

УДК 547.461.2:547.564.4

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N-ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ 2-ГІДРОКСІОКСАНИЛОВОЇ КИСЛОТИ

П.О.Безуглий, В.А.Георгіянц, В.В.Гриненко, Н.В.Гарна

Національний фармацевтичний університет,  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: press@ukrfa.kharkov.ua

*Ключові слова: етиловий ефір 2-гідроксіоксанилової кислоти; первинні алкіламіни; алкіламіди; препаративна методика синтезу*

**Амідуванням етилового ефіру 2-гідроксіоксанилової кислоти первинними алкіламінами у спиртовому середовищі отримані відповідні алкіламіди. Отримати таким способом ароматичні амідів та діалкіламіди не вдалося. Для їх синтезу було розроблено препаративну методику синтезу. Будову отриманих речовин підтверджено спектральними методами.**

### **SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF N-SUBSTITUTED AMIDES OF 2-HYDROXYOXANYLIC ACID**

**P.A.Bezugly, V.A.Georgiyants, V.V.Grinenko, N.V.Garnaya**

**The correspondent alkylamides have been obtained by amination of ethyl 2-hydroxyoxanylate with the primary alkylamines in the alcoholic medium. It was impossible to obtain in such way the aromatic amides and dialkylamides. The preparative synthetic method has been developed for their synthesis. The structure of the substances synthesized has been confirmed by the spectral methods data.**

### **СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 2-ГИДРОКСИОКСАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**

**П.А.Безуглий, В.А.Георгіянц, В.В.Гриненко, Н.В.Гарная**

**Амидированием этилового эфира 2-гидроксиоксаниловой кислоты первичными алкиламидами в спиртовой среде получены соответствующие алкиламида. Синтезировать таким способом ароматические амиды и диалкиламида не удалось. Для их синтеза была разработана препаративная методика синтеза. Строение полученных веществ подтверждено спектральными методами.**

Головним завданням фармацевтичної хімії у незалежній Україні є створення оригінальних лікарських засобів для лікування найбільш поширених захворювань. Загальною вимогою до потенціальних лікарських субстанцій є низька токсичність і, крім того, простота отримання, що, у свою чергу, сприятливо відіб'ється на вартості лікарського препарату.

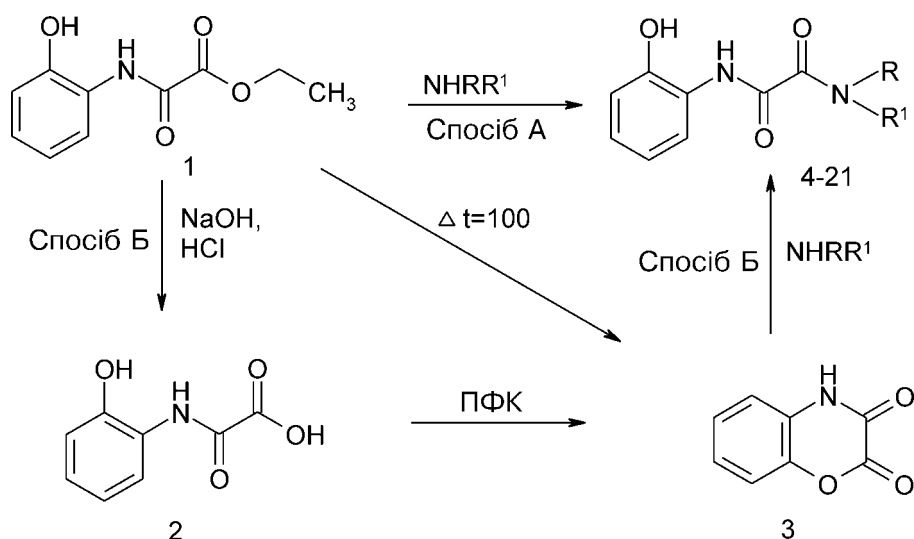
З урахуванням таких вимог не втрачає актуальності пошук нових лікарських засобів серед похідних шавлевої кислоти, що мають близькість до найбільш відомих біогенних субстратів, а також спроба зниження токсичності амінофенолів шляхом їх ацилювання.

Синтез заміщених амідів оксамінових кислот здавна вважається перспективним і використовується багатьма дослідниками. Так, високу анагетичну активність на формаліновому тесті продемонстрували нові похідні індол-2-карбоксаміду [1]. Синтез заміщених феноксифенілоксамінових кислот, здатних знижувати рівень холестерину як у дослідях *in vivo*, так і на тваринах, виявляючи крім цього кардіоваскулярний ефект, описаний

американськими вченими [2]. Встановлено вплив деяких заміщених оксамідів на рівень 5-гідрокситриптаміну, для якого відома участь у механізмі дії антидепресантів [3]. У 60-і роки серед похідних оксамілових кислот знаходили антинеопластичні агенти [4]. Циклічні оксаміди вважаються перспективними агентами для лікування СНІДу [5, 6]. Фармакологічну активність амідованих похідних шавлевої кислоти пов'язують, крім того, з їх здатністю впливати на метаболізм різних ксенобіотиків [7].

Останні дослідження вчених також доводять, що окиснення амінофенолів еритроцитами крові людини є корисним для утворення похідних феноліазину, які можуть бути використані для лікування онкологічних захворювань крові [8]. Актуальним залишається пошук серед похідних 2-амінофенолу потенційних антикоагулянтів з різними механізмами дії [9].

Синтезовані раніше похідні гідроксіоксанилових кислот проявили себе перспективними біологічно активними речовинами [10]. Тому ми вважали за доцільне розширити їх коло за рахунок



Схема

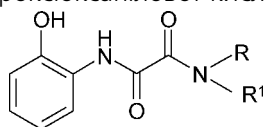
синтезу нових амідованих похідних. Крім простих алкіламідів ми синтезували похідні, що містять феніламідні залишки, які за нашим власним досвідом створюють серйозні передумови для прояву протисудомних властивостей [11, 12]. Ці сполуки (4-14) отримуються реакцією амідуння вихідного ефіру (1) у середовищі етанолу або ізоп-

ропанолу з високими виходами відповідно до схеми (спосіб А).

Збільшенню ліпофільності цільових продуктів сприяє введення до структури вторинних або ароматичних амідів замість алкіламідів [13]. Тому нам було цікаво простежити, як впливатиме на прояв фармакологічної активності присутність названих

Таблица 1

N-заміщені амідні 2-гідроксіоксанілової кислоти загальної формули



Сполука	R	R <sup>B</sup>	Вихід, %		Т.пл., °C	Вирах. % N	Брутто-формула	Знайд, % N	Rf*
			Сп А	Сп Б					
4	H	H	61	-	197-8	15,55	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15,43	0,61
5	CH <sub>3</sub>	H	60	-	210-1	14,43	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	14,40	0,58
6	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -н	H	75	78	159-60	12,60	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,48	0,57
7	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -ізо	H	52	75	163-4	12,60	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,57	0,50
8	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -н	H	64	77	150-2	11,86	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	11,97	0,52
9	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -цикло	H	75	83	161-2	10,68	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,45	0,56
10	CH <sub>2</sub> Ph	H	71	81	255-6	10,36	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,54	0,62
11	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl(2)	H	74	82	241-2	9,19	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,87	0,61
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	52	76	176-7	9,85	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,02	0,60
13	CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	47	68	164-5	9,85	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,03	
14	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	77	83	162-3	12,72	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,50	0,65
15	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> (2)	H	-	74	187-8	10,36	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,45	
16	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br(2)	H	-	65	191-2	8,36	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,51	
17	R=R <sup>1</sup> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-	57	164-5	11,86	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	11,98	
18	R=R <sup>1</sup> = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		-	44	169-70	10,60	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10,76	
19	R=R <sup>1</sup> = C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		-	46	181-2	9,58	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,45	0,53
20	R=R <sup>1</sup> = CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		-	77	136-7	7,77	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	7,83	0,54
21	R=R <sup>1</sup> = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		-	86	259-60	8,43	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8,63	

\* Величини Rf визначали в системі хлороформ-2 - пропанол (80:30)

Таблиця 2

ІЧ- та ПМР-спектри N-заміщених амідів 2-гідроксіоксанілової кислоти

Сполука	ІЧ-спектр, $\text{cm}^{-1}$		ПМР-спектр, $\delta$ , м.ч.					
	$\nu_{\text{C=O}}$ (амід-1)	$\nu_{\text{C-O}}$ фенолу	ОН, 1H, с	Ar-NH, 1H, с	NH <sub>2</sub> R, 1H	Ar-H		Сигнали протонів інших функціональних груп
						H-3, 1H, д	H-4,5,6, 3H, м	
4	1696 1654	1192	10,32	9,88	8,42, 2H, с	8,19	6,96	-
5	1698* 1682	1184	10,32	9,77	9,02, д	8,15	6,95	2,76 (3H, д, CH <sub>3</sub> )
6	1680 1641	1191	10,35	9,80	9,11, т	8,16	6,96	3,17 (2H, м, NHCH <sub>2</sub> ); 1,50 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,86 (3H, т, CH <sub>3</sub> )
7	1690 1656	1190	10,35	9,84	8,93, д	8,18	6,98	4,03 (1H, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1,19 (6H, д, 2xCH <sub>3</sub> )
8	1692 1657	1182	9,82, 2H, с		8,15, т	7,97	6,86	3,10 (2H, к, NHCH <sub>2</sub> ); 1,37 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,87 (3H, д, CH <sub>3</sub> )
9	1690 1648	1186	10,29	9,79	8,85, д	8,13	6,95	3,64 (1H, м, NHCH); 1,69-1,35 (10H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )
10	1678* 1645	1180	10,32	9,79	9,66, т	8,15	6,95	7,31 (5H, с, CH <sub>2</sub> Ar-H); 4,40 (2H, д, CH <sub>2</sub> Ar)
11	1686 1647	1178	10,35	9,87	9,63, т	8,11	6,97	9,77, 1H, с, 7,30, 3H, с (CH <sub>2</sub> Ar-H); 4,40 (2H, д, CH <sub>2</sub> Ar)
12	1700* 1674	1177	10,28	9,84	9,61	8,14	6,96-7,21, 8H, м	4,24 (4H, м, 2xCH <sub>2</sub> )
13	1680* 1641	1180	9,86	10,39, 2H, с		8,18	6,98-7,47, 7H, м	2,24 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
14	1642 1698	1196		8,10	7,66	7,37	7,03	5,80 (1H, м, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ); 5,27 (2H, т, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ); 4,02 (2H, т, CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> )
15	1684 1642	1187	11,05	9,86	10,35	8,13	6,98	7,56-7,85 (4H, дд, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br)
16	1671 1653	1187	9,98	9,81	-	7,82	6,93	3,50 (4H, м, 2xCH <sub>2</sub> ); 1,15, (6H, к, 2xCH <sub>3</sub> )
17	1682 1641	1196	10,01	9,48	-	8,20	6,88	2,89 (4H, м, 2xNHCH <sub>2</sub> ); 1,74-1,12 98H, м, 2x(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,88 (6H, т, 2xCH <sub>3</sub> )
18	1685 1638	1174	10,14	10,04	-	7,75	6,93	7,30 (10H, с, 2xCH <sub>2</sub> Ar-H); 4,43 (4H, д, 2xCH <sub>2</sub> Ar)
19	1694 1653	1181	10,12	9,81	-	8,18	6,91	3,12 (4H, к, 2xNHCH <sub>2</sub> ); 1,37 (8H, м, 2x(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,87 (6H, д, 2xCH <sub>3</sub> )
20	1691 1640	1191			-	7,95	6,87-7,84, 13 H, м	4,24 (4H, т, 4xCH <sub>2</sub> )
21	1678 1640	1187			-	8,11	6,84-7,92, 13 H, м	-

радикалів. Але як відомо, амідкування етилового ефіру гідроксіоксанілових та інших оксанілових кислот ароматичними або діалкіламінами вимагає використання спеціальних каталізаторів або реагентів, що робить цей синтез дуже дорогим. Крім того, виходи цільових сполук не є дуже високими. В літературі [14, 15] описано, що ацильні похідні 2-амінофенолу можуть бути отримані в результаті взаємодії похідних 1,4-бензоксазінонів з нуклеофільними реагентами. Зважаючи на це, нами була здійснена спроба синтезу цільових амідів за іншим способом (спосіб Б, схема 1) з використанням 1,4-бензоксазін-2,3-діону (3), який, у свою чергу, є продуктом циклоконденсації 2-гідроксіоксанілової кислоти (2), утвореної в результаті гідролізу вихідного ефіру (1). Слід зазначити, що кислота (2) та бензоксазін (3) утворюються практично кількісно, тому такий спосіб синтезу може

розглядатись як препаративний для отримання феніл- та діалкіламідів оксанілових кислот. З табл. 1 також видно, що виходи алкіл- та арилалкіламідів за цим способом також є більш високими. Будова синтезованого продукту (3) доведена зустрічним синтезом. Спроба синтезувати бензоксазін (3) термолізом етилового ефіру (1) не була успішною у випадку нагрівання реакційної суміші при високих температурах. Продукт цієї реакції за даними спектра ПМР нами було інтерпретовано як симетричний 2-гідроксіанілід щавлевої кислоти (3а, експериментальна частина). Тільки при дотримуванні температурного режиму (100°C) вдається отримати цільовий бензоксазін, але його вихід не можна вважати препаративним. Константи синтезованого продукту (3) відповідали константам речовини, отриманої в результаті відтворення методики, описаної в літературі [17].

Синтезовані сполуки є білими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення (табл. 1). Їх чистоту та індивідуальність було доведено хроматографічно. Для доведення структури синтезованих речовин нами були використані елементний аналіз, а також дані спектральних досліджень.

ІЧ-спектри синтезованих речовин містять усі характеристичні смуги функціональних груп, які є у молекулах, зокрема смуги валентних та деформаційних коливань амідних угруповань, валентних коливань зв'язку С-О фенольного залишку (табл. 2) [18].

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  свідчать про наявність протонів функціональних груп [18, 19]. Загальними сигналами у спектрах ПМР синтезованих речовин є синглет в області слабкого поля (9,86-10,32 м.ч.), що відповідає протонам гідроксильної групи, а також синглет амідного угруповання (8,10-10,04 м.ч.). Сигнали ароматичних протонів являють собою спектр АВСХ, що пов'язано з впливом гідроксильної та заміщеної аміногрупи [19]. Сигнали амідних замісників у залишках, уведених до молекули, інтерпретуються відповідно їх мультиплетності та хімічному зсуву.

Проведені фармакологічні дослідження показали наявність у синтезованих речовин помірних гепатопротекторних, анагетичних та протизапальних властивостей.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри були зняті на приладі Spesord M-80 в таблетках КВr, концентрація досліджуваної речовини — 1%.

Спектри ПМР синтезованих сполук зняті на приладі "Bruker WP-100 SY", робоча частота — 100 МГц, розчинники —  $\text{CDCl}_3$  та  $\text{DMCO-d}_6$ , внутрішній стандарт — ТМС.

#### 2-Гідроксіоксанілова кислота (2)

2,09 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) розчиняють при нагріванні на водяній бані в 10% розчині натрію гідроксиду. Після підкиснення розчином хлористоводневої кислоти (1:1) осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Вихід — 1,8 г (кільк.). Т.пл. — 248°C розкл. (етанол).

#### 4Н-1,4-Бензоксазин-2,3-діон (3)

**Спосіб 1.** 0,9 г (0,005 Моль) 2-гідроксіоксанілової кислоти (2) нагрівають у 30 мл поліфосфорної кислоти протягом 6 год. Реакційну суміш розводять водою. Осад, що випав, промивають водою. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{DMCO-d}_6$ ): , 6,932 (4H, м, Ar-H), 11,9 (1H, с, NH).

Вихід — 0,8 г (98 %). Т.пл. — 263-264°C (ацетон).

**Спосіб 2 [18].** До суміші 2,29 г (0,021 Моль) о-амінофенолу в 25 мл сухого толуолу додають порціями 11 мл розчину оксалілхлориду (0,022 Моль) у хлороформі. Суміш нагрівають протягом 4 год, охолоджують до кімнатної температури. Осад (блі-

до-зеленуватого кольору), що випав, відфільтровують, промивають водою.

Вихід — 3,0 г (89%). Т.пл. — 263-264°C (ацетон).

**Спосіб 3.** 2,09 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) нагрівають на металевій бані при температурі 100°C протягом 5 год. Затверділу масу розмішують з водою. Осад відфільтровують.

Вихід — 9,26 г (32%). Т.пл. — 263-264°C (етанол).

Змішана проба речовин, одержаних за способами 1, 2 та 3, не дає депресії температури плавлення.

#### Ди-(2-гідроксі)анілід шавлевої кислоти (3а)

**Спосіб 1.** 2,09 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) нагрівають на металевій бані при температурі 150°C протягом 5 год. Затверділу масу розмішують з водою. Осад відфільтровують.

Вихід — 1,8 г (66 %). Т.пл. — 235-237°C (етанол).

**Спосіб 2.** Суміш 1,46 мл (0,01 Моль) діетилоксалату та 2,18 г (0,02 Моль) 2-амінофенолу нагрівають на металевій бані при 175-180°C протягом 2 год. Затверділу масу розмішують з водою. Осад відфільтровують.

Вихід 2,2 г — (81%). Т.пл. — 235-237°C (етанол).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 6,88 (6H, м, Ar- $\text{H}^{4,5,6}\text{x}_2$ ); 7,88 (2H, д, Ar- $\text{H}^3\text{x}_2$ ), 9,55 (2H, с, OHx2), 9,71 (2H, с, NHx2).

Змішана проба речовин, одержаних за способами 1 та 2, не дає депресії температури плавлення.

#### Амід 2-гідроксіоксанілової кислоти (4)

2,09 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) розчиняють у 50 мл ізопропанолу та насичують протягом 2 год амоніаком, отриманим з концентрованого розчину амонію гідроксиду. Вихідна речовина при цьому частково розчиняється. Колбу щільно закривають та залишають на 5 діб. Після цього реакційну суміш розбавляють водою, підкислюють розчином хлористоводневої кислоти (1:1) до рН 5. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Вихід — 1,11 г (61 %). Т.пл. — 197-198°C (40% етанол).

Аналогічно отримують сполуку 5 (табл. 1).

#### Пропіламід 2-гідроксіоксанілової кислоти (6)

**Спосіб 1.** До розчину 2,09 г етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти (1) в 30 мл етанолу додають 1,18 г (0,02 Моль) пропіламіну. Реакційну суміш залишають на 12 год. Після цього підкислюють розчином хлористоводневої кислоти (1:1) до рН 5. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Вихід — 1,7 г (75 %). Т.пл. — 159-160°C (40% етанол).

Сполуки 7-14 були отримані аналогічно.

**Спосіб 2.** До розчину 4,89 г (0,03 Моль) 4Н-1,4-бензоксазиндіону-1,3 у 25 мл діоксану додають 1,68 г (0,03 Моль) пропіламіну. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження реакційну суміш розбавляють во-

дою, підкислюють розчином хлористоводневої кислоти (1:1). Осад, який випав, відфільтровують, промивають водою, сушать.

Вихід — 5,2 г (78 %). Т.пл. — 159-160°C (40% етанол).

Сполуки 7-21 були отримані аналогічно.

Змішана проба речовин, одержаних за способами 1 та 2, не дає депресії температури плавлення.

#### Висновки

1. Розроблено метод синтезу N-заміщених амідів 2-гідроксіоксанілової кислоти. Для отримання алкіламідів використано метод амидування етилового ефіру 2-гідроксіоксанілової кислоти первин-

ними амінами. Для синтезу ароматичних та діалкіламідів препаративним методом синтезу є важливою взаємодія відповідних амінів з (4H)1,4-бензоксазин-2,3-діоном.

2. Вихідний 1,4-бензоксазин-2,3-діон синтезовано 3 методами, серед яких оптимальним є циклізація 2-гідроксіоксанілової кислоти у ПФК.

3. Структуру синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу, даними ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

4. За даними фармакологічного скринінгу синтезовані речовини показали помірні гепатопротекторні, анагетичні та протизапальні властивості.

#### Література

1. Barta-Szalai G., Borza I., Bozo E. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004. — Vol. 14, №15. — P. 3953-3956.
2. Stanton J.L., Cahill E., Dotson R. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10, №15. — P. 1661-1663.
3. Errico M., Crozier R.A., Plummer M.R. and D.S. Cowen // *Neuroscience.* — 2001. — Vol. 102, №2. — P. 361-367.
4. Artico M., Ross W.C.J. // *Biochem. Pharmacol.* — 1968. — Vol. 17, №6. — P. 883-891.
5. Jadhav P.K., Man H.-W. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37, №8. — P. 1153-1156.
6. Medou M., Priem G., Quelever G. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №23. — P. 4021-4024.
7. Tarvainen T., Karjalainen T., Malin M. et al. // *Eur. J. Pharm. Sci.* — 2002. — Vol. 16, №4-5. — P. 323-331.
8. Kaiser J., Csonka R., Speier G. // *J. Mol. Catal. A. Chem.* — 2002. — Vol. 180. — P. 91-96.
9. Zhang P., Zuckett J.F., Woolfrey J. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12, №8. — P. 1657-1661.
10. Петюнин Г.П., Тарусин А.Д., Пастухова Т.П. Синтез и свойства замещенных амидов 2- и 4-оксиоксаноловых кислот. — Укр. ин-т усоверш. врачей. — X., 1984. — 5 с. — Деп. в ОНИИТЭХим (Черкаassy) 16.07.84. — №308хпхД84.
11. Безуглий П.О., Георгіяни В.А., Гриненко В.В., Гарна Н.В. // *Ліки України.* — 2005. — №9 (98) (Додаток). — С. 126-129.
12. Георгіяни В.А. // *Клінічна фармація.* — 2003. — Т. 7, №2. — С. 59-64.
13. Kaliszán R., Nasal A., Markuszewski M. J. // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2003. — Vol. 377. — P. 803-811.
14. Машевская И.В., Дувалов А.В., Толмачева И.А. и др. // *ЖОрХ.* — 2004. — Т. 40, №9. — С.1405-1409.
15. Семенова Т.Д., Красных О.П. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, №8. — С. 1245-1250.
16. Loev B., Jones H., Brown R.E. et al. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28, №1. — P. 24-27.
17. Silverstein R.M., Francis X.W. *Spectrometric Identification of organic compounds.* 6<sup>th</sup> ed. — NY: John Wiley @ Sons Ltd, 2001. — 196 p.
18. Breitmaier E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry.* 3<sup>rd</sup> ed. — Chichester: John Wiley @ Sons Ltd, 2002. — 258 p.

Надійшла до редакції 13.04.2007 р.