

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **62, №1-2, 2009** Химический журнал Армении

УДК 547.466+ 547.435

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-[3-ГИДРОКСИ-3-(4'-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНИЛ)-1-ПРОПИЛ]АМИНОКИСЛОТ

**А. Г. АГАБАБЯН¹, Г. А. ГЕВОРГЯН¹, Р. Г. ПАРОНИКЯН¹, С. С. МАРДАНИЯН²,
И. Г. ВЕРМИШЯН² и Г. А. ПАНОСЯН³**

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
e-mail: gyulgev@gmail.com

² Институт биохимии им. Г.Х.Бунятына
Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1
E-mail: biochem@ipia.sci.am

³ Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

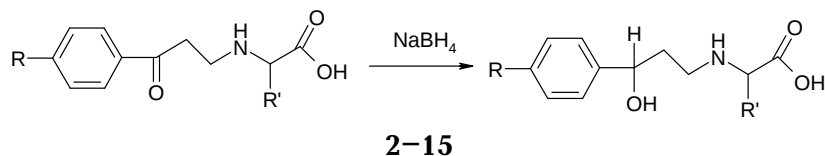
Поступило 12 XI 2008

Восстановлением N-[β-(4'-замещенных бензоил)этил]аминокислот синтезированы производные рацемических α-аминокислот, содержащих N-арилалифатические аминопропанольные заместители – N-[3-гидрокси-3-(4'-замещенные фенол)-1-пропил]глицин, -аланин, -валин, -лейцин, -метионин, -серин, -треонин. Изучение биологической активности соединений показало, что они обладают слабо выраженной противосудорожной активностью.

Библ. ссылок 11.

В последнее время возрос интерес к производным аминокислот благодаря их важной роли в физиологических и биологических процессах. Введение в молекулу биологически активного соединения фрагмента аминокислоты может привести к появлению новых биологических свойств, а также определенных преимуществ перед другими структурами [1, 2]. С другой стороны, известно, что арилалифатические аминоспирты проявляют широкий спектр биологической активности [3, 4]. Нами синтезированы новые аминопропанолы, содержащие фрагменты аминокислот, а также изучены их биологические свойства.

Синтез N-[3-гидрокси-3-(4'-замещенных фенил)-1-пропил]аминокислот(**2-15**) осуществлен восстановлением соответствующих N-[β-(4'-замещенных бензоил)этил]аминокислот (**1**) боргидридом натрия[5-7].



R=R'=H(**2**); R'=CH₃, R=CH₃O(**3**); R'=CH(CH₃)₂, R=H(**4**); R'=CH₂CH(CH₃)₂, R=H, CH₃O, C₂H₅O, C₃H₇O(**5-8**); R'=CH₂CH₂SCH₃, R=H, CH₃O, C₂H₅O, C₃H₇O(**9-12**); R'=CH₂OH, R=C₂H₅O, C₃H₇O(**13, 14**); R'=CH(OH)CH₃, R=C₂H₅O(**15**);

Строение соединений **2-15** подтверждено данными ИК-, ЯМР ¹H спектров, чистота – ТСХ и элементным анализом.

Изучение противосудорожной и центральной *m*-холинолитической активности соединений **3-8, 10, 15** проводили согласно [8]. Сделана также попытка оценить способность соединений **2-5, 9, 13, 14** ингибировать аденозиндезаминазу (АДА. К.Ф. 3.5.4.4) – один из ключевых ферментов пуринового обмена [9], по методике [10]. Ингибирующую эффективность соединения оценивали как концентрацию, необходимую для ингибирования АДА-активности на 50%(IC₅₀). Для определения IC₅₀ использовали нелинейную трансформацию компьютерной программы GraFit[11].

Результаты исследования биологической активности синтезированных соединений показали, что соединения **3-8, 10, 15** в дозе 100 мг/кг не предупреждают возникновения ареколинового тремора и судорог, вызываемых максимальным электрошоком. Некоторые из них (**4, 5** и **15**) предупреждают коразоловые клонические судороги у 25-40% животных. Исследуемые соединения **2-5, 9, 13, 14** не оказывают эффективного ингибирующего влияния на активность аденозиндезаминазы из легких крупного рогатого скота.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Specord 75-IR” и “FT-IR NEXUS”. Спектры ЯМР¹H зарегистрированы на приборе “Mercury 300 Varian”, рабочая частота – 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС.

Тонкослойная хроматография осуществлена на пластинках “Silufol UV-254” в системе *n*-бутанол(этанол(уксусная кислота (вода (8:2:1:3), проявление пятен (0,5% спиртовым раствором нингидрина. Температуры плавления определены на приборе “Boetius”.

N-[3-Гидрокси-3-(4'-замещенные фенил)-1-пропил]глицин, -аланин, -валин, -лейцин, -метионин, -серин, -треонин (2-15) (общая методика). К суспензии 0,005 мо-

ля аминокетона **1** в 10-12 мл этанола при перемешивании медленно прибавляют по каплям раствор 0,6 г (0,0158 моля) боргидрида натрия и 0,7 г (0,0051 моля) карбоната калия в 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 6-7 ч, оставляют на ночь. Подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:1) до pH 6-7, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси этанол-вода.

N-[β-(4'-Замещенные бензоил)этил]глицин, -аланин, -валин, -лейцин, -серин, -треонин (**1**) синтезированы по [5], а соответствующие производные -метионина – по [6,7].

N-(3-Гидрокси-3-фенил-1-пропил)глицин (2). Выход 79.2%. Т.пл. 228-232°C; R_f 0.65. Найдено, %: N 6.79. C₁₁H₁₅NO₃. Вычислено, %: N 6.70. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3340(OH); 3080(NH₂⁺); 1580[COO⁻(as)]. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆ + CCl₄, δ, м.д., J, Гц): 1.88-2.01(2H, м, CH₂CH₂N), 3.04(2H, ш, CH₂CH₂N), 3.90(2H, уш., CH₂CO₂H), 4.68[1H, д.д., CH(OH), J = 7.5, J = 5.1], 4.70(1H, ш., CHOH), 7.22-7.38(5H, м., Ph), 8.87(2H, ш., NH и CO₂H).

N-[3-Гидрокси-3-(4'-метоксифенил)-1-пропил]-аланин (3). Выход 81.5%. Т.пл. 269-271°C; R_f 0.62. Найдено, %: N 5.41. C₁₃H₁₉NO₄. Вычислено, %: N 5.53. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3340±20(O-H); 3075(NH₂⁺); 1575[COO⁻(as)]. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆+CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 1.47[(3H, д, CH(CH₃)], 1.87-1.99(2H, м, CH₂CH₂N), 2.97-3.12(2H, м, CH₂CH₂N), 3.73(3H, с., CH₃O), 3.91[1H, уш.к., CH(CH₃), J = 7.0], 4.61[1H, уш.т., CH(OH), 6.3], 6.81(2H, д., 3,5-Н_{арил}, J = 8.5), 7.22(2H, д., 2,6-Н_{аром}, J = 8.5).

N-(3-Гидрокси-3-фенил-1-пропил)-валин (4). Выход 75.5%. Т.пл. 204-206°C; R_f 0.64. Найдено, %: N 5.50. C₁₄H₂₁NO₃. Вычислено, %: N 5.57. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3350(O-H); 3080-3070(NH₂⁺); 1580[COO⁻(as)]. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆+CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 1.00(3H, д, CH₃, J = 6.9), 1.08(2.4H, CH₃, J = 6.9) и 1.09(0.6H, д, CH₃, J = 6.9), 1.90-2.09(2H, м., CH₂CH₂N), 3.09(2H, т., CH₂CH₂N, J = 7.2); 4.70[0.2H, д.д., CHOH, J = 7.0; J = 4.4] и 4.72(0.8H, д.д., CHOH, J = 8.2, J = 4.2), 7.16-7.34(5H, м., Ph).

N-(3-Гидрокси-3-фенил-1-пропил)-лейцин (5). Выход 81.8%. Т.пл. 270-273°C; R_f 0.65. Найдено, %: N 5.50. C₁₄H₂₁NO₃. Вычислено, %: N 5.57. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3320±10(O-H); 3080(NH₂⁺); 1580[COO⁻(as).] Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆+CF₃COOD, δ, м.д., J, Гц): 0.91(6H, д, 2CH₃); 1.54-1.79[3H, м, CH₂CH(CH₃)₂]; 1.86-1.98(2H, м, CH₂CH₂N); 3.04(2H, уш., CH₂CH₂N); 3.70-3.76(1H, м., NCH); 4.67(0.5H, т., J = 4.0) и 4.96(0.5H, т., J = 4.0); 7.12-7.29(5H, м, C₆H₅).

N-[3-Гидрокси-3-(4'-метоксифенил)-1-пропил]-лейцин (6). Выход 75.6%. Т.пл. 218-220°C; R_f 0.64. Найдено, %: N 4.62. C₁₆H₂₅NO₄. Вычислено, %: N 4.74. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3300-3290(O-H); 3075(NH₂⁺); 1585 [COO⁻(as)]. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆+CCl₄, δ, м.д., J, Гц): 0.86(3H, д, CH₃, J = 6.6) и 0.86(3H, д, CH₃, J = 6.6); 1.39[1H, м, CH₂CH(CH₃)₂] и 1.53[1H, м, CH₂CH(CH₃)₂]; 1.78[1H, м, CH(CH₃)₂]; 1.84 (2H, м, CH₂CH₂N), 2.72-2.95(2H, м., CH₂CH₂N); 3.09(1H, т., CH, NH, J = 7.0); 3.73(3H, с., CH₃O); 4.60[1H, т., CH(OH), J = 6.3]; 6.88[2H, д., 3,5-Н_{аром}, J = 8.7]; 7.32 [2H, д., 2,6-Н_{аром}, J = 8.7].

N-[3-Гидрокси-3-(4'-этоксифенил)-1-пропил]-лейцин (7). Выход 77.8%. Т.пл. 250-252°C; R_f 0.64. Найдено, %: N 4.42. $C_{17}H_{27}NO_4$. Вычислено, %: N 4.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3400-3380(O-H); 3070(N^+H_2); 1580[COO^- (as)]. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$, δ , м.д., J, Гц): 0.91(3H, д, CH_3 , J = 6,5) и 0.93(3H, д, CH_3 , J = 6,5); 1.36(1H, т, $\underline{CH_3}CH_2O$, J = 6.9); 1.43(1H, м, $\underline{CH_2}CH$) и 1.55(1H, м, $\underline{CH_2}CH$); 1.81(1H, м, $\underline{CH}(CH_3)_2$); 1.83(2H, м., $\underline{CH_2}CH_2N$); 2.76(1H, м., $CH_2\underline{CH_2}N$) и 2.86(1H, м., $CH_2\underline{CH_2}N$); 2.86(1H, м., $CH_2\underline{CH_2}N$); 3,10(1H, т., $\underline{CH}NH$, J = 7.0); 4.00(1H, ш., $CH(OH)$); 6.81(2H, уш.д., 3,5- $H_{аром}$) и 7.21(2H, уш.д., 2,6- $H_{аром}$).

N-[3-Гидрокси-3-(4'-пропоксифенил)-1-пропил]-лейцин (8). Выход 78.5 %. Т.пл. 261-264°C; R_f 0.63. Найдено, %: N 4.03. $C_{18}H_{29}NO_4$. Вычислено, %: N 4.15. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3450-3400(O-H); 3080(NH_2^+). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6+CCl_4$, δ , м.д., J, Гц): 0.91(3H, д, CH_3 , J = 6,5) и 0.92(3H, д, CH_3 , J = 6,5); 1,02(3H, т, $\underline{CH_3}CH_2CH_2O$, J = 7.4); 1.40(1H, м, $\underline{CH_2}CH(CH_3)_2$) и 1.54(1H, м, $\underline{CH_2}CH(CH_3)_2$); 1.75(2H, скс, $CH_3CH_2CH_2O$, J = 7.0); 1.78-1.87(3H, м., $\underline{CH_2}CH_2N$ и $\underline{CH}(CH_3)_2$); 2.75(1H, м., $CH_2\underline{CH_2}N$) и 2.86(1H, м., $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.09(1H, уш.т., NCH , J = 7.0); 3.89(2H, т., CH_2O , J = 6.5); 4.62(1H, ш.т., $\underline{CH}(OH)$); 6.82(2H, уш.д. 3,5- $H_{аром}$) и 7.21(2H, уш.д., 2,6- $H_{аром}$).

N-(3-Гидрокси-3-фенил-1-пропил)-метионин (9). Выход 95.0%. Т.пл. 235-238°C; R_f 0.60. Найдено, %: N 5.09, S 11.22. $C_{14}H_{21}NO_3S$. Вычислено, %: N 4.94, S 11.31. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3380-3370(O-H); 3080(NH_2^+) 1580[COO^- (as)]. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6+CF_3COOD$, δ , м.д., J, Гц): 1.89-2.04(2H, м, $\underline{CH_2}CH_2N$); 2.07(3H, с, CH_3S); 2.09-2.18(2H, м, $\underline{CH_2}CH_2S$); 2.52-2.69(2H, м, $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.10 и 3.13(2H, т., $CH_2\underline{CH_2}S$, J = 7.1); 3.99(1H, д.д., $NHCH$, J = 7.0, J = 5.4); 4.71 и 4.73(1H, т., $\underline{CH}(OH)$, 3.8); 7.16-7.39(5H, м, C_6H_5).

N-[3-Гидрокси-3-(4'-метоксифенил)-1-пропил]-метионин (10). Выход 93.0%. Т.пл. 229-232°C; R_f 0.62. Найдено, %: N 4.61, S 10.44. $C_{15}H_{23}NO_4S$. Вычислено, %: N 4.47, S 10.23. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3380-3370(O-H); 3070(NH_2^+); 1580[COO^- (as)].

N-[3-Гидрокси-3-(4'-этоксифенил)-1-пропил]-метионин (11). Выход 83.5%. Т.пл. 189-191°C; R_f 0.62. Найдено, %: N 4.45, S 9.88. $C_{16}H_{25}NO_4S$. Вычислено, %: N 4.28, S 9.79. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (O-H); 3070(NH_2^+); 1570[COO^- (as)]. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6+CF_3COOD$, δ , м.д., J, Гц): 1.35(3H, т, CH_3 , J = 7,0); 1.94(2H, м, $\underline{CH_2}CH_2N$); 2.05(3H, с, SCH_3); 2.11(2H, м, $NCH\underline{CH_2}$); 2.46÷2.67(2H, м, SCH_2); 3.05÷3.14(2H, м., $CH_2\underline{CH_2}N$); 3.96(2H,к., OCH_2 , J = 7.0); 3.98(1H, м., NCH); 4.64(1H, м., OCH); 6.78(2H, уш.д. 3,5- $H_{арил}$) и 7.20(2H, уш.д., 2,6- $H_{арил}$).

N-[3-Гидрокси-3-(4'-пропоксифенил)-1-пропил]-метионин (12). Выход 81.6%. Т.пл. 201-204°C; R_f 0.61. Найдено, %: N 4.30, S 9.60. $C_{17}H_{27}NO_4S$. Вычислено, %: N 4.10, S 9.39. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3388с (O-H); 3075(NH_2^+); 1570[COO^- (as)]. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6+CF_3COOD$, δ , м.д., J, Гц): 1.91-1.99(2H, м, $\underline{CH_2}CH_2N$); 2.07(3H, с, $CH_2\underline{CH_2}N$); 2.47÷2.69(2H, м); 3.04÷3.12(2H, м); 3.87(2H, т, OCH_2 , J = 6.5); 3.99(1H, т., NCH , J = 6.0); 4.65(1H,м., OCH); 6.80(2H, м., 3,5- $H_{арил}$); 7,21(2H, 2м, 2,6- $H_{арил}$).

N-[3-Гидрокси-3-(4'-этоксифенил)-1-пропил]-серин(13). Выход 91.5%. Т.пл. 178-182°C; R_f 0.56. Найдено, %: N 4.84. $C_{14}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: N 4.94. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3310-3300; 3180 (O-H). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6+CF_3COOD$, δ , м.д., J, Гц): 1.36(3H,

т, CH_3 , $J = 6.9$); 1.93-2.01(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.09-3.18(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.88-3.96(3H, м, CHN и CH_2OH); 3.97(2H, к., OCH_2 , 6.9); 4.67(1H, уш.т., CHOH , 6.1); 6.79(2H, д., 3,5- $\text{H}_{\text{арил}}$, 8.7); 7.21(2H, д., 2,6- $\text{H}_{\text{арил}}$).

N-[3-Гидрокси-3-(4'-пропоксифенил)-1-пропил]-серин(14). Выход 87.5%. Т.пл. 169-172°C; R_f 0.56. Найдено, %: N 4.63. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: N 4.71. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3360-3350; 3220-3200 (О-Н). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д., J , Гц): 0.97(3H, т, CH_3 , 7.4); 1.71(2H, кт, CH_2CH_3 , 7.4, $J = 6.5$); 1.85-1.95(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.88÷3.08(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.21(2H, д.д., NCH , $J = 6.7$, $J = 4.2$); 3.45(2H, ш., NH и COOH); 3.65(1H, д.д.д., OCH_2 , $J = 11.5$, $J = 6.7$, $J = 4.1$); 3.77(1H, д.д., OCH_2 , $J = 11.5$, $J = 4.2$); 3.90(2H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 6.5$); 4.62(1H, д.д., OCH , $J = 7.3$, $J = 6.0$); 5.22(2H, ш, OH); 6.87(2H, м, 3,5- $\text{H}_{\text{арил}}$); 7.23(2H, м., 2,6- $\text{H}_{\text{арил}}$).

N-[3-Гидрокси-3-(4'-этоксифенил)-1-пропил]-треонин (15). Выход 92.3%. Т.пл. 234-236 °C; R_f 0.57. Найдено, %: N 4.60. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: N 4.71. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3420-3410; 3220-3305 (О-Н). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д., J , Гц): 1.30(3H, д, CH_3CH , $J = 6.4$); 1.36(3H, т, CH_3CH_2 , $J = 6.9$); 1.92-2.04(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.06-3.23(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.69(1H, д., CHNH , $J = 6.7$); 3.98(2H, к, CH_2O , $J = 6.9$); 4.04[1H, квн., $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $J = 6.4$]; 4.69 и 4.71(1H, т, CHOH); $J = 6.79$ (2H, д, 3,5- $\text{H}_{\text{арил}}$, $J = 8.7$); 7.21(2H, д., 2,6- $\text{H}_{\text{арил}}$, $J = 8.7$).

N-[3-ՀԻԴՐՕՔՍԻ-3-(4'-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՖԵՆԻԼ)-1-ՊՐՈՊԻԼ] ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հ. Գ. ԱՂԱԲԱԲՅԱՆ, Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ռ. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ս. Ս. ՄԱՐԴԱՆՅԱՆ,
Ի. Գ. ՎԵՐՄԻՇՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

N-[β -(4'-Տեղակալված բենզոիլ(էթիլ(ամինաթթուների վերականգնումով սինթեզվել են N-արիլալիֆատիկ տեղակալիչներ պարունակող ռացեմիկ α -ամինաթթուներ՝ N-[3-հիդրօքսի-3-(4'-տեղակալված ֆենիլ)-1-պրոպիլ]զիցինը, -ալանինը, -վալինը, -լեյցինը, -մեթիոնինը, -սերինը, -տրեոնինը: Սինթեզված միացությունների հակացնցումային ակտիվության ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ նրանք օժտված են թույլ արտահայտված ակտիվությամբ և էֆեկտիվորեն չեն ընկճում խոշոր եղջերավոր անասունի թոքից անջատած ադենոզինդեամինազի ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-[3- HYDROXY-3-(4'-SUBSTITUTED PHENYL)-1-PROPYL]AMINO ACIDS

**H. G. AGABABYAN, G. A. GEVORGYAN, R. G. PARONIKYAN, S. S. MARDANYAN,
I. G. VERMISHYAN and H. A. PANOSYAN**

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan str., Yerevan, 0014, Armenia,
e – mail: gyulgev@gmail.com.

H.K.Buniatyan Institute of Biochemistry
Molecular Structure Research Center

Arylaliphatic aminopropanols with amino acid fragments - N-[3 - hydroxy-3-(4'-substituted phenyl)-1-propyl]glycine, -alanine, -valine, -leucine, -methionine, -serine, -threonine were synthesized by reduction of corresponding N-[β -(4'-substituted benzoyl) ethyl]amino acids with sodium borohydride in ethanol-water with high yields. The results of biological tests showed that the synthesized compounds possessed no anticonvulsant activity on the arecoline convulsion and electroshock models. Some of the above-mentioned amino alcohols prevented corazole clonic convulsions on 25-40% of mice. The compounds did not suppress effectively the activity of adenosine deaminase from bovine lung.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Мнджоян О.Л. // Успехи химии, 1982, т.51, №4, с.678
- [2] Топузян В.О., Несунц Н.С., Пароникян Р.Г., Дургарян Л.К., Акопян А.З., Шахбазян Л.В., Эдилян А.С., Герасимян Д.А. // Хим.-фарм.ж., 1997, т.31, №1, с.21
- [3] Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М., Медицина, 1988, 256с.
- [4] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007
- [5] Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Мкртчян Л.М. // Хим.ж.Армении, 2003, т.56, №1-2, с.72
- [6] Агабабян А.Г., Исаханян А.У., Папоян О.А., Тумаджян А.Е., Баласанян А.С., Геворгян Г.А. // Хим.-фарм.ж., 2005, т.39, №7, с.26
- [7] Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Тумаджян А.Е., Акопян Р.А., Аристакесян С.А. // Хим.-фарм.ж., 2009, т.43, №1, с.14
- [8] Геворкян К.Л., Папаян Г.Л., Чшмаритян С.Г., Пароникян Р.Г. // Хим.-фарм.ж., 1987, т.21, N2, с.167
- [9] Wolfenden, R., Kaufman, J., Macon, J. // Biochemistry, 1969, v.8, p. 2412
- [10] Sharoyan S.G., Antonyan A.A., Mardanyan S.S. // Biochemistry (Moscow), 1994, v. 59, p. 239
- [11] Leatherbarrow R.J., GraFit Version 5, Erithacus Software Ltd., Horley, U.K. 2001.