



А. О. Паламар¹, А. М. Грозав¹, В. О. Черноус¹, І. М. Яремій¹, М. В. Вовк²

Синтез і дослідження антиоксидантної дії [(1-арил-5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,

²Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ

Ключові слова: синтез, 1-арил-4-хлороімідазол-5-карбальдегід, [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові(пропанові) кислоти, антиоксидантна активність.

З метою пошуку в ряду імідазолітіоалканкарбонових кислот сполук з антиоксидантними властивостями реакцією доступних 4-хлоро-5-формілімідазолів із тіопропановою кислотою синтезували нові [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]пропанові кислоти. Результати скринінгу антиоксидантної активності *in vitro*, яку оцінили за величиною інгібування швидкості аскорбатзалежного пероксидного окислення ендогенних ліпідів печінки щурів, демонструють виражений антиоксидантний ефект усіх синтезованих сполук. Максимальний ступінь гальмування швидкості Fe²⁺-аскорбат-ініційованого вільнорадикального окислення ліпідів під впливом речовин, які тестували, коливається в межах 67–72% у порівнянні з контролем. Результати демонструють, що збільшення довжини вуглецевого ланцюга фрагмента тіоалканкарбонової кислоти призводить до покращення антиоксидантної дії сполук, які досліджували.

Синтез и исследование антиоксидантного действия [(1-арил-5-формил-1H-имидазол-4-ил)тио]пропановых кислот

А. А. Паламар, А. Н. Грозав, В. А. Черноус, И. Н. Яремий, М. В. Вовк

С целью поиска в ряду имидазолитиоалканкарбоновых кислот соединений с антиоксидантными свойствами реакцией доступных 4-хлоро-5-формилимидазолов с тиопропановой кислотой синтезированы новые [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]пропановые кислоты. Результаты скрининга их антиоксидантной активности *in vitro*, оцененной по величине ингибирования скорости аскорбатзависимого перекисного окисления эндогенных липидов печени крыс, демонстрируют выраженный антиоксидантный эффект всех синтезированных соединений. Максимальная степень торможения скорости Fe²⁺-аскорбат-инициированного свободнорадикального окисления липидов при действии тестируемых веществ колеблется в пределах 67–72% по сравнению с контролем. Результаты показывают, что рост длины углеродной цепи фрагмента тиоалканкарбоновой кислоты приводит к увеличению антиоксидантного действия исследуемых соединений.

Ключевые слова: синтез, 1-арил-4-хлороимидазол-5-карбальдегид, [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусные(пропановые) кислоты, антиоксидантная активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 22–26

Synthesis and study of antioxidant activity of [(1-aryl-5-formyl-1H-imidazole-4-yl)thio]propionic acids

A. O. Palamar, A. M. Grozav, V. O. Chornous, I. M. Yaremij, M. V. Vovk

Aim. The new [(1-aryl-5-formylimidazole-4-yl)thio]propionic acids have been synthesized to find compounds with antioxidant properties in the series of imidazolylthioalkanecarboxylic acids by the reaction of easily available 4-chloro-5-formylimidazoles with thiopropionic acid.

Methods and results. The results of *in vitro* antioxidant activity screening have been assessed by speed inhibition value of endogenous lipids' ascorbate-dependent peroxide oxidation in rats' liver and show high antioxidant activity of all synthesized compounds. Maximum degree of braking velocity of Fe²⁺-ascorbate-initiated free-radical oxidation of lipids under the effect of tested compounds ranges within 67–72% in comparison with control samples.

Conclusion. Produced results show that increasing of chain length of thioalkanecarboxylic acid fragment increases antioxidant activity of studied compounds.

Key words: Organic Synthesis, 1-aryl-4-chloroimidazole-5-carbaldehydes, [(1-aryl-5-formylimidazole-4-yl)thio]acetic (propionic) Acids, Antioxidant Effect.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 3 (16): 22–26

Актуальним напрямом сучасної фармацевтичної та медичної хімії є раціональний дизайн і синтез нових біоактивних сполук. Такі дослідження мають важливе практичне значення для створення інноваційних лікарських субстанцій. Аналіз фахової літератури [1–3] підтверджує вагому роль антиоксидантів як ключових препаратів у комплексній терапії багатьох патологічних станів. Завдяки здатності перетворювати вільні радикали в неактивні форми вони відновлюють функції організму, підвищують ефективність фармакотерапії та значно по-

кращують клінічну картину перебігу захворювань [4]. З огляду на це пошук оригінальних сполук, що здатні ефективно інгібувати процеси вільнорадикального окиснення, є науково обґрунтованим і актуальним.

Серія публікацій останніх років [5–7] засвідчила, що похідні імідазолу належать до перспективної групи сполук для вивчення антиоксидантної активності. Це зумовлено особливостями їхньої структури, специфічною реакційною здатністю і значним потенціалом фармакологічної дії. Раніше у процесі пошуку нових

антиоксидантів ми вивчили значну кількість похідних імідазолу. Серед них варто особливо виділити сполуки 1 а-д [8], структурно модифіковані формільною групою та фрагментом тіооцтової кислоти (схема 1).

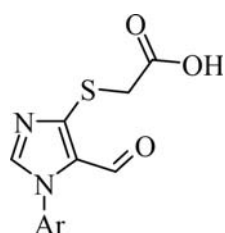


Схема 1

1, Ar = Ph (а), 3-MeC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д)

Протягом дослідження [3] показано, що рівень антиоксидантної активності сполук, функціоналізованих фрагментами тіоалканкарбонових кислот, залежить від довжини карбонового ланцюга. У зв'язку з цим доцільним вважаємо оцінити такий вплив на об'єктах, які досліджували.

Мета роботи

Синтез [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот і порівняння їх антиоксидантного ефекту з [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтовими кислотами з метою з'ясування перспектив поглибленого вивчення найбільш активних речовин у ролі антиоксидантів.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальна хімічна частина. Для синтезу [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот (3 а-д) пропонуємо метод, що ґрунтується на взаємодії доступних 4-хлоро-5-формілімідазолів (2 а-д) [9] із тіопропановою кислотою. Реакція перебігає в етанолі за наявності калій гідроксиду, результат – цільові сполуки з виходами 81–86% (схема 2).

Синтезовані імідазолітіопропанові кислоти (3 а-д) (табл. 1) – кристалічні речовини світло-жовтого ко-

льору, добре розчинні у розчинах лугів та органічних розчинниках. Їхній склад і структура підтверджені елементним аналізом і результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР ¹H-, ¹³C і хромато-мас-спектрів (табл. 1,2). Зокрема, в ІЧ-спектрах наявні інтенсивні смуги поглинання груп С=О формільного (1710–1715 см⁻¹) і карбоксильного (1680–1685 см⁻¹) фрагментів і широкі смуги поглинання середньої інтенсивності групи ОН карбоксильного фрагмента при 2470–2870 см, що вказує на димерний характер кислот у твердому стані. У спектрах ЯМР ¹H найбільш показовими є триплети α-метиленових (2.70–2.76 м.ч.) та β-метиленових (3.29–3.32 м.ч.) протонів тіопропанової кислоти, а також синглети протонів у положенні 2 імідазольного циклу в інтервалі 8,20–8,26 м.ч. і протонів альдегідної групи в області 9.53–9.57 м.ч. Спектри ЯМР ¹³C разом із сигналами атомів вуглецю імідазольного циклу [C² (142.20–142.54 м.ч.), C⁴ (148.21–148.78), C⁵ (126.64–126.83)] та формільної групи (177.16–177.39 м.ч.) характеризуються синглетами атомів вуглецю α-метиленової (34.35–34.47 м.ч.), β-метиленової (24.71–25.71 м.ч.) і карбоксильної (177.16–177.39 м.ч.) груп фрагмента тіопропанової кислоти.

ІЧ-спектри сполук у таблетках КВг записали на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H і ¹³C виміряли на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 127.75 МГц відповідно) у ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри отримали на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG119562. Елементний аналіз виконали на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення визначили на столику Кофлера і не коректували.

[(1-Арил-5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіо]пропанові кислоти (3 а-д). До розчину 1,4 г (0,025 моль) КОН в 15 мл етанолу додавали 1,3 г (0,012 моль) тіопропанової кислоти та 0,01 моль відповідного альдегіду (2 а-д).

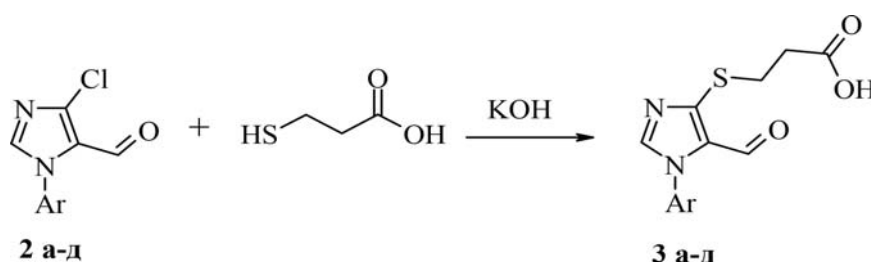


Схема 2

2, 3, Ar = Ph (а), 3-MeC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д)

Таблиця 1

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу сполук (3 а-д)

Сполука	Вихід, %	Ттопл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3 а	81	108-110	276	56,27	4,31	9,97	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	56,51	4,38	10,14
3 б	85	120-122	290	57,72	4,76	9,55	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	57,92	4,86	9,65
3 в	86	125-127	294	52,92	3,85	9,38	C ₁₃ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S	53,06	3,77	9,52
3 г	82	123-125	310	50,37	3,66	9,12	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	50,25	3,57	9,01
3 д	84	115-117	290	57,97	4,88	9,75	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	57,92	4,86	9,65

ІЧ-, ЯМР ¹H та ¹³C спектри сполук (3 а-д)

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	C(O)OH	
3 а	1680, 1710	2480-2870	¹ H: 2.73 т (2H, CH ₂ , J= 6.8 Гц), 3.32 т (2H, CH ₂ , J= 6.8 Гц), 7.52-7.61 м (5H _{аром.}), 8.26 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.55 с (1H, CH=O), 12.37 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 25.56 (CH ₂ S), 34.47 (CH ₂ COOH), 125.51, 128.99, 129.49, 134.79 (C _{ар.}), 126.64 (C ⁵), 142.37 (C ²), 148.51 (C ⁴), 172.86 (COOH), 177.16 (CH=O)
3 б	1685, 1710	2490-2875	¹ H: 2.72 т (2H, CH ₂ , J= 6.6 Гц), 3.31 т (2H, CH ₂ , J= 6.6 Гц), 7.38-7.44 м (2H _{аром.}), 7.64-7.73 м (2H _{аром.}), 8.24 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.54 с (1H, CH=O), 12.36 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 25.61 (CH ₂ S), 34.44 (CH ₂ COOH), 116.30 д (C-F, ² J = 22.5 Гц), 126.83 (C ⁵), 127.96 д (C-F, ³ J = 6.4 Гц), 131.22 (C _{ар.}), 142.73 (C ²), 148.43 (C ⁴), 161.92 д (C-F, ¹ J = 243.8 Гц), 172.79 (COOH), 177.20 (CH=O)
3 в	1685, 1710	2485-2850	¹ H: 2.38 с (3H, CH ₃), 2.72 т (2H, CH ₂ , J= 6.8 Гц), 3.31 т (2H, CH ₂ , J= 6.8 Гц), 7.33-7.48 м (4H _{аром.}), 8.23 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.55 с (1H, CH=O), 12.38 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 20.73 (CH ₃), 25.47 (CH ₂ S), 34.43 (CH ₂ COOH), 122.73, 126.07, 129.25, 129.61, 134.64, 139.39 (C _{ар.}), 126.58 (C ⁵), 142.31 (C ²), 148.30 (C ⁴), 172.82 (COOH), 177.39 (CH=O)
3 г	1685, 1715	2485-2870	¹ H: 2.72 т (2H, CH ₂ , J= 6.4 Гц), 3.30 т (2H, CH ₂ , J= 6.4 Гц), 7.63 с (4H _{аром.}), 8.26 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.57 с (1H, CH=O), 12.39 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 25.71 (CH ₂ S), 34.35 (CH ₂ COOH), 126.64 (C ⁵), 127.41, 129.21, 133.57, 133.759 (C _{ар.}), 142.54 (C ²), 148.78 (C ⁴), 172.80 (COOH), 177.16 (CH=O)
3 д	1680, 1715	2470-2865	¹ H: 2.32 с (3H, CH ₃), 2.70 т (2H, CH ₂ , J= 6.6 Гц), 3.29 т (2H, CH ₂ , J= 6.6 Гц), 7.35 д (2H _{аром.} , J= 7.6 Гц), 7.46 д (2H _{аром.} , J= 7.6 Гц), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.53 с (1H, CH=O), 12.24 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 20.31 (CH ₃), 24.71 (CH ₂ S), 34.44 (CH ₂ COOH), 125.40, 129.77, 132.26, 138.79 (C _{ар.}), 126.65 (C ⁵), 142.20 (C ²), 148.24 (C ⁴), 172.88 (COOH), 177.20 (CH=O)

Реакційну суміш кип'ятили 4 години, охолоджували, виливали у 20 мл води, підкислювали розведеною соляною кислотою до pH 4–5. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 50% водної оцтової кислоти.

Експериментальна біологічна частина. Антиоксидантну активність оригінальних сполук (3 а-д) вивчали *in vitro* [10] за величиною інгібування швидкості аскорбат-залежного вільнорадикального окислення ендогенних ліпідів печінки щурів. Її встановлювали за концентрацією одного з кінцевих продуктів процесів вільнорадикального окислення ліпідів (ВРОЛ) – маленового альдегіду (МА). Вміст МА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і розраховували у мкмоль/г тканини.

Під час роботи зі щурами дотримувались вимог Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та з іншими науковими цілями (18.03.1986 р.). Тварин декапітували під легким ефірним наркозом, відділяли печінку, заморожували. На льоду готували 5% гомогенат, використовуючи 50 Мм трис-НСІ-буфер, що містить 12 мкМ солі Мора. У центрифужні пробірки вносили 0,7 мл буфера, 0,1 мл аскорбінової кислоти (20 мг/10 мл буфера), 0,2 мл розчину синтезованої сполуки (відомої концентрації), 1 мл 5% гомогенату печінки та інкубували в термостаті протягом 30 хв при 37°C. У контрольні проби замість

розчину речовини, яку досліджували, додавали 0,2 мл буфера. Для визначення початкового рівня МА реакцію зупиняли відразу ж додаванням 2 мл охолодженої 10% трихлороцтової кислоти, а в дослідні (зі сполукою, яку аналізували) і контрольні – після 30 хв інкубації. Центрифугували (1500 об/хв, 10 хв), в надосадовій рідині визначали вміст МА за реакцією із ТБК. Для цього до 2 мл центрифугату додавали 2 мл 0,8% розчину ТБК і протягом 10 хв нагрівали на водяній бані. Оптичну густину хромогену, що утворився, визначали спектрофотометрично при λ=532 нм. Інтенсивність процесів пероксидації ендогенних ліпідів визначали за різницею показників оптичної густини проб до і після інкубації.

Результати експерименту (в перерахунку на вміст МА в мкмоль/г тканини) (табл. 3) опрацювали методами статистики з використанням параметричного t-критерію Стьюдента [11]. Величину інгібування аскорбат-індукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100% концентрацію МА в контрольних пробах, що становили 59,06±0,12 і 115,03±0,24 мкмоль/г тканини.

Концентрації речовин, які синтезували, обрали в межах концентрацій, досліджених для тіотріазоліну (виробник – корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл; у його структурі міститься нітрогеновмісна гетероциклічна система – фрагмент тріазолу), який використовують у медичній практиці як антиоксидант [12].

Таблиця 3

Антиоксидантна активність [(1-арил-5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових (пропанових) кислот (1, 3 а-д) *in vitro*

Сполука	Концентрація, моль/л									
	10 ⁻¹		5×10 ⁻²		10 ⁻²		5×10 ⁻³		10 ⁻³	
	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %
1 а	49,30±0,30*	36,14	57,96±0,28*	24,92	53,65±0,31*	30,51	61,10±0,25*	20,85	61,87±0,25*	19,86
1 б	42,41±0,33*	45,06	42,07±0,70*	45,51	50,90±0,41*	34,07	62,92±0,32*	18,50	80,56±0,20	4,35
1 в	64,51±0,30*	16,44	60,55±0,32*	21,57	60,79±0,33*	21,03	59,56±0,37*	22,85	55,90±0,32*	27,58
1 г	55,89±0,42*	27,60	60,99±0,45*	21,00	61,76±0,32*	20,00	62,70±0,51*	18,78	58,29±0,31*	24,49
1 д	59,06±0,39*	23,40	60,93±0,52*	21,08	54,37±0,40*	29,57	54,76±0,35*	29,07	59,83±0,43*	22,50
Контроль 1	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-
3 а	44,90±0,07*	23,97	39,76±0,12*	32,68	36,03±0,19*	39,00	20,84±0,12*	64,71	16,21±0,12*	72,55
3 б	24,70±0,12*	58,17	23,00±0,07*	61,05	22,00±0,12*	62,75	19,81±0,07*	66,45	41,04±1,55*	30,50
3 в	18,14±0,12*	69,28	23,55±0,12*	60,13	20,46±0,12*	65,36	20,46±0,12*	65,36	17,76±0,12*	69,94
3 г	19,30±0,12*	67,32	19,20±0,19*	67,15	21,36±0,19*	63,84	21,62±0,12*	63,40	19,43±0,07*	67,10
3 д	20,07±0,12*	66,01	19,56±0,19*	66,89	23,00±0,12*	61,05	19,81±0,31*	66,45	20,20±0,07*	65,80
Контроль 2	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-

Примітки: * – вірогідно щодо контролю (p<0,05).

Результати та їх обговорення

Результати скринінгу антиоксидантної активності синтезованих речовин *in vitro* (табл. 3) демонструють виражений антиоксидантний ефект усіх сполук, які досліджували.

Серед похідних тіооцтової кислоти (1 а-д), антиоксидантну активність яких ми вивчили раніше [8], найвищу активність *in vitro* виявили сполуки 1 а та 1 б. Максимальний ступінь гальмування швидкості Fe²⁺-аскорбат-ініційованого ВРОЛ печінки щурів *in vitro* за дії сполуки 1 а становив 36,14%, а сполуки 1 б – 45,51% у порівнянні з контролем. Дослідження антиоксидантної активності цих сполук *in vivo* [13] підтверджують їхні антиоксидантні властивості.

Протягом аналізу антиоксидантної активності похідних тіопропанової кислоти (3 а-д) виявили, що вони проявляють значно вищу активність *in vitro*, ніж похідні тіооцтової кислоти. Максимальний ступінь гальмування швидкості Fe²⁺-аскорбат-ініційованого ВРОЛ печінки щурів *in vitro* за дії цих речовин коливається в межах 67–72% у порівнянні з контролем.

Результати вказують, що зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга фрагмента тіоалканкарбонових кислот підвищується антиоксидантна активність сполук, які досліджували. Характер замісника в арильному фрагменті у положенні 1 імідазольного циклу суттєво не впливає на прояв антиоксидантної активності. Цей факт свідчить про перспективність поглибленого вивчення антиоксидантних властивостей [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот, зокрема в експериментах *in vivo*.

Висновки

Взаємодією 4-хлоро-5-формілімідазолів із тіопропановою кислотою за наявності калію гідроксиду із високими виходами синтезовано нові [(1-арил-4-хлор-1H-імідазол-5-іл)метил]тіопропанові кислоти.

Усі досліджені похідні імідазолу в діапазоні кінцевих концентрацій 10⁻³–10⁻¹М проявляють високу антиоксидантну активність у системі *in vitro*.

Порівнюючи антиоксидантну активність [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових і пропанових кислот, встановили, що збільшення кількості метиленових груп у карбоксилкілттіольному фрагменті призводить до посилення антиоксидантного ефекту сполук, які синтезували.

Список літератури

1. Synthesis and antioxidant activity of new C-3 sulfenyl indoles / C.C. Silveira, S.R. Mendes, J.R. Soares et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 21. – № 21. – P. 4926–4929.
2. Synthesis and antioxidant activity of novel Mannich base of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan / L. Ma, Y. Xiao, C. Li et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 54. – № 36. – P. 6763–6770.
3. Дослідження біологічної активності S-заміснених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну / В.І. Генчева, Л.О. Омелянич, О.А. Бражко та ін. // *Вісник Запорізького національного університету.* – 2009. – № 1. – С. 144–150.
4. Антиоксиданти: клініко-фармакологічний аспект / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н.А. Горчакова и др. // *Український медичний часопис.* – 2014. – №1(99). – С. 22–28.
5. Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio-and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles / Maddila Suresh, Palakonda Lavanya and Chunduri Venkata Rao // *Der Pharmacia Lettre.* – 2010. – № 2(4). – P. 393–402.
6. Hussain T. Anti-oxidant, anti-fungal and anti-leishmanial activities of novel 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]prop-2-en-1-ones / T. Hussain, H.L. Siddiqui, M. Zia-ur-Rehman et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – №11. – P. 4654–4660.
7. Abdel-Wahab B.F. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based

- heterocycles / B.F. Abdel-Wahab, G.E.A. Awad, F.A. Badria // *Eur. J. Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – №5. – P. 1505-1511.
8. Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids / V.A. Chornous, A.A. Palamar, I.N. Yaremii et al. // *Pharm.Chem. Journ.* – 2013 – Vol. 47. – №2. – P. 96–98.
9. Черноус В.А. Полифункциональные имидазолы I. Синтез 1-замещенных 4-хлор-1H-имидазол-5-карбальдегидов по Вильсмейеру-Хааку / В.А. Черноус, М.К. Братенко, М.В. Вовк // *Журнал органической химии.* – 2010. – Т.45. – Вып. 8. – С. 1219–1222.
10. Havrylyuk D. Synthesis of novel thiazoline-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – №4. – P. 1396-1404.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
12. Савустьяненко А.В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А.В. Савустьяненко // *Новости медицины и фармации.* – 2008. – №15. – С. 19–21.
13. Дослідження антиоксидантної активності {[1-(3-метилфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-іл]тіо} оцтової кислоти на тлі тетрахлорометанового гепатиту в щурів / А.О. Паламар, І.М. Яремій, В.О. Черноус та ін. // *Український медичний альманах.* – 2013. – Т.16. – №4. – С. 33–35.
5. Maddila, Suresh, Palakonda, Lavanya, & Chunduri, Venkata Rao. (2010) Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio-and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles. *Der Pharmacia Lettre*, 2(4), 393–402.
6. Hussain, T., Siddiqui, H. L., Zia-ur-Rehman, M., Masoom Yasinzai, M., & Parvez, M. (2009) Anti-oxidant, anti-fungal and anti-leishmanial activities of novel 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]prop-2-en-1-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11), 4654–4660. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.06.038.
7. Abdel-Wahab, B. F., Awad, G. E., & Badria, F. A. (2011) Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(5), 1505–1511. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.01.062.
8. Chornous, V. A., Palamar, A. A., Yaremii, I. N., & Vovk, M. V. (2013) Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids. *Pharm.Chem. Journ.*, 47(2), 96–98. doi: 10.1007/s11094-013-0903-8.
9. Chornous, V. A., Bratenko, M. K., & Vovk, M. V. (2010) Polifunkcional'nye imidazoly I. Sintez 1-zameschennyh 4-hlor-1N-imidazol-5-karbal'degidov po Vil'smejeru-Haaku. [Polyfunctional imidazoles: I. Synthesis of 1-substituted 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehydes by Vilsmeier-Haack reaction]. *Zhurnal organicheskoy khimii*, 45(8), 1219–1222. [in Russian].
10. Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Zaprutko, L., Gzella, A., & Lesyk, R. (2009) Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1396–1404. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.09.032.
11. Glants, S. (1999) *Mediko-biologicheskaya statistika [Primer of biostatistics]*. Moscow: Praktika. [in Russian].
12. Savust'yanenko, A. V. (2008) Vizitnaya kartochka ukrainskoj farmakologii: tiotriazolin (fiziologicheskie i klinicheskie aspekty primeneniya) [Business Card Ukrainian Pharmacology: thiotriazoline (physiological and clinical aspects of the application)]. *Novosti medicyny i farmatsii*, 15, 19–21. [in Ukrainian].
13. Palamar, A. O., Yaremii, I. M., Chornous, V. O., & Vovk, M. V. (2013) Doslidzhennia antyoksydantnoi aktyvnosti {[1-(3-metylphenil)-5-formil-1H-imidazol-4-il]tio} otstovoi kysloty na tli tetrakhlormetanovoho hepatytu v shchuriv. [Research of antioxidant activity of {[1-(3-methylphenyl)-5-formyl-1H-imidazole-4-il]thio}acetate acid in conditions of tetrachloromethane hepatitis of rats]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 16(4), 33–35.

Відомості про авторів:

Паламар А.О., здобувач, асистент каф. фармації, Буковинський державний медичний університету, E-mail: pal.alina26@mail.ru.
Грозав А.М., к. хім. н., асистент каф. медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет.
Черноус В.О., доцент каф. медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет.
Яремій І.М., доцент каф. біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії, Буковинський державний медичний університет.
Вовк М.В., д. хім. н., професор, Інститут органічної хімії НАН України.

Надійшла в редакцію 09.09.2014 р.