



Т.І. Чабан, В.В. Огурцов, І.Г. Чабан, О.В. Кленіна, І.О. Нектегаєв

Синтез і вивчення гепатопротекторної активності деяких тіазоло[4,5-*b*]піридинів

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова:

5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он, 3-*N*-заміщені тіазоло[4,5-*b*]піридини, реакція азосполучення, гепатопротекторна активність.

Ключевые слова:

5,7-диметил-3*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-он, 3-*N*-замещенные тиазоло[4,5-*b*]пиридины, реакция азосочетания, гепатопротекторная активность.

Key words:

5,7-dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-on, 3-*N*-substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridines, azo-combination reaction, hepatoprotective activity.

Взаємодією 4-імінотіазолідону з ацетилацетоном отримано 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он, який вивчали в реакціях ціаноетилювання за положенням 3 та азосполучення за положенням 6, а його 6-фенілазопохідне – у реакції *N*-алкілювання, що дозволило отримати серію похідних зазначеної гетероциклічної системи для фармакологічного скринінгу. Вперше ідентифіковано гепатопротекторний ефект отриманих речовин, що дає можливість встановлення деяких закономірностей «структура – активність» серед похідних тіазоло[4,5-*b*]піридину.

Взаимодействием 4-иминотиазолидона-2 с ацетилацетоном получен 5,7-диметил-3*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-он, который изучали в реакциях цианэтилирования по положению 3 и азосочетания по положению 6, а его 6-фенилазопроизводное – в реакции *N*-алкилирования, что позволило получить серию производных указанной гетероциклической системы для фармакологического скрининга. Впервые идентифицирован гепатопротекторный эффект полученных веществ, что дает возможность установить некоторые закономерности зависимости «структура – активность» среди производных тиазоло[4,5-*b*]пиридина.

5,7-Dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one was obtained by 4-iminothiazolidone-2 treatment with acetylacetone. Its position 3 cyanoethylation and position 6 azo-combination reactions were proceeded. The 6-phenylazoderivative was then involved into *N*-alkylation reaction which yielded a series of the above-mentioned heterocyclic system derivatives for further pharmacological screening. The novel compounds were evaluated for hepatoprotective effect allowed to arise some regularities of the structure-activity relationship for thiazolo[4,5-*b*]pyridine derivatives.

Підвищений інтерес до похідних тіазолідину як потенційних біологічно активних речовин привертає дедалі більше уваги дослідників протягом останніх років [1–3]. Однією з маловивчених і важкодоступних груп зазначеного класу сполук є тіазоло[4,5-*b*]піридини. Слід зазначити, що тіазоло[4,5-*b*]піридинова система має ізостеричну будову з відомими основами типу пурину, що є теоретичним підґрунтям пошуку біологічно активних речовин серед зазначеного класу сполук. Зокрема, серед цього типу сполук виявлено речовини, що характеризуються антиексудативною [4,5] та фунгіцидною [6] активністю, є агоністами *H3*-гістамінових рецепторів [7], антагоністами метаботропних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [8], речовинами з високою інгібуючою активністю щодо рецепторів епідермального фактора росту [9] та ряду інших ферментів [10,11].

Серед небагатьох відомих на сьогодні синтетичних підходів до побудови тіазоло[4,5-*b*]піридинової системи заслуговує уваги спосіб, що ґрунтується на використанні як вихідної речовини 4-імінотіазолідону-2 [12], здатної за рахунок *N*,*C*-бінуклеофільних властивостей [3+3]-циклоконденсуватись з діелектрофільними реагентами, зокрема, 1,3-дикарбонільними сполуками з утворенням зазначеної гетероциклічної системи [13,14].

Мета роботи

Структурна модифікація 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (1) за положеннями 3 і 6, для фармакологічного скринінгу на гепатопротекторну активність.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальна хімічна частина

Спектри ¹H ЯМР синтезованих сполук знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник ДМСО-*D*₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфору відповідають розрахованим (±0,3%).

5,7-диметил-3*H*-тіазоло-[4,5-*b*]-піридин-2-он (1). Розчиняють 2,5 г (109 ммоль) натрію в 125 мл абсолютного метанолу і до отриманого розчину за 20°C додають 6,8 г (50 ммоль) 4-імінотіазолідону-2 і 8 мл ацетилацетону. Суміш залишають на 5 діб, перемішуючи на магнітній мішалці. Потім підкислюють оцтовою кислотою до рН~5, розбавляють п'ятикратно водою, осад фільтрують, промивають водою і висушують. Після перекристалізації з етанолу – білий кристалічний порошок, добре розчинний в ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот, погано в інших органічних розчинниках. Вихід – 74%, Т.топл. – 277°C. Знайдено, %: С 53,02; Н 4,49; N 15,44. С₈H₈N₂OS. Обчислено, %: С 53,31; Н 4,47; N 15,54. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,27 (с, 3H, CH₃), 2,40 (с, 3H, CH₃), 6,91 (с, 1H, Py), 12,44 (с, 1H, NH).

3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил (2). До 0,01 моль 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону додають суміш 50 мл піридину і 10 мл води, що містить 3 мл акрилонітрилу. Реакційну суміш нагрівають 5 год в колбі зі зворотним холодильником. Кристалічний осад, отриманий осадженням за

допомогою суміші петролейний ефір-вода (3:1). Після перекристалізації з етанолу – білий порошок розчинний в етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, оцтовій кислоті. Вихід – 67%, Т.топл. – 99–100°C. Знайдено, %: С 56,02; Н 4,89; N 18,24. $C_{11}H_{11}N_3OS$. Обчислено, %: С 56,63; Н 4,75; N 18,01. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,33 (с, 3Н, CH_3), 2,48 (с, 3Н, CH_3), 3,06 (т, 2Н, CH_2), 4,23 (т, 2Н, CH_2), 7,04 (с, 1Н, Ру.).

3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонова кислота (3). У круглодонну колбу вносять 0,01 моль 3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрилу, 30 мл оцтової кислоти і 15 мл хлоридної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 год, осаджують водою. Відфільтрований через 24 години твердий осад обробляють толуолом. Після перекристалізації з етанолу – білий порошок розчинний у етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, оцтовій кислоті. Вихід – 60%, Т.топл. – 103–104°C (етанол). Знайдено, %: С 52,02; Н 4,69; N 11,35. $C_{11}H_{12}N_2O_3S$. Обчислено, %: С 52,37; Н 4,79; N 11,10. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2,31 (с, 3Н, CH_3), 2,47 (с, 3Н, CH_3), 2,69 (т, 2Н, CH_2), 4,17 (т, 2Н, CH_2), 7,01 (с, 1Н, Ру.), 12,47 (с, 1Н, COOH).

5,7-Диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (4). Отримують аналогічно до умов одержання сполуки 1, виходячи з 4-імінотіазолідону-2 та α -фенілазоацетилацетону. Вихід – 86%. Т.топл. – 258–259°C (толуол). Знайдено, %: N 19,77; S 11,41. $C_{14}H_{12}N_4OS$. Обчислено, %: N 19,70; S 11,28. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,42 (с, 3Н, CH_3), 2,61 (с, 3Н, CH_3), 7,61 (д, 3Н, Ph), 7,87 (д, 2Н, Ph), 12,77 (с, 1Н, NH).

Калійна сіль 5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (5). 0,03 моль сполуки 4 вносять у розчин, приготований з 50 мл води і 0,03 моль калію гідроксиду. Суміш нагрівають до повного розчинення. Отриманий розчин упарюють досуха. Залишок висушують за 100°C. Вихід кількісний. Після перекристалізації з води – цегляно-червоний кристалічний порошок, розчинний у воді та спиртах; малорозчинний в органічних розчинниках. Вихід – 97%. Т.топл. > 300. Знайдено, %: N 17,5; S 10,03. $C_{14}H_{11}N_4OSK$. Обчислено, %: N 17,38; S 9,94. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,48 (с, 3Н, CH_3), 2,64 (с, 3Н, CH_3), 7,43 (т, 1Н, Ph), 7,53 (т, 2Н, Ph), 7,75 (д, 2Н, Ph).

Загальна методика синтезу 3-*N*-заміщених 5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону. До розчину, отриманого при нагріванні 0,009 моль сполуки 5 у 12 мл ДМФА, додають 0,009 моль відповідного алкілюючого агента. Суміш кип'ятять протягом 20 хвилин, спостерігаючи випадання білого осаду. Потім гарячу суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають гарячим ДМФА. До фільтрату, охолодженого до температури близько 50°C, додають при помішуванні 100 мл води і охолоджують до 12–15°C. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім за 60°C. Перекристалізують з суміші оцтова кислота-вода (1:1) сполуки 6, 7, 8, та ДМФА-етанол (1:1) сполуки 9, 10. Отримані речовини

– оранжеві та червоні кристалічні порошки, розчинні в етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, оцтовій кислоті, нерозчинні у воді.

5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл етиловий естер (6). Вихід – 66%. Т.топл. – 103–104°C. Знайдено, %: N 14,85; S 8,52. $C_{18}H_{18}N_4O_3S$. Обчислено, %: N 15,12; S 8,66. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 1,23 (т, 3Н, J=7,00 Гц, J=6,72 Гц, OCH_2CH_3), 2,48 (с, 3Н, CH_3), 2,64 (с, 3Н, CH_3), 4,19–4,23 (м, 2Н, OCH_2CH_3), 4,82 (с, 2Н, N- CH_2), 7,61–7,62 (м, 3Н, Ph), 7,89–7,90 (м, 2Н, Ph).

3-Аліл-5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (7). Вихід – 61%. Т.топл. 130–131°C. Знайдено, %: N 17,09; S 9,75. $C_{17}H_{16}N_4OS$. Обчислено, %: N 17,27; S 9,88. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,48 (с, 3Н, CH_3), 2,65 (с, 3Н, CH_3), 4,64 (д, 2Н, J=4,8 Гц, $CH_2-CH=CH_2$), 5,19 (т, 2Н, J=4,0 Гц, J=6,0 Гц, $CH_2-CH=CH_2$), 5,98–6,01 (м, 1Н, $CH_2-CH=CH_2$), 7,62–7,88 (м, 5Н, Ph).

3-Ізопропіл-5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (8). Вихід – 82%. Т.топл. – 104–105°C. Знайдено, %: N 17,30; S 10,15. $C_{17}H_{18}N_4OS$. Обчислено, %: N 17,16; S 9,82. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 1,53 (с, 3Н, J=6,85 Гц $CH_3-CH-CH_3$), 1,55 (с, 3Н, J=6,85 Гц $-CH^3-CH-CH_3$), 2,45 (с, 3Н, CH_3), 2,68 (с, 3Н, CH_3), 5,05 (с, 1Н, $CH_3-CH-CH_3$), 7,62 (с, 3Н, Ph), 7,89 (с, 2Н, Ph).

2-(5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-фенілацетамід (9). Вихід – 76%. Т.топл. – 224–225°C. Знайдено, %: N 16,22; S 7,42. $C_{22}H_{19}N_5O_2S$. Обчислено, %: N 16,77; S 7,68. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,51 (с, 3Н, CH_3), 2,68 (с, 3Н, CH_3), 4,70 (с, 2Н, N- CH_2), 7,28–7,34 (м, 4Н, Ar), 7,61–7,64 (м, 4Н, Ph), 11,05 (с, 1Н, NH).

2-(5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-4-толуол-ацетамід (10). Вихід – 74%. Т.топл. – 250°C. Знайдено, %: N 16,42; S 7,28. $C_{23}H_{21}N_5O_2S$. Обчислено, %: N 16,23; S 7,43. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,26 (с, 3Н, $C_6H_5-CH_3$), 2,37 (с, 3Н, CH_3), 2,64 (с, 3Н, CH_3), 4,86 (с, 2Н, N- CH_2), 7,13 (д, 2Н, J=7,63 Гц, Ar), 7,46 (д, 2Н, J=7,75 Гц, Ar), 7,62 (д, 3Н, J=7,20 Гц, Ph), 7,9 (д, 2Н, J=6,18 Гц, Ph), 10,38 (с, 1Н, NH).

Експериментальна біологічна частина

Токсикометричні дослідження синтезованих сполук вивчали за відомою методикою [16]. Речовини вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500 мг/кг ваги тварини, при одnorазовому парентеральному введенні суспензії речовин білим мишам обох статей масою 18–22 г. За тваринами спостерігали протягом 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким введено воду очищену.

Гепатопротекторну дію [16] синтезованих речовин вивчали на 18 статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 180–220 г (на кожну речовину), яких утримували у віварії за стандартних умов розміщення, харчування та санітарно-гігієнічних норм. Тварини розподілені на 3 групи (по 6 щурів у кожній). Перша група тварин – контрольна. Другій групі тварин з метою моделювання хронічного токсичного ушкодження печінки вводили

інгастрально тетрахлоретан у вигляді 20% олійного розчину в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла двічі на тиждень протягом 30 днів. Третій групі тварин вводили інгастрально тетрахлорметан у вигляді 20% олійного розчину в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла двічі щодня інгастрально в дозі 150 мг/кг маси тіла протягом 30 днів. Біологічний матеріал (кров і печінку) забирали на 3 добу після останнього введення шляхом декапітації на фоні ефірного наркозу. З метою оцінки функціонального стану печінки визначили вміст аспартатаміно-трансферази (АСТ), аланін аміотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтрансептидази (ГГТП), альбумінів, білірубину та холестерину у сироватці крові тварин за допомогою біохімічного аналізатора BTS-370 (Іспанія).

Результати та їх обговорення

Для реалізації синтетичної частини роботи вихідною речовиною обрано 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (**1**). Синтез сполуки **1** здійснено за запропонованим раніше методом [14], що базується на взаємодії 4-імінотіазолідону-2 з ацетилацетоном в середовищі безводного метанолу за наявності метилату натрію. Зазначена сполука є цікавим вихідним реагентом, оскільки має активні 3 і 6 положення, а виходи базового гетероциклу становлять понад 80% (схема 1).

Наявність NH-центру з рухливим атомом гідрогену в положенні 3 сполуки **1** стало обґрунтуванням для синтезу 3-заміщених похідних за реакцією ціаноетилю-

вання. Дослідження показали, що оптимальні умови для введення β -ціаноетильного угруповання в положення 3 базового гетероциклу забезпечуються взаємодією еквімолярних кількостей сполуки **1** з акрилонітрилом в середовищі піридину і води у співвідношенні 5:1. Отриманий зазначеною реакцією 3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил (**2**) піддали гідролізу, що призвело до отримання 3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (**3**) (схема 2).

Наступний етап нашої роботи полягав у структурній модифікації сполуки **1** за положенням 6. Зокрема, досліджували реакцію азосполучення зазначеного гетероциклу з хлоридом фенілдіазонію. Встановлено, що за звичайних умов зазначена реакція не відбувається, що підтверджує низьку нуклеофілну активність вихідної сполуки у положенні 6. Разом з тим, цільовий 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (**4**), синтезовано взаємодією α -фенілазоацетилацетону [15] і 4-імінотіазолідону-2 (схема 3).

Вивчено деякі властивості сполуки **4**. Встановлено, що протон у третьому положенні зазначеної сполуки зберігає кислотні властивості, й при взаємодії з гідроксидом калію утворюється відповідна сіль (**5**). Отримана сіль виявляє нуклеофілні властивості й у м'яких умовах реагує з електрофільними реагентами з утворенням продуктів N-алкілювання (**6-10**) (схема 4).

Схема 1

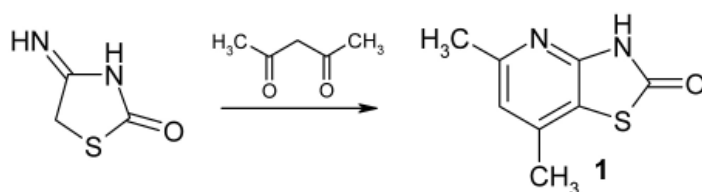


Схема 2

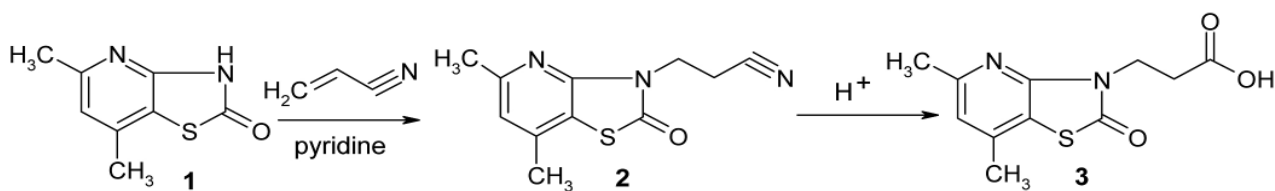
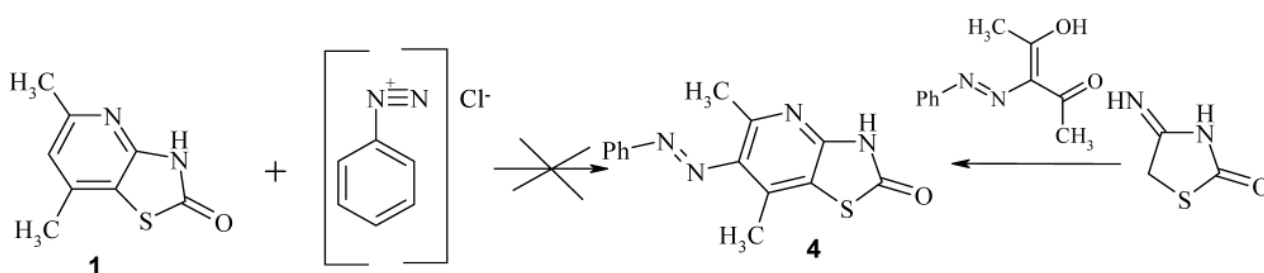
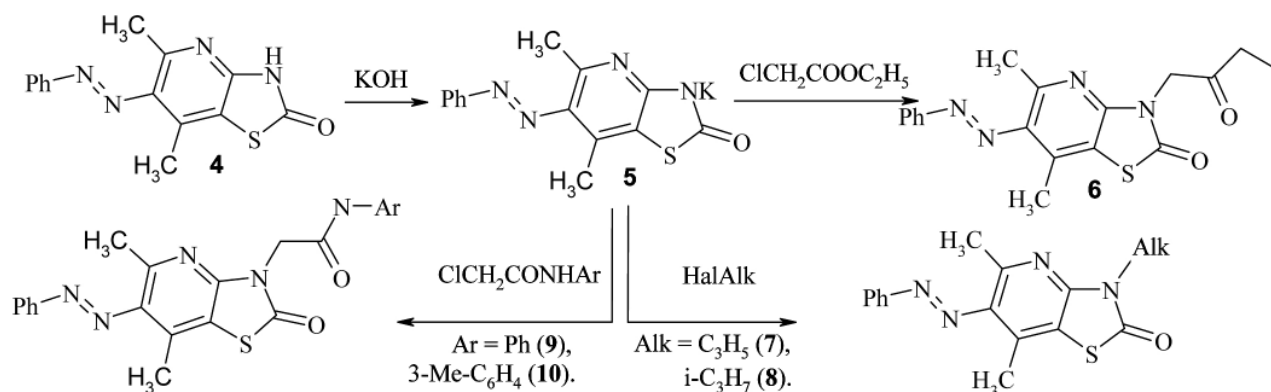


Схема 3





Для синтезованих сполук вивчено спектри ПМР, що підтверджують їх структуру. Так, сигнали протонів метильних груп піридинового циклу спостерігають при 2,27–2,51 м.ч. і 2,40–2,68 м.ч відповідно, сигнал СН-групи у сполуки **1** представлений синглетом при 6,91 м.ч., а NH у положенні 3 у сполуках **1** і **4** – у відносно широких межах – від 10,38–12,77 м.д. Для продукту ціаноетилювання **2** характерна картина сигналів метиленових груп, представлена 2 триплетами при 3,06 м.ч. та 4,23 м.ч. відповідно, продукт гідролізу сполуки **2** характеризується наявністю COOH-групи при 12,47 м.ч. Фенільний радикал у положенні 6 сполуки **4** утворює мультиплетний субкомплекс в ділянці 7,13–8,23 м.ч., а калійна сіль **5** і продукти *N*-алкілювання **6**, **7**, **8**, **9**, **10** характеризуються відсутністю NH-групи у положенні 3, що підтверджує проходження реакції алкілювання. Фізико-хімічні та спектральні характеристики отриманих похідних наведено в експериментальній хімічній частині.

У результаті токсикометричних досліджень встановлено, що значення LD₅₀ дозволяє віднести синтезовані сполуки до V класу безпеки, тобто за ступенем токсичності й небезпеки вони відповідають вимогам до лікарських засобів (табл. 1) [16].

Таблиця 1

Гостра токсичність синтезованих сполук

№ сполук	Доза, мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг
1	100	240
2	100	230
3	100	250
4	100	350
5	100	530
6	100	750
7	100	240
8	100	250
9	100	450
10	100	665

Список літератури

1. Lesyk R.B. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S. // *Curent Org. Chem.* – 2004. – № 8. – P. 1547-1577.
2. Barrett G.C. The chemistry of 1,3-thiazolinone-hydroxy-1,3-thiazole systems / Barrett G.C. // *Tetrahedron.* – 1980. – Vol. 36. – P. 2023–2058.
3. Brown F.C. 4-Thiazolidones / Brown F.C. // *Chem. Rev.* – 1961. – Vol. 61. № 3. – P. 463–521.
4. Чабан Т.І. Синтез похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та вивчення їх антиексудативної активності / Чабан Т.І., Огурцов В.В., Комариця Й.Д. та ін. // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.* – 2011. – №1–2. – С. 78–82.
5. Chaban T.I. Synthesis, transformations and anti-inflammatory

При використанні деяких синтезованих речовин при хронічному токсичному ушкодженні печінки спостерігали тенденцію до нормалізації активності АЛТ, АСТ і рівня альбумінів. Активність трансаміназ сироватки крові була нижчою, ніж у не лікованих тварин, однак перевищувала показники у контрольній групі. Рівень альбумінів сироватки крові при цьому підвищувався в порівнянні з групою не лікованих тварин, однак не досягав показників у групі контролю. Отже, синтезовані речовини при застосуванні на фоні хронічного введення тетрахлоретану частково запобігає підвищенню активності індикаторних ферментів цитолізу та порушенню білок синтетичної функції печінки. На основі первинного скринінгу на зазначений вид біологічної активності можна зробити висновок про наявність у сполук 2, 3 та 6 гепатопротекторної дії, що потребує подальшого детальнішого вивчення.

Висновки

Взаємодією 4-імінотіазолідону з ацетилацетоном отримано 5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он – перспективний молекулярний каркас для пошуку нових біологічно активних речовин.

5,7-Диметил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он вивчали у реакціях ціаноетилювання за положенням 3 та азосполучення за положенням 6, а його 6-фенілазопохідне – у реакції *N*-алкілювання, що дозволило отримати серію похідних зазначеної гетероциклічної системи для фармакологічного скринінгу.

Вперше визначено гепатопротекторний ефект отриманих речовин, що дає можливість встановлення деяких закономірностей «структура-активність» серед похідних тіазоло[4,5-*b*]піридину.

- activity study of 3H-thiazolo[4,5-b]pyridine derivatives / Chaban T.I., Ogyrtsov V.V. // Biopolymers and cell. — 2011. — Vol. 27. — P. 89.
6. Marzoog S. Synthesis of some new thiazolo [3,2-a] pyridines and related heterocyclic systems / Marzoog S., Al-Thebeiti. // Il Farmaco. — 2000. — Vol. 55. — P. 109–118.
7. Walczynski K. Non-imidazole histamine H₃ ligands. Part III. New 4-propylpiperazines as Non-imidazole histamine H₃- antagonists / Walczynski K., Zuiderveld P., Timmerman H. // European J. of Med. Chem. — 2005. — Vol. 40. — P. 15–23.
8. Kulkarni S.S. Design and synthesis of novel heterobiaryl amides as metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists / Kulkarni S.S., Newman A.H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2007. — Vol. 17. — P. 2987–2991.
9. Lin R. Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-d] pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors / R. Lin, S.G Johnson, P.J. Connolly [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2009. — Vol. 19. — P. 2333–2337.
10. Komoriya S. Synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai [et al.] // Bioorg. Med. Chem. — 2006. — Vol. 14. — P. 1309–1330.
11. Singh B. Novel and potent adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III inhibitors: thiazolo[4,5-b][1,6] naphthyridin-2-ones / B. Singh, E.R. Bacon, G.Y. Leshner [et al.] // J. Med. Chem. — 1995. — Vol. 38. — P. 2546–2550.
12. Комарица И.Д. Исследование азолитонов и их производных. I. Получение и свойства 4-иминотиазолитона-2 / Комарица И.Д. // ХГС. — 1968. — №3. — С. 436–437.
13. Комарица И.Д. Синтез, превращения и биологическая активность некоторых азолитонов и их конденсированных производных: автореф. дисс. ... д-ра фарм. наук / Комарица И.Д. — Москва, 1989. — 32 с.
14. Чабан І.Г. Синтез, превращения и исследование биологической активности некоторых тиазоло[4,5-б]пиридинов: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Чабан І.Г. — Львов, 1991. — 16 с.
15. Ried W. Azo coupling of acetylacetone / Ried W., Muhle G. // Liebigs Ann. Chem. — 1962. — Vol. 656. — P.119.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів / [За ред. О.В. Стефанова]. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.

Відомості про авторів:

Чабан Т.І., аспірант каф. загальної біонеорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Огурцов В.В., доцент, зав. каф. загальної біонеорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Чабан І.Г., доцент каф. фармацевтичної хімії ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Кленіна О.В., доцент каф. загальної біонеорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Нектегаєв І.О., наук. співробітник ЦНДІ ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Чабан Тарас Ігорович. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, каф. загальної біонеорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Тел.: (032) 275 49 87.

E-mail: chabantaras@ukr.net

Надійшла в редакцію 9.11.2011 р.