

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՎԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №1, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.582.4+547.586.2+547.724.1+547.811

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ (2-ИЗОПРОПИЛ-4-*л*-ТОЛИЛТЕТРАГИДРОПИРАН-4-ИЛ)АЦЕТАМИДОВ

Н. С. АРУТЮНЯՆ¹, Ր. Լ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ¹, Լ. Ա. ԱԿՕՅԱՆ¹, Ր. Վ. ՓԱՐՈՆԻԿՅԱՆ,
Գ. Ա. ՓԱՆՕՏՅԱՆ² և Գ. Ա. ԴԵՎՈՐԳՅԱՆ¹

¹Научно-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

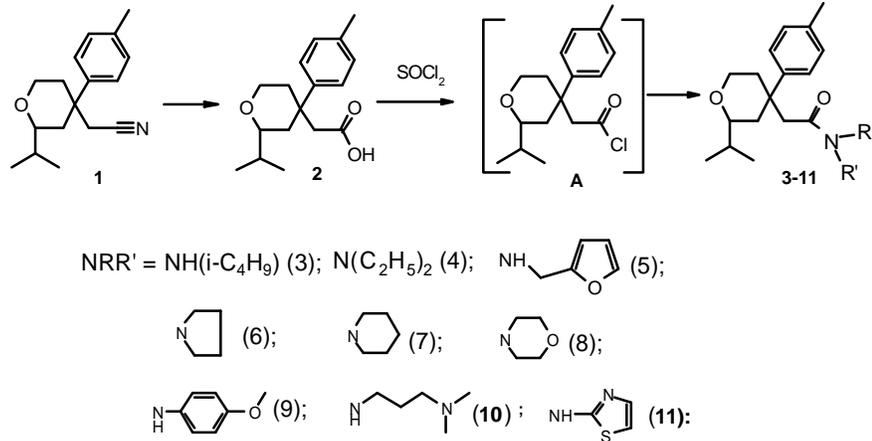
²Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 7 XII 2011

Гидролизом (2-изопропил-4-*л*-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетонитрила получена (2-изопропил-4-*л*-толилтетрагидропиран-4-ил)уксусная кислота, взаимодействие которой с хлористым тионолом привело к хлорангидриду кислоты. Ацилированием различных аминов хлорангидридом (2-изопропил-4-*л*-толилтетрагидропиран-4-ил)уксусной кислоты синтезированы соответствующие ацетамиды. Результаты биологических исследований показали, что синтезированные соединения обладают слабой антибактериальной активностью.

Библ. ссылок 9.

Известно, что амиды представляют большой интерес как с точки зрения их синтетических возможностей, так и широкого спектра биологической активности (противовоспалительная, антибактериальная, антигипертензивная, антиоксидантная, антиаритмическая, адренергическая, радиопротекторная и влияние на свертываемость крови) [1-6]. Исходя из вышеизложенного и в продолжение наших исследований гидролизом ранее синтезированного (2-изопропил-4-*л*-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетонитрила (**1**) [7] получена (2-изопропил-4-*л*-толилтетрагидропиран-4-ил)уксусная кислота (**2**), взаимодействие которой с SOCl₂ привело к хлорангидриду (**A**). Ацилированием различных аминов хлорангидридом (2-изопропил-4-*л*-толилтетрагидропиран-4-ил)уксусной кислоты (**A**) синтезированы соответствующие ацетамиды **3-11**.



Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектров.

Антибактериальную активность соединений **3-11** изучали методом “диффузии в агаре” при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [8]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209 p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6858, *E. coli* 0-55). Учет результатов производили по величине диаметра зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений (d , мм) после суточного выращивания в термостате при 37°C.

В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон [9]. Исследования показали, что испытуемые соединения обладают слабой антибактериальной активностью, подавляя рост использованных микробов в зоне диаметром 9-12 мм. Среди них относительно активным оказался *N*-(3-диметиламинопропил)-2-(2-изопропил-4-*p*-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетамид ($d=14-17$ мм). Однако все они по активности существенно уступают фуразолидону ($d=24-25$ мм).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "NICOLET AVATAR 330 FT-IR". Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе «Varian Mercury-300» в DMSO-d_6 , рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температура плавления определена на приборе «Voetius». Контроль индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках “Silufol-254” в системе бутанол–этанол–уксусная кислота–вода (8:2:1:3), проявитель – пары йода.

(2-Изопропил-4-*p*-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетонитрил (1) получен по [7].

(2-Изопропил-4-п-толил-4-тетрагидропиран-4-ил)уксусная кислота (2). При нагревании растворяют 33.6 г (0.6 моля) гидроксида калия в 120 мл этиленгликоля. Полученный раствор прибавляют к 48.6 г (0.15 моля) нитрила 1. Смесь кипятят с обратным холодильником 6 ч, охлаждают, добавляют 120 мл воды, экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют 60 мл концентрированной HCl до кислой реакции, экстрагируют тремя порциями бензола (3(120 мл). Объединенные бензольные вытяжки промывают водой, сушат и после отгонки бензола перегоняют в вакууме. Получают 33.9 г (82%) 2. Т.кип. 185-187°C/1 мм рт ст. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3400-3200 (ОН), 1710 (C=O), 1610, 1590 (C=Cаром.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.94 (д, 6H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,6); 1.39 (д,д, 1H, H3a, 2J = 13.1, 3J = 11.8); 1.64 (м, 1H, (CH₃)₂CH); 1.75 (т,д, 1H, H5a, 2J = 13.0, 3J = 13.0, 3J = 5.1); 2.18 (м, 2H, H3b и H5b); 2.32 (с, 3H, CH₃Ar); 2.71 (с, 2H, CH₂COOH); 3.28 (м, 1H, H2); 3.70 (м, 1H, H6a); 3.90 (м, 1H, H6b); 7.06, 7.19 (оба м, по 2H, C6H4); 11.42 (ш, 1H, COOH). Найдено, %: C 73.80; H 8.79. C₁₇H₂₄O₃. Вычислено, %: C 73.88; H 8.75.

Хлорангидрид (2-изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)уксусной кислоты (А). Смесь 29,2 г (0.1 моля) кислоты 2, 13,1 г (0.11 моля) SOCl₂, 35 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником 2 ч, отгоняют бензол и оставшуюся вязкую массу 27,7 г (выход сырого продукта – 90%) без выделения используют в дальнейших превращениях.

(2-Изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетамиды (3-11) (общая методика синтеза). К сухому бензольному раствору 0.01 моля вторичного амина и 0.01 моля триэтиламина при перемешивании прикапывают эквимольное количество соединения А. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 3 ч, затем охлаждают, подкисляют концентрированным раствором соляной кислоты до слабокислой реакции, экстрагируют бензолом. Бензольный экстракт промывают водой, сушат и после удаления бензола соединения **3-10** перегоняют в вакууме, а соединение 11 перекристаллизовывают из этанола.

N-Изобутил-2-(2-изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетамид (3). Выход 72%, т.кип. 193-195°C/3 мм рт ст, R_f 0.59. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1660 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.61 (д, 3H, CH₃ i-Bu, 3J = 6,7); 0.61 (д, 3H, CH₃ i-Bu, 3J = 6,7); 0.94 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 0.94 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 1.32 (м, 1H, H3a); 1.35 (м, 1H, CH i-Bu); 1.62 (м, 1H, CH i-Pr); 1.67 (т,д, 1H, H5a, 2J = 3J = 12.8, 3J = 5.1); 2.14, 2.23 (оба м, по 1H, H3b и H5b); 2.54 (с, 2H, CH₂CO); 2.60 (д,д, 2H, CH₂ i-Bu, 3J = 6.6, 3J = 5.8); 3.33 (м, 1H, H2); 3.74 (м, 1H, H6a); 3.86 (м, 1H, H6b); 6.57 (т, 1H, NH, 3J = 5.8); 7.02 (м, 2H, C6H4); 7.15 (м, 2H, C6H4). Найдено, %: 76.18; H 10.10; N 4.14. C₂₁H₃₃N₂O₂. Вычислено, %: C 76.09; H 10.03; N 4.23.

N,N-Диэтил-2-(2-изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетамид (4). Выход 64%, т.кип. 170-173°C/1 мм рт ст, R_f 0.61. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1655 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 0.84 (т, 3H, CH₃ Et, 3J = 7.2); 0.87 (т,

3H, CH₃ Et, 3J = 7.2); 0.96 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6.7); 0.97 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6.7); 1.32 (д,д, 1H, H_{3a}, 2J = 12.8, 3J = 11.6); 1.65 (м, 1H, CH i-Pr); 1.67 (т,д, 1H, H_{5a}, 2J = 3J = 12.6, 3J = 5.1); 2.31 (с, 3H, CH₃-Ar); 2.30-2.45 (м, 2H, H_{3b} и H_{5b}); 2.55 (к, 2H, CH₂ Et, 3J = 7.2); 2.58 (д, 1H, CH₂CO, 2J = 13.6); 2.60 (д, 1H, CH₂CO, 2J = 13.6); 3.09 (к, 2H, CH₂ Et, 3J = 7.2); 3.36 (м, 1H, H₂); 3.76 (м, 1H, H_{6a}); 3.90 (м, 1H, H_{6b}); 7.02 (м, 2H, C^{6H4}); 7.14 (м, 2H, C^{6H4}). Найдено, %: C 76.15; H 10.08; N 4.18. C²¹H₃₃N₂O₂. Вычислено, %: C 76.09; H 10.03; N 4.23.

N-Фуран-2-илметил-2-(2-изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетамид (5). Выход 68%, т.к.п. 213-215°C/1 мм рт ст, R_f 0.57. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1660 (C=O). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д., Гц: 0.94 (д, 6H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,6); 1.33 (д,д, 1H, H_{3a}, 2J = 13.2, 3J = 11.2); 1.62 (м, 1H, CH i-Pr); 1.68 (т,д, 1H, H_{5a}, 2J = 3J = 12.8, 3J = 5.1); 2.14-2.35 (м, 2H, H_{3b} и H_{5b}); 2.31 (с, 3H, CH₃-Ar); 2.57, 2.60 (оба д, по 1H, CH₂CO, 2J = 13.8); 3.33 (м, 1H, H₂); 3.74 (м, 1H, H_{6a}); 3.87 (м, 1H, H_{6b}); 4.01 (д, 2H, CH₂NH, 3J = 5.7); 5.75 (д,д, 1H, H₃ Fur, 3J = 3.2, 4J ~ 0.9); 6.20 (д,д, 1H, H₄ Fur, 3J = 3.2, 3J = 2.2); 7.00 (м, 2H, C^{6H4}); 7.13 (м, 2H, C^{6H4}); 7.22 (т, 1H, NH, 3J = 5.7); 7.28 (д,д, 1H, H₅ Fur, 3J = 2.2, 4J ~ 0.9). Найдено, %: C 74.41; H 8.16; N 3.88. C₂₂H₂₉N₂O₃. Вычислено, %: C 74.33; H 8.22; N 3.94.

2-(2-Изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)-1-пирролидин-1-илацетамид (6). Выход 58%, т.кип. 190-195°C/1 мм рт ст, R_f 0.67. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1630 (C=O). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д., Гц: 0.95 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 0.96 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 1.31 (д,д, 1H, H_{3a}, 2J = 12.8, 3J = 11.6); 1.42-1.63 (м, 5H, CH i-Pr, β-CH₂ NC₄H₈); 1.67 (т,д, 1H, H_{5a}, 2J = 3J = 12.7, 3J = 5.1); 2.31 (с, 3H, CH₃-Ar); 2.27-2.44 (м, 2H, H_{3b} и H_{5b}); 2.49-2.64 (м, 2H, NCH₂); 3.12 (т, 2H, NCH₂, 3J = 6,8); 3.34 (м, 1H, H₂); 3.74 (м, 1H, H_{6a}); 3.90 (м, 1H, H_{6b}); 7.03 (м, 2H, C^{6H4}); 7.14 (м, 2H, C^{6H4}). Найдено, %: C 76.51; H 9.40; N 4.29. C₂₁H₃₁N₂O₂. Вычислено, %: C 76.55; H 9.48; N 4.25.

2-(2-Изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)-1-пиперидин-1-илацетамид (7). Выход 62%, т.кип. 200-202°C/1 мм рт ст, R_f 0.63. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1650 (C=O). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д.: 0.84-1.05 (м, 8H, CH₃ i-Pr, γ-CH₂ пипер.); 1.24-1.43 (м, 5H, β-CH₂ пипер., H_{3a}); 1.58-1.70 (м, 2H, CH i-Pr, H_{5a}); 2.25-2.39 (м, 2H, H_{3b} и H_{5b}); 2.31, 2.35 (оба с, 2.6H, 0.4 H, CH₃-Ar); 2.66 (с, 2H, CH₂CO); 2.69 (м, 2H, NCH₂); 3.23 (м, 2H, NCH₂); 3.35, 3.44 (оба м, 0.85H, 0.15H, H₂); 3.64, 3.75 (оба м, 0.15H, 0.85H, H_{6a}); 3.89, 3.93 (оба м, 0.85H, 0.15H, H_{6b}); 7.01-7.27 (м, 4H, C^{6H4}). Найдено, %: C 76.85; H 9.73; N 4.02. C₂₂H₃₃N₂O₂. Вычислено, %: C 76.92; H 9.68; N 4.08.

2-(2-Изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)-1-морфолин-4-илацетамид (8). Выход 67%, т.кип. 198°C/1 мм рт ст, R_f 0.66. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1645 (C=O). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д., Гц: 0.95 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 0.96 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 1.30 (д,д, 1H, H_{3a}, 2J = 12.8, 3J = 11.6); 1.62 (м, 1H, CH i-Pr); 1.65 (м, 1H, H_{5a}); 2.26-2.40 (м, 2H, H_{3b} и H_{5b}); 2.33 (с, 3H, CH₃-Ar); 2.67 (с, 2H, CH₂CO); 2.73, 2.87 (оба м, по 2H, NCH₂ морф.); 3.22-

3.33 (м, ⁴H, OCH₂ морф.); 3.35 (м, 1H, H₂); 3.75 (м, 1H, H₆^a); 3.89 (м, 1H, H₆^b); 7.06 (м, 2H, C₆H₄); 7.15 (м, 2H, C₆H₄). Найден^о %: 73.11; H 9.10; N 4.00. C₂₁H₃₁NO₃. Вычислено, %: C 73.01; H 9.04; N 4.05.

2-(2-Изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)-N-(4-метоксифенил)ацетамид (9). Выход 65%, т.кип. 235-238оС/1 мм рт ст, Rf 0.59. ИК-спектр, ν, см-1: 1640 (C=O). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д., Гц: 0.95 (д, 6H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 1.38 (д.д, 1H, H_{3a}, 2J = 12.9, 3J = 11.6); 1.65 (м, 1H, CH i- Pr); 1.74 (т.д, 1H, H_{5a}, 2J = 3J = 12.8, 3J = 5.2); 2.18-2.35 (м, 2H, H_{3b} и H_{5b}); 2.30 (с, 3H, CH₃-Ar); 2.71 (д, 1H, 2J = 13.8, CH₂CO); 2.74 (д, 1H, 2J = 13.8, CH₂CO); 3.38 (м, 1H, H₂); 3.71 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (м, 1H, H_{6a}); 3.90 (м, 1H, H_{6b}); 6.67 (м, 2H, C₆H₄OCH₃); 7.03 (м, 2H, C₆H₄CH₃); 7.14 (м, 2H, C₆H₄OCH₃); 7.20 (м, 2H, C₆H₄CH₃); 8.70 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 75.62; H 8.129; N 3.60. C₂₄H₃₁NO₃. Вычислено, %: C 75.56; H 8.19; N 3.67.

N-(3-Диметиламинопропил)-2-(2-изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетамид (10). Выход 73%, т.кип. 190-195оС/2 мм рт ст, Rf 0.62. ИК-спектр, ν, см-1: 1660 (C=O). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д., Гц 0.94 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 0.94 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 1.20 (кв., 2H, NCH₂CH₂CH₂N, 3J = 6.9); 1.32 (д.д, 1H, H_{3a}, 2J = 12.9, 3J = 11.6); 1.63 (м, 1H, CH i- Pr); 1.67 (т.д, 1H, H_{5a}, 2J = 3J = 12.7, 3J = 5.1); 1.94 (т, 2H, CH₂N(CH₃)₂, 3J = 6.9); 2.06 (с 6H, NCH₃); 2.30 (с, 3H, CH₃-Ar); 2.81 (т.д, 2H, CH₂NH, 3J = 6.9, 3J = 5.0); 3.33 (м, 1H, H₂); 3.74 (м, 1H, H_{6a}); 3.87 (м, 1H, H_{6b}); 6.63 (т, 1H, NH, 3J = 5.0); 7.03 (м, 2H, C₆H₄); 7.15 (м, 2H, C₆H₄). Найдено, %: 73.25; H 10.01; N 7.84. C₂₂H₃₆N₂O₂. Вычислено, %: C 73.29; H 10.06; N 7.77.

2-(2-Изопропил-4-п-толилтетрагидропиран-4-ил)-N-тиазол-2-илацетамид (11). Выход 64%, т. пл. 80-82оС, Rf 0.65. ИК-спектр, ν, см-1: 1630 (C=O). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д., Гц: 0.94 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 0.95 (д, 3H, CH₃ i-Pr, 3J = 6,7); 1.39 (д.д, 1H, H_{3a}, 2J = 13.0, 3J = 11.6); 1.65 (м, 1H, CH i- Pr); 1.73 (т.д, 1H, H_{5a}, 2J = 3J = 12.8, 3J = 5.1); 2.17-2.35 (м, 2H, H_{3b} и H_{5b}); 2.27 (с, 3H, CH₃-Ar); 2.91 (д, 1H, 2J = 14.4, CH₂CO); 2.94 (д, 1H, 2J = 14.4, CH₂CO); 3.37 (м, 1H, H₂); 3.78 (м, 1H, H_{6a}); 3.90 (м, 1H, H_{6b}); 6.84 (д, 1H, SCH, 3J = 3.5); 7.01 (м, 2H, C₆H₄); 7.18 (м, 2H, C₆H₄); 7.25 (д, 1H, NCH, 3J = 3.5); 11.48 (с, 1H, NH). Найдено, %: C 67.15; H 7.39; N 7.75. C₂₀H₂₆N₂O₂S. Вычислено, %: C 67.01; H 7.31; N 7.81.

(2-Իզոպրոպիլ-4-պ-տոլիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)ԱՅԵՏԱՄԻՂՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱԿԱԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Ն. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ռ.Լ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ, Լ. Հ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ,
Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ**

(2-իզոպրոպիլ-4-պ-տոլիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)ացետոնիտրիլի հիմնային հիդրոլիզով ստացվել է (2-իզոպրոպիլ-4-պ-տոլիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ) քացախաթթուն, որի

փոխազդեցությունը թիոնիլքլորիդի հետ բերել է քլորանհիդրիդների: Չանագան կառուցվածքի երկրորդային ամիններն ացիլացնելով (2-իզոպրոպիլ-4-ստիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)քացախաթթվի քլորանհիդրիդով սինթեզվել են մի շարք համապատասխան ացետամիդներ: Կենսաբանական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացությունները ցուցաբերում են թույլ հակամանրէային ակտիվություն:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF (2-ISOPROPYL-4-*p*-TOLYL-TETRAHYDROPYRAN-4-YL)ACETAMIDES

N. S. HARUTYUNYAN¹, R. L. NAZARYAN¹, L. H. HAKOBYAN¹,
R. V. PARONIKYAN¹, H.A. PANOSYAN² and G.A. GEVORGYAN¹

¹The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic
Chemistry

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
e – mail: gyulgev@gmail.com

²Molecule Structure Research Center NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

Hydrolysis of (2-isopropyl-4-*p*-tolyltetrahydropyran-4-yl)acetonitrile results in (2-isopropyl-4-*p*-tolyltetrahydropyran-4-yl)acetic acid, which after reaction with thionyl chloride is turned into corresponding acid chloride. By acylation of a number of amines by (2-isopropyl-4-*p*-tolyltetrahydropyran-4-yl)acetyl chloride a series of corresponding acetamides was synthesized. The results of biological tests showed that the obtained compounds possess weak antibacterial activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Курбатов Е.Р., Курочкин А.В., Коркодинова Л.М., Сыропятов Б.Я., Маркова Л.Н. // Хим.-фарм. ж., 2008, т. 42, ¹12, с.16.
- [2] Шакирова А.Б., Коркодинова Л.М., Смолина О.Ю. // Хим.-фарм. ж., 2004, т. 38, ¹10, с. 24.
- [3] Лиманский Е.С., Михайловский А.Г., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, ¹1, с. 5. [Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.), 2009, v. 43, №1, p. 4].
- [4] Лиманский Е.С., Полягалова Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, ¹2, с. 20. [Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.), 2009, v. 43, №2, p. 89].
- [5] Pogosyan A.S., Grigoryan D.S., Hakobyan N.Z., Aghababayan A.G., Gevorgyan G.A. / International alumni seminar on “Biotechnology and health”, Yerevan (Armenia), october 18-21, 2005, p. 27.
- [6] Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Акопян Н.З., Амазаспян А.А., Геворгян Г.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Паносян Г.А. //Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №2, с. 249.
- [7] Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Акопян Н.З., Паносян Г.А., Геворгян Г.А. // ЖОрХ, 2011, т.47, ¹1, с. 116.[Russ.J. Org. Chem(Engl. Transl.), 2011, v. 47, p. 115].
- [8] Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М., Высшая школа, 1979, с. 171.
- [9] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007, с. 854.