

**И. В. Украинец\***, **Л. А. Гриневич**, **А. А. Ткач**, **О. В. Горохова**,  
**В. Н. Кравченко**, **Г. Сим<sup>а</sup>**

#### **4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2**

### **191\*. СИНТЕЗ, ТАУТОМЕРИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО- 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

С целью поиска потенциальных биологически активных веществ осуществлен синтез ряда бензимидазол-2-иламидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Показано, что в кристалле такие соединения существуют исключительно в амидной форме, тогда как в растворе наблюдается амид↔имидная таутомерия. Приведены результаты изучения антитиреоидной и протivotуберкулёзной активности синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** 2-аминобензимидазол, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, антитиреоидная и протivotуберкулёзная активность, таутомерия.

В последнее время многие исследователи все чаще сталкиваются с фактом, когда многочисленные аутоиммунные и другие заболевания человека – ревматоидный артрит [2], волчанка [3], синдром Шегрена [4], миастения [5], нефропатия [6], рак [7], туберкулёз [8] – сопровождаются ещё и гиперфункцией щитовидной железы. Поэтому после диагностирования таких заболеваний настоятельно рекомендуется периодически проверять уровень тиреоидных гормонов с тем, чтобы в случае необходимости можно было бы своевременно вносить соответствующие коррективы в общий курс лечения и тем самым повышать его эффективность. Между тем, арсенал имеющихся сегодня в распоряжении врачей антитиреоидных средств весьма ограничен. К тому же, все они обладают серьёзными побочными эффектами и, как следствие, имеют много противопоказаний к практическому применению [9–15]. По этой причине поиск и создание новых безопасных лекарственных препаратов, пригодных для борьбы с гипертиреотоксикозами, остаётся актуальной задачей современной медицинской химии.

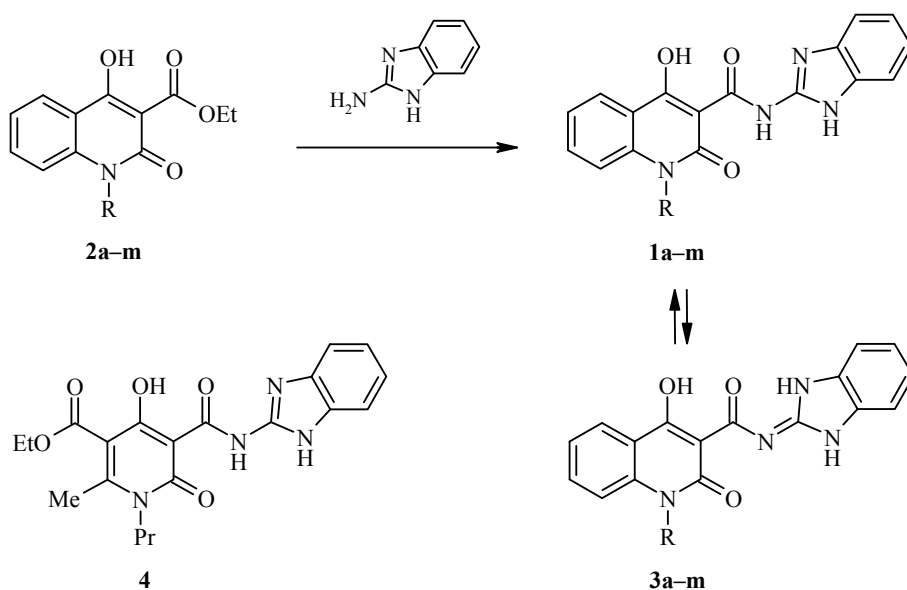
При изучении биологических свойств 3-(бензимидазол-2-ил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов [16], а затем и их многочисленных структурных аналогов [17–20], были обнаружены вещества с высокой антитиреоидной активностью, низкой токсичностью и отсутствием стромогенного эффекта. В результате на основе одного из них было создано новое средство для лечения заболеваний, связанных с повышенной выработкой щитовидной железой тиреоидных гормонов [21].

\* Сообщение 190 см. [1].

Продолжая исследования в данном направлении, следующим этапом

наших работ стало изучение бензимидазол-2-иламидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a–m**. Отличие этих соединений от оказавшихся наиболее активными 3-(бензимидазол-2-ил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов состоит только лишь в наличии карбамидного мостика, разделяющего хинолоновое и бензимидазольные ядра. Проследить влияние такой структурной модификации на физико-химические и биологические свойства изучаемого класса веществ и призвано данное сообщение.

Синтез бензимидазол-2-иламидов **1a–m** осуществлен ставшим уже традиционным способом, т. е. реакцией этиловых эфиров **2a–m** с 2-аминобензимидазолом при нагревании [22].



**1–3 a** R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, **e** R = Pr, **f** R = Bu, **g** R = *i*-Bu,  
**h** R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, **i** R = *i*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, **j** R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, **k** R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, **l** R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, **m** R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>

Полученные таким образом гетариламиды **1a–m** (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества с чёткими температурами плавления, практически нерастворимые в этиловом спирте и воде, хорошо растворимые в горячем ДМСО и кипящем ДМФА.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех синтезированных соединений (табл. 2) обращает на себя внимание сигнал протонов Н-4 и Н-7 бензимидазольного ядра. В отличие от протонов Н-5 и Н-6 того же фрагмента, проявляющихся в спектре хорошо разрешенным секстетом с типичной для бензимидазолов КССВ около 3.0 Гц, в данном случае наблюдается практически неразрешенный уширенный мультиплет общей интенсивностью 2H. С аналогичным эффектом мы уже сталкивались при изучении спектра ЯМР <sup>1</sup>H близкого по строению бензимидазол-2-иламида 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [23], и его источником тогда был назван именно карбамидный мостик, разделяющий два

гетероциклических фрагмента. Для сравнения – при отсутствии такого мостика [16, 24], равно как и после его замены метиленовым или этиленовым звеном [20], подобные аномалии уже не встречаются.

В силу специфики своего строения 2-аминобензимидазол является не совсем обычным соединением, способным вступать в реакции с электрофильными реагентами как в амина-, так и в иминоформе [25]. Следовательно, и от синтезированных нами его 2-N-хинолиноильных производных вполне закономерно ожидать существования в виде амидов **1a–m**, имидов **3a–m** или же обоих этих таутомеров одновременно. Наблюдаемое в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  уширение сигналов бензимидазольных протонов в положениях 4 и 7 свидетельствует не только о том, что в растворе ДМСО- $d_6$  изучаемые соединения образуют амид $\leftrightarrow$ имидные смеси, но и о медленном переходе между указанными таутомерными формами. Убедиться в этом можно с помощью простого эксперимента – при нагревании растворов образцов до 50 °С скорость протонного обмена возрастает и изначально уширенные неразрешенные мультиплеты протонов Н-4 и Н-7 бензимидазола трансформируются в "нормальные" секстеты с КССВ 2.9–3.0 Гц.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений **1a–m**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (ДМФА)	Выход, %
		С	Н	N		
<b>1a</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>63.88</u>	<u>3.90</u>	<u>17.39</u>	357–359	93
		63.75	3.78	17.49		
<b>1b</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>64.76</u>	<u>4.34</u>	<u>16.85</u>	284–286	91
		64.67	4.22	16.76		
<b>1c</b>	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>65.51</u>	<u>4.63</u>	<u>16.08</u>	251–253	87
		65.63	4.74	16.17		
<b>1d</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>66.66</u>	<u>4.48</u>	<u>15.55</u>	267–269	90
		66.75	4.60	15.44		
<b>1e</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>66.29</u>	<u>5.01</u>	<u>15.46</u>	262–264	92
		66.18	4.93	15.59		
<b>1f</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>67.01</u>	<u>5.36</u>	<u>14.88</u>	245–247	85
		66.90	5.27	14.98		
<b>1g</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>67.01</u>	<u>5.36</u>	<u>14.88</u>	220–222	87
		66.88	5.24	14.76		
<b>1h</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>67.68</u>	<u>5.68</u>	<u>14.35</u>	214–216	84
		67.80	5.76	14.47		
<b>1i</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>67.68</u>	<u>5.68</u>	<u>14.35</u>	219–221	88
		67.57	5.58	14.26		
<b>1j</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>68.30</u>	<u>5.98</u>	<u>13.85</u>	210–212	90
		68.19	6.10	13.72		
<b>1k</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>68.88</u>	<u>6.26</u>	<u>13.39</u>	194–196	87
		68.75	6.11	13.52		
<b>1l</b>	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>69.42</u>	<u>6.53</u>	<u>12.95</u>	178–180	82
		69.56	6.64	13.07		
<b>1m</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	<u>69.93</u>	<u>6.77</u>	<u>12.55</u>	173–175	84
		70.05	6.86	12.41		

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H бензимидазол-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидроинолин-3-карбоновых кислот 1a–h

Со- еди- нение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)*									
	ОН (1H, с)	CONH (1H, с)	Н аром. хинолона				Н аром. бензимидазола			R
			Н-5 (1H, д)	Н-7 (1H, т)	Н-8 (1H, д)	Н-6 (1H, т)	Н-4,7 (2H, уш. м)	Н-5,6 (2H, м)		
<b>1a</b>	16.10	13.60	8.13 (J=8.0)	7.70 (J=7.7)	7.40 (J=8.6)	7.24 (J=7.6)	7.47	7.12 (J=3.0)	10.56 (1H, с, NH)	
<b>1b</b>	15.95	13.51	8.22 (J=8.0)	7.79 (J=7.8)	7.55 (J=8.7)	7.32 (J=7.5)	7.49	7.11 (J=3.0)	3.74 (3H, с, NCH <sub>3</sub> )	
<b>1c</b>	15.84	13.47	8.21 (J=7.9)	7.80 (J=7.8)	7.59 (J=8.5)	7.34 (J=7.6)	7.48	7.12 (J=2.9)	4.46 (2H, к, J=7.1, NCH <sub>2</sub> ); 1.37 (3H, т, J=7.1, CH <sub>3</sub> )	
<b>1d</b>	15.87	13.56	8.20 (J=7.9)	7.81 (J=7.7)	7.58 (J=8.6)	7.33 (J=7.6)	7.47	7.12 (J=3.0)	5.93 (1H, м, CH=CH <sub>2</sub> ); 5.18 (1H, д, J=10.5, NCH <sub>2</sub> CH=CH- <i>cis</i> ); 5.09 (1H, д, J=17.4, NCH <sub>2</sub> CH=CH- <i>trans</i> ); 4.98 (2H, с, NCH <sub>2</sub> )	
<b>1e</b>	15.84	13.48	8.21 (J=8.0)	7.80 (J=7.7)	7.60 (J=8.6)	7.36 (J=7.5)	7.49	7.10 (J=3.0)	4.33 (2H, т, J=7.3, NCH <sub>2</sub> ); 1.80 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.11 (3H, т, J=7.0, CH <sub>3</sub> )	
<b>1f</b>	15.72	13.43	8.22 (J=7.9)	7.79 (J=7.7)	7.59 (J=8.5)	7.37 (J=7.5)	7.50	7.11 (J=3.0)	4.39 (2H, т, J=7.4, NCH <sub>2</sub> ); 1.78 (2H, кв, J=7.2, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.51 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.04 (3H, т, J=7.0, CH <sub>3</sub> )	
<b>1g</b>	15.80	13.41	8.22 (J=8.0)	7.78 (J=7.8)	7.60 (J=8.6)	7.38 (J=7.5)	7.50	7.12 (J=2.9)	4.29 (2H, д, J=6.9, NCH <sub>2</sub> ); 2.27 (1H, м, CH); 1.02 (6H, д, J=6.4, 2CH <sub>3</sub> )	
<b>1h</b>	15.79	13.40	8.20 (J=8.0)	7.80 (J=7.8)	7.61 (J=8.6)	7.39 (J=7.6)	7.49	7.10 (J=2.9)	4.36 (2H, т, J=7.2, NCH <sub>2</sub> ); 1.79 (2H, кв, J=6.9, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.48 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.00 (3H, т, J=6.7, CH <sub>3</sub> )	

<b>1i</b>	15.83	13.45	8.21 ( <i>J</i> = 8.0)	7.79 ( <i>J</i> = 7.7)	7.62 ( <i>J</i> = 8.5)	7.38 ( <i>J</i> = 7.6)	7.50	7.12 ( <i>J</i> = 3.0)	4.38 (2H, т, <i>J</i> = 7.4, NCH <sub>2</sub> ); 1.81 (1H, м, CH); 1.59 (2H, к, <i>J</i> = 7.2, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.01 (6H, д, <i>J</i> = 6.6, 2CH <sub>3</sub> )
<b>1j</b>	15.76	13.42	8.22 ( <i>J</i> = 7.9)	7.80 ( <i>J</i> = 7.8)	7.57 ( <i>J</i> = 8.5)	7.36 ( <i>J</i> = 7.5)	7.50	7.11 ( <i>J</i> = 3.0)	4.35 (2H, т, <i>J</i> = 7.2, NCH <sub>2</sub> ); 1.79 (2H, кв, <i>J</i> = 7.0, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.60–1.34 (6H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.98 (3H, т, <i>J</i> = 6.7, CH <sub>3</sub> )
<b>1k</b>	15.70	13.39	8.20 ( <i>J</i> = 8.0)	7.80 ( <i>J</i> = 7.7)	7.55 ( <i>J</i> = 8.6)	7.37 ( <i>J</i> = 7.6)	7.49	7.10 ( <i>J</i> = 3.0)	4.34 (2H, т, <i>J</i> = 7.2, NCH <sub>2</sub> ); 1.79 (2H, кв, <i>J</i> = 7.0, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.57–1.32 (8H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.95 (3H, т, <i>J</i> = 6.7, CH <sub>3</sub> )
<b>1l</b>	15.75	13.40	8.21 ( <i>J</i> = 8.0)	7.81 ( <i>J</i> = 7.8)	7.58 ( <i>J</i> = 8.5)	7.36 ( <i>J</i> = 7.6)	7.50	7.11 ( <i>J</i> = 2.9)	4.37 (2H, т, <i>J</i> = 7.4, NCH <sub>2</sub> ); 1.78 (2H, кв, <i>J</i> = 7.1, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.56–1.30 (10H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.94 (3H, т, <i>J</i> = 6.6, CH <sub>3</sub> )
<b>1m</b>	15.76	13.39	8.22 ( <i>J</i> = 8.1)	7.80 ( <i>J</i> = 7.8)	7.57 ( <i>J</i> = 8.6)	7.39 ( <i>J</i> = 7.6)	7.50	7.11 ( <i>J</i> = 3.0)	4.38 (2H, т, <i>J</i> = 7.3, NCH <sub>2</sub> ); 1.73 (2H, кв, <i>J</i> = 7.0, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.55–1.28 (12H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.92 (3H, т, <i>J</i> = 6.7, CH <sub>3</sub> )

\* Сигналы протонов групп 1-NH бензимидазольного фрагмента проявляются синглетами интенсивностью 1H в области 11.83–12.08 м. д.

Безусловно, более детальную информацию о таутомерных переходах находящихся в растворе бензимидазол-2-иламидов **1a–m** можно было бы получить, используя методики гетероядерной корреляционной спектроскопии ЯМР. К сожалению, низкая растворимость объектов исследования не позволила провести такие эксперименты. По этой же причине не удалось исследовать поведение в растворе и синтезированного в качестве модельного соединения этилового эфира 5-(бензимидазол-2-илкарбамоил)-4-гидрокси-2-метил-6-оксо-1-пропил-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (**4**). Однако с другой стороны, из этого амидоэфира удалось вырастить подходящий для РСА монокристалл и в результате получить важные сведения о пространственном строении изучаемого класса веществ. При этом, как и ожидалось, найдено множество структурных особенностей, общих с первичными N-R-амидами 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот [26–28]. Так, в частности, у амидоэфира **4** формируется аналогичная система прочных внутримолекулярных водородных связей: 4-OH...O=C-NH и 6-C=O...HNC=O, благодаря чему в кристалле присутствует только один таутомер – амид, а пиридиновый цикл, карбамидная группа и бензимидазольный фрагмент лежат в одной плоскости (более подробно о строении амидоэфира **4** см. [1]). Данное обстоятельство позволяет с высоким уровнем достоверности утверждать, что кристаллические бензимидазол-2-иламиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот также существуют исключительно в виде амидных форм **1a–m**.

Антитиреодные свойства бензимидазол-2-иламидов **1a–m** изучены на беспородных белых крысах весом 50–60 г параллельно и в сравнении с Мерказолилом по стандартной методике (см. экспериментальную часть). Результаты проведённых экспериментов позволяют сделать вывод о том, что большинство из синтезированных нами веществ действительно способны достоверно снижать концентрацию тиреодных гормонов, причём в некоторых случаях – амиды **1a** и **1b** – активность оказалась даже выше, чем у препарата сравнения (табл. 3). С другой стороны, нельзя не отметить и то, что соединения с длинными 1N-алкильными заместителями – амиды **1k–m** – оказывают совершенно обратный эффект, способствуя заметному повышению уровня триодтиронина (Т<sub>3</sub>) и в несколько менее выраженной форме тироксина (Т<sub>4</sub>).

Влияние бензимидазол-2-иламидов **1a–m** на *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 изучено радиометрически [29, 30]. Сравнивая полученные при этом данные первичного микробиологического скрининга (табл. 3) с результатами изучения противотуберкулёзных свойств других диазетариламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот, мы нашли, что по уровню активности бензимидазольные производные значительно превосходят пиримидиновые аналоги [28]. В то же время они заметно уступают пиазин-2-иламидам [31] как по способности угнетать рост тест-штамма, так и по минимальной ингибирующей концентрации (МИК), определяемой только для наиболее активных образцов.

Биологические свойства синтезированных соединений 1a–m

Соединение	Антитиреоидная активность, концентрация тиреоидных гормонов в сыворотке крови подопытных животных				Противотуберкулёзная активность	
	T <sub>3</sub> , нмоль/л	% к контролю*	T <sub>4</sub> , нмоль/л	% к контролю*	**	МИК
<b>1a</b>	1.46 ± 0.13	-25.9	59.7 ± 2.35	-40.9	45	–
<b>1b</b>	1.50 ± 0.17	-23.9	69.8 ± 3.63	-30.9	100	1.56
<b>1c</b>	1.76 ± 0.21	-10.7	75.7 ± 3.95	-25.1	100	3.13
<b>1d</b>	1.70 ± 0.18	-13.7	84.0 ± 4.11	-16.8	72	–
<b>1e</b>	1.70 ± 0.22	-13.7	69.9 ± 3.52	-31.0	99	6.25
<b>1f</b>	1.97 ± 0.25	0	79.0 ± 3.74	-218	79	–
<b>1g</b>	1.72 ± 0.16	-13.5	64.3 ± 2.92	-36.3	71	–
<b>1h</b>	1.60 ± 0.13	-18.8	63.3 ± 2.57	-37.4	83	–
<b>1i</b>	1.83 ± 0.20	-7.5	95.4 ± 6.05	-5.5	80	–
<b>1j</b>	1.77 ± 0.18	-10.2	76.7 ± 4.53	-24.1	99	3.13
<b>1k</b>	2.66 ± 0.28	+35.5	120.3 ± 13.28	+19.1	100	1.56
<b>1l</b>	2.27 ± 0.26	+15.2	115.0 ± 10.67	+13.8	66	–
<b>1m</b>	2.03 ± 0.19	+3.0	98.0 ± 6.81	-2.9	69	–
Мерказолил	1.63 ± 0.22	-17.3	74.7 ± 5.12	-26.0	–	–

\* "-" – Снижение, "+" – увеличение концентрации тиреоидных гормонов по отношению к контролю, принятому за 100%.

\*\* Угнетение роста, %, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в концентрации 6.25 мкг/мл.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений регистрировали на спектрометре Bruker WM-360 (360 МГц), растворитель ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Бензимидазол-2-иламиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a–m** получали реакцией этиловых эфиров соответствующих хинолин-3-карбоновых кислот **2a–m** с 2-аминобензимидазолом, осуществляемой по методике работы [22]. В синтезах использовали 2-аминобензимидазол фирмы Fluka. Концентрацию тиреоидных гормонов определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе CHEMWELL, используя стандартные тест-системы для иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке и плазме крови общего трийодтиронина (T<sub>3</sub>, ИФА) и тироксина (T<sub>4</sub>, ИФА) производства ООО Хема-Медика (Россия).

**Антитиреоидную активность бензимидазол-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-**

оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1a–m** изучали по стандартной методике "зобной" реакции [32] на белых крысах весом 50–60 г. Исследуемые вещества и препарат сравнения (Мерказолил) вводили подопытным животным перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80, ежедневно в одно и то же время (8–9 ч утра) в дозе 10 мг/кг (эффективная доза Мерказолила). Контрольная группа животных находилась в аналогичных условиях и получала дистиллированную воду с твином-80. Продолжительность эксперимента составила 10 сут. На 11-й день животных забивали под эфирным наркозом путём мгновенного разрезания спинного мозга возле основания черепа. Кровь собирали, центрифугировали и в сыворотке определяли уровень триодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>).

*Авторы выражают благодарность Национальному институту аллергии и инфекционных заболеваний США за проведённое в соответствии с программой ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) изучение противотуберкулёзных свойств синтезированных нами соединений (контракт № 01-AI-45246).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, A. A. Tkach, L. A. Grinevich, *Acta Crystallogr.*, **E65**, o1984 (2009).
2. A. Brinkane, L. Crickx, S. Bergheul, R. Levy, *Presse Med.*, **32**, 836 (2003).
3. C. Alvarez Madrid, A. González Fernández, M. Lisbona Muñoz, M. A. Molina Rodríguez, R. Merino Muñoz, J. García-Consuegra Molina, *An. Pediatr. (Barc.)*, **70**, 53 (2009).
4. M. Zeher, I. F. Horvath, A. Szanto, P. Szodoray, *Thyroid.*, **19**, 39 (2009).
5. F. Bello-Sani, F. E. Anumah, A. G. Bakari, *Ann. Afr. Med.*, **7**, 88 (2008).
6. P. Iglesias, J. J. Diez, *Eur. J. Endocrinol.*, **160**, 503 (2009).
7. R. E. Weiss, J. Lado-Abeal, *Curr. Opin. Oncol.*, **14**, 46 (2002).
8. A. Simkus, *Medicina* (Kaunas), **40**, 201 (2004).
9. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 549.
10. P. Beck-Peccoz, *Endocrinology*, **149**, 5943 (2008).
11. E. Mazza, M. Carlini, D. Flecchia, A. Blatto, O. Zuccarini, S. Gamba, S. Beninati, M. Messina, *J. Endocrinol. Invest.*, **31**, 866 (2008).
12. D. Thomas, A. Moisisdis, A. Tsiakalos, K. Alexandraki, V. Syriou, G. Kaltsas, *Thyroid.*, **18**, 1043 (2008).
13. A. Ezer, K. Caliskan, A. Parlakgumus, S. Belli, I. Kozanoglu, S. Yildirim, *J. Clin. Apher.*, **24**, 111 (2009).
14. A. Fumarola, A. Calvanese, A. Di Fiore, M. Dainelli, M. D'Armiento, *Clin. Ter.*, **160**, 47 (2009).
15. L. Hegedüs, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, **38**, 355 (2009).
16. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, О. В. Горохова, В. И. Трескач, А. В. Туров, *ХГС*, 105 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 92 (1993)].
17. И. В. Украинец, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, *ХГС*, 1223 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 1044 (1993)].
18. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, А. В. Туров, *ХГС*, 692 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 600 (1997)].
19. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. Л. Кодолова, О. В. Горохова, В. Н. Кравченко, *ХГС*, 1100 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 959 (1997)].



20. І. В. Українець, В. М. Кравченко, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Т. В. Алексєєва, *Вісник фармації*, № 4 (40), 5 (2004).
21. І. В. Українець, Д. І. Дмитрієвський, В. М. Кравченко, Л. М. Вороніна, С. Г. Таран, О. Я. Барковська, Пат. України 65914А; *Бюл.*, № 4 (2004). <http://base.ukrpatent.org/searchINV/>
22. І. В. Українець, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, *ХГС*, 1023 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 863 (2007)].
23. І. В. Українець, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, *ХГС*, 426 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 345 (2009)].
24. І. В. Українець, П. А. Безуглий, В. І. Трескач, А. В. Туров, *ХГС*, 239 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 198 (1992)].
25. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, т. 5, с. 214.
26. І. В. Українець, А. А. Ткач, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *ХГС*, 1508 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1301 (2006)].
27. І. В. Українець, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *ХГС*, 1015 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 856 (2007)].
28. І. В. Українець, А. А. Ткач, Л. А. Гриневич, А. В. Туров, О. В. Бєвз, *ХГС*, 719 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 567 (2009)].
29. L. V. Heifets, in: *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. V. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
30. C. V. Inderleid, K. A. Nash, in: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
31. І. В. Українець, Л. А. Гриневич, А. А. Ткач, О. В. Бєвз, С. В. Слободян, *ХГС*, 1324 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1058 (2009)].
32. О. С. Ром-Богуславська, Т. С. Божко, І. В. Комарова, В. Ладогубець, Л. П. Пивоваревич, Ф. Г. Яременко, І. Ю. Легонькова, в кн. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*, под ред. О. В. Стефанова, Авіцена, Київ, 2001, с. 409.

Национальный фармацевтический университет,  
Харьков 61002, Украина  
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 28.10.2009

<sup>a</sup>Дальневосточный государственный медицинский  
университет, Хабаровск 680000, Россия  
e-mail: sim.hab@mail.ru