

## Синтез і дослідження антиоксидантної дії етил 4-[6-(ариламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2H- 1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилатів

М.А. Потопник, Н.Є. Боднар, М.Д. Обушак, В.С. Матійчук\*

*Львівський національний університет імені Івана Франка  
вул. Кирила і Мефодія, 6, Львів, 79005, Україна*

**Резюме.** Показано, що при взаємодії етил 1-феніл-4-форміл-1H-піразол-3-карбоксилату з 3-ариламіно-3-тіоксо-2-ціанопропанамідами утворюються неописані раніше етил 4-[6-(ариламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2H-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилати. Досліджено антиоксидантну активність отриманих сполук методом поглинання 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразил-радикалу (ДФПГ). З'ясовано, що етил 4-[6-(нафтален-1-іламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2H-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилат виявляє високу антиоксидантну дію.

**Ключові слова:** антиоксиданти, 1,3-тіазин, піразол, ДФПГ.

У живих клітинах у результаті аеробних метаболічних процесів постійно утворюються активні форми кисню (АФО) [1]. Серед них найпоширенішими є супероксидний аніон-радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ), гідроген пероксид ( $H_2O_2$ ), гіпохлорит-аніон ( $ClO^-$ ), гідроксид-радикал ( $HO^{\cdot}$ ). АФО відіграють важливу роль у передачі клітинних сигналів, а також ініціюють процес вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) [2]. Проте, як свідчать клінічні та експериментальні дані, активні метаболіти кисню виконують також негативну функцію: сприяють розвитку значної кількості захворювань, зокрема таких, як атеросклероз [3], рак [4], діабет [5], нейродегенераційні захворювання (хвороби Паркінсона [6], Альцгеймера [7], Хантінгтона [8]) та ін.

Зазвичай організм захищає себе від негативної дії АФО, контролюючи концентрацію цих частинок у клітинах. Для цього використо-

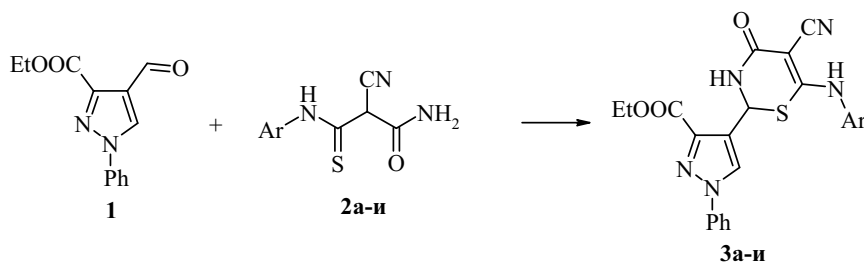
вуються ферментативна та неферментативна антиоксидантні системи [9, 10]. В останньому випадку функцію антиоксидантів виконують такі органічні речовини, як вітаміни А (ретинол) [11], С (аскорбінова кислота) [12], Е ( $\alpha$ -токоферол) [13], глутатіон [14] тощо. Проте за надмірної кількості АФО або ослаблення антиоксидантного захисту організму виникає окиснювальний стрес [1], що призводить до ушкодження внутрішньоклітинних структур і виникнення захворювань. У цьому контексті актуальним є пошук органічних сполук, здатних проявляти високу антиоксидантну активність, та розробка на їхній основі нових лікарських засобів.

Метою цієї роботи був синтез і дослідження антиоксидантної активності етил 4-[6-(ариламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2H-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилатів.

Як прекурсор для отримання названих сполук використовували етил 1-феніл-4-форміл-1H-піразол-3-карбоксилат **1** [15]. Відомо, що при взаємодії 3-ариламіно-3-тіоксо-2-ціанопропанамідів із карбонільними сполуками утворю-

\* Corresponding author.  
Tel./fax: +38032-2728062  
E-mail address: matichyk@mail.lviv.ua

## Синтез етил 4-[6-(ариламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2H-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилатів (3 а-и)



2, 3: Ar = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>3</sub>H<sub>4</sub> (а), 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-*i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 2,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (е), 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (є), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з), 1-нафтил (и).

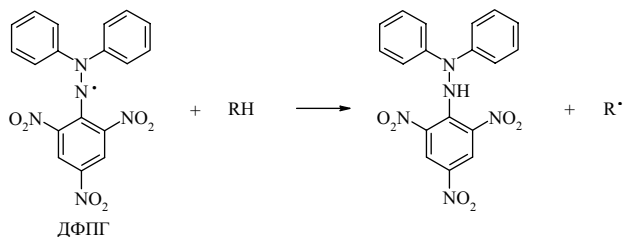
ються похідні 3,4-дигідро-2H-1,3-тіазину [16, 17]. Проводячи циклоконденсацію 3-ариламіно-3-тіоксо-2-ціанопропанамідів (2 а-и) з альдегідом 1, ми отримали з високими виходами не описані раніше тіазінопіразоли 3 а-и (схема 1).

У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук 3 а-и є характерні дублети протонів групи N-CH-S при 6,36-6,45 м.ч., ендоциклічних NH-протонів при 8,32-8,45 м.ч., а також синглети протонів піразольного циклу при 8,72-8,80 м.ч. та екзоциклічних NH-протонів при 9,96-10,49 м.ч.

Антиоксидантну активність сполук 3 а-и досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикалу [18, 19]. Для цього використали відносно стабільний радикал 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (ДФПГ). Інтенсивно-фіолетовий ДФПГ у розчині етанолу характеризується максимумом поглинання світла при 517 нм. У присутності антиоксидантів гаситься вільнорадикальний центр ДФПГ (схема 2), унаслідок чого розчин поступово втрачає фіолетове забарвлення. Порівняння оптичної густини розчину, який містить досліджувану субстанцію та надлишок радикала, з оптичною густиною розчину самого радикалу дає змогу визначати радикал-поглинальну активність (РПА) сполуки (табл. 1).

Схема 2

Реакція ДФПГ з акцепторами вільних радикалів



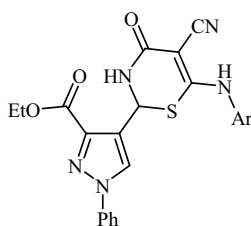
Дослідження показали, що здатність сполук 3 до інгібування вільного радикалу значно збільшується за наявності в аміноарильній групі замісника з неподіленими парами електронів (сполуки 3 є-з) (табл. 1). У випадку, коли арильною групою є 1-нафтил (3 и), радикал-поглинальна активність зростає до 51,9 %, що більш ніж удвічі перевищує цей показник для аскорбінової кислоти. Таке збільшення антиоксидантної активності можна пояснити значно кращою делокалізацією генерованого вільного радикалу по спряженій ароматичній системі.

Отже, результати первинного скринінгу за свідчують наявність серед етил 4-[6-(ариламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2H-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилатів 3 а-и сполук з високим рівнем антиоксидантної активності. Дослідження в цьому напрямі є актуальними.

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записували на приладі «Varian» (500 МГц), розчинник — ДМСО-d<sub>6</sub>. Хімізміщення подано відносно сигналу ДМСО (2,50 м.ч.), константи спин-спінової взаємодії зазначено в герцах.

**Синтез етил 4-[6-(ариламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2H-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1H-піразол-3-карбоксилатів (3 а-и).** До розчину 0,49 г (2,0 ммоль) альдегіду 1 у 5 мл етанолу додавали розчин 2,0 ммоль 3-ариламіно-3-тіоксо-2-ціанопропанаміду 2 у 5 мл етанолу. Суміш кип'ятили протягом 30 хв. Після охолодження осад відфільтровували і перекристалізували із суміші етанол-ДМФА (1:4).

**Етил 4-[6-[(2-метилфеніл)аміно]-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2H-1,3-тіазин-2-іл]-1-**

Антиоксидантна активність етил 4-[6-(ариламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилатів **3 а-и**

№ сполуки	Ar	РПА*, %	№ сполуки	Ar	РПА, %
3а		1,2	3е		0,6
3б		7,7	3є		8,6
3в		1,5	3ж		12,8
3г		5,6	3з		25,5
3д		10,7	3и		51,9

\* Стандарт — аскорбінова кислота (РПА=21,5 %).

**феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (3 а).** Вихід: 61 %,  $T_{\text{топл}}$  261 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ : 1,26 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=6,2$ ); 2,15 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,30 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J=6,2$ ); 6,40 д (1H,  $\text{CH}_{\text{тіазин}}$ ,  $J=3,0$ ); 7,15 д (1H, Ar,  $J=6,2$ ); 7,18-7,28 м (3H, Ar); 7,40 т (1H, Ar,  $J=7,0$ ); 7,53 т (2H, Ar,  $J=7,0$ ); 7,85 д (2H, Ar,  $J=7,0$ ); 8,36 д (1H, NH,  $J=3,0$ ); 8,76 с (1H,  $\text{CH}_{\text{піразол}}$ ); 10,01 с (1H, NH). Знайдено, %: С 62,56; Н 4,65; N 15,06.  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 62,73; Н 4,61; N 15,24.

**Етил 4-{6-[(3-метилфеніл)аміно]-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл}-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (3 б).** Вихід: 71 %,  $T_{\text{топл}}$  235 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ : 1,28 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=5,4$ ); 2,27 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,31 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J=5,4$ ); 6,41 д (1H,  $\text{CH}_{\text{тіазин}}$ ,  $J=3,0$ ); 7,02 д (2H, Ar,  $J=6,2$ ); 7,08 т (1H, Ar,  $J=6,2$ ); 7,21-7,28 м (1H, Ar); 7,42 д (1H, Ar,  $J=6,2$ ); 7,55 д (2H, Ar,  $J=4,5$ ); 7,87 т (2H, Ar,  $J=4,5$ ); 8,43 д (1H, NH,  $J=3,0$ ); 8,78 с (1H,  $\text{CH}_{\text{піразол}}$ ); 10,19 с (1H, NH). Знайдено, %: С 62,89; Н 4,48; N 15,20.  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 62,73; Н 4,61; N 15,24.

**Етил 4-{6-[(4-метилфеніл)аміно]-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл}-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (3 в).** Вихід: 73 %,  $T_{\text{топл}}$  242 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ : 1,28 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=6,2$ ); 2,27 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,30 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J=6,2$ ); 6,41 д (1H,  $\text{CH}_{\text{тіазин}}$ ,  $J=3,0$ ); 7,10 д (2H, Ar,  $J=7,0$ ); 7,17 д (2H, Ar,  $J=7,0$ ); 7,41 т (1H, Ph,  $J=6,2$ ); 7,54 т (2H, Ph,  $J=6,2$ ); 7,87 д (2H, Ph,  $J=6,2$ ); 8,38 д (1H, NH,  $J=3,0$ ); 8,79 с (1H,  $\text{CH}_{\text{піразол}}$ ); 10,19 с (1H, NH). Знайдено, %: С 62,49; Н 4,63; N 15,03.  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 62,73; Н 4,61; N 15,24.

**Етил 4-{6-[(2-етилфеніл)аміно]-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл}-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (3 г).** Вихід: 60 %,  $T_{\text{топл}}$  241-242 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ : 1,04 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=2,4$ ); 1,25 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J=6,2$ ); 3,46 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=2,4$ ); 4,29 к (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J=6,2$ ); 6,41 д (1H,  $\text{CH}_{\text{тіазин}}$ ,  $J=3,0$ ); 6,37 д (1H, Ar,  $J=7,0$ ); 7,15 т (1H, Ar,  $J=7,0$ ); 7,21 м (1H, Ar); 7,28 м (1H, Ar); 7,40 м (1H, Ar); 7,53 т (2H, Ar,  $J=7,0$ ); 7,85 д (2H, Ar,  $J=7,0$ ); 8,36 д (1H, NH,  $J=3,0$ ); 8,72 с (1H,  $\text{CH}_{\text{піразол}}$ ); 10,01 с (1H, NH). Знайдено, %: С

63,54; Н 4,74; N 14,86. C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 63,41; Н 4,90; N 14,79.

**Етил 4-{6-[[4-(пропан-2-іл)феніл]аміно]-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (З д).**

Вихід: 68 %, T<sub>топл</sub> 236 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ: 1,16 д (6H, 2CH<sub>3</sub>, J=6,2); 1,27 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=7,0); 2,87 т (1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J=6,2); 4,31 к (2H, CH<sub>2</sub>O, J=7,0); 6,41 д (1H, CH<sub>тіазин</sub>, J=3,0); 7,14 д (2H, Ar, J=7,0); 7,23 д (2H, Ar, J=7,0); 7,41 т (1H, Ar, J=7,0); 7,54 т (2H, Ar, J=7,0); 7,87 д (2H, Ar, J=7,0); 8,38 д (1H, NH, J=3,0); 8,80 с (1H, CH<sub>піразол</sub>); 10,20 с (1H, NH). Знайдено, %: С 63,75; Н 5,21; N 14,28. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 64,05; Н 5,17; N 14,36.

**Етил 4-{6-[[2,5-диметилфеніл]аміно]-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (З е).**

Вихід: 55 %, T<sub>топл</sub> 242 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ: 1,26 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=6,2); 2,09 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2,23 с (3H, CH<sub>3</sub>); 4,29 к (2H, CH<sub>2</sub>O, J=6,2); 6,37 д (1H, CH<sub>тіазин</sub>, J=3,0); 6,95 с (1H, Ar); 7,06 д (1H, Ar, J=8,0); 7,13 д (1H, Ar, J=8,0); 7,41 т (1H, Ar, J=7,6); 7,54 т (2H, Ar, J=7,6); 7,85 д (2H, Ar, J=7,6); 8,33 д (1H, NH, J=3,0); 8,75 с (1H, CH<sub>піразол</sub>); 9,96 с (1H, NH). Знайдено, %: С 63,21; Н 4,86; N 14,65. C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 63,41; Н 4,90; N 14,79.

**Етил 4-{6-[[3-метоксифеніл]аміно]-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (З є).**

Вихід: 74 %, T<sub>топл</sub> 226-227 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ: 1,28 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=7,0); 3,73 с (3H, CH<sub>3</sub>O); 4,31 к (2H, CH<sub>2</sub>O, J=7,0); 6,43 д (1H, CH<sub>тіазин</sub>, J=3,0); 6,78-6,84 м (3H, Ar); 7,26 т (3H, Ar, J=7,0); 7,41 т (1H, Ar, J=7,0); 7,55 т (2H, Ar, J=7,0); 7,87 д (2H, Ar, J=7,0); 8,44 д (1H, NH, J=3,0); 8,79 с (1H, CH<sub>піразол</sub>); 10,23 с (1H, NH). Знайдено, %: С 60,93; Н 4,37; N 14,87. C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: С 60,62; Н 4,45; N 14,73.

**Етил 4-{6-[[4-метоксифеніл]аміно]-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (З ж).**

Вихід: 89 %, T<sub>топл</sub> 245 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ: 1,28 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=6,2); 3,73 с (3H, CH<sub>3</sub>O); 4,31 к (2H, CH<sub>2</sub>O, J=6,2); 6,39 д (1H, CH<sub>тіазин</sub>, J=3,0); 6,91 д (2H, Ar, J=7,8); 7,15 д (2H, Ar, J=7,8); 7,41 т

(1H, Ph, J=6,2); 7,54 т (2H, Ph, J=6,2); 7,87 д (2H, Ph, J=6,2); 8,32 д (1H, NH, J=3,0); 8,78 с (1H, CH<sub>піразол</sub>); 10,10 с (1H, NH). Знайдено, %: С 60,86; Н 4,52; N 14,62. C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: С 60,62; Н 4,45; N 14,73.

**Етил 4-{6-[[4-бромфеніл]аміно]-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (З з).**

Вихід: 81 %, T<sub>топл</sub> 249 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ: 1,29 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=7,0); 4,33 к (2H, CH<sub>2</sub>O, J=7,0); 6,45 д (1H, CH<sub>тіазин</sub>, J=3,0); 7,18 д (2H, Ar, J=7,8); 7,42 т (1H, Ar, J=7,0); 7,53-7,57 м (4H, Ar); 7,88 д (2H, Ar, J=7,8); 8,45 д (1H, NH, J=3,0); 8,80 с (1H, CH<sub>піразол</sub>); 10,27 с (1H, NH). Знайдено, %: С 52,87; Н 3,59; N 13,08. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 52,68; Н 3,46; N 13,36.

**Етил 4-[6-(1-нафтиламіно)-4-оксо-5-ціано-3,4-дигідро-2Н-1,3-тіазин-2-іл]-1-феніл-1Н-піразол-3-карбоксилат (З и).**

Вихід: 67 %, T<sub>топл</sub> 215 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ: 1,15 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=5,4); 4,18 к (2H, CH<sub>2</sub>O, J=5,4); 6,36 д (1H, CH<sub>тіазин</sub>, J=3,0); 7,40-7,95 м (12H, Ar); 8,39 д (1H, NH, J=3,0); 8,73 с (1H, CH<sub>піразол</sub>); 10,49 с (1H, NH). Знайдено, %: С 65,20; Н 4,14; N 14,22. C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 65,44; Н 4,27; N 14,13.

**Вивчення антиоксидантної активності сполук 3 а-и.** Розчин сполуки 3 в етанолі (0,3 мл, 250 μмоль/л) додавали до спиртового розчину ДФПГ (2,7 мл, 150 μмоль/л). Суміш інтенсивно перемішували і залишали на 2 год. Після цього розчин вносили в кювету спектрофотометра «Specord M40» (l=10 мм, λ=517 нм) і визначали його оптичну густину. Радикал-поглинальну активність сполук обчислювали за формулою:

$$РПА = \frac{A_{DPPH} - A_S}{A_{DPPH}} \times 100\% ,$$

де A<sub>DPPH</sub> — оптична густина розчину вільного радикала DPPH (135 μмоль/л), A<sub>S</sub> — оптична густина розчину DPPH із тестованою речовиною.

Як стандарт використовували аскорбінову кислоту (РПА=21,5 %). Вимірювання проводили тричі з незалежними аліквотами. Відносні відхилення не перебільшували 7 %.

Надійшла в редакцію 26.10.2009 р.

**Synthesis and antioxidant activity evaluation of ethyl 4-(5-cyano 4-oxo-6-phenylamino-3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazin-2-yl)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylates**

M.A. Potopnyk, N.E. Bodnar, M.D. Obushak, V.S. Matiychuk

Ivan Franko National University of Lviv  
Kyryla and Mefodia Str., Lviv, 79005, Ukraine

**Summary.** New ethyl 4-(5-cyano 4-oxo-6-arylamino-3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazin-2-yl)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylates were prepared from 2-cyano-3-mercapto-3-phenylamino-acrylamide and ethyl 4-formyl-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate. Their antioxidant properties were evaluated by methods of scavenging effect on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radicals. The results show that the ethyl 4-[5-cyano-6-(naphthalen-1-ylamino)-4-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,3]thiazin-2-yl)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylate have the best activity.

**Keywords:** antioxidants, 1,3-thiazine, pyrazole, DPPH.

**Перелік літератури**

1. *Apel K., Hirt H.* Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction // *Annu. Rev. Plant Biol.* — 2004. — Vol. 55. — P. 373-399.
2. *Wiseman H., Halliwell B.* Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer // *Biochem. J.* — 1996. — Vol. 313, No. 1. — P. 17-29.
3. *Kibel A., Belovari T., Drenjančević-Perić I.* The role of transferrin in atherosclerosis // *Medical Hypotheses.* — 2008. — Vol. 70, No. 4. — P. 793-797.
4. *Sun Y.* Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis // *Free Radical Biol. Med.* — 1990. — Vol. 8. — P. 583-599.
5. *Lee H.B., Ha H., King G.L.* Reactive oxygen species and diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 209-210.
6. *Przedborski S., Jackson-Lewis V., Vila M., Wu D.C., Teismann P., Tieu K., Choi D.K., Cohen O.* Free radical and nitric oxide toxicity in Parkinson's disease // *Adv. Neurol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 83-94.
7. *Zhu X., Raina A.K., Lee H.-G., Casadesus G., Smith M.A., Perry G.* Oxidative stress signalling in Alzheimer's disease // *Brain Res.* — 2004. — Vol. 1000, No. 1-2. — P. 32-39.
8. *Segovia J., Perez-Severiano F.* Oxidative damage in Huntington's disease // *Methods Mol. Biol.* — 2004. — Vol. 277. — P. 321-334.
9. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* Free radicals in biology and medicine. — Oxford University Press: New York, 1999. — P. 246-350.
10. *Eberhardt M.K.* Reactive oxygen metabolites. — CRC: Boca Raton, FL, 2000. — P. 261-301.
11. *Palace V.P., Khaper N., Qin Q., Singal P.K.* Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease // *Free Radical Biol. Med.* — 1999. — Vol. 26. — P. 746-761.
12. *Guaiquil V.H., Golde D.W., Beckles D.L., Mascarenno E.J., Siddiqui M.A.* Vitamin C inhibits hypoxia-induced damage and apoptotic signaling pathways in cardiomyocytes and ischemic hearts // *Free Radical Biol. Med.* — 2004. — Vol. 37. — P. 1419-1429.
13. *Nakashima H., Ishihara T., Yokota O., Terada S., Trojanowski J.Q., Lee V.M.-Y., Kuroda S.* Effects of  $\alpha$ -tocopherol on an animal model of tauopathies // *Free Radical Biol. Med.* — 2004. — Vol. 37. — P. 176-186.
14. *Sies H.* Biochemistry of oxidant defence // *Eur. J. Biochem.* — 1993. — Vol. 215. — P. 213-219.
15. *Матийчук В.С., Потопнык М.А., Обушак Н.Д.* Молекулярный дизайн пиразоло[3,4-d]пиридазинов // *Журнал органической химии.* — 2008. — Т. 44, вып. 9. — С. 1368-1376.
16. *Vovk M.V., Sukach V.A., Chernega A.N., Pyrozhenko V.V., Bol'but A.V., Pinchuk A.M.* Synthesis of 2,3-dihydro-1,3-thiazin-4(1H)-ones and their remarkably facile recyclization to 2,3-dihydropyrimidin-4(1H)-ones // *Heteroatom Chem.* — 2005. — Vol. 16, No. 5. — P. 426-436.
17. *Basheer A., Rappoport Z.* A rich array of reactions of cyanomonothiocarbonylmalonamides RNHC(SH)=C(CN)CONHR and their thioenols RNHC(SH)=C(CN)CONHR // *J. Org. Chem.* — 2008. — Vol. 73, No 4. — P. 1386-1396.
18. *Blois M.S.* Antioxidant determinations by the use of a stable free radical // *Nature.* — 1958. — Vol. 181. — P. 1199-1200.
19. *Molyneux P.* The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity // *J. Sci. Technol.* — 2004. — Vol. 26. — P. 211-219.