



О. В. Вельчинська

Синтез, хімічні та біологічні властивості нових моно- та біс-похідних імідазолів

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: імідазол,
фторотан, протипухлинна
активність, лектин.

Проблема пошуку ефективних малотоксичних протипухлинних лікарських засобів є однією з найважливіших у сучасній медицині, фармацевтичній і медичній хімії. З метою синтезу потенційних протипухлинних сполук на основі фторотану та імідазолу розробили нові препаративні методи синтезу оригінальних гетероциклічних похідних імідазолу. Будову та склад сполук, що синтезували, підтвердили методами елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР¹H-спектроскопії. Встановили, що синтезовані моно-, біс-похідні імідазолу, молекулярний комплекс біс-похідного імідазолу із протипухлинним бактерійним лектином є малотоксичними (ЛД₅₀ від 278 мг/кг до 102 мг/кг). Це свідчить про актуальність вивчення нових похідних імідазолу та комплексу із протипухлинним бактерійним лектином.

Синтез, химические и биологические свойства новых моно- и бис-производных имидазолов

Е. В. Вельчинская

Проблема поиска эффективных малотоксичных противоопухолевых лекарственных средств – одна из наиболее важных в современной медицине, фармацевтической и медицинской химии. С целью синтеза потенциальных противоопухолевых соединений на основе фторотана и имидазола разработаны новые препаративные методы синтеза оригинальных гетероциклических производных имидазола. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены методами элементного анализа, ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии. Установлено, что синтезированные моно-, бис-производные имидазола, молекулярный комплекс бис-производного имидазола с противоопухолевым бактериальным лектином малотоксичны (ЛД₅₀ от 278 мг/кг до 102 мг/кг). Это свидетельствует о перспективности новых производных имидазола и молекулярного комплекса с противоопухолевым бактериальным лектином для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: имидазол, фторотан, противоопухолевая активность, лектин.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 27–31

Synthesis, chemical and biological properties of new mono- and bis-derivatives of imidazoles

E. V. Welchinska

Aim. A problem of finding effective low-toxic antitumor drugs is one of the most important problems in modern medicine, medical and pharmaceutical chemistry. To synthesize potential antitumor compounds on the base of halothane and imidazole new convenient methods for the preparation of original heterocyclic derivatives of imidazole has been described.

Methods and results. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by the methods of elemental analysis, IR- and NMR¹H-spectra. It has been discovered that synthesized mono-, bis-derivatives of imidazole and molecular complex of bis-derivatives of imidazole with antitumor bacterial lectin refer to low-toxic compounds (LD₅₀: from 278 mg/kg to 102 mg/kg).

Conclusion. This confirms that new synthesized derivatives of imidazole and molecular complex with antitumor bacterial lectin are perspective for future investigation.

Key words: Imidazole, Halothane, Antitumor Agents, Lectins.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 27–31

Відомо, що на основі молекули п'ятичленного гетероциклу – імідазолу – синтезували коло біологічно активних речовин, які використовують і в медичній практиці як антипиретичні, антибактерійні, антипротозойні лікарські засоби. За останній час значно збільшилась кількість досліджень щодо синтезу нових похідних імідазолу та його похідних, вивчення їхньої біологічної активності [1–3]. При введенні в положення *N*⁽¹⁾ молекули імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [4]. Введення галогеновмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими, полегшуючи їх тран-

спорт в організмі [5]. Реакційна здатність імідазолів як електронозбагачених систем визначається ступенем і характером заміщення циклу, а також електронною та просторовою природою самих замісників. Відомо, що *N*⁽¹⁾-алкілімідазоли реагують з електрофільними агентами за положенням 2 за ілідним механізмом [6]. Такі реакції для *N*⁽¹⁾-алкіл-2-заміщених імідазолів вивчено значно менше, хоча слід очікувати, що реакції електрофільного заміщення для цих сполук перебігатимуть за положенням *C*⁽⁵⁾ кільця, на якому зосереджена найбільша електронна густина. Сильні електронодонорні замісники у положенні 2 кільця збільшують реакційну здатність імідазолу в реакціях електрофільного заміщення. Автори [7] описали метод введення до аліфатичного ланцюга або ароматичного кільця фармакофорної групи F₂CHBrCl

при використанні доступного реагенту та лікарського засобу фторотану для синтезу біологічно активних сполук із поліфторалкоксигрупами. Взаємодія фторотану з основою супроводжується елімінуванням фтористого водню та генеруванням проміжного продукту 2-бром-1,1-дифтор-2-хлоретилену, який реагує з молекулами спиртів при каталізі основою. Ці методи введення галогено- (або фторо-) вмісних фармакофорних груп у хімічну будову гетероциклічних молекул дослідили раніше на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів і 5(6)-заміщених урацилів [8].

Названий метод і нові методики, які ми використали для синтезу оригінальних похідних імідазолу, сприяють напрацюванню нової стратегії синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дає можливість введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

Мета роботи

Розробка нового методу синтезу, дослідження хімічних і біологічних властивостей нових моно- та біс-похідних імідазолу та фторзаміщеного загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану) з потенційною протипухлинною активністю. Створення молекулярного комплексу найбільш перспективного біологічно активного біс-імідазолу із протипухлинним бактерійним лектином.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – нові моно- та біс-похідні, котрі синтезовані на основі імідазолу та фторотану. Абсолютні розчинники отримували, переганяючи ацетонітрил над P_2O_5 , діетиловий етер – над металевим натрієм. Диметилформамід і бензен переганяли у вакуумі. Індивідуальність сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2:1. ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Nema», Germany). Спектри 1H ЯМР записували на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Switzerland), «Varian T-60» (виробник «Varian», USA) з робочою частотою 200–132 МГц у $DMSO-d_6$ із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бromo-2-хлоретилен (I). Приготування розчину №1. 0,47 г гідроксиду калію (0,008 моль), 0,047 г дибензо-18-краун-6-етеру, 40 мл сухого бензену перемішують при температурі 60°C близько 15 хвилин до утворення на стінках хімічного реактору білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 г (0,008 моль) фторотану в 30 мл діетилового етеру. Приготування розчину №2. 0,76 г (0,016 моль) імідазолу розчиняють у 20 мл сухого бензену при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80–90°C 18 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, розчинники відганяють простою перегонкою. Залишок – осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса.

Кристалічний осад кремового кольору. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal), 3065–3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 7.298, 7.750 (4H, м., 4 x CH), 8.957 (2H, д., 2 x CH).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлороетил)-імідазол (II). Розчин №1 готують за методикою синтезу сполуки (I) на основі 0,47 г (0,008 моль) калій гідроксиду, 0,047 г ДБ-18-краун-6 в 40 мл сухого бензену та розчину 1,67 г (0,87 мл, 0,008 моль) фторотану в 30 мл сухого етеру. Приготування розчину №2. 0,57 г (0,008 моль) імідазолу розчиняють у 20 мл сухого бензену при температурі 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через ділильну лійку до розчину №1, перемішують при температурі 80–90°C протягом 16 годин, фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють розчинники. Осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса. Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору; нерозчинний у воді, метанолі, етанолі. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 3065–3080 (Heterocycl.). 1H ЯМР: 5.801–5.885 (1H, кв.д., $BrClCH-CF_2$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.298 (2H, д., 2CH); 8.957 (1H, с., CH).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлороетил)-2-метилімідазол (III) та *N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлороетил)-4-метилімідазол (IV)* отримують за методом синтезу сполуки (II) із 2,07 г (0,008 моль) 2-метилімідазолу або 4-метилімідазолу в 20 мл сухого бензену та 1,67 г (0,87 мл, 0,008 моль) фторотану в 30 мл сухого етеру. Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору (III). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 2819–3012 (Alk). 1H ЯМР: 3.37 (3H, с., CH_3); 5.80–5.88 (1H, кв.д., $CF_2CHBrCl$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.29 (2H, д., 2CH). Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору (IV). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 2819–3012 (Alk). 1H ЯМР: 3.48 (3H, с., CH_3); 5.80–5.88 (1H, кв.д., $CF_2CHBrCl$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.31 (1H, д., CH); 8.95 (1H, с., $C_{(2)}H$).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлороетил)-2-ацетилімідазол (V). Розчин 1,96 г (0,008 моль) імідазолу (II) у 10 мл оцтового ангідриду перемішуючи нагрівають протягом 6 год при температурі 140°C. Потім суміш охолоджують до 22°C, надлишок оцтового ангідриду видаляють у вакуумі, до залишку додають 8 мл хлористого метилену та нагрівають на водяній бані. Осад, який не розчинився, відфільтровують. Залишок – масло, що при стоянні кристалізується. Осад промивають 10 мл гарячого ацетон-нітрилу, сушать у вакуумі водострумного насоса. Продукт реакції – кристалічний осад кремового кольору (V). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk). 1H ЯМР: 2.22 (3H, с., $COCH_3$); 5.80–5.88 (1H, кв.д., $CF_2CHBrCl$, $J_{H,F}^3$ 5.4 Гц, $J_{H,Cl(Br)}^2$ 0.8 Гц); 7.29 (2H, д., 2CH).

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бromo-2'-хлороетил)-2-трифлуороацетилімідазол (VI) синтезують аналогічно із 1,96 г (0,008 моль) імідазолу (II) та 5 мл трифлуорооцтового ангідриду. Отримують кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення (VI). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} :

550–690 (C–Hal); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk).
 ^1H ЯМР: 5.79–5.89 (1H, кв.д., CF_2CHBrCl , $J_{\text{H,F}}^3$ 5.4 Гц, $J_{\text{H,Cl(Br)}}^2$ 0.8 Гц); 7.27 (2H, д., 2CH).

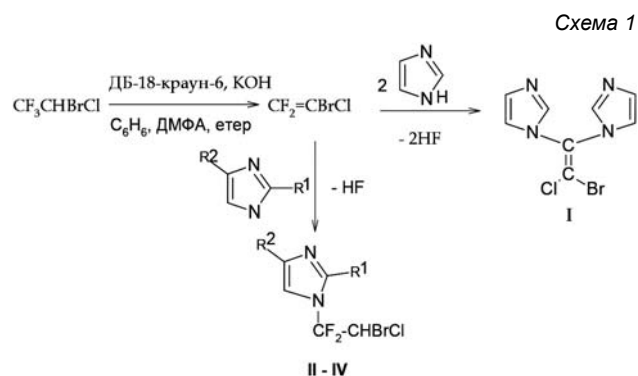
$N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-2-(4-флуоробензоїл)імідазол (VII). До охолодженого до 0–5°C розчину 1,96 г (0,008 моль) імідазолу (II) у 5 мл хлористого метилену додають розчин 0,63 г (0,004 моль) хлороангідриду *n*-флуоробензойної кислоти в 10 мл хлористого метилену. Реакційну суміш перемішуючи нагрівають протягом 6 год при температурі 100°C, охолоджують до 22°C, надлишок хлористого метилену видаляють у вакуумі, залишок промивають 10 мл води, відфільтровують осад. Залишок перекристалізують із діетилового етеру. Продукт реакції – кристалічний осад білого кольору (VII). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1600 (C=C); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk).
 ^1H ЯМР: 5.80–5.85 (1H, кв.д., CF_2CHBrCl , $J_{\text{H,F}}^3$ 5.4 Гц, $J_{\text{H,Cl(Br)}}^2$ 0.8 Гц); 7.15 (2H, т., $J_{\text{H,H}}^2$ 8.4 Гц, H-3,5-Ph); 7.29 (2H, д., 2CH); 7.50 (2H, т., $J_{\text{H,H}}^2$ 8.4 Гц, H-2,6-Ph).

$N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-2-(5-нітротієнілкарбоксі)імідазол (VIII) синтезують аналогічно із 1,96 г (0,008 моль) імідазолу (II) та 0,88 г (0,004 моль) хлороангідриду 5-нітротієн-2-карбонової кислоти. Отримують кристалічний порошок білого кольору (VIII). ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–690 (C–Hal); 1550–1580 (NO_2); 1710, 1750 (C=O); 2819–3012 (Alk).
 ^1H ЯМР: 5.80–5.88 (1H, кв.д., CF_2CHBrCl , $J_{\text{H,F}}^3$ 5.4 Гц, $J_{\text{H,Cl(Br)}}^2$ = 0.8 Гц); 7.29 (2H, д., 2CH); 7.59 (1H, д., J = 4.2 Гц, CH); 7.92 (1H, д., J = 4.2 Гц, CH).

Для створення молекулярних сумішей біс-похідного імідазолу та фторотану з бактерійними лектинами взяли найактивніший продуцент позаклітинних лектинів: бактерійний лектин сапрофітного штаму *Bacillus polymyxa* 102 КГУ з Української колекції мікроорганізмів ІМВ НАНУ. Визначення одного з головних фармакологічних індексів препаратів – гострої токсичності – на двох видах тварин при різних шляхах введення показало, що цей лектин баціл належить до малотоксичних речовин. Параметри гострої токсичності синтезованих похідних імідазолу вивчили в Інституті фармакології та токсикології НАМН України у дослідах на білих нелінійних мишах-самцях із масою тіла 22 ± 2 г, препарати вводили внутрішньоочеревинно. Результати обраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистично дані опрацювали за методом В.Б. Прозоровського та ін. [9]. Оскільки структурні аналоги синтезованих сполук у фаховій літературі не описані, як препарат порівняння обрали відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

Результати та їх обговорення

Ми розробили метод синтезу нових похідних I–IV з фармакофорними групами, що ґрунтується на взаємодії фторотану як фторвмісного синтону та імідазолу в молярному співвідношенні 1:2 та 1:1 в системі розчинників (бензен – диметилформамід – діетиловий етер) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі (схема 1, табл. 1).



де $R_1 = R_2 = \text{H}$ (II); $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$ (III); $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$ (IV)

Таблиця 1
1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2-хлороетилен (I) та $N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-1H-імідазоли (II–IV)

Сполука	R_1	R_2	Вихід, %	Тпл., °C	N, % знайд./вирах.	Брутто-формула
I	H	H	35	107–110	20.45 20.48	$\text{C}_8\text{H}_8\text{BrClN}_4$ 273.52
II	H	H	32	95–98	11.39 11.41	$\text{C}_5\text{H}_4\text{BrClF}_2\text{N}_2$ 245.45
III	CH_3	H	35	145–148	10.77 10.78	$\text{C}_6\text{H}_5\text{BrClF}_2\text{N}_2$ 259.48
IV	H	CH_3	41,2	99–101	10.76 10.78	$\text{C}_6\text{H}_5\text{BrClF}_2\text{N}_2$ 259.48

В ІЧ-спектрі сполуки I ідентифікували сигнали зв'язків C–Hal при 550–850 cm^{-1} . Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ^1H -ЯМР-спектрі сполуки I підтверджує відсутність протону при атомі $N^{(1)}$ молекул імідазолу (в межах δ 12.50 м.ч.). У спектрі сполуки I ідентифікували протони гетероциклічного ядра в межах δ 7.29–8.95 м.ч. В ІЧ-спектрах сполук II–IV ідентифікували сигнали валентних коливань зв'язків C–Hal при 515–1250 cm^{-1} (C–Br при 515–690 cm^{-1} , C–Cl при 550–850 cm^{-1} , C–F при 1170–1250 cm^{-1}). В ^1H -ЯМР-спектрах $N^{(1)}$ -заміщених імідазолів відсутні сигнали $N^{(1)}$ -H протонів, характерних для $N^{(1)}$ -незаміщених імідазолів (близько δ 12 м.ч.); виявили характеристичні сигнали протону групи $\text{CF}_2\text{-CHBrCl}$ у структурі замісника при $N^{(1)}$ у вигляді квартету дублетів при δ 5.80–5.88 м.ч. ($J_{\text{H,F}}^3$ = 5.4 Гц; $J_{\text{H,Cl(Br)}}^2$ = 0,8 Гц), що підтверджує факт $N^{(1)}$ -заміщення. У спектрах сполук II–IV наявні сигнали протонів імідазольного циклу: дублетний сигнал при δ 7.29–7.31 м.ч. (2H, 2CH) та синглетний сигнал протону $\text{C}_{(2)}$ H при δ 8.95 м.ч.

Вивчили реакції електрофільного заміщення нового $N^{(1)}$ -(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-1H-імідазолу (II). Так, при взаємодії з ангідридами оцтової та трифлуорооцтової кислот, хлороангідридами 4-флуоробензойної та 5-нітротієнкарбонової кислот $N^{(1)}$ -алкілімідазол II утворює продукти заміщення за положенням 2 гетероциклічного кільця V–VIII. Реакції з ангідридами кислот проводили в надлишку ангідриду при нагріванні реакційної суміші протягом 6 годин. У випадку ароїлхлоридів та хлороангідриду 5-нітротієн-

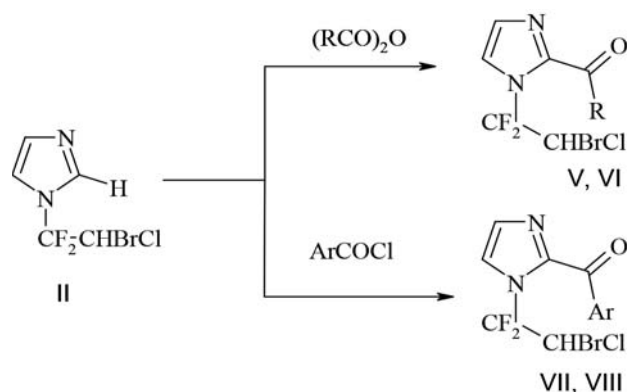


Схема 2

де R = CH₃ (V); R = CF₃ (VI); Ar = *p*-F-C₆H₄ (VII); Ar = 5-NO₂-тієніл (VIII)

Таблиця 2

N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-2-заміщені 1H-імідазоли (V–VIII)

Сполука	R	Вихід, %	Тпл., °C	Знайдено, N, %	Брутто-формула, М.м.	Вирах., N, %
V	COCH ₃	40	98–101	9.74	C ₇ H ₆ BrClF ₂ N ₂ O 287.49	9.77
VI	COCF ₃	45	97–100	8.20	C ₇ H ₃ BrClF ₅ N ₂ O 341.46	8.22
VII		36	132–135	7.43	C ₁₃ H ₇ BrClF ₃ N ₂ O 375.62	7.45
VIII		28	130–133	10.54	C ₁₀ H ₅ BrClF ₂ N ₃ O ₃ S 400.57	10.56

карбонової кислот реакцію здійснювали у хлористому метилені (схема 2, табл. 2).

Про ефективність перебігу названих реакцій заміщення по положенню 2 імідазолу II свідчить відсутність у спектрах ¹H-ЯМР-спектрах сполук V–VIII сигналів протону C⁽²⁾-H майже δ 8.95 м.ч.

Параметри токсичності лектину 102 засвідчили, що при різних шляхах введення значення ЛД₅₀ є близькими. Це підтверджує здатність лектину швидко проникати через гістогематичні бар'єри. За показниками середньотоксичних доз при внутрішньоочеревинному шляху введення він належить до малотоксичних (лектин 102) (ЛД₅₀ 248 мг/кг). Визначення одного з головних фармакологічних індексів сполук 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен (I) та N⁽¹⁾-(1',1'-дифлуоро-2'-бромо-2'-хлороетил)-імідазол (II) – гострої токсичності – показало, що біс-похідне імідазолу (I) і моно-похідне імідазолу II належить до малотоксичних: ЛД₅₀ 278 мг/кг та 226 мг/кг відповідно. Отже, токсичність біс-похідного імідазолу I нижча за таку моно-похідного імідазолу II в 1,23 раза.

На думку клініцистів, фторотан – реагент, який застосовували, – є найбільш зручним лікарським засобом, що дає позитивні результати при операційних втручаннях

у онкологічних хворих [10]. Для отримання потенційно активного протипухлинного препарату ми створили молекулярний комплекс 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен (I) – лектин 102, який може бути перспективним, оскільки містить складі протипухлинний лектин і біс-адукт, котрий синтезований на основі фторотану. ЛД₅₀ молекулярного комплексу 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен (I) – лектин 102 – становить 102 мг/кг. Препарат порівняння – 5-фторурацил (ЛД₅₀ 375 мг/кг). Отже, найбільша токсичність притаманна молекулярному комплексу 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилен (I) – лектин 102 (ЛД₅₀ 102 мг/кг), найменша – 1,1-біс-[імідазол-1'-іл]-2-бромо-2'-хлороетилену (I) (ЛД₅₀ 278 мг/кг).

Висновки

1. Розробили методи синтезу нових моно- та біс-похідних імідазолу, що ґрунтуються на взаємодії фторотану з імідазолом у молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярній кількості в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром.

2. Виявили, що синтезовані моно- та біс-похідні імідазолу належать до малотоксичних сполук (значення ЛД₅₀ від 278 мг/кг до 102 мг/кг).

Список літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2006. – 1200 с.
2. Балтина Л.А. Получение и противоопухолевая активность комплексных соединений β-глицирризиновой кис-

- лоты с некоторыми противоопухолевыми препаратами / Л.А. Балтина, Ю.И. Муринов, А.Ф. Исмагилова // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35. – №11. – С. 3–4.
3. Клецкий М.Е. Структура и реакционная способность производных урацила / М.Е. Клецкий, Е.Б. Цупак, Д.А. На-

- заров // Химия гетероциклических соединений. – 2002. – №8. – С. 1106–1108.
- Orjales A. New 2-piperazinybenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40(4). – P. 586–593.
 - Соединения фтора. Синтез и применение / под ред. Н. Исикава. – М.: Мир, 1990. – 265 с.
 - Реакции электрофильного замещения 1-метил-2-диметиламиноимидазола / А.А. Юрченко, А.Н. Гурьева, Е.В. Зарудницкий и др. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т.7. – Вип.1(25). – С. 33–41.
 - Герус И.И. 1-Алкокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтаны / И.И. Герус, М.Т. Колычева, Ю.Л. Ягупольский, В.П. Кухарь // Журнал органической химии. – 1989. – Т. 25. – С. 2020–2021.
 - Welchinska H.V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / H.V. Welchinska, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina and al. // Мікробіологічний журнал. – 2003. – Т. 65. – №6. – С. 20–25.
 - Прозоровский В.Б. Экспресс метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 41. – №4. – С. 407–509.
 - Brody G.L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G.L. Brody, R.B. Sweet // *Anesthesiol.* – 1963. – Vol. 24. – P. 29–37.
 - some of the antitumour drugs]. *Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 35(11), 3–4. [in Russian].
 - Kleckij, M. E., Tsupak, E. B. & Nazarov, D. A. (2002). Struktura i reakcionnaya sposobnost' proizvodnykh uracila [Structure and reactive ability of derivatives of uracile]. *Khimiya geterociklicheskih soedinenij*, 8, 1106–1108. [in Latvia].
 - Orjales, A., Mosquera, R., Labeage, L., & Rodes, R. (1997). New 2-piperazinybenzimidazole derivatives as 5-HT₃ antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation. *Journal of Medical Chemistry*, 40(4), 586–593. doi: 10.1021/jm960442e.
 - Isikava, N. (1990) *Soedinenija flora. Sintez i primenenie [Fluorine compounds. Synthesis and Application]*. Moscow: Mir. [in Russian].
 - Yurchenko, A. A., Gur'eva, A. N., & Zarudnickij, E. V. (2009). Reakcii elektrofil'nogo zameshcheniya 1-metil-2-dimetilaminoimidazola [Reactions of electrophilic substitutions of 1-methyl-2-dimethylaminoimidazole]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 7, 1(25), 33–41. [in Ukrainian].
 - Gerus, I. I., Yagupolskij, Yu. L., Kolycheva, M. T. & Kukhar', V. P. (1989). 1-Alkoksy(aryloksy)-1,1-difloro-2-chloro-2-bromoetha-nes]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 25, 2020–2021. [in Russian].
 - Welchinska, H.V., Piecuszak, B., Kovalenko, E.A., & Sharykina, N.I. (2003). Biologicheskaya aktivnost bakterialnikh lektinov i ikh molekularnikh kompleksov s geterotsiklichnimy bis-adduktamy [Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts]. *Microbiological journal*, 65(6), 20-25. [in Ukrainian].
 - Prozorovskij, V. B., Prozorovskij, V. P. & Demchenko, V. M. (1978). Ekspress-metod opredeleniya sredney effektivnosti dozy i ego oshibka [Express-method of middle effective dose determination and its mistake]. *Pharmacologiya i toksikologiya*, 41 (4), 407–509. [in Russian].
 - Brody, G. L., & Sweet, R. B. (1963). Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology*, 24, 29–37.

References

- Mashkovskij, M. D. (2006). *Lekarstvennye sredstva [Medical preparations]*. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
- Baltina, L. A., Murinov, Y. I. & Ismagilova, A. F. (2001). Poluchenie i protivopukholevaya aktivnost' kompleksnykh soedineniy β -glitsirrizinovoj kisloty s nekotorymi protivopukholevimi preparatami [Obtaining and antitumour activity of the complex compounds of β -glycirrizinic acid with

Відомості про автора:

Вельчинська О. В., д. фарм. н., професор каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, E-mail: Elena_www@ukr.net.

Надійшла в редакцію 07.07.2014 р.