

УДК 547.799 : 615.244 : 615.281

В. О. Чорноус¹, А. О. Паламар¹, А. М. Грозав¹, І. М. Яремій¹, М. В. Вовк²¹ Буковинський державний медичний університет² Інститут органічної хімії Національної академії наук України

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ({5-[(АЛКІЛ(АРИЛ)АМІНО)МЕТИЛ]- 1-АРИЛ-1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ}ТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ

Розроблено препаративний метод синтезу {[5-(алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1Н-імідазол-4-іл]тіо} оцтових кислот, який базується на однореакторному варіанті взаємодії [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот з первинними амінами з подальшим відновленням отриманих імінів натрію борогідридом. Структура синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом і результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР ¹H- та хромато-мас-спектрів. Дослідження антиоксидантних властивостей в експериментах in vitro показали, що отримані речовини активні в діапазоні концентрацій 10⁻¹-10⁻³ моль/л. Характер замісників в імідазольному циклі суттєво не позначається на антиоксидантному ефекті синтезованих сполук.

Ключові слова: синтез; похідні імідазолу; {[5-(алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1Н-імідазол-4-іл]тіо}оцтові кислоти; антиоксидантна активність

ВСТУП

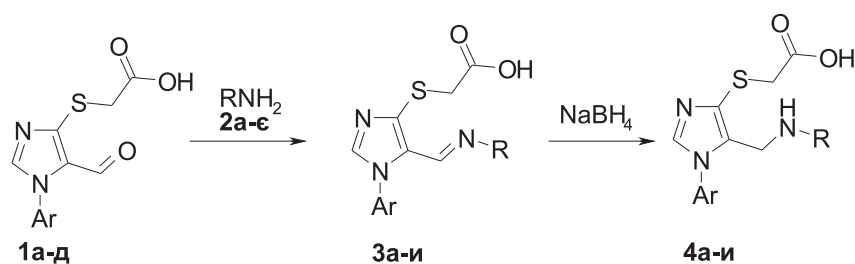
Антиоксиданти як група біологічно активних сполук відіграють важливу роль у регуляції перебігу вільнорадикальних процесів в організмі, що призводять до виникнення та розвитку багатьох захворювань [2, 12]. В силу цього обґрунтованим та доцільним є їх застосування для фармакотерапії патологій, зумовлених вільнорадикальним окисненням. Фармацевтичний ринок сучасних антиоксидантів представлений як природними сполуками, так і синтетичними препаратами, що характеризуються рядом побічних ефектів та протипоказань або є нестійкими при тривалому зберіганні [3]. Саме тому розробка нових високоефективних лікарських засобів із вираженими антиоксидантними властивостями є актуальним та важливим напрямком біомедичних досліджень.

Серія публікацій останніх років [9, 10, 14] засвідчила, що похідні імідазолу належать до перспективної групи сполук для вивчення антиоксидантної активності. Зокрема, раніше нами виявлена антиоксидантна активність у ряду [(1-феніл-5-форміл-1Н-імідазол-4-іл)тіо]алканкарбонових кислот та їх похідних [4, 6-8, 11]. В результаті проведеного скринінгу встановлено, що на величину їх антиоксидантної дії впливає довжина вуглецевого скелету алканкарбонового фрагменту та характер замісника в положенні 5. Для цілісної оцінки антиоксидантних властивостей такого типу сполук та встановлення залеж-

ності «структура-активність» важливим видавалось виявлення антиоксидантного ефекту низки [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот із 5-алкіл(арил)амінометильними замісниками.

Для їх одержання запропонований ефективний однореакторний процес, який ґрунтується на перетвореннях за участю синтезованих нами раніше [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислотах **1а-д** [11]. Знайдено, що останні при взаємодії із первинними амінами **2а-є** в киплячому етанолі гладко перетворюються на іміни **3а-и**, які без виділення та додаткової очистки дією натрію борогідриду відновлювались до {[5-(алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1Н-імідазол-4-іл]тіо}оцтових кислот **4а-и** із виходами 72-80 %. Слід зазначити, що утворення проміжних імінів **3а-и** доведено виділенням із реакційної суміші сполуки **3з** із виходом 80 %, хоча для більшості її аналогів спроби виділення та очищення кристалізацією з водного етанолу зазвичай супроводжуються частковим гідролізом до вихідних альдегідів, вміст яких у продуктах кристалізації може сягати до 40 %. Таким чином, використання однореакторного варіанту синтезу цільових сполук відзначається рядом суттєвих переваг препаративного та технологічного характеру.

Синтезовані сполуки (**4а-и**) (табл. 1-3) – світложовті кристалічні речовини, добре розчинні в полярних органічних розчинниках та водних розчинах лугів. Їх склад і структура підтверджені елементним аналізом та результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР ¹H-



- 1**, Ar = Ph (а), 3-MeC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д);
2, R = Me (а), n-Bu (б), 3-FC₆H₄ (в), 3-MeC₆H₄ (г), 3-MeOC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е), 4-MeOC₆H₄ (є);
3, 4, Ar = Ph, R = Me (а); Ar = 3-MeC₆H₄, R = Me (б); Ar = 4-FC₆H₄, R = Me (в); Ar = 4-MeC₆H₄, R = Me (г);
 Ar = 4-FC₆H₄, R = n-Bu (д); Ar = 3-MeC₆H₄, R = 3-MeC₆H₄ (е); Ar = 3-MeC₆H₄, R = 4-MeOC₆H₄ (є);
 Ar = 4-FC₆H₄, R = 4-BrC₆H₄ (ж); Ar = 4-ClC₆H₄, R = 3-FC₆H₄ (з); Ar = 4-MeC₆H₄, R = 3-MeOC₆H₄ (и)

Схема

та хромато-мас-спектрів. Зокрема, в ІЧ-спектрах наявні інтенсивні смуги поглинання груп С=О (1695-1700 см⁻¹) та О-Н (2510-2930 см⁻¹) карбоксильного фрагменту, а також N-H зв'язків при 3270-3310 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H показовими є синглети протонів метиленових груп фрагменту тіооцтової кислоти в діапазоні 3.62-3.72 м.ч., синглети протонів N-арилметиленових груп при 4.07-4.11 м.ч. [сполуки **(4е-и)**] та мультиплети С-Н протонів N-алкілметиленових

груп відповідно при 3.44-3.54 та 3.95-4.04 м.ч. [сполуки **(4а-д)**].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ХІМІЧНА ЧАСТИНА

ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на спектрофотометрі UR-20 в табл. КВг. Спектри ЯМР ¹H реєстрували на спектрофотометрі Varian-Mercury-400 (400 МГц) в розчині ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри одержані на

Таблиця 1

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ ({5-[(АЛКІЛ(АРИЛ)АМІНО)МЕТИЛ]-1-АРИЛ-1H-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ}ТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ (4а-и)

Сполука	Ar	R	Т. пл., °C	Брутто-формула	Вихід, %
4а	Ph	Me	181-182	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	72
4б	3-MeC ₆ H ₄	Me	230-232	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	74
4в	4-FC ₆ H ₄	Me	161-162	C ₁₃ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S	75
4г	4-MeC ₆ H ₄	Me	182-183	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	72
4д	4-FC ₆ H ₄	n-Bu	163-164	C ₁₆ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S	76
4е	3-MeC ₆ H ₄	3-MeC ₆ H ₄	194-196	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	76
4є	3-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	159-160	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	77
4ж	4-FC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	176-177	C ₁₈ H ₁₅ BrFN ₃ O ₂ S	80
4з	4-ClC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	183-185	C ₁₈ H ₁₅ ClFN ₃ O ₂ S	77
4и	4-MeC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	129-130	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	74

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ ТА ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРІВ ({5-[(АЛКІЛ(АРИЛ)АМІНО)МЕТИЛ]-1-АРИЛ-1H-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ}ТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ (4а-и)

Сполука	Знайдено, %			Вирахувано, %			[M+1] ⁺	M
	C	H	N	C	H	N		
4а (2614)	56,13	5,37	15,00	56,30	5,45	15,15	278	277,35
4б (2622)	57,54	5,81	14,32	57,71	5,88	14,42	292	291,37
4в (2625)	52,76	4,73	14,11	52,87	4,78	14,23	296	295,34
4г (2621)	57,46	5,92	14,24	57,71	5,88	14,42	292	291,37
4д (2615)	56,87	5,93	12,35	56,96	5,97	12,45	338	337,42
4е (2623)	65,22	5,73	11,55	65,37	5,76	11,43	368	367,47
4є (2616)	62,44	5,45	10,78	62,64	5,52	10,96	384	383,47
4ж (2626)	49,36	3,41	9,54	49,55	3,47	9,63	437	436,31
4з (2599)	55,06	3,78	10,58	55,17	3,86	10,72	392	391,85
4и (2617)	62,50	5,48	10,77	62,64	5,52	10,96	383	383,47

ІЧ- ТА ЯМР ¹H СПЕКТРИ ([5-[(АЛКІЛ(АРИЛ)АМІНО)МЕТИЛ]-1-АРИЛ-1H-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ]ТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ (4 а-и)

Сполука	ІЧ-спектр, см ⁻¹			ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
	C=O	OH	NH	
4а (2614)	1695	2540-2930	3270	1.97 д (3H, CH ₃ NH, J 6.8 Гц), 3.48-3.54 м (1H, CH), 3.71 с (2H, CH ₂ COOH), 4.00-4.04 м (1H, CH), 5.78-5.84 м (1H, NH), 7.48-7.58 м (5H _{аром}), 8.01 с (1H, H ² _{імідазол})
4б (2622)	1695	2540-2920	3280	1.98 д (3H, CH ₃ NH, J 4.8 Гц), 2.38 с (1H, CH ₃), 3.47-3.52 м (1H, CH) 3.70 с (2H, CH ₂ COOH), 3.99-4.03 м (1H, CH), 5.82 ш.с (1H, NH), 7.29-7.54 м (4H _{аром}), 8.01 с (1H, H ² _{імідазол})
4в (2625)	1695	2545-2920	3310	2.01 д (3H, HNCH ₃ , J 6.8 Гц), 3.45-3.48 м (1H, CH), 3.72 с (2H, CH ₂ COOH), 3.95-3.99 м (1H, CH), 5.82 ш.с (1H, NH), 7.42-7.59 м (4H _{аром}), 8.04 с (1H, H ² _{імідазол})
4г (2621)	1700	2530-2920	3280	1.94 д (3H, NCH ₃ , J 6.8 Гц), 2.36 с (3H, CH ₃), 3.44-3.50 м (1H, CH), 3.68 с (2H, CH ₂ COOH), 3.96-4.02 м (1H, CH), 5.81-5.85 м (1H, NH), 7.36 с (4H _{аром}), 7.94 с (1H, H ² _{імідазол})
4д (2615)	1695	2560-2910	3285	6.74 т (3H, CH ₃ , J 5.6 Гц), 1.04-1.41 м (6H, CH ₂), 2.11-2.13 м (1H, CH), 2.31-2.37 м (1H, CH), 3.20-3.89 м (4H, 2CH ₂), 5.56-5.61 (1H, NH), 7.44-7.62 м (4H _{аром}), 7.98 с (1H, H ² _{імідазол})
4е (2623)	1700	2540-2890	3310	2.14 с (3H, CH ₃), 2.28 с (3H, CH ₃), 3.66 с (2H, CH ₂ COOH), 4.11 с (2H, CH ₂ NH), 5.55 ш.с (1H, NH), 6.30-6.38 м (3H _{аром}), 6.90 т (1H _{аром} , J 7.2 Гц), 7.21-7.38 м (4H _{аром}), 7.99 с (1H, H ² _{імідазол})
4є (2616)	1700	2545-2900	3305	2.28 с (3H, CH ₃), 3.62 с (3H, CH ₃ O), 3.62 с (2H, CH ₂ COOH), 4.07 с (2H, CH ₂ NH), 5.88 ш.с (1H, NH), 6.51 д (2H _{аром} , J 8.2 Гц), 6.69 д (2H _{аром} , J 8.2 Гц), 7.26-7.43 м (4H _{аром}), 7.96 с (1H, H ² _{імідазол})
4ж (2626)	1695	2550-2880	3290	3.67 с (2H, CH ₂ COOH), 4.10 с (2H, CH ₂ NH), 5.88 ш.с (1H, NH), 6.46 д (2H _{аром} , J 8.8 Гц), 7.14 д (2H _{аром} , J 8.8 Гц), 7.33 т (2H _{аром} , J 8.4 Гц), 7.51-7.55 м (2H _{аром}), 7.95 с (1H, H ² _{імідазол})
4з 2599	1695	2535-2875	3290	3.65 с (2H, CH ₂ COOH), 4.10 с (2H, CH ₂ NH), 6.02 с (1H, NH), 6.27-6.39 м (3H _{аром}), 7.02-7.31 м (1H _{аром}), 7.50 д (2H _{аром} , J 8.0 Гц), 7.56 д (2H _{аром} , J 8.0 Гц), 7.98 с (1H, H ² _{імідазол})
4и (2617)	1700	2520-2900	3285	2.32 с (3H, CH ₃), 3.60 с (3H, CH ₃ O), 3.64 с (2H, CH ₂ COOH), 4.09 с (2H, CH ₂ NH), 5.62 ш.с (1H, NH), 6.11-6.16 м (3H _{аром}), 6.94 т (1H _{аром} , J 7.6 Гц), 7.31 д (2H _{аром} , J 7.8 Гц), 7.37 д (2H _{аром} , J 7.8 Гц), 7.95 с (1H, H ² _{імідазол})

приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSO].

[(1-(4-Хлорофеніл)-5-[[3-фторофеніл]іміно)метил]-1H-імідазол-4-іл]тіо]оцтова кислота (3з). До розчину 2 ммоль [(1-(4-хлорофеніл)-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтової кислоти (**1г**) у 10 мл етанолу додавали 0,13 г (1,1 ммоль) 3-фтороаніліну, кип'ятили впродовж 15 хв. Після охолодження додавали 10 мл води, осад, що утворився, відфільтровували і кристалізували з 50 %-го водного етанолу.

Вихід – 80%. Т. пл. – 124-125 °С. ІЧ-спектр, КВг, ν, см⁻¹: 1655 (C=N), 1705 (C=O), 2510-2850 (O-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.73 с (2H, CH₂COOH), 7.15-7.46 м (4H_{аром}), 7.50 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.56 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.99 с (1H, H²_{імідазол}). Знайдено, %: С 55.32; Н 3.25; N 10.65. С₁₈Н₁₃ClFN₃O₂S. Вирахувано, %: С 55.46; Н 3.36; N 10.78.

[5-(Алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1H-імідазол-4-іл]тіо]оцтові кислоти (4а-и). До розчину 1 ммоль [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтової кислоти (**1а-д**) у 10 мл етанолу додавали 1,1 ммоль аміну, кип'ятили впродовж 15 хв, охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,02 г (0,5 ммоль) натрію борогідриду і нагрівали до кипіння. Реакційну суміш охолоджували, додавали до неї 10 мл води та підкислювали оцтовою кислотою до рН 5. Осад, що випав, відфільтровували і кристалізували з 50 %-го водного етанолу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА БІОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

Вивчення антиоксидантної активності синтезованих сполук (4а-г, е-ж) визначали в експериментах

in vitro [13] за величиною інгібування швидкості аскорбат-залежного пероксидного окиснення ендогенних ліпідів печінки щурів, яку встановлювали за концентрацією одного з кінцевих продуктів процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) – малонового альдегіду (МА) у досліджуваному зразку. Вміст МА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і розраховували в мкмоль/г тканини. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням параметричного t-критерію достовірності Стьюдента [1]. Величину інгібування аскорбат-індукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100 % концентрацію МА в контрольних пробах, що склали 98,82 ± 0,27 та 115,03 ± 0,24 мкмоль/г тканини. Діапазон концентрацій синтезованих речовин обрано в межах концентрацій, досліджених для тіотриазоліну (Т) (виробник корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл), який має доведену антиоксидантну активність та подібну структуру [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Первинний скринінг антиоксидантної активності (АОА) синтезованих оригінальних похідних імідазолу показав (табл. 4), що всі досліджувані речовини, як і тіотриазолін, інгібують Fe²⁺-аскорбат-ініційоване ВРОЛ в експериментах *in vitro*. Ступінь гальмування ВРОЛ в аналогічних експериментах при дії тіотриазоліну в діапазоні кінцевих концентрацій від 10⁻¹ М до 10⁻³ М коливався в межах від 31,21 % при концентрації 10⁻³ М до 38,59 % – при 10⁻¹ М.

АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ([5-(АЛКІЛ(АРИЛ)АМІНО)МЕТИЛ]-1-АРИЛ-1H-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІОЦТОВИХ КИСЛОТ

Сполука	Концентрація, моль/л									
	10 ⁻¹		5×10 ⁻²		10 ⁻²		5×10 ⁻³		10 ⁻³	
	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %
4а 2614	80,75 ± 0,23	18,28	65,62 ± 0,27*	33,59	67,16 ± 0,27	32,03	68,01 ± 0,26	31,17	82,60 ± 0,21	16,41
4б 2622	64,54 ± 0,26	34,69	71,80 ± 0,32	27,35	77,20 ± 0,27	21,88	54,73 ± 0,19	44,61	49,79 ± 0,27	49,61
4в 2625	52,11 ± 0,27	47,27	52,42 ± 0,14	46,96	54,43 ± 0,27	44,92	64,08 ± 0,27	35,16	64,46 ± 0,12	34,77
4г 2621	77,59 ± 0,27	21,49	74,58 ± 0,14	24,53	69,02 ± 0,14	30,16	79,52 ± 0,27	19,53	74,03 ± 0,19	25,08
4е 2623	54,12 ± 0,23	45,24	59,83 ± 0,27	39,46	60,22 ± 0,27	39,06	75,66 ± 0,27	23,44	73,73 ± 0,27	25,39
4є 2616	53,27 ± 0,27	46,09	66,01 ± 0,27	33,20	62,84 ± 0,14	36,41	67,16 ± 0,27	32,03	57,21 ± 0,14	42,11
4ж 2626	51,34 ± 0,27	48,05	43,15 ± 0,19	56,33	46,71 ± 0,27	52,74	51,72 ± 0,27	47,66	49,49 ± 0,19	49,92
Контроль 1	98,82 ± 0,27	-	98,82 ± 0,27	-	98,82 ± 0,27	-	98,82 ± 0,27	-	98,82 ± 0,27	-
Тіотриазолін	70,64 ± 0,56*	38,59	73,98 ± 0,19*	35,68	77,33 ± 0,25*	32,78	76,43 ± 0,24*	33,56	79,13 ± 0,12*	31,21
Контроль 2	115,03 ± 0,24	-	115,03 ± 0,24	-	115,03 ± 0,24	-	115,03 ± 0,24	-	115,03 ± 0,24	-

* – достовірно по відношенню до контролю (p ≤ 0,05)

Результати дослідження антиоксидантної активності синтезованих нами похідних імідазолу показали, що найнижчу АОА в системі *in vitro* виявили сполуки **4а** та **4г**: ступені інгібування ВРОЛ при дії цих сполук виявилися вірогідно нижчими, ніж при дії тіотриазоліну. Ступінь інгібування ВРОЛ *in vitro* при дії сполуки **4б** в діапазоні кінцевих концентрацій 10⁻¹-10⁻² М був близьким до показників тіотриазоліну, проте в діапазоні концентрацій 5 × 10⁻³-10⁻³ М виявив нижчу активність в порівнянні з тіотриазоліном. АОА решти досліджуваних речовин були вірогідно вищими від показників тіотриазоліну в досліджуваному діапазоні кінцевих концентрацій. Інгібуючий ефект сполуки **4є** коливався в межах від 32,03 до 46,09 %, сполуки **4е** – від 23,44 до 45,24 %, а сполуки **4в** – від 34,77 до 47,27 %. Найвищий антиоксидантний ефект щодо Fe²⁺-аскорбат-ініційованого ВРОЛ *in vitro* показала сполука **4ж**, ступінь інгібування ВРОЛ *in vitro* при дії якої в досліджуваному діапазоні кінцевих концентрацій коливався в межах від 47,66 до 56,33 %.

Таким чином, отримані результати засвідчують перспективність подальших поглиблених досліджень в ряду[[5-(алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1H-імідазол-4-іл]тіо]цтових кислот з метою пошуку серед них сполук-хітів для створення ефективних антиоксидантних засобів.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодією [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]цтових кислот з первинними амінами з подальшим відновленням отриманих імінів натрію борогідридом синтезовано ряд нових [[5-(алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1H-імідазол-4-іл]тіо]цтових кислот.
2. Встановлено, що всі досліджувані сполуки у системі *in vitro* виявляють виражену антиоксидантну активність. Характер замісників в імідазол-

ному циклі суттєво не впливає на антиоксидантний ефект синтезованих сполук.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Каримов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окиснення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології // Лабор. діагностика. – 2005. – № 1 (31). – С. 7-13.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
4. Паламар А. О. Дослідження антиоксидантної активності [[1-(3-метилфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-іл]тіо]цтової кислоти на тлі тетрахлометанового гепатиту в щурів / [А. О. Паламар, В. О. Черноус, І. М. Яремій та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2013. – Т. 16, № 4. – С. 33-35.
5. Чекман И. С. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / [И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова и др.] // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 1 (99). – С. 22-28.
6. Черноус В. О. [5-(3-Оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіоцтові кислоти. синтез, антиоксидантна та антимікробна активність / [В. О. Черноус, А. О. Паламар, І. М. Яремій та ін.] // Вісник фармації. – 2013. – № 2 (74). – С. 30-33.
7. Черноус В. О. Синтез і біологічна дія тіосемікарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]цтових кислот / [В. О. Черноус, А. О. Паламар, А. М. Грозав та ін.] // ЖОФХ. – 2013. – Т. 11, № 4 (44). – С. 55-60.
8. Черноус В. О. Синтез і оцінка антиоксидантної, антимікробної та протигрибкової дії [[5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл]тіо]цтових кислот / [В. О. Черноус, А. О. Паламар, І. М. Яремій та ін.]

- // Запорожский мед. журнал. – 2014. – № 2 (83). – С. 103-106.
9. Anitha S. Zeolite catalyzed synthesis of novel chalcone linked arylidene imidazolones as potential antimicrobial and antioxidant agents / S. Anitha, N. J. P. Subhashini // IAJPR. – 2014. – № 4 (6). – P. 3067-3076.
 10. Balachandravinayagam E. Synthesis, spectral characterization and antioxidant activities of 3'-methyl-2',6'-diphenyl-1,3-dihydrospiro [benzo[d]imidazole-2,4'-piperidine / E. Balachandravinayagam, M. Natarajan, S. Ganesan // IJPCBS. – 2014. – № 4 (3). – P. 620-627.
 11. Chornous V. A. Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids / [V. A. Chornous, A. A. Palamar, I. N. Yaremii et al.] // Pharm. Chem. J. – 2013 – Vol. 47, № 2. – P. 96-98.
 12. Dean R. T. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation / R. T. Dean, Fu. Schanlin, R. D. M. Stroker // Biochem. J. – 1997. – Vol. 324. – P. 1-18.
 13. Havrylyuk D. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / [D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 1396-1404.
 14. Hussain T. Anti-oxidant, anti-fungal and anti-leishmanial activities of novel 3-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]prop-2-en-1-ones / [T. Hussain, H. L. Siddiqui, M. Ziaur-Rehman et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, № 11. – P. 4654-4660.