

УДК 615.012.1:542.9+615.214

## СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ

<sup>1</sup>Макарова Е.А., <sup>2</sup>Тарасова Р.И., <sup>1</sup>Семина И.И., <sup>2</sup>Фаттахов Ш.А., <sup>1</sup>Байчурина А.З.,  
<sup>1</sup>Шиловская Е.В., <sup>1</sup>Пашина И.П., <sup>2</sup>Воскресенская О.В., <sup>1</sup>Гараев Р.С.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный технологический университет»,  
Казань, e-mail: live03@yandex.ru

Цель настоящей работы – провести анализ «химическая структура – нейротропная активность» среди производных фосфорилированных карбоновых кислот, экспериментально выявить фармакофоры и наиболее перспективные соединения. Проведены синтез, фармакологическое изучение и установление зависимости в ряду новых производных гидразидов фосфорилуксусной кислоты для определения направлений синтеза и изучения наиболее перспективных соединений. Анализ зависимости структура-нейротропная активность среди незамещенных фосфорилацетогидразидов выявил фармакофоры, синтезированы новые ряды соединений: соли арил, гидроксифосфорилацетогидразидов с общей формулой: 4-XPhP(O)(O-)CH<sub>2</sub>C(O)NHNH<sub>2</sub>·[Z<sup>+</sup>] с различной природой катионного и анионного фрагментов. На поведенческих моделях экспериментально изучена мнемоторная и антидепрессивная активность данных соединений, установлены функциональные группы, отвечающие за эти виды активностей. Среди изученных фосфорилацетогидразидов выявлены перспективные для дальнейшего изучения соединения – производные 4-хлорфенилфосфорилуксусной кислоты, даны рекомендации для направленного синтеза новых эффективных соединений.

**Ключевые слова:** нейротропные препараты, фармакофоры, гидразиды фосфорилуксусной кислоты, соли гидразидов арилгидроксифосфорилуксусной кислоты, зависимость «структура-нейротропная активность»

## SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY AMONG HYDRAZIDES OF PHOSPHORYLACETIC ACIDS

<sup>1</sup>Makarova E.A., <sup>2</sup>Tarasova R.I., <sup>1</sup>Semina I.I., <sup>2</sup>Fattakhov S.A., <sup>1</sup>Baychurina A.Z.,  
<sup>1</sup>Shilovskaya E.V., <sup>1</sup>Pashina I.P., <sup>2</sup>Voskresenskaya O.V., <sup>1</sup>Garaev R.S.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University;

<sup>2</sup>Kazan State Technological University, Kazan, e-mail: live03@yandex.ru

The aim of the current study is to analyze a structure-neurotropic activity dependence among the derivatives of phosphorylated carboxylic acids and to reveal the pharmacological important pharmacophors and new pharmacological agents. We have done the structure-neurotropic activity relationship analysis among nonsubstituted phosphorylacetohydrazides. We have carried out pharmacophors on the base of which new compounds – salts of arylhydroxyphosphorylacetohydrazides' with various cations and anions – with the general formula 4-XPhP(O)(O-)CH<sub>2</sub>C(O)NHNH<sub>2</sub>·[Z<sup>+</sup>] were synthesized. The study revealed antidepressant activity and high ability to improve memory processes of these compounds on behavioral models, their functional groups responsible for these activities. As a result the current investigation has revealed the most perspective compounds – derivatives of 4-chlorophenylphosphorylactic acid. According to this data recommendations for the directed synthesis of new effective compounds are made.

**Keywords:** neurotropic compounds, pharmacophors, hydrazides of phosphorylactic acid, salts of aryl, hydroxyphosphorylacetohydrazides, structure-neurotropic activity relationship

Одним из приоритетных направлений современной нейрпсихофармакологии является направленный поиск эффективных нейротропных соединений, не вызывающих выраженных побочных эффектов. Ранее нами была изучена психотропная активность ряда незамещенных гидразидов фосфорилуксусной кислоты АВР(О)СН<sub>2</sub>С(О)ННН<sub>2</sub> (I-VI), различающихся природой заместителя при атоме фосфора [3]. Сравнительный анализ центральных эффектов двух наиболее активных гидразидов – фосеназида (I, А = В = Ph) и КАПАХ (V, А = Me, NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, В = ОС<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl) показал, что КАПАХ<sub>2</sub>, содержащий алкоксильный заместитель при атоме фосфора, обладает более широким спектром психотропной активности [4].

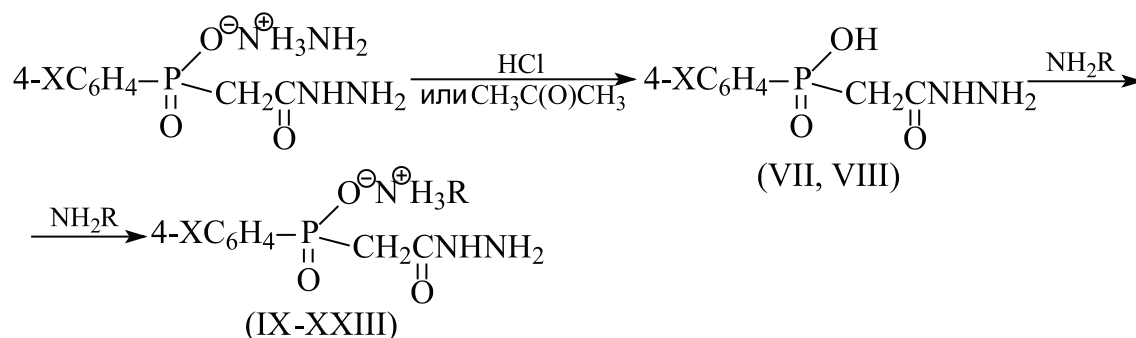
Цель настоящей работы – обобщающий анализ зависимости «химическая структура-нейротропная активность» ранее изученных веществ, синтез, фармакологическое изучение и установление зависимости в ряду новых производных гидразидов фосфорилуксусной кислоты с выявлением фармакофоров для определения направлений синтеза и изучения наиболее перспективных соединений.

### Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились соединения ряда незамещенных фосфорилацетогидразидов. Синтез гидразидов с двумя одинаковыми заместителями при атоме фосфора (I, II) проводился аналогично описанному ранее синтезу фосеназида [2]. Гидразиды, содержащие хлорэтоксильную группу (III-V),

получены по методу, ранее разработанному для синтеза КАПАХ [5]. Синтез гидразидов арилгидрокси-фосфорилуксусной кислоты (VII, VIII) и их солей (IX, X, XII–XVII, XIX–XXIII (табл. 2)) проводился

по приведенной ниже схеме на основе реакций соответствующих гидразиниевых солей, получение и биологическая активность которых нами описаны ранее [7].



Помимо хлористого водорода для перевода гидразиниевых солей в соответствующие кислоты использовался также ацетон.

**Фармакологическое изучение.** Фармакологические исследования проведены на 410 беспородных взрослых мышах-самцах массой 20–25 г. До начала экспериментов все животные содержались в стандартных условиях вивария с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96). «Острую» токсичность определяли на мышах при внутрибрюшинном введении свежеприготовленных растворов. Результаты экспериментов обрабатывали методом «накопления частот» с построением кривых по Беренсу [1]. Влияние на процессы обучения и памяти было изучено на поведенческой модели «условная реакция пассивного избегания» (УРПИ). Определяли длительность латентного периода захода в темный отсек экспериментальной камеры на второй день после обучения. Для оценки антидепрессивного эффекта использовали модель «поведенческое отчаяние» [Porsolt R.D. et al., 1977, 1993] [6]. Соединения вводили однократно внутрибрюшинно в дозах, составляющих 1/100 от ЛД<sub>50</sub>, за 30 мин до начала экспериментов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Все исследуемые соединения являются малотоксичными, ЛД<sub>50</sub> находится в диапазоне от 315 ± 24 до 7430 ± 25,2 мг/кг (табл. 1, 2). В ряду незамещенных фосфорилацетогидразидов наименее токсичное – соединение II (A = B = Et), а наиболее токсичное – фосеназид (I) с двумя фенильными заместителями при атоме фосфора (A = B = Ph). Замена арильной группы на алкоксильную снижает токсичность незамещенных фосфорилацетогидразидов (III–VI). Значительное уменьшение острой токсичности отмечено у арил, гидроксифосфорилацетогидразидов (VII, VIII) (табл. 2). Таким образом, в зависимости

от природы заместителей при атоме фосфора токсичность фосфорилацетогидразидов снижается в ряду: A = B = Ph > A = Ar; B = OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl > A = Ar; B = OH > A = B = E

Соли (IX–XXIII) в целом несколько токсичнее исходных кислот (VII, VIII), при этом токсичность зависит и от структуры катиона. Наиболее токсичными являются гидразиниевые соли (XI, XVIII), наименее – натриевая соль (X).

Практически все незамещенные фосфорилацетогидразиды оказывали стимулирующее влияние на процессы обучения и памяти, что проявлялось в увеличении длительности латентного периода захода животного в темный отсек камеры (табл. 1). Это действие наиболее выражено у соединения IV (A = ClC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O; B = 4-ClPh), при введении которого этот показатель увеличивался в 2,6 раза (*p* < 0,05). Среди солей арил, гидроксифосфорилацетогидразидов (табл. 2) в тесте УРПИ наиболее активно соединение XVIII, при введении которого латентный период захода в темный отсек камеры увеличился в 2,6 раза (*p* < 0,05). Замена группы NH<sub>3</sub><sup>+</sup>NH<sub>2</sub> в катионной части молекулы соединения XVIII на NH<sub>3</sub><sup>+</sup>CH(CH<sub>3</sub>)CH(OH)Ph (XVII) привела к некоторому ослаблению мнемотропной активности, время захода в темный отсек камеры по сравнению с контролем увеличилось в 2,1 раза (*p* < 0,05). Соли арил, гидроксифосфорилацетогидразидов (см. табл. 2) с общей формулой 4-XPhP(O)(O-)CH<sub>2</sub>C(O)NHNH<sub>2</sub>·[Z<sup>+</sup>] можно подразделить на 2 ряда:

1) – с общей формулой 4-ClPhP(O)(O-)CH<sub>2</sub>C(O)NHNH<sub>2</sub> · NH<sub>3</sub><sup>+</sup>R с неизменной структурой аниона;

2) – с общей формулой 4-XPhP(O)(OH)CH<sub>2</sub>C(O)NHNH<sub>2</sub> · NH<sub>3</sub><sup>+</sup>CH(CH<sub>3</sub>)Ph с неизменной структурой катиона.

Практически все соединения 1-го ряда обладают способностью улучшать память. Наибольшей активностью в тесте УРПИ обладало соединение X (натриевая соль

4-хлорфенил, гидроксифосфорилацетогидразида), в 5,2 раза удлинившее латентный период захода животных в темный отсек экспериментальной камеры ( $p < 0,05$ ). Соответствующая аммониевая соль (IX) также проявила значительную мнемотропную активность, в 3,9 раза ( $p < 0,05$ ) увеличив латентный период захода в темный отсек. Сле-

дует отметить, что исходные кислоты арил, гидроксифосфорилацетогидразида (VII, VIII) в данном тесте не активны. Во 2-м ряду лишь соединения XXI и XXII проявили активность в тесте УРПИ. Замена радикалов солей XVI и XXIII соответственно на ( $A = F$ ) ( $A = Me_2N$ ) не привела к способности улучшать память на данной поведенческой модели.

Таблица 1

Физико-химические характеристики, острая токсичность и нейротропная активность гидразидов фосфорилацетовой кислоты  $ABP(O)CH_2C(O)NHNH_2$

Номер соединения	A	B	Выход, %	Т <sub>пл.</sub> , °С	Элементный анализ, % Найдено/вычислено		Спектры ЯМР <sup>31</sup> P, σ, м.д. (растворитель)	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Латентный период захода в темный отсек камеры на модели УРПИ, с	Длительность записания на модели «поведенческое отчаяние», с	Доза, мг/кг
					P	N					
I	Ph	Ph	70	160–161	11,54; 11,62/11,31	10,25; 10,31/10,22	30,49 (этанол)	315 ± 24	35,9 ± 10,9 89,0 ± 22,9*	223,5 ± 19,1 203,5 ± 20,2	3
II	Et	Et	93	89–90	17,33; 17,47/17,40	15,81; 15,64/15,70	28,65 (этанол)	5400 ± 235	98 ± 35,9 163,3 ± 13,1	229,3 ± 13,6 196,4 ± 31,5	50
III	ClC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	MePh	25	Смола	10,45; 10,50/10,67	9,75; 9,65/9,63*****	38,64 (хлф)	910 ± 76	46,1 ± 17,3 113,9 ± 15,2*	206,8 ± 11,5 150,0 ± 23,4*	10
IV	ClC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	4-ClPh	50	Смола	9,91; 9,71/9,97	8,21; 8,53/9,00****	37,33 (хлф)	1560 ± 42	46,1 ± 17,3 118,4 ± 16,9*	210 ± 18,1 125,0 ± 29,2*	10
V	ClC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	4-Me <sub>2</sub> NPh	55	155-156	9,85; 9,75/9,70	13,35; 13,05/13,15****	40,94 (этанол)	960 ± 35	35,9 ± 10,0 84,5 ± 17,7*	146,8 ± 15,6 101,3 ± 14,4*	10
VI	EtO	4-Me <sub>2</sub> NPh	68	129-130	10,80; 10,85/10,88	15,20; 15,25/14,74	40,5 (хлф)	1040 ± 64	35,9 ± 10,0 53,2 ± 11,4	166,3 ± 23,2 116,9 ± 17,1	10

Таблица 2

Физико-химические характеристики, острая токсичность и нейротропная активность гидразидов арил, гидроксифосфорилацетовой кислоты и их солей  $4-XPhP(O)(O^-)CH_2C(O)NHNH_2 \cdot [Z^+]$

Номер соединения	X	[Z <sup>+</sup> ]	Выход, %	Т <sub>пл.</sub> , °С	Найдено/вычислено		ЯМР <sup>31</sup> P, δ, м.д. растворитель – вода	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Латентный период захода в темный отсек камеры на модели УРПИ, с	Длительность записания на модели «поведенческое отчаяние», с	Доза, мг/кг
					P	N					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VII	F	H <sup>+</sup>	90	279–280	13,45; 13,21/13,36	12,45; 12,25/12,07	-	2970 ± 126	56,9 ± 3,2 90,5 ± 4,1	223,3 ± 29,1 241,4 ± 17,2	30
VIII	Cl	H <sup>+</sup>	95	278	12,35; 12,65/12,47	11,45; 11,75/11,27 Cl 14,55; 14,15/14,28	-	5000 ± 15	15,3 ± 5,7 10,2 ± 3,2	223,3 ± 29,1 216,5 ± 21,4	50
IX	Cl	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	**	**	**	**	-	3480 ± 35,7	20,8 ± 4,7 81 ± 21,6*	250,1 ± 10,5 195,7 ± 10,6*	30
X	Cl	Na <sup>+</sup>	87	< 320	11,05, 11,23/11,46	13,51/13,12 Cl 13,44	22,68	7430 ± 25,2	20,8 ± 4,7 108,8 ± 25,5*	250,1 ± 10,5 216,4 ± 8,3*	75
XI	Cl	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>	68	257	11,00; 10,85/11,05	20,41; 20,05 19,96	23,8	666,0 ± 27,1	82,7 ± 38,2 142,2 ± 26,0	260,5 ± 33,1 253,8 ± 15,4	7
XII	Cl	(dl) NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> CH(CH <sub>3</sub> )CH(OH)Ph	90	220	7,75; 7,45/7,76	11,30, 11,35/10,51	22,53	980 ± 35	151,5 ± 16,6 141,1 ± 22,7	100,0 ± 19,0 142,0 ± 25,3	10
XIII	Cl	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	60	190	8,01, 8,15/7,88	15,15, 14,95/14,25	22,60	710 ± 45,2	79,3 ± 12,8 121,0 ± 44,3	288,0 ± 16,2 277,5 ± 32,7	7
XIV	Cl	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOEt	78	145	8,75, 8,65/9,09	13,00, 13,00/12,72	22,64	5045 ± 21,8	79,3 ± 12,8 172,0 ± 5,8*	32,75 ± 2,3 74,75 ± 1,62*	30
XV	Cl	(dl) NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> CH(CH <sub>3</sub> )Ph	70	216-217	8,85, 8,71/8,40	11,40, 11,61/11,38	22,60	980 ± 33,8	88,1 ± 27,0 170,8 ± 68,0*	279,3 ± 11,4 202,8 ± 26,8*	7
XVI	F	(dl) NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> CH(CH <sub>3</sub> )Ph	85	248-250	8,85, 8,75/8,78	12,60, 12,45/11,93	25,06	1010 ± 37,0	131,8 ± 24,8 96,0 ± 33,3	176,3 ± 12,7 140,0 ± 20,4	7
XVII	F	(dl) NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> CH(CH <sub>3</sub> )CH(OH)Ph	91	202	8,51; 8,35/8,09	11,35; 11,15/10,97	24,78	2490 ± 45	84,2 ± 4,7 179,4 ± 2*	282,9 ± 9,4 195,7 ± 14,1*	20

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
XVIII	F	$\text{NH}_3^+\text{NH}_2$	75	259	11,80; 11,84 11,74	21,00; 21,60 21,21	24,0	531,0 ± 39,3	35,9 ± 9,9 133,3 ± 24,6*	240,4 ± 32,8 121,4 ± 30,1*	5
XIX	H	(d) $\text{NH}_3^+\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$	55	Смола	9,45; 9,55/10,72	14,45; 14,35/14,50	24,93	960 ± 45	100,7 ± 2,2 172,3 ± 1,9	202,1 ± 30,8 176,6 ± 27,5	10
XX	H	(dl) $\text{NH}_3^+\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$	97	203-205	8,51; 8,75/8,49	12,00; 12,21/11,50	25,05	945 ± 24	67,8 ± 5,4 70,5 ± 3,1	202,1 ± 30,8 166,8 ± 28,9	10
XXI	H	(dl) $\text{NH}_3^+\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	75	253-254	9,21, 9,10/9,25	12,35, 12,45/12,54	24,79	950 ± 34,2 1015 ± 86,8	105,6 ± 29,4 124,8 ± 18,4*	245,0 ± 11,3 163,0 ± 26,5*	7
XXII	$\text{CH}_3$	(dl) $\text{NH}_3^+\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	58	190	8,85, 8,75/8,94	12,30, 12,13/12,03	24,42	990 ± 72,3	150,0 ± 12,7 180,0 ± 0*	193,0 ± 22,0 128,7 ± 12,5*	7
XXIII	$\text{Me}_2\text{N}$	(dl) $\text{NH}_3^+\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	63	200	8,25, 8,19/8,20	15,10, 15,05/14,81	24,96	975 ± 29,9	131,0 ± 28,8 173,3 ± 5,2	226,6 ± 30,8 122,8 ± 26,1*	7

**Примечание:**

\* разница достоверна относительно контроля при  $p < 0,05$ ;

\*\* использовался аммиачный раствор кислоты VIII.

Антидепрессивная активность в тесте «поведенческое отчаяние» в ряду исследованных незамещенных фосфорилацетогидразидов выявлена у соединений III (A =  $\text{C}_6\text{H}_4$ , B = MePh), IV (A =  $\text{C}_6\text{H}_4$ , B = 4-ClPh) и V (A =  $\text{C}_6\text{H}_4$ , B = 4- $\text{Me}_2\text{NPh}$ ), которые уменьшали длительность периодов зависания мышей в 1,3 ( $p < 0,05$ ), 1,4 ( $p < 0,05$ ) и 1,3 ( $p < 0,05$ ) раз соответственно. Соединения II, I в данном тесте были неэффективны.

Анализ антидепрессивной активности солей арил,гидроксифосфорилацетогидразидов показал, что наиболее активным соединением в тесте «поведенческое отчаяние» являлась гидразиниевая соль (XVIII) с радикалами (A = F, B =  $\text{NH}_3^+\text{NH}_2$ ) при введении которой длительность зависания уменьшалась в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Замена катиона на  $\text{NH}_3^+\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$  (dl) (соединение XVII) привела к некоторому ослаблению антидепрессивной активности, время зависания у животных уменьшилось в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

В ряду солей 1-го ряда наиболее активно соединение XV (R =  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ (dl)), при введении которого длительность зависания уменьшилась в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Замена радикала в катионе соединения IX на B =  $\text{NH}_4^+$ , а в дальнейшем на  $\text{Na}^+$  (соединение X) привело к незначительному ослаблению антидепрессивной активности. Введение радикала  $\text{Me}_2\text{N}$  в структуру аниона соли (соединение XXIII) в ряду 2 привело к усилению антидепрессивного действия, длительность периодов зависания уменьшилась в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Антидепрессивная активность соединений XXI (A = H) и XXII (A =  $\text{CH}_3$ ) выражена приблизительно одинаково: длительность зависания уменьшалась в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ).

**Выводы**

1. В ряду незамещенных фосфорилацетогидразидов наиболее выраженной мнемотропной и антидепрессивной активностью обладает соединение IV (A =  $\text{C}_6\text{H}_4$ ; B = 4-ClPh).

2. Среди изученных фосфорилацетогидразидов перспективны для дальнейшего изучения соединения – производные 4-хлорфосфорилуксусной кислоты как потенциальные препараты с нейротропной активностью.

**Список литературы**

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Медицина, 1963.
2. Разумов А.И., Тарасова Р.И., Михеева А.С., Николаева В.Г., Яфарова Р.Л. // Ж. прикл. х. – 1983. – №3. – С. 342–344.
3. Семина И.И., Шилова Е.В., Тихонова Н.А., Байчурин А.З., Тарасова Р.И., Гараев Р.С. // Хим.-фарм.ж. – 2002. – т.36. – №2. – С. 3–5.
4. Тарасова Р.И., Семина И.И., Павлов В.А., Москва В.В. // Патент РФ 2141961, 1999. Бюлл. изобрет. – 1996, 17.
5. Тарасова Р.И., Семина И.И., Воскресенская О.В., Ларина М.Л., Мухутдинов Э.А., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А. // Хим.-фарм.ж. – 2007. – т.41, №2. – С. 11–14.
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.: ил.
7. Шилова Е.В., Семина И.И., Тарасова Р.И., Байчурин А.З., Пашина И.П., Макарова Е.А., Воскресенская О.В., Фаттахов Ш.А., Гараев Р.С., Газизов М.Б. // Хим.-фарм.ж. – 2010.

**References**

1. Belenkij M.L. Ehlementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo ehffekta. L.: Medicina, 1963.
2. Razumov A.I., Tarasova R.I., Mikheeva A.S., Nikolaeva V.G., Jafarova R.L. // Zh.prikl.kh., 1983, no. 3, pp. 342–344.
3. Semina I.I., Shilovskaja E.V., Tikhonova N.A., Bajjchurina A.Z., Tarasova R.I., Garaev R.S. // Khim.-farm.zh., 2002, t.36, no. 2, pp. 3–5.
4. Tarasova R.I., Semina I.I., Pavlov V.A., Moskva V.V. // Patent RF 2141961, 1999. Bjull.izobret., 1996, 17.
5. Tarasova R.I., Semina I.I., Voskresenskaja O.V., Larina M.L., Mukhutdinov Eh.A., Gubajjullin A.T., Litvinov I.A. // Khim.-farm.zh., 2007, t.41, no. 2, pp. 11–14.
6. Khabriev R.U. Rukovodstvo po ehksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniju novykh farmakologicheskikh veshhestv/ Pod obshhejj redakciejj chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Khabrieva.-2- izd., pererab. i dop. M.:OAO Izd-vo «Medicina», 2005. 832 p.: il.
7. Shilovskaja E.V., Semina I.I., Tarasova R.I., Bajjchurina A.Z., Pashina I.P., Makarova E.A., Voskresenskaja O.V., Fattakhov Sh.A., Garaev R.S., Gazizov M.B. // Khim.-farm.zh., 2010, v pechati.

**Рецензенты:**

Зиганшин А.У., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсами фармакогнозии и ботаники ГБОУ ВПО КазГМУ, г. Казань;

Заялютдинова Л.Н., д.м.н., профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО КазГМУ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 09.08.2012.