Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**Міністерство охорони здоров’я України**

**Національний фармацевтичний університет**

На правах рукопису

**ГЛУЩЕНКО АЛЛА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 54.057:547.791.6:615.213

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-4-R-5-МЕТИЛ(АМІНО)-**

**1,2,3-ТРИАЗОЛУ(1Н)**

15.00.02-фармацевтична хімія та фармакогнозія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

|  |  |
| --- | --- |
|  | Науковий керівник  Георгіянц Вікторія Акопівна  доктор фармацевтичних наук,  професор |

Харків – 2009

**ЗМІСТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Перелік умовних позначень | | 5 |
| Вступ |  | 6 |
| Розділ 1 | Протисудомні властивості похідних нітрогенвмісних гетероциклів (Огляд літератури) | 12 |
| 1.1. | Перспективні протисудомні засоби, що містять в структурі гетероциклічну систему діазепіну | 17 |
| 1.2. | Антиконвульсанти серед похідних піримідину та його гідрованих аналогів | 19 |
| 1.3. | Перспективні протисудомні засоби, що містять 5-членні нітрогенвмісні гетероцикли | 23 |
|  | 1.3.1 Похідні пірролу та імідазолу | 23 |
|  | 1.3.2. Похідні тіазолу та тіадіазолу | 25 |
|  | 1.3.3. Похідні оксадіазолу | 27 |
|  | 1.3.4. Похідні 1,2,3- та 1,2,4-триазолу | 29 |
| Експериментальна частина | |  |
| Розділ 2 | Синтез та властивості анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-три-азол(1Н)-4-карбонової кислоти | 36 |
| 2.1. | Напівпродукти синтезу – аніліди ацетооцтової кислоти | 36 |
| 2.2. | Синтез анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-кар-бонової кислоти | 40 |
| 2.3. | Спектральні характеристики синтезованих речовин | 44 |
|  | 2.3.1. Характеристика УФ-спектрів анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-три-азол(1Н)-4-карбонової кислоти. | 44 |
|  | 2.3.2. Характеристика ІЧ-спектрів анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-три-азол(1Н)-4-карбонової кислоти | 47 |
|  | **2.3.3. Характеристика спектрів ЯМР 1Н** | 48 |
| 2.4. | **Методи досліджень** | 49 |
|  | **Висновки** | 51 |
| Розділ 3 | синтез, фізико-хімічні властивості похідних 1-арил-4-арилсульфоніл-5-метил(аміно)-1,2,3-триазолу(1Н), та їх хімічні перетворення. | 53 |
| 3.1. | Синтез похідних 1-арил-4-арилсульфоніл-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н) | 54 |
| 3.2. | Синтез нових потенційних антиконвульсантів в ряду похідних 1-арил-4-(*п*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н) та продуктів їх хімічних перетворень. | 55 |
| 3.3. | Спектральні характеристики похідних 1-арил-4-арил-сульфоніл-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н) | 63 |
|  | 3.3.1. Характеристика УФ-спектрів синтезованих похідних 1-арил-4-арилсульфоніл-5-метил(аміно)-1,2,3-триазолу(1Н) | 63 |
|  | 3.3.2. Характеристика ІЧ-спектрів синтезованих похідних 1-арил-4-арил-сульфоніл-5-метил(аміно)-1,2,3-триазолу(1Н). | 63 |
|  | **3.3.3. Характеристика спектрів ЯМР 1Н** | 65 |
|  | **3.3.4. Термогравіметричне дослідження 5-амінопохідних 1.2,3-триазолу(1Н) та їх продуктів термолізу** | 67 |
| 3.4. | **Методи досліджень** | 71 |
|  | Висновки | 73 |
| Розділ 4 | Фармакологічні дослідження синтезованих сполук – похідних 1-арил-4-R-5-метил(аміно)-1,2,3-триазолу(1Н) | 75 |
| 4.1. | Прогноз фармакологічної активності синтезованих речовин | 75 |
| 4.2. | Вивчення протисудомної активністі синтезованих речовин | 79 |
| 4.3. | Встановлення кореляції «структура-протисудомна активність» | 86 |
|  | 4.3.1. Розрахунок коефіцієнту ліпофільності та хроматографічні дослідження як опосередковане встановлення ліпофільності синтезованих речовин | 87 |
|  | 4.3.2. Кореляція структура – протисудомна активність | 94 |
| 4.4. | Методи досліджень | 96 |
|  | Висновки | 97 |
| Розділ 5 | Вивчення фізико-хімічних властивостей та розробка методів аналізу 4-метокси-3-хлораніліду 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти | 99 |
| 5.1. | Фізико-хімічні властивості та ідентифікація | 99 |
| 5.2. | ІЧ-спектроскопія | 100 |
| 5.3. | УФ-спектрскопія | 101 |
| 5.4. | ЯМР1Н-спектроскопія | 102 |
| 5.5. | Хімічні реакції ідентифікації | 103 |
| 5.6. | Дослідження чистоти | 105 |
| 5.7. | Кількісне визначення | 107 |
| 5.8. | **Методи досліджень** | 109 |
|  | Висновки | 111 |
| Загальні висновки | | 112 |
| Список використаних джерел | | 114 |
| Додатки | | 127 |

**Перелік умовних скорочень**

|  |  |
| --- | --- |
| ЦНС – центральна нервова система  ГАМК – γ-аміномасляна кислота  РІ – захисний індекс  ED50 – ефективна доза  TD50 – токсична доза  Alk – алкіл-  Ar – арил-  Bt – бутил-  Et – етил-  Me – метил-  Ph – феніл-  ІЧ – інфрачервоний спектроскопія  УФ – ультрафіолетовий спектроскопія  ТШХ – тонкошарова хроматографія  ЯМР1Н – ядерний (протонний) магнітний резонанс  МЕШ – максимальний електрошок  ТСК - тіосемікарбазид  ДМСО - диметилсульфоксид |  |

ВСТУП

**Актуальність теми.** Як відомо, епілепсія є одним із самих серйозних, непрогнозованих та розповсюджених захворювань центральної нервової системи (ЦНС). Частота захворювань на епілепсію варіює у широкому діапазоні. За оцінками ВООЗ на сьогодні налічується понад 40 мільйонів чоловік, що страждають на цю хворобу. У середньому за даними світової статистики в різних країнах захворюваність на епілепсію становить від 6 до 9 випадків на 1000 населення.

Як правило, протисудомні препарати не характеризуються специфічністю дії по відношенню до різних форм епілепсії. Один і той самий препарат може бути в різній мірі ефективним при різних проявах хвороби. Тому досить часто призначають антиконвульсанти в різних комбінаціях, а при необхідності – проводять заміну одного препарату іншим. Це пояснюється тим, що механізми протисудомної активності можуть бути доволі різними – гальмування вивільнення збуджуючих медіаторів шляхом блокади натрієвих каналів, посилення ГАМК-ергічної передачі, стабілізація таламічних нейронів шляхом пригнічення кальцієвих каналів Т-типу або сполучення декількох механізмів. Оскільки механізми дії переважно є рецепторними, структура діючої речовини є дуже важливим фактором для прояву протисудомних властивостей.

Більшість протисудомних препаратів, які сьогодні присутні на фармацевтичному ринку, мають у своїй будові нітрогенвмісні гетероциклічні фрагменти, які, в залежності від уведених замісників, здатні проявляти широкий спектр фармакологічної активності. Це пов’язано з їх структурними особливостями та хімічними властивостями, що є необхідним для взаємодії з рецепторами та медіаторами ЦНС, через які власне і здійснюється протисудомний ефект.

Останнім часом в літературі зۥявились дані щодо фармакологічної активності ряду похідних 1,2,3-триазолу, які виявляють унікальний механізм протисудомної дії, що робить виправданим цілеспрямований пошук антиконвульсантів на основі гетероциклічной системи 1,2,3-триазолу.

Викладені факти, а також дефіцит на фармацевтичому ринку України власних протисудомних препаратів визначають необхідність розробки антиконвульсантів вітчизняного виробництва.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертацію виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (номер державної реєстрації 0103U000475) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України.

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи є цілеспрямований пошук потенційного протисудомного засобу на основі синтетичних субстанцій – похідних 1-арил-4-R-5-метил(аміно)-1,2,3-триазолу(1Н) та встановлення закономірностей залежності «структура-активність» в ряду синтезованих сполук.

Для досягнення поставленої мети були поставлені такі завдання:

* розробити препаративні методи синтезу біологічно активних речовин (БАР) – похідних 5-метил-1,2,3-триазолу;
* синтезувати ряд анілідів 1-заміщених-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонових кислот;
* здійснити синтез ряду похідних 1-арил-4-арилсульфоніл-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н);
* розробити методику синтезу та одержати похідні 1-арил-4-арилсульфоніл-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н), вивчити їх реакційну здатність в умовах перегрупування Димрота;
* довести структуру синтезованих сполук за допомогою елементного аналізу та спектральних методів: УФ-, ІЧ- та ЯМР1Н спектроскопії і встановити їх чистоту;
* на основі попереднього прогнозу біологічної активності спланувати фармакологічні дослідження синтезованих речовин;
* за результатами проведеного фармакологічного скринінгу встановити закономірності взаємозв’язку структура-активність в ряду синтезованих сполук;
* розробити методики контролю якості найбільш активної речовини, рекомендованої для подальшого вивчення та впровадження.

*Об’єкти досліджень:* синтетичніпохідні 1-R-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, 1-арил-4-арилсульфоніл-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н) та 1-арил-4-(*п*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н).

*Предмет дослідження:* методи синтезу, фізичні, фізико-хімічні та фармакологічні властивості похідних 1-R-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, 1-арил-4-арилсульфоніл-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н) та 1-арил-4-(*п*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н). Прогнозування біологічної активності та її вивчення за допомогою фармакологічного скринінгу, встановлення закономірності "структура-фармакологічна активність". Методи стандартизації найбільш перспективної сполуки.

*Методи дослідження:* методи органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу (визначення температури плавлення, елементний аналіз, хроматографія в тонкому шарі сорбенту (ТШХ), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), УФ-, ІЧ-, ЯМР1Н-спектроскопія, дериватографія), хімічні методи аналізу (хімічні реакції ідентифікації органічних речовин, неводне титрування), віртуальний скринінг сполук з використанням програмного пакету PASS, статистичні методи обробки експериментальних даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В результаті проведених досліджень було синтезовано 57 не описаних раніше сполук – похідні 1-R-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, 1-арил-4-арилсульфоніл-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н), 1-арил-4-(*п*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н) та продукти термолізу останніх – похідні 5-ариламіно-1,2,3-триазолу(1Н), структура яких підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР1Н-спектроскопії, а індивідуальність – хроматографією в тонкому шарі сорбенту.

Розроблено нові препаративні методи синтезу зазначених речовин з використанням реакції 1,3-диполярного циклоприєднання метиленактивних речовин з арилазидами. Вперше здійснено термічну ізомеризацію синтезованих речовин групи 5-амінопохідних 1,2,3-триазолу(1Н) в умовах перегрупування Димрота.

Для похідних 5-метил(аміно)-1,2,3-триазолу(1Н) вперше здійснено віртуальний фармакологічний скринінг.

Вперше виявлено біологічно активні речовини - 3-хлор-4-метоксіанілід 1-(4'-метилфеніл**)-**5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, 3-хлор-4-метоксі-ані-лід 1-(2'-фторфеніл)**-**5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, 3-хлор-4-ме-тиланілід 1-(2'-фторфеніл)**-**5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти із значним рівнем антиконвульсивної дії, що перевищують вальпроєву кислоту – широко застосовуваний протисудомний засіб. Встановлено закономірності зв’язку структура-активність в ряду синтезованих сполук з використанням розрахункових та експериментальних даних. Найбільш перспективна сполука – 3-хлор-4-метоксіанілід 1-(2'-фторфеніл)**-**5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти рекомендована для подальшого вивчення та впровадження у фармацевтичне виробництво. В роботі вперше здійснено стандартизацію заявленої сполуки. Наукова новизна одержаних результатів підтверджена заявкою на отримання Патенту України № а 2009 02542, та підготовленим інформаційним листом про нововведення в системі охорони здоров’я (затверджено Рішенням ПК «Фармація», Протокол № 56 від 17.12.2008).

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати досліджень мають практичне значення для проведення наукових експериментів в області цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин, для виробництва препаратів та навчального процесу вищих навчальних закладів. На основі проведених експериментальних досліджень запропоновано препаративні методи синтезу нових груп органічних речовин – похідних 1-арил-4-заміщених-5-метил(аміно)-1,2,3-триазолів(1Н), що розширює можливості цілеспрямованого синтезу БАР представленого класу. Встановлено, що взаємодію метиленактивних вихідних сполук з арилазидами доцільно здійснювати в умовах гомогенного основного каталізу в метанолі.

На основі фармакологічних досліджень та статистичної обробки отриманих результатів приведено рекомендації для спрямованого пошуку субстанцій з переважною дією на ЦНС. Результати наукових досліджень впроваджено в науково-дослідний та навчальний процес вищих навчальних закладів України - Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського («Методи синтезу та фармакологічна активність похідних 1-заміщених похідних 5-аміно(метил)-1,2,3-триазолу»), Запорізького державного медичного університету («Нові методи синтезу біологічно активних речовин в ряду 1-арил-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н)»), Донецького національного медичного університету імені М. Горького («Методи синтезу та антиконвульсантна активність у похідних 1-арил-4-(*n-*алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н)»)*.*

Для найбільш перспективної субстанції – 3-хлор-4-метоксіаніліду 1-(2'-фторфеніл)**-**5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти розроблено проект аналітичної нормативної документації (АНД) з урахуванням вимог Державної фармакопеї України (ДФУ). Розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення цієї речовини можуть бути використані при створенні АНД на сполуки близької хімічної будови.

**Особистий внесок здобувача.** Усі наукові результати, подані в дисертації, отримані автором особисто. Під час роботи над дисертацією здобувачем визначена мета дослідження, шляхи її реалізації, проведено планування та виконано експериментальну частину роботи. Розроблені та визначені науково-методичні підходи щодо синтезу, встановлення будови та досліджень на антиконвульсивну активність похідних 1-R-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, 1-арил-4-арилсульфоніл-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н) та 1-арил-4-(*п*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н). Виявлено закономірності зв’язку «структура-активність» в ряду синтезованих сполук, встановлена кореляційна залежність величини протисудомної активності від коефіцієнту ліпофільності. Розроблено методи контролю якості для найбільш перспективної сполуки. Проведена статистична обробка та узагальнення отриманих результатів, формування основних положень та висновків, що захищаються.

Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом із якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на II міжнародній конференції «Створення, виробництво, стандартизація та фармакоекономічні дослідження нових лікарських засобів та біологічно активних добавок» (м. Харків, 2006), VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармація в Україні» (Харків, 2007), XV ювілейному міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2007).

**Публікації.** Матеріали дисертаційної роботи опубліковані у 7 наукових працях, у тому числі 4 статті (3 статті у наукових фахових виданнях), 3 тези доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 158 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, 7 додатків, списку літературних джерел. Обсяг основного тексту 110 сторінок. Робота ілюстрована 14 схемами, 25 рисунками і 23 таблицями. Перелік використаних джерел літератури містить 121 найменувань, з яких 78 іноземні.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. З метою пошуку потенційних протисудомних засобів здійснено цілеспрямований синтез ряду нових речовин – похідних 1-арил-4-R-5-метил(аміно)-1,2,3-три-азолу(1Н) та встановлено закономірності зв’язку структура-активність в ряду синтезованих сполук, що є теоретичним та практичним підгрунтям для подальшої розробки на їх основі нових лікарських засобів.

2. Розроблено препаративний метод синтезу ариламідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонових кислот взаємодією відповідних амідів ацетооцтової кислоти з арилазидами в умовах основного гомогенного каталізу.

3. Взаємодією арилазидів з арилсульфонілацетонами одержано ряд 1-арил-5-метил-4-арилсульфоніл-1,2,3-триазолів(1Н). Встановлено, що для однозначного перебігу реакції і для утворення енолят-аніону оптимальним є використання системи метанол-метилат натрію.

4. Встановлено особливості перебігу взаємодії арилсульфонілацетонітрилів з арилазидами, в результаті чого синтезовано ряд 5-амінопохідних 4-арил-сульфоніл-1,2,3-триазолу(1Н).

5. Експериментально доведено, що синтезовані 1-арил-4-арилсульфоніл-5-аміно-1,2,3-триазоли(1Н) здатні до термічної ізомеризації в умовах перегрупування Димрота, в результаті чого синтезовано 5-ариламінопохідні. Перебіг реакції підтверджено даними ЯМР1Н-спектроскопії та дериватографічно.

6. Структуру всіх синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Для вивчення можливої залежності «структура-активність» визначено хроматографічні коефіцієнти утримання синтезованих речовин як аналоги коефіцієнту ліпофільності.

7. На основі комп’ютерного прогнозу біологічної активності синтезованих речовин сплановано фармакологічний скринінг, який дозволив виявити ряд речовин з високою протисудомною активністю.

8. Встановлено, що заміна карбамідної групи у 4 положенні триазольного кільця на сульфонільну призводить до зменшення протисудомної активності, як і заміна метильного радикалу на аміногруппу – у 5 положенні. Посиленню здатності до антагонізму з судомними отрутами сприяє наявність замісників у анілідному залишку – атому хлору у 3 положенні та метильної або метоксигрупи у 4 положенні.

9.В досліджуваному ряду сполук знайдено кореляційну залежність величини протисудомної активності з коефіцієнтом ліпофільності.

10. За результатами фармакологічного скринінгу 3-хлор-4-метоксіанілід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти був обраний як найбільш перспективний для поглиблених досліджень. Для цієї речовини розроблено проект АНД.

**Література**

1. Дубенко А.Є. В кн.: Соціальна педіатрія. Розділ «Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи». – К.:Здоров'я, 2001. – С. 273-277.
2. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии/ Шаповалова В.А., Волошин П.В., Стефанов А.В. и др. - Харьков: «Факт», 2003. – 784 с.
3. Євтушенко С.К., Омельяненко А.А., Євтушенко О.С., Мезенцев Е.М. В кн.: Соціальна педіатрія. Розділ «Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи». – К.:Здоров'я, 2001. – С. 292-299.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. – 14-е изд., пере раб., испр. и доп. – ООО «Издательство Новая Волна», 2003. – Т. 1. – 540 с.
5. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.
6. Марценковский И.А., Бикшаева Я.Б., Швейкина В.Б. Применение конвульсофина (кальциевой соли валпройевой кислоты) в современной неврологической практике // Український медичний часопис. – 2002. - № 4 (30). – С. 67-73.
7. Bechar E., Astroug H. Synthesis and pharmacological activity of two deri­va­tives of the amide of valproic acid. // Arch.Pharm.Weinheim. – 1997. – Vol. 330, № 9-10. – Р. 273-276.
8. [Chatterjie N.](http://www4.infotrieve.com/newmedline/summary.asp?presearch=1&term=Chatterjie%20N), [Alexander G.](http://www4.infotrieve.com/newmedline/summary.asp?presearch=1&term=Alexander%20G), [Wang H.](http://www4.infotrieve.com/newmedline/summary.asp?presearch=1&term=Wang%20H) Synthesis of valproic acid amides of a melatonin derivative, a piracetam and amantadine for biological tests // Neurochem. Res. – 2001. – Vol. 26, № 10. – Р. 1171-1176.
9. Scriba G.K. 3-Hydroxymethylphenytoin valproic acid ester, a new prodrug com­bining two anticonvulsant drugs // Arch. Pharm. Weinheim. – 1996. – Vol. 329, № 12. – Р. 554-555.
10. Levi M., Yagen B., Bialer M. Pharmacokinetics and antiepileptic activity of val­proyl hydroxamic acid derivatives. // Pharm. Res. – 1997. – Vol. 14, № 2. – Р. 213-217.
11. Synthesis of GABA-valproic acid derivatives and evaluation of their anti­con­vulsant and antioxidant activity / Rekatas G.V., Tani E., Demopoulos V.J., Kou­rounakis P.N. // Arch.Pharm.Weinheim. – 1996. – Vol. 329, № 8-9. – Р. 393-398.
12. Лекарственные средства в психофармакологии / Губский Ю.И., Шаповалова В.А., Кутько И.И. и др. – Харьков: «Тогсинг», 1997. – 288 с.
13. Ушкалова Е.А. Проблемы безопасности и качества противоэпилептических препаратов // Фарматека. – 2007. - № 7. – С. 79-85.
14. Synthesis and anticonvulsant activity of N-3 substituted 2,3-benzodiazepines / S. Quartarone, R. Caruso, V. Orlando et al. // Farmaco. – 2004. – Vol. 59, № 5. – P. 353-358.
15. Synthesis of some new substituted triazolo [4,3-a][1,4]bemzodiazepine derivatives as potent anticonvulsants / B. Narayana, K.K.Vijaya Raj, B.V.Ashalatha // Eur. Jour. Med. Chem. – 2006. – Vol. 41, № 3. – P. 417-422.
16. Synthesis and anticonvulsant activity of 3-aryl-5H-2,3-benzodiazepine ampa antagonists / B.A.Anderson, N.K.Harn, M.M.Hansen et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. – 1999. - Vol. 9, № 14. – P. 1953-1956.
17. New 7,8-ethylenedioxy-2,3-benzodiazepines as noncompetitive AMPA recrptor antagonists / M. Zappala, A. Pellicano, N. Micale et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2006. - Vol. 16, № 1. – P. 167-170.
18. Synthesis and anticonvulsant activity of novel and potent 1-aryl-7,8-methylenedioxy-1,2,3,5-tetrahydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones /S. Grasso, G. De Sarro, A. De Sarro et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2001. - Vol. 11, № 4. – P. 463-466.
19. Chromatographic determination of 7,8-methylenedioxy-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones in rat plasma: relationship to their anticonvulsant activity / M. Rizzo, G. De Sarro, N. Zappala, S. Grasso // Jour. of Chromatography B. – 2002. - Vol. 775, № 1. – P. 71-78.
20. Synthesis and pharmacological properties of new 3-ethoxycarbonyl-11H-[1,2,4]triazolo[4,5-c][2,3]benzodiazepines / A.Chimirri, R. Gitto, S.Quartarone et al. // Farmaco. – 2002. – Vol. 57, № 9. – P. 759-763.
21. Эди М.Ж., Тайрер Дж.Х. Противосудорожная терапія. Пер. с англ.. М.: Медицина. – 1983. – 384 с.
22. Comparative anticonvulsant activity of some 2,3-benzodiazepine derivatives in rodents / De Sarro G., Ferreri G., Gareri P. еt al. // Pharmacol.,Biochem. and Behav. – 2003. Vol. 74, № 6. – Р. 595–602.
23. Chromatographic determination of 7,8-methylenedioxy-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-ones in rat plasma: relationship to their anticonvulsant activity / M. Rizzo, G. De Sarro, M. Zappala`, S. Grasso // J. Chromatogr. B. – 2002. – Vol. 775. – P. 71-78.
24. Горький В.А, Раюшкин В.А, Чурилин Ю.Ю. Эволюция фармакологии снотворных средств // Проблемы медицины.- 2000.- №6.- С.15.
25. Желіба Л.М., Пентюк О.О. Вплив фенобарбіталу, фенітоїну та карбамазепіну на забезпеченість щурів жиророзчинними вітамінами та деякі механізми девітамінізувальної дії антиконвульсантів // Буковинський мед. вісник.- 2000.- Т.4, №43.- С.187-191.
26. Терапевтическая практика при эпилепсии во время беременности/ Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин А.С.Методические указания Мз РФ №2001/ 130. -15с.
27. Deckers CLP, Genton P, Sills G.J. at al. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. Epilepsy Res. – 2003. – Vol. 53.- P. 1-17
28. Karceski S., Morrel M., Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. Epilepsy&Behavior – 2005.-.C. 1-64.
29. Synthesis and anticonvulsant activity of some potential thiazolidinonyl 2-oxo/thiobarbituric acids /A.Agarwal, S.Lata, K.K.Saxena et al. // Eur. Jour. Med. Chem. – 2006. – Vol. 41, № 10. – P. 1223-1229.
30. Synthesis of some newer derivatives of substituted quinazolinonyl-2-oxo/thiobarbituric acid as potent anticonvulsant agents / Archana, V.K.Srivastava, Ashok Kumar // Bioorg. Med. Chem. – 2004. - Vol. 12, № 5. – P. 1257-1264.
31. Synthesis and anticonvulsant activity of some new hexahydropyrimidine-2,4-dione derivatives /Septioglu E., Aytemir M.D., Calis U. // Arzneimittelforschung. – 2005. – Vol. 55, № 5. – P. 259-264.
32. Synthesis and anticonvulsant evaluation of some new 2-substituted-3-arylpyrido[2,3-d]pyrimidinones / D.C.White, T.D.Greenwood, A.L.Downey et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12, № 21. – P. 5711-5717.
33. Synthesis and anticonvulsant activity of two N-(2,6-dimethylphenyl)pyridine-edicarboximides / V. Bailleux, L. Vallee, J.P. Nuyts, J. Vamecq // Biomedecine & Pharmacotherapy. – 1995. – V. 49, № 2. – P. 75-78.
34. Investigation into new anticonvulsant derivatives of α-substituted N-benzylamides of γ-acetoxybutyric acid. Part 5: Search for new anticonvulsant compounds / B.Malawska, K.Kulig, A.Spiewak, J.P.Stables // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12, № 3. – P. 625-632.
35. Synthesis and biologikal activity of tricyclic aryloimidazo-, pyrimido-, and diazepinopurinediones / A.Drabezynska, C.E.Muller, S.K.Lacher et al. //Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, № 21. – P. 7258-7281.
36. Kadaba P.K. Rational drug design and the discovery of the delta2-1,2,3-triazolines, a unique class of anticonvulsant and antiischemic agents // Cut.Med.Chem. – 2003. – Vol. 10, № 20. – P. 2081-2108.
37. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3H)-ones as potential anticonvulsant agents / Archana, V.K.Srivastava, A.Kumar // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 37, № 11. – P. 873-882.
38. Synthesis and anticonvulsive AMPA antagonists 4-oxo-10-substituted-imidazo[1,2-*a*]indeno[1,2-*e*]pyrazin-2-carboxylic acid derivatives / J.-M.Stutrmann, G.A.Bohme, A.Boireau et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2001. – Vol. 11, № 9. – P. 1205-1210.
39. Synthesis and anticonvulsant properties of triazolo- and imidazolo- and imidazopyridazinyl carboxamides and carboxylic acids / S. Moreau, P. Coudert, C. Rubat et al. // Bioorg. Med. Chem. – 1998. – Vol. 6, № 7. – P. 983-991
40. J.Obniska, A.Zadorska. Synthesis and anticonvulsant properties of new N-[(4-arylpiperazin-1-yl)-methyl] derivatives of 3-aryl pyrrolidine-2,5-dione and 2-aza-spiro[4,4]nonane-1,3-dione // Farmaco. – 2003. – Vol. 58, № 12. – P. 1227-1234.
41. Lipophilic 4-imidazoly-1,4-dihydropyridines: synthesis, calcium channel antagonist activity and protection against pentylenetetrazole-induced seizure / L.Navidpour, H.Shafaroodi, R.Miri et al. // Farmaco. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 261-269.
42. Synthesis of some novel imidazolinones as potent anticonvulsant agents / H. Joshi, P.Upadhyay, D.Karia, A.J.Baxi // Eur. Jour. Med. Chem. – 2003. – Vol. 38, № 9. – P. 837-840.
43. Block of human Nav1.5 sodium channels by novel α-hydroxyphenylamide analogues of phenytoin / Paul W. Lenkowski, Scong-Hoon Ko, James D. Anderson et al. // Eur. Jour. Pharm. Scien. – 2004. – Vol. 21, № 5. – P. 635-644.
44. Synthesis and anticonvulsant activity of some ω-(1H-imidazol-1-yl)-N-phenylacetamide and propionamide derivatives / Z. Soyer, F. S. Kilic, K. Erol, V. Pabuccuo Lu // Farmaco. – 2004. – Vol. 59, № 8. – P. 595-600.
45. Synthesis and anticonvulsant activity of some ω-(1H-imidazolyl)-N-phenylalkanoic acid amide derivatives / Z. Akturk, F. Kilic, K. Erol, V. Pabuccuo Lu // Farmaco. – 2002. – Vol. 57, № 3. – P. 201-206.
46. Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities / A. Karakurt, S. Dalkara, M. Ozalp et al. // Eur. Jour. Med. Chem. – 2001. – Vol. 36, № 5. – P. 421-433.
47. Synthesis and anticonvulsant properties of 2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-one derivatives / A.CHimirri, A. De Sarro, G. De Sarro et al.// Farmaco. – 2001. – Vol. 56, № 11. – P. 821-826.
48. Anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of some 6-chlorobenzothiazolyl-2-thiosemicarbazones / P. Yogeeswari, D. Sriram, L.R.J.S. Jit et al. // Eur.J.Med.Chem. – 2002. – Vol. 37, № 3. – P. 231-236.
49. Anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of some 6-substituted benzothiazolyl-2-thiosemicarbazones / P. Yogeeswari, D. Sriram, S. Mehta et al. // Farmaco. – 2005. – Vol. 60, № 1. – P. 1-5.
50. Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domain / N. Siddiqui, S. N. Pandeya, S. A. Khan et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2007. - Vol. 17, № 1. – P. 255-259.
51. Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities /Hatice N. Dogan, Arzu Duran, Sevim Rollas et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – Vol. 10, № 9. – P. 2893-2898.
52. Design and synthesis of new 2-substituted-5-(2-benzylthiophenyl)-1,3,4-oxadiazoles as benzodiazepine receptor agonists /Afshin Zarghi, Mehrdad Faizi, Bijan Shafaghi et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2005. - Vol. 15, № 12. – P. 3126-3129.
53. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles / A.Almasirad, S.A.Tabatabai, M.Faizi et al.// Bioorg. Med. Chem. Let. – 2004. - Vol. 14, № 24. – P. 6057-6059.
54. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzyl-oxyphenyl]-1,3,4-oxadiazoles / A.Zarghi, S.A.Tabatabai, M.Faizi et al.// Bioorg. Med. Chem. Let. – 2005. - Vol. 15, № 7. – P. 1863-1865.
55. Synthesis and anticonvulsant activity of some new bisubstituted 1,3,4-oxadiazoles and 1H-1,2,4-triazoles / Tritsa P., Papadaki-Valiraki A., Siatra-Papastaikoudi T. et al.// Ann Pharm Fr. – 1989. – Vol. 47, № 5. – P. 296-303.
56. Synthesis and evaluation of antimicrobial and anticonvulsant activities of some new 3-[2-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl/4-carbethoxymethylthiazol-2-yl)imino-4-thiazolidinon-5-ylidene]-5-substituted/non substituted 1H-indole-2-ones and investigation of their structure-activity relationships /Altintas H., Ates O., Uyde-Dogan B.S. et al. // Arzneimittelforschung. – 2006. – Vol. 56, № 3. – P. 239-248.
57. Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflamatory evaluation of some new benzotriazole and benzofuran-based heterocycles / Kamal M.Dawood, Hassan Abdel-Gawad, Eman A.Rageb et al. // Bioorg. Med. Chem.- 2006. – Vol. 14, № 11. – Р. 3672-3680.
58. Cyclization of the semicarbazone template of aryl semicarbazones: synthesis and anticonvulsant activity of 4,5-diphenyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one / M.Shalini, P.Yogeeswari, D.Sriram, J.P.Stables // Biomedecine & Pharmacotherapy. – 2006. - Vol. ХV. – P. 53-60.
59. Synthesis and biological activity of new derivatives of 3-(3,4-diaryl-1,2,4-triazole-5-yl)propenoic acid / Modzelewska-Banachiewicz B., Banachiewicz J., Chodkowska A. et al.// Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39, № 10. – P. 873-877.
60. Synthesis of some 3-(arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity / Kucukguzel I., Guniz Kucukguzel S., Rollas S. et al. // Farmaco. – 2004. – Vol. 59, № 11. – P. 893-901.
61. Synthesis and biological activity of new derivatives of 3-phenoxymethyl-4-R-D2-1,2,4-triazoline-5-thione / Jagiello-Wojtowicz E., Chodkowska A., Pachuta-Stec A. et al. // Acta.Pol.Pharm. – 2004. – Vol. 61. – P. 11-13.
62. Evalution of antimycobacterial and anticonvulsant activities of new 1-(4-fluorobenzoyl)-4-substituted-thiosemicarbazide and 5-(4-fluorophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives / Gulerman N., Rollas S., Kiraz M. et al. // Farmaco. – 1997. – Vol. 52, № 11. – P. 691-695.
63. Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-naphthyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities / Kurakurt A., Aytemir M.D., Stables J.P. // Arch.Pharm.(Weinheim). – 2006. – V. 339, № 9. – P.513-520.
64. Antibacterial, antifungal and anticonvulsant evaluation of novel newly synthesized 1-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-1H-benzo[d] [1,2,3]triazoles / Rajasekaran A., Murugesan S., AnandaRajagopal K. // Arch.Pharm.Res – 2006. – V. 29, № 7. – P.535-540.
65. Synthesis and anticonvulsant properties of triazolo- and imidazopyridazinyl carboxamides and carboxylic acids / S. Moreau, P. Coudert, C. Rubat et al. // Bioorg. Med. Chem. – 1998. - Vol. 6, № 7. – P. 983-991.
66. Kadaba P.K. Triazolines. 26. 1-Aryl-5-amido-1,2,3-triazolines, a new group of triazolines anticonvulsants. Effect of 5-substitution on anticonvulsant activity// Biomed. Pharmacother. – 1996. – Vol. 50, № 3-4. – Р. 163-169.
67. Георгіянц В.А., Перехода Л.О., Плис С.В. Синтез та дослідження 1-бензил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонових кислот //Вісник фармації. – 2005. – Т. 42, №2. – С.3-5.
68. Георгіянц В.А., Плис С.В., Перехода Л.О. Синтез та протисудомна активність анілідів 1-(заміщений бензил)-5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот// Фармац. Журн. – 2004. - № 2. – С.44-47.
69. Георгиянц В.А., Перехода Л.А., Плис С.В. Синтез и противосудорожніе свойства анилидов 1-хлорбензил-5-амино-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбоновой кислоты // у зб. «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики» - Мат. Міжнар. наук. конф., присвяченої 100-річчю створення фарм. фак-ту Запорізького держ. Мед. Університету. Запоріжжя, 10-11 березня 2004 р. – Вип. XII, Т. 2. – С.24-29.
70. Синтез та фізико-хімічні властивості метилових ефірів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонових кислот / Перехода Л.О., Георгіянц В.А., Плис С.В., Коваленко С.М., Амжад Абу Шарк // Журнал орг. та фарм. хімії. - 2007. - Т.5, вип.2(18). -С.45-48.
71. Triazolines – XXVII. ∆2 – 1,2,3-triazoline anticonvulsants: Novel „built-in”heterocyclic prodrugs with a unique „dual-action” mechanism for imparing excitatory amino acid L-glutamate neurotransmission / Kadaba P.K., Stevenson P.J., Pnane I. et al. //Bioorg. Med. Chem. – 1996. – Vol. 4, № 2. С– 165-178.
72. Synthesis of some quinoline-2(1H)-one and 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoline derivatives as potent anticonvulsants / Guan L.P., Jin Q.H., Tian G.R. et al. // J.Pharm.Pharm.Sci. – 2007. – Vol. 10, № 3. – P. 254-262.
73. Синтез и биологические свойства производных 6-арилтио-1,2,3-триазолов / Сафонова Т. С., Heмepюк М. П., Лиховидова М. М. и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. - № 6. – С 21.
74. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии.- М.,1978.- Т.1. -С.568-569.
75. Браун Д., Флойд Ф., Сейнзбери М. Спектроскопия органических веществ. – Мир, 1992. – 300 с.
76. Silverstein R.M., Francis X.W. Spectrometric Identification of organic compounds. 6th ed. – John Wiley @ Sons Ltd, NY, 2001. – 196 p.
77. Моржерин Ю.Ю., Колобов М.Ю., Мокрушин В.С. и др. // Химия гетероциклических соединений. – 2000. - № 1. – С.26-41.
78. Rozin Y.A., Savel'eva E.A., Morzherin Yu.Yu. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. – 2002. - № 2. – P. 211-216.
79. Овербергер Дж., Анселм Ж.П., Лоьбардино Дж.Г. Органические соединения со связями азот-азот. Л.: Химия. – 1970. – 128 с.
80. Synthesis of 1,2,3-Triazoles by Cycloadditions of Azides with Enol Ethers / D.R.Rogue, J.L.Neill, J.W.Antoon, E.P.Stevens // Synthesis. - 2005. – P. 2497-2502.
81. B.H.Lipshuts, B.R.Taft. Heterogeneous Copper-in-Charcoal-Catalyzed Click Chemistry // Angew. Chem. Int. Ed. - 2006. - № 45. – P. 8235-8238.
82. Developments in Pd Catalysis: Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Sodium Azide and Alkenyl Bromides / J.Barluenga, C.Valdes, G.Beltran et al.//Angew. Chem. Int. Ed. – 2006. - № 45. – P. 6893-6896.
83. Regiospecific synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazole via One-Pot Reaction Promoted by Copper(I) Salt / Y.-M.Wu, J.Deng, Y.L.Li, Q.-Y.Chen // Synthesis. – 2005. - P. 1314-1318.
84. Triazole-Based Monophosphines for Suzuki-Miyaura Coupling and Amination React Aryl Chlorides / D.Liu, W.Gao, Q.Dai, X.Zhang // Org. Lett. – 2005. - № 7. – P. 4907-4910.
85. Direct Pd-Catalyzed Arylation of 1,2,3-Triazoles / S.Chuprakov, N.Chernyak, A.S.Dudnik, V.Gevorgyan // Org. Lett. – 2007. - № 9. – P. 2333-2336.
86. A stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes / V.V.Rostovtsev, L.G.Green, V.V.Forin, K.B.Sharpless // Angew. Chem. – 2002. - № 114. – P. 2708-2711.
87. д General synthesis of (1-substituted-1H-1,2,3-triazol-4-ylmethyl)-dialkylamines via a copper (I)-catalyzed three-component reaction in water / Z.-Y.Yan, Y.-B.Zhao, M.-J.Fan et al.// Tetrahedron. – 2005. - № 61. – P. 9331-9337.
88. Synthesis of Triazoles from Nonactivated Terminal Alkynes via the Three-Componer Coupling Reaction Using a Pd(0)-Cu(I) Bimetallic Catalist /S.Kamijo, T.Jin, Z.Huo, Y.Yamamoto // J. Am. Chem. Soc. – 2003. - № 125. – P. 7786-7787.
89. Abu-Orabi, Sultan T. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Substituted Benzyl Azides with Acetylenic Compounds // Molecules. – 2002. – Vol. 7**,** № 2. – Р. 302 – 314.
90. Gao Y., Lam Y. [3+2] Cycloaddition Reactions in the Solid-Phase Synthesis of 1,2,3-Triazoles // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8. – № 15. – Р. 3283 –3285.
91. Sheridan M., James P., Healy C. Novel cycloadducts from the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of triazolium-1-imide 1,3-dipoles // ARKIVOC. – 2003. - Vol. VІІ. – P. 110-120.
92. 1,3-Dipolar cycloadditions of organic azides to ester or benzotriazolylcarbonyl activated acetylenic amides / Katritzky A. R., Zhang Y., Singh S. K., Steel P. J. // ARKIVOC. – 2003. - Vol. XV. – P. 47-64.
93. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. М.: Мир. – 1996. – 463 с.
94. Comprehensive heterocyclic chemistry / Ed. By Alan D. Katritzky, Charles W. Rees. Elsevier Science Ltd. - 1997. – 998 p.
95. Гетероциклические соединения. / Под ред. Р.Эльдерфильда. т.7. М.: Мир. – 1965. – 500 с.
96. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry. 3rd ed. – John Wiley @ Sons Ltd, Chichester, 2002. – 258 p.
97. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир, 1984. – 478 с.
98. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: ООО «РИРЕГ», 2001. – 556 с.
99. Державна фармакопея України. І вид. Доп. І. – Х., 2004. – 494 с.
100. Синтез нових потенційних антиконвульсантів в ряду метоксианілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонових кислот/ Георгіянц В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М.// Укр. вісник психоневрології. – 2006. - Т. 14, № 2. – С. 102-105.
101. Синтез нових потенційних антиконвульсантів в ряду похідних 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1Н)/ Георгіянц В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О.// Вісник фармації. – 2007. - № 2(50). – С. 3-6.
102. Synthesis and anticonvulsant activity of 3-arylamino-4-aryl-5-(N-4-chlorophenylthiocarbamido)-1,2,4-thiadiazoles / Kamna Strivastava, S.N. Pandeya// Bioorg. Med. Chem. Let. – 1993. – Vol. 3, № 4. – P. 547-552.
103. Anticonvulsant and toxicity evaluation of some 7-alkoxyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoline-1(2H)-ones / Hong-Guang Jin, Xian-Yu Sun, Kyu-Yun Chai et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, № 20. – P. 6868-6873.
104. Альберт А. Избирательная токсичность. Физико-химические основы терапии: Пер. с англ. В 2 т. – М.: Медицина, 1989. – Т. 2. – 432 с.
105. Ghozlan S.A.S., Abdelhamid I.A., Ibrahim H.M., Elnagdi M.H. // ARKIVOC. – 2006. - Vol. ХV. – P. 53-60.
106. Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти/ Георгіянц В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Заремба О.В.// Запорізьський медичний журнал. – 2007. - № 3(42). – С. 91-94.
107. Синтез нових потенційних антиконвульсантів у ряду похідних 1-арил-4-(*n*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н)/ Георгіянц В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М.// Журнал орг. та фарм. хімії. – 2008. - Т. 6, № 3(23). – С. 44-47.
108. Георгіянц В.А.Кількісні співвідношення структура – протисудомна активність в ряду N,N'-дибензиламідів алкілмалонових кислот // Клін.фармація. -2002. - Т. 6, № 1. – С. 61-65.
109. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ / Т.А.Воронина, Л.Н.Неробкова // Руководство по экспериментальному (доклиническому изучению новых фармакологических веществ. – Москва: Ремедиум, 2005. – 138-146.
110. Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: Монография. – Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. – 360с.
111. Штрыголь Д.В., Штрыголь С.Ю. Сравнительное исследование противосудорожного действия нового заменителя поваренной соли // Эксперим.и клин.фармакол. – 1995. - № 1
112. Раевский К.С. //Фармакол. и токсикол. – 1981. - № 5. – С. 517-528
113. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М: Медицина, 1974. – 143 с.
114. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
115. Экспресс-метод определения среднесмертельны доз химических веществ / Т.В.Пастушенко, Л.Б.Маруший, А.А.Жуков, Ю.А.Пилипенко - Гигиена и санитария.– 1985. – №6.- С. 46-48.
116. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. за ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. – Київ, 2001. - С.74-97.
117. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К.Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-57.
118. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – SPb.: Петр, 2001. – 656 с.
119. New approaches to chromatographic determination of lipophilicity of xenobiotics /R.Kaliszan, A.Nasal, M.J.Markuszewski //Anal.Bioanal.Chem. – 2003. – Vol.377. – P. 803-811.
120. **Мазор Л. Методы органического анализа / Л. Мазор; пер. с англ. – М.: Мир, 1986. – 584 с.**
121. Spackman M.A. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals / M.A. Spackman, J.J. McKinnon // Cryst. Eng. Comm. – 2002. – Vol. 66, № 4. – Р. 378-392.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>