

М.І.Романенко, О.О.Пахомова, О.Б.Макоїд, А.О.Милова

СИНТЕЗ, РЕАКЦІЇ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 7- β -ГІДРОКСІЕТИЛ-3-МЕТИЛ-8-ТІОКСАНТИНУ

Розроблено методи синтезу не описаних раніше похідних 7- β -гідроксіетил-3-метил-8-тіоксантину та 8-метил-2,3-дигідро-1,3-тіазоло[2,3-*f*]ксантину.

Продовжуючи власні дослідження по вивченню хімічних та біологічних властивостей тіопохідних ксантину [1–4] та враховуючи значну зацікавленість похідними ксантину з боку іноземних авторів [5–10], ми вивчили реакції тіонування похідних 8-бромо-7- β -гідроксіетил-3-метилксантину (1–3), та дослідили деякі реакції електрофільного заміщення на основі отриманих 8-тіоксантинів (4, 5).

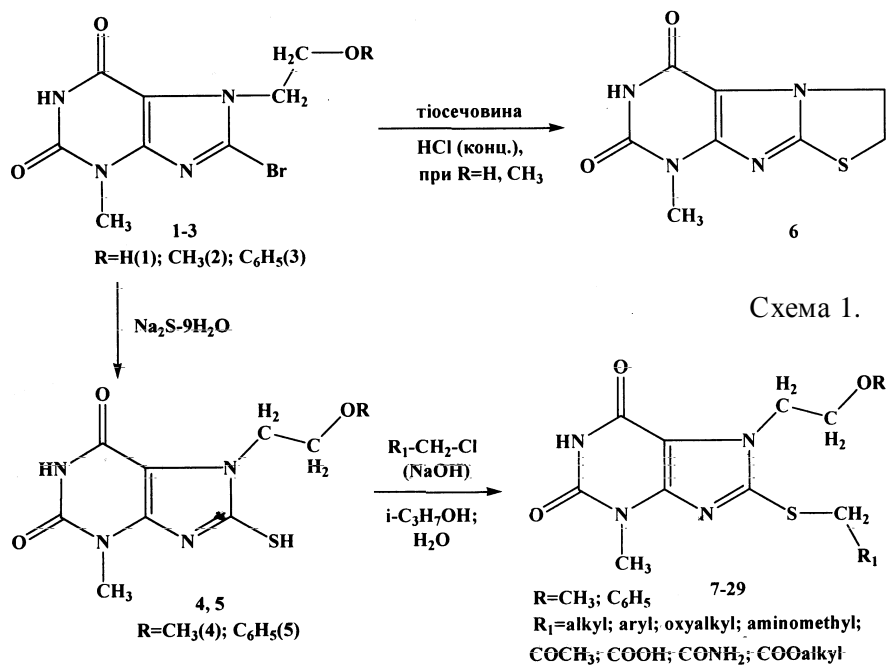
Мета даної роботи — розробка ефективних методів синтезу не описаних раніше 8-тіоксантинів — потенційних біоактивних сполук.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. В якості вихідних сполук були використані отримані нами раніше 7- β -гідроксі (1)- [11], метоксі (2)- [12], феноксіетил (3)- [13] 8-бромо-3-метилксантини, які є структурними аналогами таких лікарських препаратів як етофілін, теофібрат, гесотанол [14].

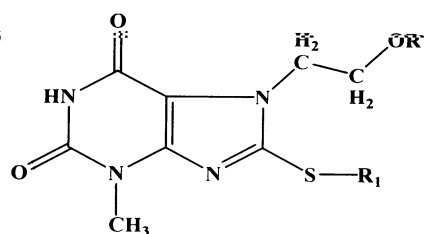
Як показано на схемі 1, реакція 8-бромо-3-метил-7- β -метоксі(2)-, феноксіетил (3) ксантинів із подвійним надлишком нонагідрату натрій сульфід у ДМФА аналогічно [15] веде до утворення відповідних 8-тіоксантинів (4, 5) з виходом 77 та 87 % відповідно. Для розробки альтернативних шляхів синтезу нами була вивчена також реакція бромоксантинів 1–3 з тіосечовиною в концентрованій хлоридній кислоті. Встановлено, що нагрівання 8-бромоксантинів 1, 2 з тіосечовиною у вказаних умовах несподівано приводить до ут-

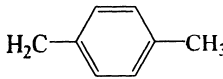
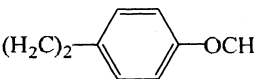
ворення єдиного продукту, а саме 8-метил-2,3-дигідро-1,3-тіазоло[2,3-*f*]ксантину (6), отриманого нами раніше [16] взаємодією 7- β -хлороетил-8-бромо-3-метилксантину із Na_2S у ДМФА. Слід зазначити, що нагрівання феноксіетилпохідного 3 у даних умовах не привело до бажаного результату внаслідок нерозчинності бромоксантину 3 в концентрованій HCl . Будова синтезованих тіоксантинів 4–6 підтверджена даними ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

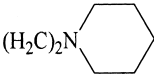
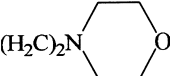
У ПМР-спектрах 8-тіоксантинів 4,5 (табл. 1) амідні та метильні протони урацилової частини молекули резонують у вигляді синглетів відповідної інтенсивності при 11.28, 11.34 (NH) та 3.22, 3.26 м.ч. (N_3CH_3). У спектрі метилпохідного 4 реєструється також синглет при 3.32 м.ч. ($3\text{H}, -\text{OCH}_3$). Ароматичні протони феноксіетил-



Таблиця 1
ПМР-спектри синтезованих сполу



Сполука	R	R ₁	δ-шкала, м.ч.							
			NH (с, 1H)	N ₇ CH ₂ (т, 2H)	CH ₂ OR (т, 2H)	OCH ₃ (с, 3H)	СН аром.	N ₃ CH ₃ (с, 3H)	SCH ₂ (СН)	Інші сигнали
4	CH ₃	H	11.28	4.37	3.62	3.32	—	3.22	—	13.6 (пош.с, 1H)–SH
5	C ₆ H ₅	H	11.34	4.52	4.28	—	7.27 (т, 2H); 6.7 (м, 3H)	3.26	—	13.62 (пош.с, 1H)–SH
7	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	11.12	4.18	3.55	3.32	7.42–7.16 (м, 5H)	3.28	4.44 (с, 2H)	—
8	CH ₃	CH ₂ -нафтил-1	11.12	4.09	3.43	3.41	8.23–7.33 (м, 7H)	3.29	4.93 (с, 2P)	—
9	CH ₃	CH ₂ C(O)CH ₃	11.08	4.29	3.64	3.29	—	3.21	4.24 (с, 2H)	2.23 (с, 3H) –C(O)CH ₃
10	CH ₃	CH ₂ COOH	11.09	4.32	3.66	3.34	—	3.23	4.05 (с, 2H)	12.9 (пош.с, 1H)–OH
11	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	11.12	4.51	4.29	—	7.25 (т, 2H); 6.91 (т, 1H); 6.87 (д, 2H)	3.28	3.24 (кв, 2H)	1.35 (т, 3H) –CH ₃
12	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	11.09	4.51	4.29	—	7.25 (т, 2H); 6.91 (т, 1H); 6.87 (д, 2H)	3.35	3.24 (т, 2H)	1.7 (м, 1H) –CH; 1.59 (м, 2H)–CH ₂ ; 0.92 (д, 6H)–C(CH ₃) ₂
13	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	11.12	4.43	4.21	—	7.4–6.78 (м, 10H)	3.39	4.49 (с, 2H)	—
14	C ₆ H ₅		11.11	4.43 (4H) +5CH ₂	4.21	—	7.28–6.78 (м, 9H)	3.39	—	2.27 (с, 3H)– ArCH ₃
15	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ Ph	11.09	4.52	4.30	—	7.23 (м, 7H); 6.91 (т, 1H); 6.85 (д, 2H)	3.32	3.23 (т, 2H)	2.72 (т, 2H) –CH ₂ Ar; 2.02 (м, 2H)–CCH ₂ C
16	C ₆ H ₅		11.09	4.47	4.27	3.72	7.25–6.8 (м, 9H)	3.37	3.45 (т, 2H)	2.94 (т, 2H) –CH ₂ Ar
17	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	11.09	4.53	4.29	—	7.25 (т, 2H); 6.91 (т, 1H); 6.87 (д, 2H)	3.26 (т, 5H) +SCH ₂	—	4.57 (т, 1H)–OH; 3.51 (кв, 2H) –CH ₂ ; 1.83 (кв, 2H)–C–CH ₂ –C
18	C ₆ H ₅	CH ₂ CH(OH)CH ₃	11.1	4.53	4.30	—	7.25 (т, 2H); 6.91 (т, 1H); 6.87 (д, 2H)	3.34	5.0 (д, 1H)	3.91 (м, 1H) –OH; 3.25 (м, 1H)–OCH; 1.17 (д, 2H)–CCH ₃

Сполука	R	R ₁	δ-шкала, м.ч.							
			NH (с, 1H)	N ₇ CH ₂ (т, 2H)	CH ₂ OR (т, 2H)	OCH ₃ (с, 3H)	СН аром.	N ₃ CH ₃ (с, 3H)	SCH ₂ (СН)	Інші сигнали
19	C ₆ H ₅		11.1	4.53	4.29	—	7.26 (т, 2H); 6.92 (т, 1H); 6.87 (д, 2H)	3.37	3.25 (т, 2H)	2.63 (т, 2H)-NCH ₂ ; 2.4 (т, 4H)-NCH ₂ ; 1.48-1.37(м, 6H) -(CH ₂) ₃
20	C ₆ H ₅		11.11	4.53	4.29	—	7.26 (т, 2H); 6.92 (т, 1H); 6.87 (д, 2H)	3.37	3.38 (т, 2H)	3.52 (т, 4H) -O(CH ₂) ₂ ; 2.64 (т, 2H)-NCH ₂ ; 2.4 (т, 4H)-N(CH ₂) ₂
21	C ₆ H ₅	CH ₂ C(O)CH ₃	11.12	4.54	4.30	—	7.26 (т, 2H); 6.92 (т, 1H); 6.87 (д, 2H)	3.31	4.27 (с, 2H)	2.28 (с, 3H) -CCH ₃
22	C ₆ H ₅	CH ₂ CONH ₂	11.12	4.57	4.30	—	7.25 (м, 3H) +NH; 6.9 (м, 3H)	3.34	3.97 (с, 2H)	7.63 (с, 1H) -NH
23	C ₆ H ₅	CH ₂ COOH	11.11	4.56	4.30	—	7.25 (т, 2H); 6.91 (м, 3H)	3.33	4.08 (с, 2H)	12.9 (пош.с, 1H) -OH
24	C ₆ H ₅	CH ₂ COOCH ₃	11.14	4.55	4.30	3.68	7.25 (т, 2H); 6.91 (м, 3H)	3.31	4.14 (с, 2H)	—
25	C ₆ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅	11.14	4.54	4.30	—	7.25 (т, 2H); 6.91 (м, 3H)	3.31	4.13 (м, 4H) +OCH ₂	1.20 (т, 3H) -CCH ₃
26	C ₆ H ₅	CH ₂ COOC ₃ H _{7-n}	11.14	4.55	4.30	—	7.25 (т, 2H); 6.91 (м, 3H)	3.31	4.14 (с, 2H)	4.04 (т, 2H)-OCH ₃ ; 1.58 (м, 2H)-CH ₂ ; 0.86 (т, 3H)-CH ₃
27	C ₆ H ₅	CH ₂ COOC ₃ H _{7-i}	11.14	4.55	4.30	—	7.26 (т, 2H); 6.89 (м, 3H)	3.30	4.09 (с, 2H)	4.93 (м, 1H) -OCH; 1.19 (д, 6H)-C(CH ₃) ₂
28	C ₆ H ₅	CH ₂ COOC ₅ H _{11-n}	11.15	4.55	4.30	—	7.25 (т, 2H); 6.90 (м, 3H)	3.31	4.13 (с, 2H)	4.06 (т, 2H)-OCH ₂ ; 1.53 (м, 2H)-CH ₂ ; 1.21 (м, 4H)-CH ₂ ; 0.81 (т, 3H)-CH ₃
29	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)COOCH ₃	11.18	4.56	4.28	3.68	7.26 (т, 2H); 6.92 (т, 1H); 6.86 (д, 2H)	3.32	4.41 (кв, 1H)	1.56 (д, 3H)-CH ₃

ксантину 5 реєструються у слабкому полі у вигляді триплету при 7.27 (2H)-СН (-м) та мультиплету при 6.87 м.ч. (3H)-СН (-о,-п). Метилєнові протони, зв'язані з атомами нітрогену, фіксуються у вигляді триплетів при 4.37 та 4.52 м.ч., а метилєнові протони, зв'язані з атомами оксигену, резонують також у вигляді триплетів у більш сильнішому полі при 3.62 та 4.28 м.ч. відповідно.

Протони SH-групи фіксуються у дуже слабкому полі у вигляді поширених синглетів при 13.6 та 13.62 м.ч. відповідно. В ПМР-спектрі тіазоліноксантину 6 метилєнові протони анельованого тіазолінового циклу реєструються у вигляді триплетів при 4.36 (2H-NCH₂) та 4.02 м.ч. (SCH₂), протони N₆H- та N₈CH₃-групи дають синглети відповідної інтенсивності при 11.07 та 3.28 м.ч.. Відсутність сигналів протонів SH-груп

при 13.6 м.ч., гідрокси- та метоксигруп свідчить про циклічну будову продукту реакції.

Можливий механізм циклізації можна відобразити наступним чином (схема 2):

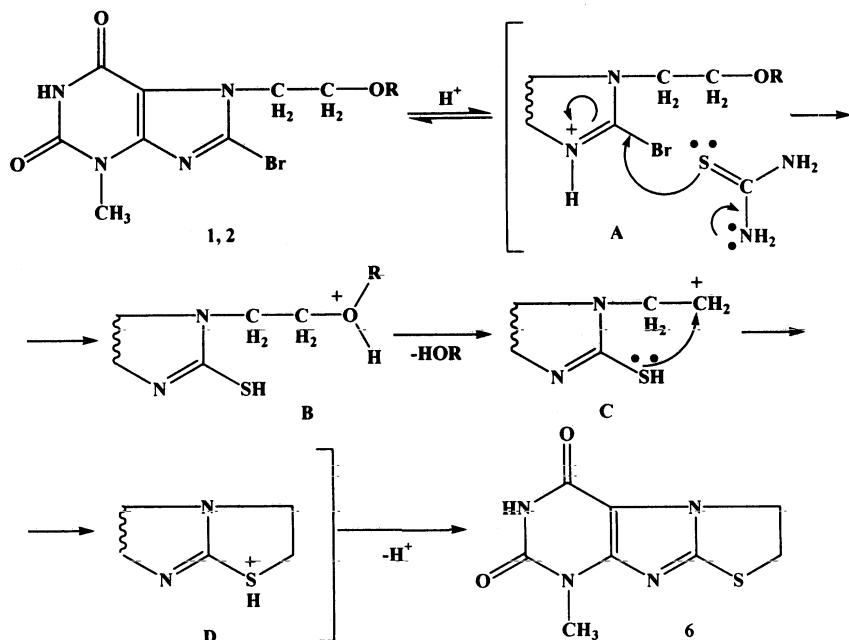


Схема 2.

Під дією концентрованої хлоридної кислоти відбувається протонування атома нітрогену

у положенні 9 та атома кисню оксигетильного замісника (A), що сприяє нуклеофільному заміщенню атома броду на SH-групу (B) та утворенню карбокатиону структури C, стабілізація якого веде до гетероциклізації (D) з наступним депротонуванням.

У мас-спектрах 8-тіоксантинів 4, 5 реєструються піки молекулярних іонів з m/z 256 та 318 відповідно, що відповідає їх розрахованим молекулярним масам. Характер фрагментації молекулярних іонів сполук 4 та 5 представлений на схемі 3.

Як показано на цій схемі, розпад M^+ сполук 4 та 5 починається відщепленням метанолу та фенолу з утворенням іона з m/z 224 (Ф), що відповідає структурі тiazоліноксантину, надалі іон Ф елімінує молекулу ацетилену, утворюючи іон з m/z 198 (Ф₁), який в обох випадках є найбільш інтенсивним у спектрі (99.9 %) і має будову 3-метил-8-тіоксантину, деградація якого перебігає за відомою схемою [17].

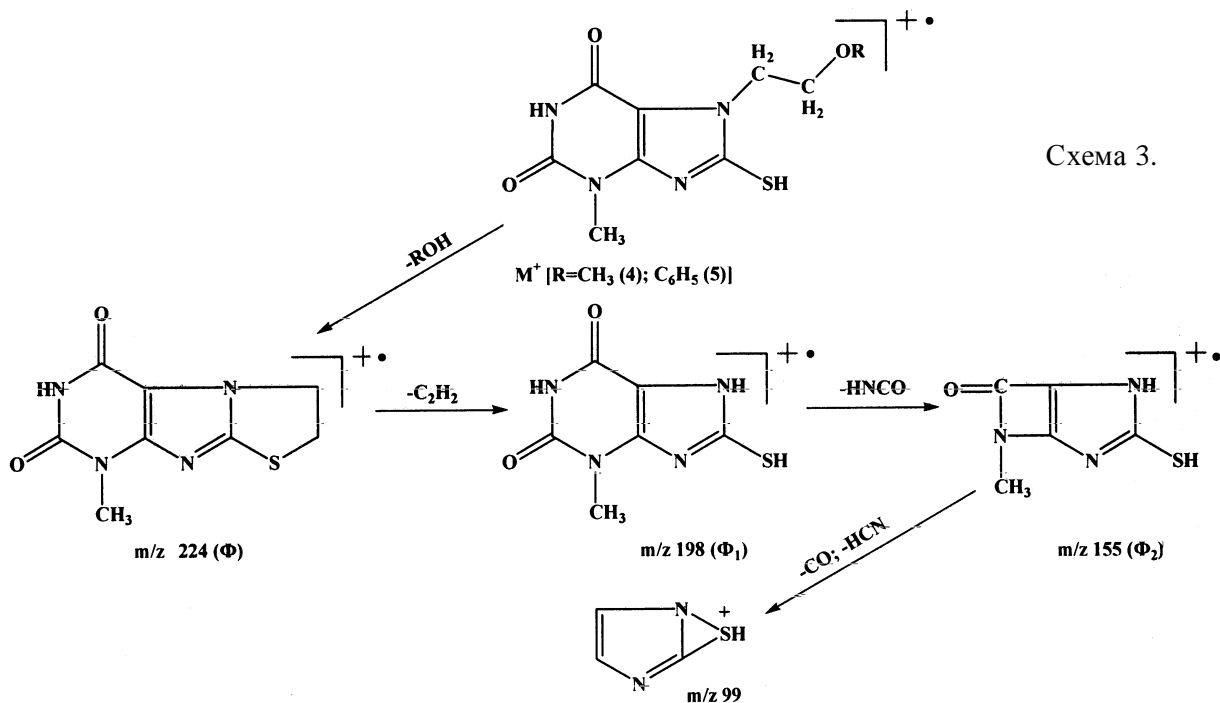


Схема 3.

У мас-спектрі тiazоліноксантину 6 фіксується пік молекулярного іона з m/z 224 з інтенсивністю 99.9 %. Співвідношення піків іонів M^+ : $(M+2)^+ = 99.9 : 7.0$ вказує на присутність одного атома сульфуру в молекулі. Розпад M^+ під дією електронного удару відбувається за схемою 3.

Надалі нами були вивчені реакції отриманих 8-тіоксантинів 4, 5 з галогеналканами, галогенкетонами, галогенкислотами та їх функціональними похідними. Встановлено, що короткочасне нагрівання вказаних синтонів у середовищі водного ізопропілового спирту в присутності еквімолярної кількості натрій гідроксиду (для синтезу тіооцтових кислот 10 та 23 брали подвійну кількість NaOH) веде до утворення відповідних 8-алкіл (11,12)-, аралкіл (7, 8, 13–16)-, гідроксіалкіл (17, 18)-, аміноетил (19, 20)-, 2-оксопропіл (9, 21)тіоксантинів та ксантинів-8-тіооцтових кислот (10, 23), їх амідів (22) та алкілових естерів (24–29).

Слід зазначити, що тіооцтова кислота 23 раніше отримана з виходом 48 % реакцією бромоксантину 3 з тіогліколевою кислотою в ДМФА [18].

Оскільки вихідні 8-тіоксантини 4 та 5 містять NH-групу в урациловій частині молекули ми не виключали можливості алкілування по атому нітрогену. Аналіз ПМР-спектрів синтезованих похідних 8-тіоксантинів (7–29) (табл. 1) показав, що у всіх випадках алкілування перебігає по більш нуклеофільному атому сульфуру в положенні 8, а не по NH-групі. В спектрах сполук 7–29 чітко фіксується синглет протонів NH-групи в досить вузькому інтервалі: 11.18–11.08 м.ч. У спектрах не зареєстровано сигналів SH-протонів у слабкому полі, характерних для вихідних тіоксантинів, що вказує на їх відсутність. Всі інші сигнали протонів, які характеризують наявність замісників у положеннях 7 та 8, їх місцезнаходження, форма та інтенсивність повністю відповідають запропонованій будові. Так, наприклад, у ПМР-спектрі 3-метил-8-етил-

Т а б л и ц я 2

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	$T_{пл}$, °C	Емпірична формула	Вихід, %	Сполука	$T_{пл}$, °C	Емпірична формула	Вихід, %
2	217–218	$C_9H_{11}BrN_4O_3$	69.3	17	172–173	$C_{17}H_{20}N_4O_4S$	26.6
4	296–297	$C_9H_{12}N_4O_3S$	76.9	18	170–171	$C_{17}H_{20}N_4O_4S$	76.0
5	293–294	$C_{14}H_{14}N_4O_3S$	87.1	19	175–176	$C_{21}H_{27}N_5O_3S$	74.5
6	>310	$C_8H_{10}N_4O_2S_2$	74.4	20	180–181	$C_{20}H_{25}N_5O_4S$	67.2
7	150–151	$C_{16}H_{18}N_4O_3S$	62.6	21	173–174	$C_{17}H_{18}N_4O_4S$	90.8
8	175–176	$C_{20}H_{20}N_4O_3S$	75.7	22	215–216	$C_{16}H_{17}N_5O_4S$	90.6
9	206–207	$C_{12}H_{16}N_4O_3S$	80.0	23	225–226	$C_{16}H_{16}N_4O_5S$	71.7
10	237–239	$C_{11}H_{14}N_4O_5S$	65.2	24	168–169	$C_{17}H_{18}N_4O_5S$	78.9
11	174–175	$C_{16}H_{18}N_4O_3S$	67.0	25	157–158	$C_{18}H_{20}N_4O_5S$	84.1
12	160–161	$C_{19}H_{24}N_4O_3S$	46.3	26	164–165	$C_{19}H_{22}N_4O_5S$	81.3
13	168–169	$C_{21}H_{20}N_4O_3S$	78.3	27	164–165	$C_{19}H_{22}N_4O_5S$	62.1
14	175–176	$C_{22}H_{22}N_4O_3S$	80.5	28	140–141	$C_{21}H_{26}N_4O_5S$	90.0
15	144–145	$C_{23}H_{24}N_4O_3S$	34.4	29	188–189	$C_{18}H_{20}N_4O_5S$	90.0
16	162–163	$C_{23}H_{24}N_4O_4S$	26.5				

тіо-7- β -феноксіетилксантину (11) протони NH- та NCH_3 -груп фіксуються у вигляді чітких синглетів при 11.11 (1H) та 3.35 м.ч. (3H). Ароматичні протони феноксіетильного залишку у положенні резонують при 7.25 (т, 2H), 6.91 (т, 1H), 6.87 м.ч. (д, 2H), а протони метиленових груп утворюють два триплети при 4.51 (N_7CH_2) та 4.29 м.ч. (OCH_2). Протони етильної групи, зв'язані з атомом сульфуру, реєструються у вигляді класичних квартету при 3.24 (SCH_2) та триплету при 1.35 м.ч. (CSH_3).

Все сказане вище однозначно підтверджує будову синтезованих сполук.

Експеримент проводили наступним чином. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП (М). ПМР-спектри знято на спектрометрі Bruker SF-400 (розчинник $DMCO-d_6$ або $DMCO-d_6 + CDCl_3$, внутрішній стандарт — ТМС), мас-спектри — на приладі Varian 1200L, іонізація — електронний удар (70 eV) при прямому введенні зразка. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Фізико-хімічні властивості сполук наведені в табл. 1, 2.

3-Метил-7- β -метоксіетил-8-тіоксантин (4). Суміш 10.0 г (33 ммоль) бромоксантину 2, 15.8 г

(66 ммоль) $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ та 100 мл ДМФА нагрівали на киплячій водяній бані при перемішуванні протягом 3 год, охолоджували, додавали 300 мл води, фільтрували. Фільтрат підкислювали концентрованою HCl до рН 2, осад відфільтровували, промивали водою і очищали методом переосадження із водного розчину NaOH .

Мас-спектр 3-метил-7- β -метоксіетил-8-тіоксантину (m/z , %): 256 (24.8) (M^+), 225 (7.3), 224 (22.2), 199 (7.5), 198 (99.9), 155 (5.5), 99 (23.0), 86 (23.8), 84 (24.5), 72 (6.9), 70 (11.3), 68 (6.6), 67 (8.5), 59 (8.7), 58 (7.5), 51 (13.8), 49 (53.5), 47 (16.2), 45 (57.5), 44 (8.0), 43 (13.6), 42 (8.1), 41 (9.5), 40 (5.0).

3-Метил-7- β -феноксіетил-8-тіоксантин (5). Суміш 36.5 г (0.1 моль) бромоксантину 3, 48.0 г (0.2 моль) $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ та 250 мл ДМФА кип'ятили 2 год, охолоджували, розводили водою до 600 мл, фільтрували, а надалі чинили аналогічно синтезу тіоксантину 4.

Мас-спектр 3-метил-7- β -феноксіетил-8-тіоксантину (5) (m/z , %): 318 (42.4) (M^+), 225 (17.9), 224 (21.9), 211 (14.7), 199 (7.5), 198 (99.9), 155 (17.5), 121 (8.6), 120 (6.8), 107 (13.0), 99 (32.1), 94 (7.3), 91 (20.4), 86 (9.2), 84 (6.4), 77 (34.6), 73 (5.1), 72 (6.3), 71 (5.0), 70 (14.7), 69 (5.4), 67 (13.7), 66 (5.3), 65 (16.4), 54 (6.4), 51 (10.2), 44 (5.7), 43 (13.8), 42 (11.5), 41 (14.3).

8-Метил-2,3-дигідро-1,3-тіазоло[2,3- f]ксантин (6). Суміш 12.0 (42 ммоль) бромоксантину 1, 9.58 г (126 ммоль) тіосечовини 50 мл концентрованої HCl кип'ятили 2 год, охолоджували, додавали 150 мл води, осад відфільтровували, промивали холодною водою і кристалізували із водного діоксану або ДМФА. В аналогічних умовах із бромоксантину 2 тіазолоксантин 6 отримували з виходом 67 %.

Мас-спектр 8-метил-2,3-дигідро-1,3-тіазоло[2,3- f]ксантину (6) (m/z , %): 224 (99.9) (M^+), 226 (7.0), 225 (12.8), 153 (9.8), 125 (5.2), 112 (8.1), 99 (14.8), 72 (5.9), 70 (10.8), 67 (7.8).

Синтез 8- S -заміщених 3-метил-7- β -метоксі(феноксі)етилксантинів (7–29). До розчину 5 ммоль тіоксантину 4 або 5 у суміші 0.24 г (6 ммоль) NaOH , 20 мл води та 20 мл пропанолу-2 додавали 6 моль відповідного галогенпохідного і кип'ятили 20–30 хв, охолоджували, додавали 50 мл води, осад відфільтровували промивали водою і кристалізували із водного етанолу або пропанолу-2. При синтезі тіоксидот

10, 23 використовували подвійну кількість NaOH , а розчин після реакції підкислювали хлоридною кислотою до рН 2. Кислоти 10, 23 очищали методом переосадження із водного розчину NaHCO_3 .

ВИСНОВКИ. Розроблено простий метод синтезу 7- β -оксіетил-8-тіоксантинів та 8-метил-2,3-дигідро-1,3-тіазоло[2,3- f]ксантину. Вивчена реакція 8-тіоксантинів з алкілюючими реагентами, в результаті чого встановлено, що алкілювання тіоксантинів реалізується по атому сульфуру, а не по атому нітрогену в положенні 1, і синтезовано ряд S -похідних ксантину — потенційних біоактивних сполук.

РЕЗЮМЕ. Разработаны методы синтеза не описанных ранее производных 7- β -гидроксиэтил-3-метил-8-тиоксантина и 8-метил-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[2,3- f]ксантина.

SUMMARY. Methods of synthesis of previously undescribed derivatives 7- β -hydroxy-3-methyl-8-tioxanthine and 8-methyl-2,3-dihydro-1,3-thiazolo[2,3- f]xanthine.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 64491 Україна, МПК C07D 473/00. -Опубл. 10.11.11; Бюл. № 21.
2. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Федулова И.В. и др. // Укр. хим. журн. -1996. -**62**, № 10. -С. 118—121.
3. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Федулова И.В. и др. // Хим.-фармац. журн. -1986. -№ 11. -С. 1322—1324.
4. Романенко М.І., Іванченко Д.Г., Рябицький О.Б., Мартинюк О.О. // Вісн. фармації. -2011. -**67**, № 3. -С. 33—39.
5. Пат. 2223273 Российская Федерация, МПК C07D 473/38; А61К 31/522. -Опубл. 10.02.04; Бюл. № 1.
6. Tomohisa Nagamatsu, Rafiqul Islam, Noriyuki Ashida, Tomohisa Nagamatsu // Heterocycles. -2007. -**72**. -Р. 573—588.
7. Shaker Y., Sahera F.M. // Monatsh. Chem. -2008. -**139**, № 2. -Р. 161—168.
8. Tomohisa Nagamatsu, Rafiqul Islam, Noriyuki Ashida // Heterocycles. -2007. -**72**. -Р. 573—588.
9. Дианов В.М., Зелеев М.Х., Сухарева А.А. // Альманах современной науки и образования. -2009. -**30**, № 11. -Ч. 1. -С. 121—124.
10. Hayallah A.M., Elgaher W.A., Salem O.I. et al. // Archives Pharm. Res. -2011. -**34**, № 1. -Р. 3—21.
11. Прийменко Б.А., Романенко Н.И., Гармаш С.Н. и др. // Укр. хим. журн. -1985. -№ 6. -С. 660—663.

-
12. Романенко М.І., Мартинюк О.О., Васюк С.О. та ін. // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. -2012. -**10**, № 3. -С. 53—56.
 13. Романенко М.І., Мартинюк О.О., Іванченко Д.Г., Прийменко Б.О. // Запороз. мед. журн. -2010. -**12**, № 6. -С. 74—77.
 14. Машковский М.Д. // Лекарственные средства. -16-е изд., перераб., испр. и доп. -М.: ООО “Изд-во Новая Волна”, 2010.
 15. Романенко Н.И., Федулова И.В., Пономаренко Н.И. и др. // Укр. хим. журн. -1989. -**55**, № 6. -С. 650—653.
 16. Романенко Н.И., Федулова И.В., Прийменко Б.А. и др. // Хим. фарм. журн. -1996. -**30**, № 3. -С. 49—51.
 17. Прийменко А.О., Кандыбей К.И., Гнатов Н.И. и др. // Запороз. мед. журн. -2010. -**12**, № 4. -С. 90—98.
 18. Самура Б.А., Федулова И.В., Романенко Н.И. и др. // Хим. фарм. журн. -1986. -**20**, № 1. -С. 52—55.

Запорізький державний медичний університет

Надійшла 23.02.2013