

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛ)-4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-1Н-2Л⁶, 1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОКСАМИДОВ

И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, С.П.Дзюбенко*, Л.А.Гриневич*

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv-2@mail.ru

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Ключевые слова: 2-аминобензотиазолы; 2,1-бензотиазины; гетариламиды; синтез; анальгетическая активность

Продолжая поиск новых эффективных анальгетических средств с улучшенными свойствами, взаимодействием метилового эфира 4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбоновой кислоты с 2-аминобензотиазолами в кипящем ксилоле синтезированы соответствующие N-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбоксамиды. Строение полученных веществ подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии. Обсуждаются особенности интерпретации ароматической области в спектрах ЯМР ¹H изучаемого класса химических соединений. Показано, что при ионизации электронным ударом первичная фрагментация молекулярных ионов N-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбоксамидов неожиданно происходит разными путями. У незамещенного в бензотиазольной части молекулы амида и его 6-метильного аналога она начинается с выброса SO₂, тогда как для галогензамещенных продуктов характерен первичный разрыв терминальной карбамидной связи или утрата галогена. По результатам фармакологических испытаний, проведенных на модели термического раздражения кончика хвоста (tail-flick), выявлен N-(6-бромбензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотиазин-3-карбоксамид, проявляющий анальгетический эффект на уровне мелоксикама.

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF N-(BENZOTHIAZOL-2-YL)-4-HYDROXY-2,2-DIOXO-1H-2L⁶, 1-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXAMIDES

I.V.Ukrainets, L.O.Petrushova, S.P.Dzyubenko, L.O.Grinevich

Key words: 2-aminobenzothiazoles; 2,1-benzothiazines; hetaryl amides; synthesis; analgesic activity

Continuing the search of new effective analgesics with improved properties the corresponding N-(benzothiazol-2-yl)-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2L⁶, 1-benzothiazine-3-carboxamides have been synthesized in boiling xylene by the interaction of methyl ester of 4-hydroxy-1-methyl-2,2-dioxo-1H-2L⁶, 1-benzothiazine-3-carboxylic acid with 2-aminobenzothiazoles. The structure of the substances synthesized has been confirmed by the data of elemental analysis, NMR ¹H spectroscopy and mass-spectrometry. The peculiarities of the aromatic region interpretation in NMR ¹H spectra of the structural class studied have been discussed. It has been shown that in ionization by electron impact the primary fragmentation of molecular ions of N-(benzothiazol-2-yl)-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2L⁶, 1-benzothiazine-3-carboxamides surprisingly occurs in a variety of ways. It starts with SO₂ release in amide unsubstituted in the benzothiazole moiety of the molecule and its 6-methyl analogue, while for halogenated products the primary breaking of the terminal carbamide bond or the loss of halogen are characteristic. According to the results of the pharmacological research performed on the model of tail-flick procedure, N-(6-bromobenzothiazol-2-yl)-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2L⁶, 1-benzothiazine-3-carboxamide has been determined; it exhibits the analgesic effect at the level of Meloxicam.

СИНТЕЗ ТА АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ N-(БЕНЗОТІАЗОЛ-2-ІЛ)-4-ГІДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2,2-ДІОКСО-1Н-2Л⁶, 1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОКСАМІДІВ

І.В.Українець, Л.О.Петрушова, С.П.Дзюбенко, Л.О.Гриневич

Ключові слова: 2-амінобензотіазолі; 2,1-бензотіазини; гетариламіді; синтез; анальгетична активність

Продовжуючи пошук нових ефективних анальгетичних засобів з покращеними властивостями, взаємодією метилового естеру 4-гидрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбонової кислоти з 2-амінобензотіазолами у киплячому ксилолі синтезовані відповідні N-(бензотіазол-2-іл)-4-гидрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбоксаміди. Будова одержаних речовин підтверджена даними елементного аналізу, спектроскопії ЯМР ¹H та мас-спектрометрії. Обговорюються особливості інтерпретації ароматичної області в спектрах ЯМР ¹H досліджуваного класу хімічних сполук. Показано, що при іонізації електронним ударом первинна фрагментація молекулярних іонів N-(бензотіазол-2-іл)-4-гидрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбоксамідів несподівано перебігає різними шляхами. У незаміщеного в бензотіазольній частині молекулі аміду та його 6-метильного аналога вона починається з викиду SO₂, тоді як для галогензаміщених продуктів характерний первинний розрив термінального карбамідного зв'язку або втрата галогену. За результатами фармакологічних випробувань, проведених на моделі термічного подразнення кінчика хвоста (tail-flick), виявлено N-(6-бромбензотіазол-2-іл)-4-гидрокси-1-метил-2,2-діоксо-1Н-2Л⁶, 1-бензотіазин-3-карбоксамід, який проявляє анальгетичний ефект на рівні мелоксикаму.

Бензотиазол и его многочисленные производные нашли широкое применение в самых различных отраслях науки и техники. Но наиболее плодотворно эта гетероциклическая система используется медицинской химией в создании новых лекарственных препаратов, чему способствуют как многообразие проявляемых биологических свойств, так и очень важный для работ такого типа практически неограниченный синтетический потенциал. К настоящему времени на основе бензотиазола созданы высокоактивные соединения с противоопухолевым [1], антимикробным [2-4] и противовоспалительным [5] действием. Хорошо зарекомендовали себя его производные в качестве антидепрессантов [6], ингибиторов Ca^{2+} /кальмодулинзависимых протеинкиназ [7], антиконвульсантов [8], а также эффективных средств борьбы с москитами [9], эпилепсией [10], болезнью Альцгеймера [11] и многими другими недугами.

Особый интерес представляет активно и плодотворно исследуемая в последнее время многими научными коллективами способность замещенных бензотиазолов эффективно подавлять боли и болевые синдромы различной этиологии [12-21]. Принимая во внимание этот факт, в круг проводимых нами поисков новых перспективных анальгетиков вполне закономерно вовлечены соединения, объединяющие в одной молекуле бензотиазольный и другой, также способствующий проявлению обезболивающих свойств гетероцикл – 2,1-бензотиазин [22-24].

Синтез целевых объектов исследования осуществлен взаимодействием метил-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилата (**1**) и соответствующих 2-аминобензотиазолов **2a-d** в кипящем ксилоле (схема 1). Амидирование проходит без видимых осложнений, приводя к *N*-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидам **3a-d** с хорошими выходами и чистотой.

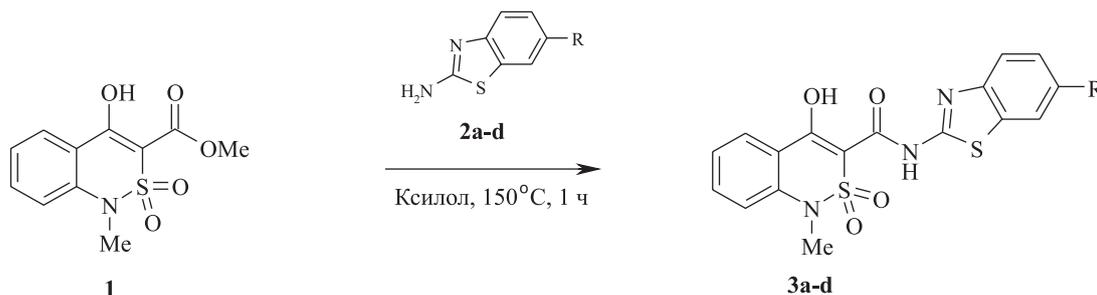
Все полученные нами *N*-(бензотиазол-2-ил)-амиды **3a-d** представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества, разлагающиеся при достижении температур плавления, при комнатной температуре умеренно рас-

творимые в ДМФА и ДМСО, практически не растворимые в низших алкиловых спиртах и воде. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа (см. экспериментальную часть), спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии.

Сигналы протонов 4-ОН и NH-групп вследствие быстрого дейтерообмена в спектрах ЯМР ¹H всех *N*-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1Н-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3a-d** не проявляются. 1-*N*-Метильные группы резонируют в сильном поле и с отнесением их сигналов трудностей не возникает. Более детального рассмотрения требует «ароматическая» область. В принципе, здесь также удастся достаточно легко идентифицировать большинство протонов как бензотиазинового, так и бензотиазольной частей молекулы. Однако в некоторых случаях конкретное отнесение отдельных сигналов просто невозможно, поскольку в спектре они из-за небольшой разницы в химических сдвигах сливаются в один мультиплет общей интенсивностью 2H (см. экспериментальную часть).

Отдельно остановимся на сигнале протона Н-7' бензотиазольного фрагмента. Понятно, что с введением б' -метильного заместителя (амид **3b**) этот сигнал видоизменяется в синглет и по сравнению с незамещенным аналогом **3a** претерпевает заметный диамагнитный сдвиг. Под влиянием электроотрицательных заместителей – атомов хлора и брома (амиды **3c** и **3d** соответственно) сигнал протона Н-7' наоборот смещается в слабое поле. В спектре б' -бромпроизводного **3d** наблюдается неожиданное вырождение сигналов бензотиазольных протонов Н-4' и Н-5' (рис.) в один общий, несколько уширенный синглет, что усложняет однозначное отнесение синглетного сигнала протона Н-7'.

Для решения таких задач удобно использовать эмпирические константы заместителей $S(\delta)$, или инкременты, которые в общем позволяют хорошо предсказывать резонансные частоты тех или иных протонов [25]. Так, например, приведенные в табл. 1 данные показывают, что результаты расчетов химических сдвигов протонов Н-7' бензотиазольных фрагментов замещенных ами-



2-3: a R = H; b R = Me; c R = Cl; d R = Br

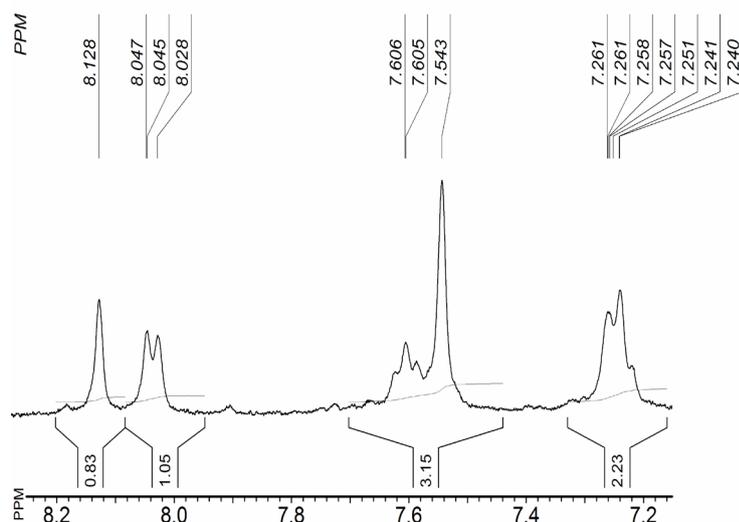


Рис. Фрагмент спектра ЯМР ^1H (сигналы ароматических протонов) N -(6'-бромбензотиазол-2-ил)-амида **3d**.

дов **3b-d** отлично согласуются со значениями, найденными экспериментально. Следовательно, сделанные на их основе отнесения сомнений не вызывают. При необходимости аналогичные расчеты резонансных частот можно провести и для других ароматических протонов.

N -(Бензотиазол-2-ил)-амид **3a** и его 6-метилзамещенный аналог **3b** оказались достаточно устойчивыми соединениями и в полученных под воздействием электронного удара масс-спектрах дают высокоинтенсивные пики молекулярных ионов (схема 2). А вот галогенирование бензотиазольного фрагмента значительно повышает термолабильность веществ при их переводе в газовую фазу. Как результат – интенсивность пиков молекулярных ионов галогензамещенных N -(бензотиазол-2-ил)-амидов **3c** и **3d** уже не достигает и 10%.

Как правило, масс-спектры родственных соединений имеют много общих черт и закономерностей, по крайней мере, при первичной фрагментации молекулярных ионов. Однако в случае N -(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1 H -2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3a-d** неожиданно наблюдаются совершенно разные пути первичного распада, определяемые заместителя

ми в бензотиазольной части молекулы. В частности, деструкция молекулярных катион-радикалов амидов **3a** и **3b** начинается с выброса SO_2 (путь А), о чем свидетельствуют пики осколочных ионов 3-гидроксииндол-2-карбоксамидов **4a,b** с m/z 323 и 327 соответственно. Необходимо отметить, что в большей степени такой путь фрагментации характерен для N -гетарил-4-гидрокси-2,2-диоксо-1 H -2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамидов, существующих в виде внутренних солей [24]. В то же время, типичный для соединений такого типа [23] первичный разрыв терминальной карбамидной связи (путь В) не фиксируется вовсе. С переходом к галогензамещенным производным **3c,d** картина меняется на прямо противоположную и теперь уже молекулярные ионы разрушаются исключительно по пути В, т.е. с разрывом связи $\text{C}(3)\text{CO}-\text{NHNet}$ при абсолютном отсутствии экструзии SO_2 , на что указывают пики, соответствующие общему для обоих образцов кетену **5** и индивидуальным для каждого из них катион-радикалам 2-аминобензотиазолов **6c** или **6d**.

Третий тип первичной фрагментации молекулярного иона, заключающийся в довольно обычной для галогензамещенных органических соединений изначальной потере атома галогена (путь С),

Таблица 1

Расчетные и экспериментальные значения химических сдвигов протона $\text{H}-7'$ бензотиазольного фрагмента в замещенных N -(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1 H -2 λ^6 ,1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3b-d**

Соединение	Заместитель в бензотиазоле	S (δ)	Расчетное значение $\delta(\text{H}-7')$, м.д.	Экспериментальное значение $\delta(\text{H}-7')$, м.д.
3a	H	-	-	7,91
3b	6'-Me	$o\text{-Me} - 0,17$	$\delta(\text{H}-7') = 7,91 - 0,17 = 7,74$	7,73
3c	6'-Cl	$o\text{-Cl} + 0,02$	$\delta(\text{H}-7') = 7,91 + 0,02 = 7,93$	7,99
3d	6'-Br	$o\text{-Br} + 0,22$	$\delta(\text{H}-7') = 7,91 + 0,22 = 8,13$	8,13

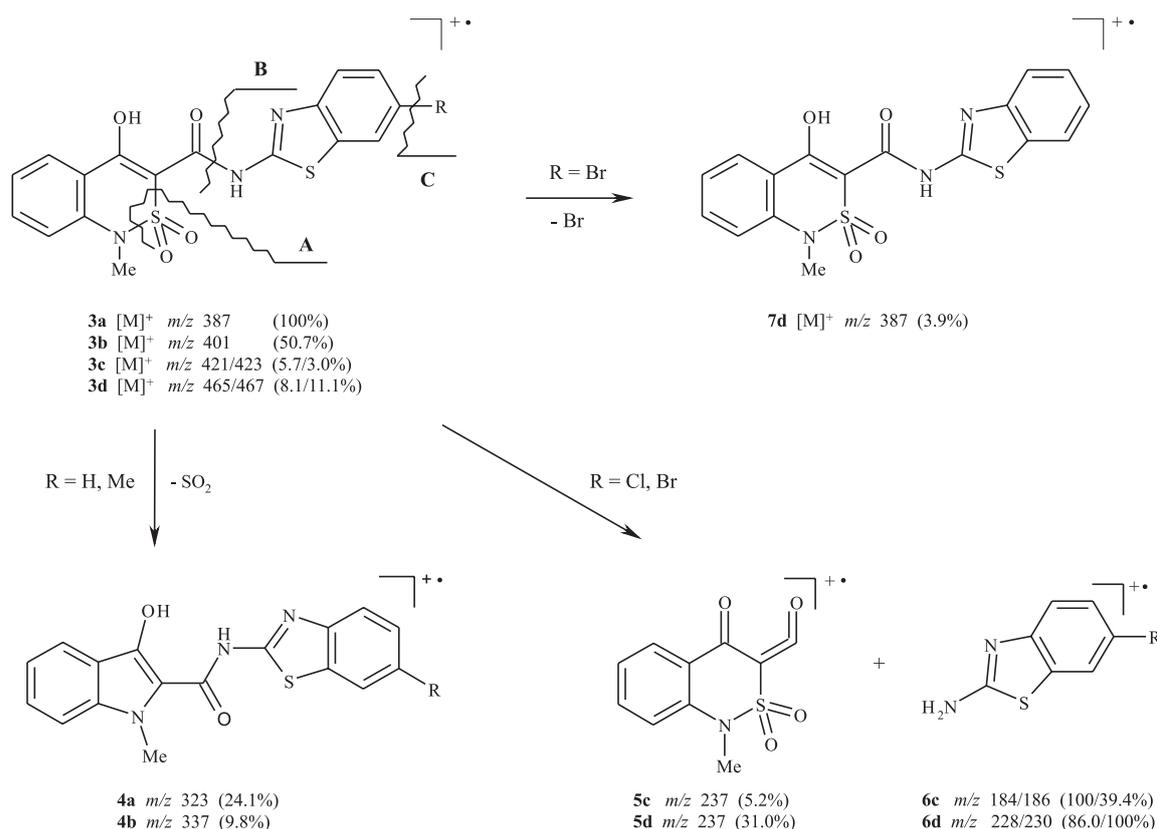


Схема 2

отмечен только в масс-спектре 6-бромпроизводного **3d**.

Анальгетическое действие *N*-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶-1-бензотиазин-3-карбоксамидов **3a-d** изучено в полном соответствии с положениями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей и Закона Украины №3447-IV «О защите животных от жестокого поведения» (2006).

Тестирование проведено на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах весом 180-200 г (по 7 подопытных животных на каждое соединение, препарат сравнения и контроль) с исполь-

зованием общепринятой модели термического раздражения кончика хвоста (tail-flick) [26]. Испытуемые вещества и референс-препараты (мелоксикам и пироксикам) вводили перорально в виде стабилизированных твином-80 тонких водных суспензий в дозе 20 мг/кг. Контрольная группа животных получала эквивалентное количество воды с твином-80. Обезболивающий эффект (в %) оценивали по величине латентного периода через 1 час после введения исследуемых веществ.

Сравнительный анализ полученных нами экспериментальных данных (табл. 2) с показателями изученных ранее родственными по строению

Таблица 2

Анальгетическая активность *N*-(бензотиазол-2-ил)-амидов **3a-d** на модели «tail-flick» у крыс

Соединение	R	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение длительности латентного периода по сравнению с контролем, %
3a	H	4,03±0,10*	+ 28,4
3b	Me	4,05±0,13*	+ 29,1
3c	Cl	3,42±0,14	+ 9,0
3d	Br	4,68±0,15*	+ 48,9
Мелоксикам		4,91±0,17*	+ 56,3
Пироксикам		3,96±0,15*	+ 26,1
Контроль		3,14±0,14	-

* – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

N-(тиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов [23] показывает, что в целом аннелирование тиазольного цикла бензольным ядром приводит к некоторому снижению анальгетических свойств.

Вместе с тем необходимо всё же отметить, что активность большинства соединений остается достаточно высокой – на уровне пироксикама. А выраженный, статистически достоверный и практически не уступающий мелоксикаму обезболивающий эффект, продемонстрированный *N*-(6-бромбензотиазол-2-ил)-амидом **3d**, свидетельствует о высоком потенциале изучаемых молекулярных систем для создания новых эффективных анальгетиков.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (рабочая частота 400 МГц) в растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35...700 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart.

***N*-(Бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3a).** Смесь 2,69 г (0,01 моль) метилового эфира **1** и 1,50 г (0,01 моль) 2-аминобензотиазола (**2a**) в 5 мл сухого ксилола выдерживают на металлической бане при 150°C в течение 1 ч, после чего реакционную смесь охлаждают, прибавляют 10 мл этанола и тщательно размешивают. Выделившиеся кристаллы *N*-(бензотиазол-2-ил)-амида **3a** отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Выход – 3,08 г (91%). Т. пл. – 261-263°C разл. (ДМФА-этанол, 1:5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 8.04 (1*H*, д, *J* = 7.2, Н-5 бензотиазина); 7.91 (1*H*, д, *J* = 7.2, Н-7 бензотиазола); 7.65-7.58 (2*H*, м, Н-7 бензотиазина + Н-4 бензотиазола); 7.48 (1*H*, т, *J* = 7.3, Н-5 бензотиазола); 7.35 (1*H*, т, *J* = 7.4, Н-6 бензотиазола); 7.29-7.21 (2*H*, м, Н-6,8 бензотиазина); 3.38 (3*H*, с, NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 387 [M]⁺ (100), 323 [M – SO₂]⁺ (24.1), 163 (15.1), 134 (20.8), 132 (23.8), 108 (21.6), 106 (68.9), 105 (85.8), 104 (73.8), 77 (86.0). Найдено, %: С 52,61; Н 3,49; N 10,94; S 16,46. C₁₇H₁₃N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 52,70; Н 3,38; N 10,85; S 16,55.

Амиды **3b-d** получены по аналогичной методике.

Литература

- Xie X., Yan Y., Zhu N., Liu G. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 76, pp.67-78. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.007.
- Netalkar P.P., Netalkar S.P., Budagumpi S., Revankar V.K. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 79, pp.47-56. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.03.083.

4-Гидрокси-1-метил-*N*-(6-метилбензотиазол-2-ил)-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3b). Выход – 88%. Т. пл. – 286-288°C разл. (ДМФА-этанол, 1:5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 8.03 (1*H*, д, *J* = 7.5, Н-5 бензотиазина); 7.73 (1*H*, с, Н-7 бензотиазола); 7.61 (1*H*, т, *J* = 7.5, Н-7 бензотиазина); 7.48 (1*H*, д, *J* = 8.1, Н-4 бензотиазола); 7.31 (1*H*, д, *J* = 8.2, Н-5 бензотиазола); 7.26-7.21 (2*H*, м, Н-6,8 бензотиазина); 3.35 (3*H*, с, NCH₃); 2.46 (3*H*, с, 6'-CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 401 [M]⁺ (50.7), 337 [M – SO₂]⁺ (9.8), 237 (46.2), 211 (19.4), 178 (59.7), 150 (54.8), 146 (54.7), 122 (25.8), 117 (67.4), 91 (100), 60 (45.8). Найдено, %: С 55,76; Н 3,68; N 10,39; S 16,08. C₁₈H₁₅N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 55,85; Н 3,77; N 10,47; S 15,97.

4-Гидрокси-1-метил-*N*-(6-хлорбензотиазол-2-ил)-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3c). Выход – 94%. Т. пл. > 310°C разл. (ДМФА-этанол, 1:5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 8.03 (1*H*, д, *J* = 7.9, Н-5 бензотиазина); 7.99 (1*H*, с, Н-7 бензотиазола); 7.63-7.57 (2*H*, м, Н-7 бензотиазина + Н-4 бензотиазола); 7.43 (1*H*, д, *J* = 8.2, Н-5 бензотиазола); 7.27-7.21 (2*H*, м, Н-6,8 бензотиазина); 3.35 (3*H*, с, NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 421/423 [M]⁺ (5.7/3/0), 237 (5.2), 184/186 (100/39.4), 150 (11.2), 117 (10.8), 91 (15.7). Найдено, %: С 48,51; Н 2,77; N 10,03; S 15,14. C₁₇H₁₂ClN₃O₄S₂. Вычислено, %: С 48,40; Н 2,87; N 9,96; S 15,20.

***N*-(6-Бромбензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3d).** Выход – 92%. Т. пл. > 310°C разл. (ДМФА-этанол, 1:5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 8.13 (1*H*, с, Н-7 бензотиазола); 8.03 (1*H*, д, *J* = 7.8, Н-5 бензотиазина); 7.61 (1*H*, т, *J* = 7.4, Н-7 бензотиазина); 7.54 (2*H*, с, Н-4,5 бензотиазола); 7.27-7.21 (2*H*, м, Н-6,8 бензотиазина); 3.36 (3*H*, с, NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 465/467 [M]⁺ (8.1/11.1), 387 [M – Br]⁺ (3.9), 237 (31.0), 228/230 (86.0/100), 150 (13.3), 146 (19.5), 117 (26.1), 106 (32.3), 91 (34.6), 77 (47.7). Найдено, %: С 43,66; Н 2,50; N 9,12; S 13,68. C₁₇H₁₂BrN₃O₄S₂. Вычислено, %: С 43,79; Н 2,59; N 9,01; S 13,75.

Выводы

1. В качестве новых потенциальных средств борьбы с болью осуществлен синтез и изучены спектральные характеристики *N*-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов.

2. Фармакологический скрининг выявил в изучаемом ряду соединений высокоактивные анальгетики и тем самым подтвердил правильность и перспективность выбранного направления исследований.

3. Seenaiah D., Reddy P. R., Reddy G. M., Padmaja A., Padmavathi V., Krishna N. S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 77, pp.1-7. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.050.
4. Stokes N. R., Thomaidis-Brears H. B., Barker S., Bennett J. M., Berry J., Collins I., Czaplowski L. G., Gamble V., Lancett P., Logan A., Lunniss C. J., Peasley H., Pommier S., Price D., Smees C., Haydon D. J. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013, Vol. 57, No.12, pp.5977-5986. Doi: 10.1128/AAC.00719-13.
5. Santhoshi A., Mahendar B., Mattapally S., Sadhu P. S., Banerjee S. K., Jayathirtha Rao V. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24, No.8, pp.1952-1957. Doi: 10.1016/j.bmcl.2014.02.073.
6. Wang S., Chen Y., Zhao S., Xu X., Liu X., Liu B. F., Zhang G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24, No.7, pp.1766-1770. Doi: 10.1016/j.bmcl.2014.02.031.
7. Komiya M., Asano S., Koike N., Koga E., Igarashi J., Nakatani S., Isobe Y. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, 2013, Vol. 61, No.10, pp.1094-1097.
8. Liu D. C., Deng X. Q., Wang S. B., Quan Z. S. *Archiv der Pharmazie*, 2014, Vol. 347, No.4, pp.268-275.
9. Bandyopadhyay P., Sathe M., Tikar S. N., Yadav R., Sharma P., Kumar A., Kaushik M. P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24, No.13, pp.2934-2939. Doi: 10.1016/j.bmcl.2014.04.082.
10. Amir M., Hassan M. Z. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2013, Vol. 13, No.14, pp.2060-2075.
11. Song J. M., DiBattista A. M., Sung Y. M., Ahn J. M., Turner R. S., Yang J., Pak D. T., Lee H. K., Hoe H. S. *Experimental Neurology*, 2014, Vol. 252, pp.105-113. Doi: 10.1016/j.expneurol.2013.11.023.
12. Irifune M., Kikuchi N., Saida T., Takarada T., Shimizu Y., Endo C., Morita K., Dohi T., Sato T., Kawahara M. *Anesthesia and Analgesia*, 2007, Vol. 104, No.6, pp.1415-1421.
13. Shafi S., Alam M. M., Mulakayala N., Mulakayala C., Vanaja G., Kalle A. M., Pallu R., Alam M. S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 49, pp.324-333. Doi: 10.1016/j.ejmech.2012.01.032.
14. Sharma P. C., Sinhar A., Sharma A., Rajak H., Pathak D. P. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2013, Vol. 28, No.2, pp.240-266. Doi: 10.3109/14756366.2012.720572.
15. Azam M. A., Dharanya L., Mehta C. C., Sachdeva S. *Acta Pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 2013, Vol. 63, No.1, pp.19-30. Doi: 10.2478/acph-2013-0001.
16. Kaplancikli Z. A., Altintop M. D., Turan-Zitouni G., Ozdemir A., Can O. D. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 27, No.2, pp.274-280. Doi: 10.3109/14756366.2011.587417.
17. Gurupadayya B. M., Gopal M., Padmashali B., Manohara Y. N. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, Vol. 70, No.5, pp.572-577. Doi: 10.4103/0250-474X.45393.
18. Jeong C. Y., Choi J. I., Yoon M. H. *European Journal of Pharmacology*, 2004, Vol. 502, No.3, pp.205-211.
19. Yous S., Poupert J. H., Chavatte P., Espiard J. G., Caignard D. H., Lesieur D. *Drug Design and Discovery*, 2001, Vol. 17, No.4, pp.331-336.
20. Ferreira S. H., Lorenzetti B. B., Devissaguet M., Lesieur D., Tsouderos Y. *British Journal of Pharmacology*, 1995, Vol. 114, No.2, pp.303-308.
21. Palagiano F., Arenare L., De Caprariis P., Grandolini G., Ambrogi V., Perioli L., Filippelli W., Falcione G., Rossi F. *Farmaco (Società Chimica Italiana)*, 1996, Vol. 51, No.7, pp.483-491.
22. Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, Vol. 49, No.9, pp.1378-1383.
23. Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Sim G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, Vol. 50, No.1, pp.103-110.
24. Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Liu Yangyang. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, Vol. 50, No.4, pp.564-572.
25. Gunther H. *NMR Spectroscopy: basic principles, concepts, and applications in chemistry*, Weinheim: Wiley-VCH, 2013, 718 p.
26. Vogel H. G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Berlin, Springer; 2008, pp. 1011-1013.

Надійшла до редакції 25.06.2014 р.