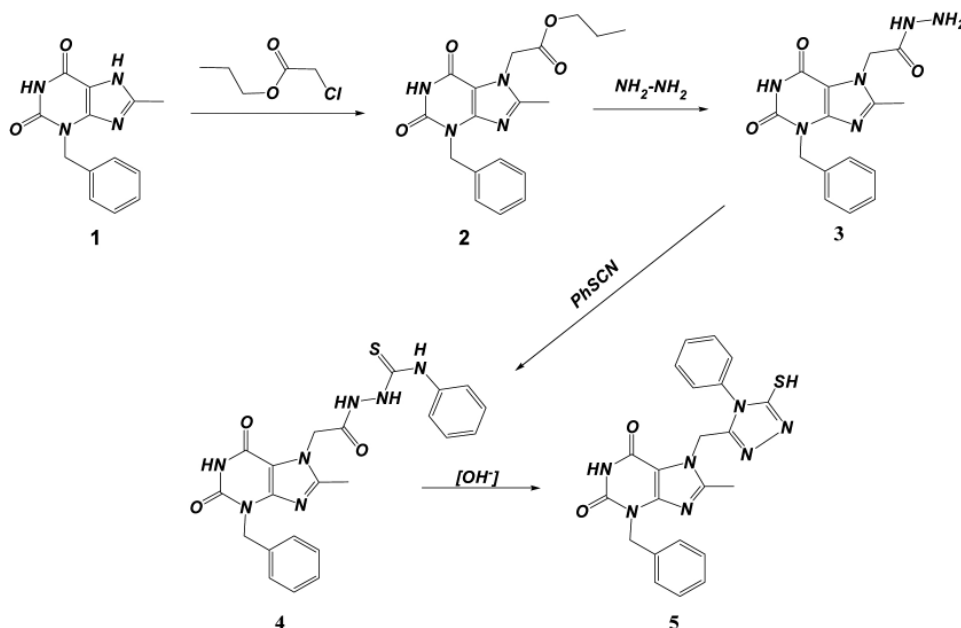
У ПМР-спектрі сполуки **3** відсутні сигнали метиленових груп естерного залишку, натомість фіксуються протони груп NH-N та N-NH₂ гідразидної групи у вигляді двох поширених синглетів при 9,36 м.ч. та 4,52 м.ч. відповідно (табл. 1).

Нетривалим кип'ятінням гідразиду **3** з фенілізотіоціанатом у середовищі водного діоксану отримано 2-(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)-N-[(фенілкарбамотіоїл)аміно]ацетамід **4**, циклізація якого в розчині луку призводить до утворення 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину **5** (схема 1).

У ПМР-спектрі сполуки **4** фіксуються сигнали протонів у вигляді слабкопольних синглетів чотирьох NH-груп при 11,24 м.ч., 10,49 м.ч., 9,73 м.ч. та 9,36 м.ч. Інтенсивність мультиплету ароматичних протонів порівняно зі сполукою **3** збільшується до 10 одиниць (рис. 1). Реєструються також всі інші сигнали у відповідних областях (табл. 1).

У ПМР-спектрі сполуки **5** порівняно зі сполукою **4** зникають сигнали протонів NH-груп тіосемікарбазидного фрагмента, натомість з'являється інтенсивний синглет при 13,89 м.ч., що відповідає резонансному сигналу протона SH-групи (рис. 2). Реєструються також всі сигнали у відповідних областях (табл. 1).

Схема 1



Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Емпірична формула	T _{плт} , °C	Вирахувано, %	Знайдено, %	Вихід, %	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
2	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₄	165-7	C, 60,66; H, 5,66; N, 15,72	C, 60,96; H, 5,96; N, 16,02	76	11,19 (1H, c, N ¹ H); 7,52-7,08 (5H, м, C ₆ H ₅); 5,12 (2H, c, N ⁷ -CH ₂); 5,07 (2H, c, N ³ -CH ₂); 4,06 (2H, т, O-CH ₂ ; J = 6,59 Гц); 2,34 (3H, c, C ⁸ -CH ₃); 1,57 (2H, м, O-C-CH ₂ ; J = 7,14 Гц); 0,89 (3H, т, CH ₃ ; J = 7,506 Гц)
3	C ₁₅ H ₁₆ N ₆ O ₃	>300	C, 54,87; H, 4,91; N, 25,60	C, 55,17; H, 4,61; N, 25,30	84	11,12 (1H, c, N ¹ H); 9,36 (1H, c, NH); 7,46-7,12 (5H, м, C ₆ H ₅); 5,12 (2H, c, N ⁷ -CH ₂); 4,98 (2H, c, N ³ -CH ₂); 4,52 (2H, c, NH ₂ -N); 2,35 (3H, c, C ⁸ -CH ₃)
4	C ₂₂ H ₂₁ N ₇ O ₃ S	218-9	C, 57,01; H, 4,57; N, 21,15; S, 6,92	C, 56,71; H, 4,87; N, 20,85; S, 7,22	88	11,24 (1H, c, N ¹ H); 10,49 (1H, c, CONH); 9,73 (1H, c, CSNH); 9,36 (1H, c, NH); 7,62-7,41 (3H, д, CH _{аром} ; J = 7,69 Гц); 7,39-7,22 (6H, м, CH _{аром}); 7,21-7,05 (1H, т, CH _{аром} ; J = 7,50 Гц); 5,16 (2H, c, N ⁷ -CH ₂); 5,02 (2H, c, N ³ -CH ₂); 2,41 (3H, c, C ⁸ -CH ₃)
5	C ₂₂ H ₁₉ N ₇ O ₂ S	>300	C, 59,31; H, 4,30; N, 22,01; S, 7,20	C, 59,01; H, 4,60; N, 21,71; S, 6,90	96	13,89 (1H, c, SH); 11,11 (1H, c, N ¹ H); 7,57-7,33 (5H, м, CH _{аром}); 7,31-7,09 (5H, м, CH _{аром}); 5,36 (2H, c, N ⁷ -CH ₂); 5,02 (2H, c, N ³ -CH ₂); 2,31 (3H, c, C ⁸ -CH ₃)
6a	C ₃₀ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	231-2	C, 63,93; H, 4,47; N, 17,40; S, 5,69	C, 64,23; H, 4,17; N, 17,10; S, 5,99	81	11,14 (1H, c, N ¹ H); 8,02-7,88 (2H, д, CH _{аром} ; J = 7,17 Гц); 7,73-7,58 (1H, т, CH _{аром} ; J = 7,17 Гц); 7,58-7,37 (7H, м, CH _{аром}); 7,37-7,09 (5H, м, CH _{аром}); 5,52 (2H, c, N ⁷ -CH ₂); 5,02 (2H, c, N ³ -CH ₂); 4,81 (2H, c, S-CH ₂); 2,33 (3H, c, C ⁸ -CH ₃)
6b	C ₂₇ H ₂₇ N ₇ O ₄ S	170-1	C, 59,44; H, 4,99; N, 17,97; S, 5,88	C, 59,14; H, 5,29; N, 18,27; S, 5,58	80,5	11,02 (1H, c, N ¹ H); 7,67-7,38 (5H, м, CH _{аром}); 7,36-7,01 (5H, м, CH _{аром}); 5,51 (2H, c, N ⁷ -CH ₂); 5,02 (2H, c, N ³ -CH ₂); 4,02 (2H, c, S-CH ₂); 3,98 (2H, т, O-CH ₂ ; J = 6,41 Гц); 2,37 (3H, c, C ⁸ -CH ₃); 1,52 (2H, м, O-C-CH ₂ ; J = 7,147 Гц); 0,80 (3H, т, CH ₃ ; J = 7,506 Гц)
6c	C ₂₄ H ₂₁ N ₇ O ₄ S	241-2	C, 57,25; H, 4,20; N, 19,47; S, 6,37	C, 57,55; H, 4,50; N, 19,17; S, 6,67	87	13,21 (1H, c, OH); 11,15 (1H, c, N ¹ H); 7,54-7,35 (5H, м, CH _{аром}); 7,34-7,30 (1H, т, CH _{аром} ; J = 2,01 Гц); 7,30-7,26 (3H, д, CH _{аром} ; 2,38 Гц); 7,26-7,19 (1H, т, CH _{аром} ; 2,93 Гц); 5,29 (2H, c, N ⁷ -CH ₂); 5,02 (2H, c, N ³ -CH ₂); 4,32 (2H, c, S-CH ₂); 2,33 (3H, c, C ⁸ -CH ₃)
7a	C ₂₆ H ₂₈ N ₈ O ₅ S	208-9	C, 55,31; H, 5,00; N, 19,85; S, 5,68	C, 55,01; H, 5,30; N, 19,65; S, 5,18	79	—
7b	C ₂₆ H ₃₀ N ₈ O ₅ S	216-7	C, 56,94; H, 5,12; N, 18,97; S, 5,43	C, 56,64; H, 5,32; N, 18,77; S, 5,53	77	—

З метою остаточного доказу будови синтезованих сполук досліджено поведінку 2-(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)-N-[(фенілкарбамо-тіол)аміно]ацетоміду (4) та 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-

іл)метил]ксантину (5) під дією електронного удару.

У мас-спектрі сполуки 4 не реєструється пік молекулярного іона, який відповідав би бруто-формулі C₂₂H₁₉N₇O₂S, проте фіксуються іони з m/z 370 [M - C₆H₇N]⁺ та m/z 93 [M

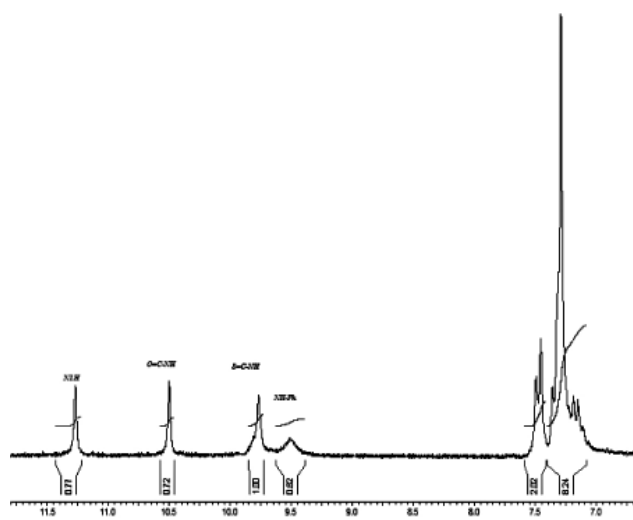


Рис. 1. Фрагмент ПМР-спектра сполуки 4.

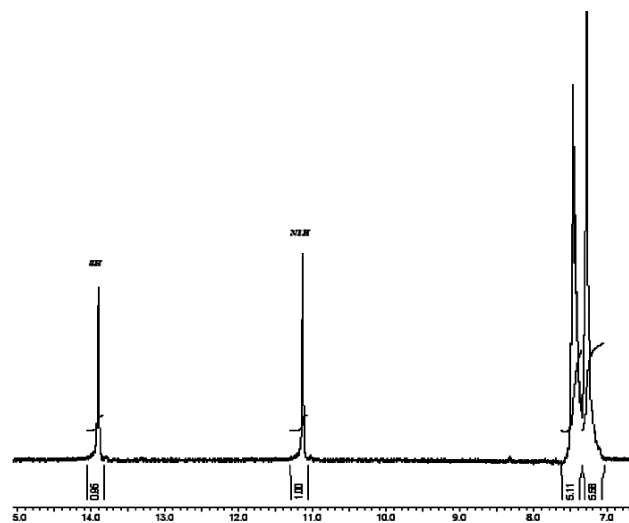
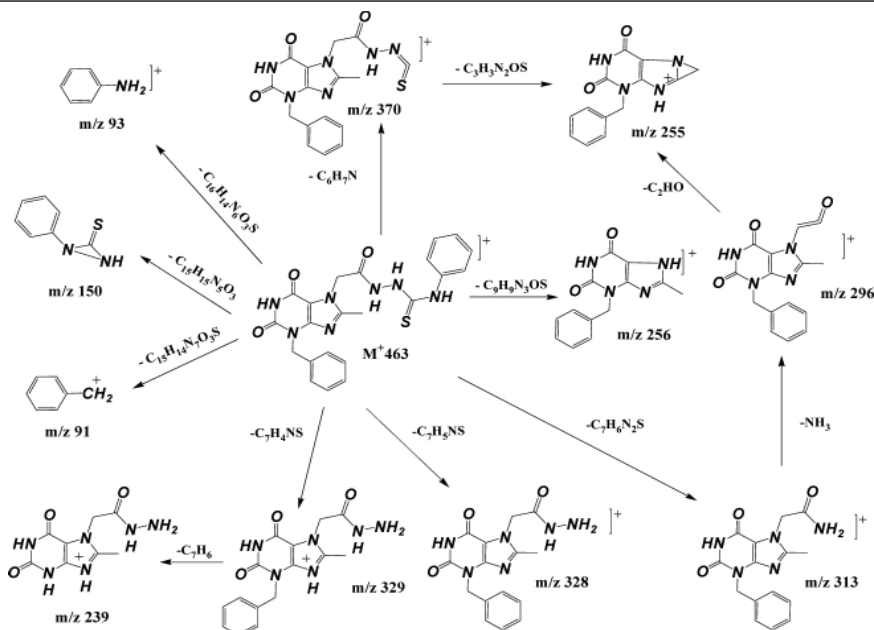


Рис. 2. Фрагмент ПМР-спектра сполуки 5.

Схема 2



$-C_{16}H_{14}N_6O_3S]^+$. Це свідчить про нейстійкість молекули 2-(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)-N-[(фенілкарбаміоїл)аміно]ацетоміду, що під дією електронного удару одразу ж розщеплюється (схема 2).

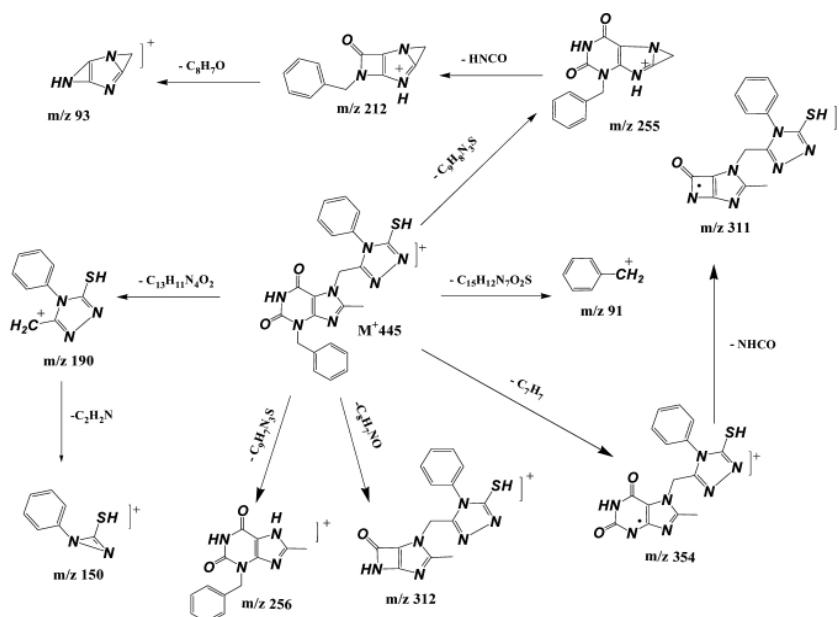
Наявність замісника в положенні «7» 3-бензилксантину 4 підтверджується реєстрацією іонів з m/z 329 $[M - C_7H_4NS]^+$, m/z 313 $[M - C_7H_6N_2S]^+$, m/z 296 $[M - C_9H_9N_3S]^+$, m/z 239 $[M - C_{14}H_{10}NS]^+$, m/z 256 $[M - C_9H_9N_3OS]^+$ та m/z 255 $[M - C_9H_{10}N_3OS]^+$. Утворення іонів з m/z 239 $[M - C_{14}H_{10}NS]^+$ та m/z 91 $[M - C_{15}H_{14}N_7O_3S]^+$ дозволяє зробити висновок про наявність бензильного замісника в положенні 3. Про наявність тіосемікарбазидного залишку свідчать іони з m/z 150 $[M - C_{15}H_{15}N_5O_3]^+$ та m/z 93 $[M - C_{16}H_{14}N_6O_3S]^+$.

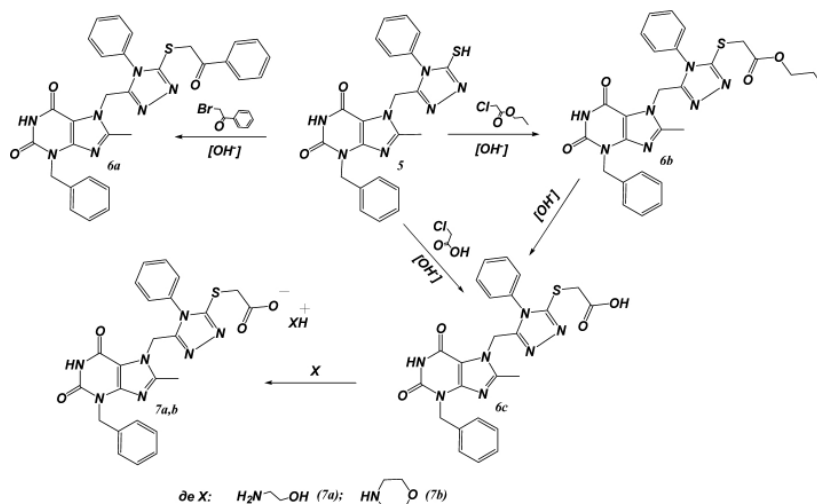
У мас-спектрі сполуки 5 реєструється пік молекулярного іона M^+ - m/z 445, що відповідає бруто-формулі $C_{22}H_{19}N_7O_2S$ (схема 3).

Наявність замісника в 7-му положенні 3-бензилксантину 5 підтверджується реєстрацією осколкових іонів з m/z 256 $[M - C_9H_7N_3S]^+$ та m/z 255 $[M - C_9H_8N_3S]^+$. Розпад гіпоксантинової частини молекули характеризується іонами з m/z 312 $[M - C_8H_7NO]^+$, m/z 311 $[M - C_8H_8NO]^+$, m/z 212 $[M - C_{10}H_9N_4OS]^+$ та m/z 93 $[M - C_{18}H_{16}N_4O_2S]^+$. Утворення іонів з m/z 354 $[M - C_7H_7]^+$ та m/z 91 $[M - C_{15}H_{12}N_7O_2S]^+$ дозволяє зробити висновок про наявність замісника в положенні 3. Наявність 1,2,4-тріазолового циклу підтверджується реєстрацією іонів з m/z 190 $[M - C_{13}H_{11}N_4O_2]^+$ та m/z 150 $[M - C_{13}H_{11}N_4O_2]^+$.

Наявність у структурі сполуки 5 SH-групи в положенні «3» тріазольного залишку дало можливість отримати не описані в спеціалізованій літературі карбонільвмісні S-заміщені ба-с (схема 4).

Схема 3





На схемі 4 також показано, що кислоти **6c** отримано як алкілюванням 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину (**5a**), так і гідролізом пропілового естеру 2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатної кислоти (**6b**).

Слід зазначити, що сумарний вихід двостадійного синтезу 2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатної кислоти (**6c**) становив 70%. Це перевищує вихід прямої взаємодії з хлороацетатною кислотою (вихід 62%), що, на нашу думку, можна пояснити появою конкурентного нуклеофілу – іонізованної карбоксильної групи.

У ПМР-спектрах сполук **6a-c** зафіксовано зникнення сигналу SH-групи триазольного залишку, натомість фіксуються протони метилонового фрагмента молекул. Також наявні всі інші резонансні сигнали (табл. 1).

З джерел спеціалізованої літератури відомо про ви-

соку біологічну активність солей 5-R-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатних кислот [8–10].

Тому отримано водорозчинні солі **7a,b** нагріванням сполуки **6c** у водному середовищі з моноетаноламіном і морфоліном відповідно.

Предикція імовірних видів біологічної активності для синтезованих речовин за допомогою програми PASS C&T [11] показала, що превалюючими для них є протизапальна, антимікробна та кардіопротективна дії ($\text{Pa} \geq 0,65$).

Висновки

Розроблено препаративні методи синтезу 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]ксантину та його карбонільвмісних S-заміщених.

Синтезовані водорозчинні солі 2-({5-[(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)метил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл}тіо)ацетатної кислоти.

Будову отриманих сполук беззаперечно доведено даними елементного аналізу, ПМР- та мас-спектрів.

Список літератури

1. Синтез та деякі перетворення 8-гідразино-7-β-гідрокси-γ-арилоросипропілксантинів. / О.С. Шкода, М.І. Романенко, К.В. Александрова [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. XXII, №2. – С. 142–147.
2. Глушков Р.Г. Опыт создания новых лекарственных средств с использованием традиционных технологий / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков // Хим. фарм. журнал. – Москва. – 2011. – №9. – С. 3–7.
3. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2011. – Випуск XXIV, №2. – С. 104–108.
4. Маковик Ю.В. Синтез, перетворення, протимікробна та протигрибкова активність у ряді 5-(піридин-3-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Маковик Ю.В., Книш Є.Г., Панасенко О.І. // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, №2. – С. 95–98.
5. Noninvasive limb remote ischemic preconditioning contributes neuroprotective effects via activation of adenosine A1 receptor and redox status after transient focal cerebral ischemia in rats / Hu S, Dong H, Zhang H [etc.] // Brain Res. – 2012. – № 1459. – P. 81–90.
6. Синтез и антиоксидантная активность новых производных 1,2,4-триазолов / Аветисян А.А., Баджиян С.А., Малакян М.Г. [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – №10. – С. 33–59.
7. Левіч С.В. Синтез та фізико-хімічні властивості 7-заміщених 3-бензил-8-метилксантину / Левіч С.В., Шкода О.С., Александрова К.В. // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, №5 (додаток). – С. 175–178.
8. Пат. 87184 Україна, С07D 249/12, С07D 401/02 А61К 31/4196. Похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатної кислоти, що виявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активність / Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко О.І., Каплаушенко А.Г., Маковик Ю.В., Куліш С.М., Гоцуля А.С., Іздеський В.Й., Киричко Б.П., Мисик О.Г. – Заявл. 02.08.2007; Опубл. 25.06.2009, Бюл. №12.
9. Пат. 50811 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196. Похідні 1,2,4-тріазолу, що мають антирадикальну, антиоксидантну дію та антигіпоксичну активність на моделі гіпоксії замкненого простору / Книш Є.Г., Панасенко О.І., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г. – Заявл. 21.12.09; опубл. 25.06.10, Бюл. № 12.
10. Тиотриазолін / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] – Львов: Наутилус, 2005. – 156 с.
11. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>

Відомості про авторів:

Левіч С. В., аспірант каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Александрова К. В., д. хім. н., професор, зав. каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Шкода О. С., к. фарм. н., ст. викладач каф. біохімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 19.11.2012 р.