

А. Заблочкая, И. Сегал, С. Германе, И. Шестакова,
И. Домрачева, А. Нестерова, А. Героникаки^а, Э. Лукевич

СИЛИЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

8*. ТРИМЕТИЛСИЛИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ГИДРОКСИЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛА

Синтезированы триметилсилиловые эфиры различных гидроксилсодержащих производных тиазола. Изучена психотропная активность (*in vivo*) и цитотоксичность (*in vitro* на линиях опухолевых клеток HT-1080 и MG-22A) этих эфиров и их несилилированных предшественников. Обнаружено, что полученные соединения обладают седативным действием. Средний цитотоксический эффект обнаружен у пиперидилсодержащих тиазолов, наиболее сильно проявляющийся в отношении клеток MG-22A.

Ключевые слова: пиперидин, силильная группа, тиазол, психотропная активность, силилирование, цитотоксичность.

Роль тиазольного кольца в биологических процессах хорошо известна. Тиазольное кольцо является активной частью тиамин (витамина В₁) и пирофосфата тиамин (кокарбоксилазы), которые входят в качестве коферментов в состав некоторых ферментов (дегидрогеназа и транскелаза γ -гидроксикетоглутарата) или же являются важной группой для некоторых мультиферментов (комплексы дегидрогеназы пирувата и α -кетоглутарата). Поскольку, благодаря эффективному влиянию на различные функции организма, участие в метаболизме и нейрорегуляции, тиамин проявляет позитивную активность при различных патологических процессах, тиамин и его производные признаны фармацевтическими средствами. Кроме того, соединения, содержащие тиазольное кольцо, обладают психотропной активностью [2–7], а серия бистиазольных солей – свойствами нейромускулярных блокирующих агентов [8].

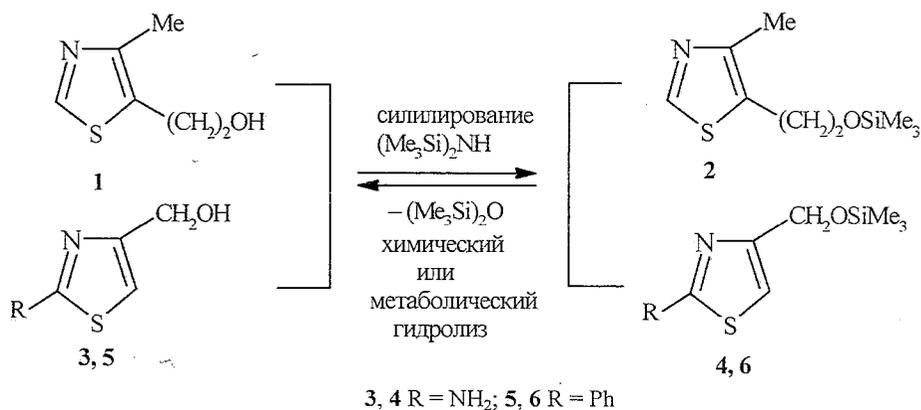
Одной из проблем при создании новых лекарственных средств является получение биологически активных веществ с повышенной липофильностью, чтобы обеспечить проникновение лекарства через плазмолитическую мембрану (липидный бислой), а для веществ, влияющих на центральную нервную систему, – прохождения через гематоэнцефалический барьер. Ряд исследований показал, что силильная модификация является одним из наиболее эффективных способов решения этой проблемы. Наши исследования [1, 9–14] также подтверждают перспективность такого подхода. O(N)-Силильные производные склонны к химическому и метаболическому гидролизу с образованием первоначального соединения, являясь в этом отношении типичными, так

* Сообщение 7 см. [1].

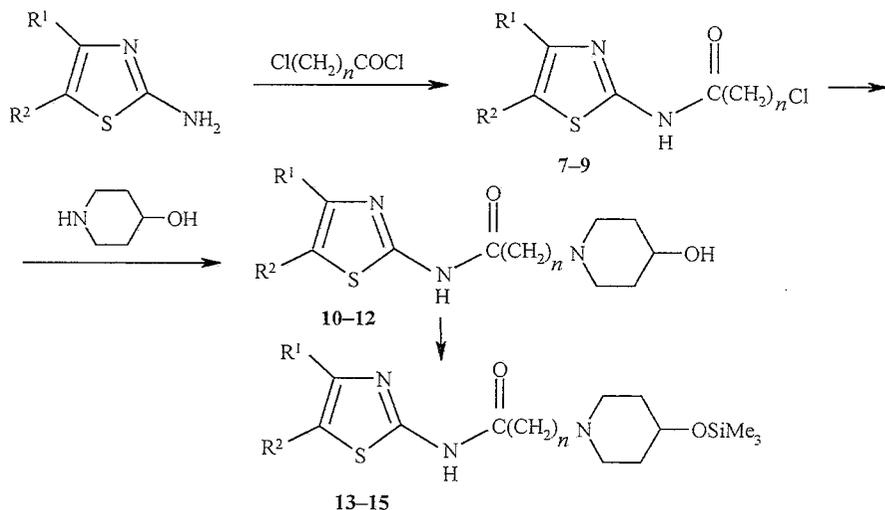
называемыми пролекарствами (prodrugs). Ожидаемые побочные продукты гидролиза (триорганосилонолы и дисилоксаны) – в основном нетоксичные или малотоксичные соединения.

Нами получены триметилсилиловые эфиры (2, 4, 6, 13–15) различных гидроксилсодержащих тиазолов (1, 3, 5, 10–12), а также С-силилпроизводное – кремнийорганическая соль 2-аминотиазола (16). Изучены психотропная активность, а также цитотоксичность этих соединений в сравнении с их несилилированными предшественниками.

Кремнийорганические производные 4-метил-5-(β-оксиэтил)тиазола 2, 2-амино- и 2-фенил-4-оксиметилтиазола 4 и 6 были синтезированы при нагревании исходных тиазолов 1, 3 и 5 с гексаметилдисилазаном в течение нескольких часов.

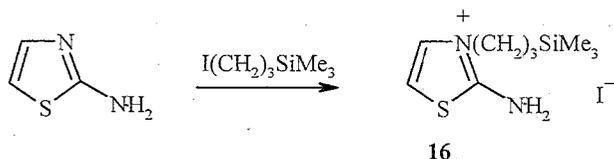


Конденсацией 2-аминотиазола (замещенного или незамещенного) с соответствующим ацилхлоридом (хлорангидридом хлоруксусной или хлорпропионовой кислоты) и далее реакцией полученного хлоралкиламида 7–9 с 4-оксипиперидином синтезированы (N-тиазол-2-ил)амиды 10–12 [15, 16]. Нагревание тиазолов 10–12 с гексаметилдисилазаном приводит к образованию триметилсилиловых эфиров 13–15.



7, 10, 13 R¹ = R² = H, n = 2; 8, 11, 14 R¹ = Ph, R² = H, n = 1; 9, 12, 15 R¹ = Ph, R² = n-C₁₄H₂₉, n = 1

Кремнийорганическая соль **16** была получена кватернизацией 2-аминотиазола с 3-(триметилсилил)пропилиодидом.



Изучена нейротропная активность синтезированных соединений в ряде тестов. Результаты изучения нейротропных свойств и острой токсичности приведены в табл. 1 и 2.

Все исследованные соединения обладают антигипоксическими свойствами и продлевают жизнь мышей в условиях гипоксии на 20–78%, при этом силилированные и несилилированные соединения в большинстве случаев проявляют антигипоксическую активность одного порядка, в отдельных случаях с введением триметилсилильной группы активность возрастает на 25–51% (ср. **1** и **2**, **11** и **14**).

Наиболее активными антигипоксическими агентами являются пиперидилсодержащие тиазолы **12** и **15**, продлевающие жизнь мышей на 78 и 70% соответственно.

Действие синтезированных соединений в дозе 5 мг/кг на продолжительность гексеналового наркоза различно. Так, пиперидилсодержащий тиазол **10** продлевает наркоз на 21%, а его триметилсилиловый эфир **13** – на 50%. Продолжительность наркоза незначительно сокращается под влиянием триметилсилилового эфира **4** и пиперидилсодержащего тиазола **12**.

В случае этанолового наркоза действие синтезированных веществ более заметно. Так, они почти все продлевают действие этанолового наркоза (на 17–156%), причем в целом силилированные и несилилированные соединения проявляют активность одного порядка (117–238 и 139–256% соответственно). Наибольшее достоверное продление действия наркоза (на 129%) при введении триметилсилильного заместителя отмечено в случае 4-метил-5-(β-гидроксиэтил)тиазола (**1**) и его триметилсилилового эфира **2**.

Почти все изученные соединения обладают противосудорожным действием при коразоловых судорогах (клонических и тонических). Они увеличивают порог коразоловых судорог на 28–66% в тонической и на 17–84% в клонической фазе, причем в данном тесте в ряде случаев триметилсилиловые эфиры являются более сильными антиконвульсантами (ср. **1** и **2**, **3** и **4**, **5** и **6**, **11** и **14**). Наибольшей противосудорожной активностью обладают пиперидилсодержащий тиазол **12** и его триметилсилиловый эфир **15** (144/184 и 149/180% соответственно).

При максимальном электрошоке исследованные вещества защитных свойств не проявили.

Большинство исследованных соединений действует как антагонисты фенамина, уменьшая локомоторную активность, вызванную введением фенамина на 17–84%. Наибольший эффект при взаимодействии с фенамином наблюдается для соединения **1** и его триметилсилилового эфира **2**,

которые в течение 30 мин значительно снижают локомоторную активность (на 85–84%). Наибольшее достоверное усиление антагонистических свойств по отношению к фенамину с введением триметилсилильной группы (на 53%) отмечено при сравнении 2-фенил-4-оксиметилтиазола **5** и его силилового эфира **6**.

Изучение влияния исследуемых веществ на процессы памяти показало, что ряд соединений полностью (100%) предупреждает ретроградную амнезию, а также увеличивает латентный период обучения. Наибольшее действие на эти процессы оказывает триметилсилиловый эфир **6**, который в дозе 5 мг/кг полностью предупреждает ретроградную амнезию.

Все соединения почти не влияют на тонус скелетной мускулатуры и координацию движений (табл. 2).

Гипотермическое действие, как и анальгезирующее, у изученных соединений также выражено весьма слабо.

Согласно результатам исследования нейротропной активности 2-амино-3-(γ -триметилсилил)пропилтиазолиодида (**16**), эта кремнийорганическая соль в ряде тестов оказывает нейротропное действие того же порядка, что и остальные соединения. Можно отметить ее наибольшее влияние на процессы памяти.

Изучены также цитотоксические свойства (*in vitro*) синтезированных соединений в отношении двух линий опухолевых клеток: НТ-1080 (фибросаркома легких человека) и МG-22А (мышьяная гепатома) (см. табл. 3).

Большая часть изученных соединений, главным образом пиперидилсодержащие производные **10–12**, **13–15**, обладает низкой цитотоксичностью в отношении линии клеток НТ-1080 и средней – в отношении МG-22А. Соединения **1–4** не цитотоксичны, а цитотоксический эффект соединений **5** и **6** низок. Наиболее сильным цитотоксическим действием на опухолевые клетки (МG-22А) обладают пиперидильное производное тиазола **11** и его триметилсилиловый эфир **14**, причем при введении триметилсилильной группы явно прослеживается усиление цитотоксического эффекта в обоих тестах. Кремнийорганическая соль **16** проявляет наибольшую среди изученных соединений активность в отношении клеток НТ-1080.

Наибольший уровень генерирования NO обнаружен у оксипиперидилсодержащих тиазолов **11** (до 300% на линии МG-22А) и **12** (до 350% на обеих линиях), а также у кремнийорганической соли **16**, особенно на линии МG-22А (до 550%).

В результате проведенных исследований установлено, что все синтезированные вещества проявляют седативное действие. Наибольший эффект отмечен в тестах гипоксической гипоксии, этанолового наркоза, коразоловых судорог и в тестах, отражающих влияние веществ на процессы памяти. Изученные соединения являются антагонистами фенамина. Наибольшую активность депримирующего типа проявили (гидроксипропил)тиазол **1** и его триметилсилиловый эфир **2**, а также триметилсилиловый эфир 2-фенил-4-оксиметилтиазола (**6**).

Нейротропная активность гидроксилсодержащих тиазолов и их триметилсилиловых эфиров

Соединение	M±m, % к контролю (100%)							
	Тест							
	фенаминовой гипотермии, °С (30 мин)	фенаминовой гиперактивности (30 мин)	гипоксической гипоксии	гексеналового наркоза	этанолового наркоза	коразоловых судорог (клонических/тонических)	ретроградной амнезии**	обучение, с***
1	-0.2	16*	120*	16.9	117*	96/117*	100*	143.4* ± 7.8
2	-2.6*	17*	171*	94	256*	156*/137*	100*	140.8* ± 9.3
3	-2.4*	39*	152*	87	172*	146*/129*	60	95.2 ± 20.7
4	-2.0*	85	122*	87*	113	166*/140*	40*	85.8 ± 18.2
5	-0.8*	83*	146*	97	185*	128*/130*	40	51.5 ± 38.4
6	0.4	30*	141*	105	172*	145*/128*	100*	147.8* ± 7.1
10	-2.6*	81*	152*	121*	167*	146*/109	80*	137.0* ± 8.6
11	-3.4*	65*	137*	102	131*	137*/142*	20	59.8 ± 1.4
12	0.7	48*	178*	89*	238*	144*/184*	80*	128.2* ± 14.2
13	-0.4	137*	155*	150*	108	119/116	0	33.8 ± 21.9
14	-2.8	48*	162*	119	139*	140*/144*	40	87.4 ± 22.8
15	-1.2	99	170*	110	156*	149*/180*	80*	127.8* ± 8.7
16	-0.8	42*	124*	131*	89	149*/130*	100*	161.4* ± 1.8

* $P < 0.05$.

** Контроль, %: 33.3.

*** Контроль, с: 58.1 ± 10.9.

Таблица 2

Влияние гидроксилсодержащих тиазолов и их триметилсилиловых эфиров на тонус скелетной мускулатуры и координацию движений

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	ED ₅₀ , мг/кг					
		Тест					
		вращающегося стержня	трубы	ректальной температуры	анальгезии	наркоза	подтягивания на перекладине
1	>1000	>250	>250	>250	>250	>250	>250
2	>250						
3	>1000	355 (249-461)	137 (50-262)	224 (144-285)	129 (61-202)	>250	346 (120-662)
4	>1000	>250	>250	65 (37-100)	51 (29-79)	>250	>250
5	>400	69 (24-130)	274 (99-524)	45 (31-60)	355 (249-461)	>250	274 (99-524)
6	>250	258 (108-357)	>250	141 (92-209)	>250	>250	>250
10	815 (567-1110)	87	>250	172 (73-332)	69 (24-130)	>250	>250
13	>250	>250	>250	258 (168-357)	>250	>250	>250
11	>1000	89 (63-120)	69 (24-130)	41 (27-55)	205 (146-288)	>250	87 (30-165)
14	>250	>250	>224 (144-285)	45 (31-60)	204 (144-285)	>250	>250
12	>500	>250	>250	69 (24-130)	141 (68-209)	>250	>250
15	>1000	69 (24-130)	>250	41 (27-55)	51 (36-69)	>250	>250
16	51.5 (36.2-69.2)	28.2 (18.3-37.2)	28.2 (18.3-37.2)	28.2 (18.3-37.2)	25.8 (16.8-35.7)	>25	28.2 (18.3-37.2)

В ряде случаев наблюдается рост активности при введении триметилсилильного заместителя в молекулу тиазольного производного, хотя в целом триметилсилиловые эфиры тиазолов и их несилелированные предшественники проявляют психотропную активность одного порядка. Наибольший цитотоксический эффект на клетках MG-22A наблюдался в случае триметилсилилового эфира 14.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Mercury 200 фирмы Varian (200 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт для несилелированных соединений гексаметилдисилоксан (ГМДС), кремнийорганические соединения сняты относительно сигнала растворителя (7.25 м. д.). Элементные анализы выполнены с помощью анализатора Carlo Erba 1108. ГЖХ анализ проводили на хроматографе Chrom-5 (ЧССР) с пламенно-ионизационным детектором. Использовалась стеклянная колонка (1.2 м \times 3 мм), заполненная 5% OV-17 на носителе Chromosorb W-HP (80–100 меш).

4-Метил-5-(β -триметилсилоксиэтил)тиазол (2). Смесь 715 мг (5 ммоль) 4-метил-5-(β -гидроксиэтил)тиазола 1 и 7 мл гексаметилдисилазана нагревают при перемешивании в течение нескольких часов. За ходом реакции следят с помощью метода ГЖХ. По окончании реакции избыток гексаметилдисилазана удаляют в вакууме ротационного испарителя. Остаток очищают на хроматографической колонке (носитель – силикагель 0.060–0.0200 мм, диаметр пор 6 нм, фирмы Acros, элюент – бензол). Получают 570 мг (53%) соединения 2. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.56 (1H, д, 2-H); 3.73 (2H, т, CH_2O); 2.96 (2H, т, CH_2C); 2.39 (3H, с, CH_3); 0.08 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Найдено, %: С 49.97; Н 7.90; N 6.42; S 14.55. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NOSSi}$. Вычислено, %: С 50.16; Н 7.95; N 6.50; S 14.88.

2-Амино-(4-триметилсилоксиметил)тиазол (4) получают по описанной выше методике из 650 мг (5 ммоль) 2-амино-4-гидроксиметилтиазола 3 с выходом 54% (545 мг). Т. пл. 74–75 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.38 (1H, с, 5-H); 4.98 (2H, ш. с, NH_2); 4.55 (2H, с, CH_2); 0.15 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Найдено, %: С 41.87; Н 7.03; N 13.99; S 15.86. $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OSSi}$. Вычислено, %: С 41.56; Н 6.97; N 13.84; S 15.85.

Таблица 3

Цитотоксическая активность *in vitro* TD_{50} и NO гидроксил- и кремнийсодержащих тиазолов*

Соединение	Линии клеток					
	HT 1080			MG 22-A		
	TD_{50} , мкг/мл		NO_2 , %	TD_{50} , мкг/мл		NO_2 , %
	CV	MTT	CV	CV	MTT	CV
1	Нет активности		4	Нет активности		4
2	Нет активности		5	Нет активности		9
3	Нет активности		3	Нет активности		6
4	Нет активности		5	Нет активности		6
5	76	75	9	100	Нет активности	6
6	Нет активности		4	69	80	10
10	48	48	200	35	27	200
11	59	84	27	15	24	300
12	34	61	350	8	57	350
13	44	56	250	44	45	200
14	51	65	40	5.3	12	150
15	77	76	250	37	59	200
16	22	14	275	46	23	550

* TD_{50} – концентрация, обеспечивающая гибель 50% клеток; CV – окрашивание кристаллическим фиолетовым, MTT – окрашивание бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия.

4-Триметилсилоксиметил-2-фенилтиазол (6) получают аналогично из 764 мг (4 ммоль) 4-гидрокси-метил-2-фенилтиазола **5** с выходом 49% (515 мг). Т. пл. 74–75 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.86–7.97 и 7.36–7.46 (5H, м, C_6H_5); 7.17 (1H, д, 5-H); 4.85 (2H, д, CH_2); 0.19 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Найдено, %: С 60.03; Н 6.38; N 5.22; S 12.52. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOSSi}$. Вычислено, %: С 59.27; Н 6.50; N 5.32; S 12.17.

N-(Тиазол-2-ил)-3-хлорпропионамид (7), **N-(4-фенилтиазол-2-ил)-2-хлорацетамид (8)**, **N-(4-*п*-фенил-5-тетрадецилтиазол-2-ил)-2-хлорацетамид (9)** получают по методике, приведенной в работе [15].

3-(4-Гидрокси-пиперидин-1-ил)-N-(тиазол-2-ил)пропионамид (10), **2-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-N-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамид (11)**, **2-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-N-(4-фенил-5-тетрадецилтиазол-2-ил)ацетамид (12)** синтезируют по методу, приведенному в работах [15, 16].

N-(Тиазол-2-ил)-3-(4-триметилсилоксипиперидин-1-ил)пропионамид (13) получают по приведенной выше методике из 765 мг (3 ммоль) соединения **10** с выходом 49% (480 мг). Т. пл. 87 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 12.80 (1H, с, NH); 7.42 (1H, д, 4-H); 6.91 (1H, д, 5-H); 3.80 (1H, м, $\text{CH}_{(\text{cycl})}\text{O}$); 2.85, 2.38 и 1.81 (8H, м+т+т, $\text{CH}_2(\text{cycl})$); 2.71 и 2.58 (4H, т+т, $\text{CCH}_2\text{N} + \text{COCH}_2\text{C}$); 0.12 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Найдено, %: С 51.62; Н 7.73; N 12.85; S 9.79. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 51.34, Н 7.69; N 12.83; S 9.79.

2-(4-Триметилсилоксипиперидин-1-ил)-N-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамид (14) получают аналогичным способом из 792 мг (2.5 ммоль) соединения **11** с выходом 51% (492 мг). Т. пл. 115–118 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.27–7.90 (5H, м, C_6H_5); 7.15 (1H, с, 5-H); 3.75 (1H, м, $\text{CH}_{(\text{cycl})}\text{O}$); 3.23 (2H, с, COCH_2N); 2.82 + 2.42 + 1.75 (4H + 2H + 2H, м + м + м, $\text{CH}_2(\text{cycl})$); 0.12 (9H, м, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Найдено, %: С 58.71; Н 7.08; N 10.39; S 8.09. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 58.58; Н 6.99; N 10.79; S 8.22.

2-(4-Триметилсилоксипиперидин-1-ил)-N-(4-фенил-5-тетрадецилтиазол-2-ил)ацетамид (15) получают аналогично из 770 мг (1.5 ммоль) соединения **12** с выходом 45% (395 мг). Т. пл. 77–80 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.28–7.60 (5H, м, C_6H_5); 3.76 (1H, м, $\text{CH}_{(\text{cycl})}\text{OSi}$); 3.21 (2H, д, COCH_2N); 2.85, 2.39 и 1.92 (4H + 2H, м + м + м, $\text{CH}_2(\text{cycl})$); 1.65 и 1.23 (4H + 22H, м + м, CH_2); 0.90 (3H, с, CH_3); 0.12 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Найдено, %: С 67.68; Н 9.39; N 7.19; S 5.40. $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 67.64; Н 9.46; N 7.17; S 5.47.

2-Амино-3-(γ -триметилсилил)пропилтиазолий иодид (16). Смесь 325 мг (3.25 ммоль) 2-аминотиазола, 784 мг (3.24 ммоль) 3-иодпропилтриметилсилана и 2 мл ацетонитрила нагревают при ~45 °С в течение 10 ч. Полученный раствор фильтруют и упаривают, получают масло, которое растирают с абсолютным эфиром до получения светло-желтого осадка. Выход соединения **16** 642 мг (58%). Т. пл. 66–69 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 9.07 (2H, с, NH_2); 6.85 (1H, д, 4-H); 6.77 (1H, д, 5-H); 4.30 (2H, т, N^+CH_2); 1.79 (2H, м, CCH_2C); 0.60 (2H, м, CCH_2Si); -0.02 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Найдено, %: С 31.18; Н 5.39; N 8.19; S 9.30. $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{SSi}$. Вычислено, %: С 31.58; Н 5.59; N 8.18; S 9.37.

Биологическая часть. Нейротропную активность изучали на мышках линии BALB/с и беспородных крысах-самцах. Масляный раствор исследуемого вещества вводили внутривентриально за 30 мин до постановки опыта.

Действие вещества на центральную нервную систему оценивали по: 1) влиянию на координацию движений и мышечный тонус (тесты "вращающегося стержня", "трубы", "подтягивания на перекладине"); 2) температуре тела; 3) анальгезирующему эффекту (тест "горячей пластинки"); 4) противосудорожной активности (тест максимального электрошока и коразоловых судорог); 5) продолжительности гексеналового и этанолового наркоза; 6) продолжительности жизни в условиях гипоксической гипоксии; 7) локомоторной активности и температуре тела при совместном воздействии с феноaminом; 8) неизбежной стрессовой ситуации и воздействию на процессы памяти и ретроградную амнезию.

Экспериментальные данные обрабатывали статистически. Средние значения LD_{50} и ED_{50} находили по 12–20 наблюдениям, используя экспресс-метод [17]. Оценку значимости различий между средними величинами ($M+m$) производили на основе критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне вероятности $P \leq 0.05$.

Исследование цитотоксичности на опухолевых клетках линий HT-1080 и MG-22A проводили на 96-луночных панелях [18, 19]. Оптическую плотность в биологических тестах определяли горизонтальным спектрофотометром Tetertek Multiscan MCC/340.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Заблочкая, И. Сегал, А. Кемме, С. Германе, Ю. Попелис, Э. Лукевиц, Р. Бергер, Х. Шпис, *XTC*, 543 (2002).
2. C. Dwivedi, T. K. Gupta, S. S. Parmar, *J. Med. Chem.*, **15**, 553 (1972).
3. S. K. Chaudhari, M. Verma, A. K. Chaturvedi, S. S. Parmar, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 614 (1975).
4. S. A. H. El-Feky, Z. K. Abd El-Samii, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **324**, 381 (1991).
5. G. Trapani, A. Carotti, M. Franco, A. Latrofa, G. Genchi, G. Liso, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 13 (1993).
6. S. Tsutsumi, T. Okonogi, S. Shibahara, S. Ohuchi, E. Hatsushiba, A. A. Patchett, V. G. Christensen, *J. Med. Chem.*, **37**, 3492 (1994).
7. N. Ergene, G. Capan, *Farmaco*, **49**, 133 (1994).
8. J. B. Stenlake, N. C. Dhar, C. F. Henderson, R. B. Machr, J. Scharver, W. B. Wastila, J. M. Midgley, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 415 (1993).
9. А. Заблочкая, С. Германе, И. Сегал, Э. Лукевиц, *Latv. ķīm. žurn.*, 79 (1993).
10. Э. Лукевиц, А. Заблочкая, С. Германе, И. Сегал, *Latv. ķīm. žurn.*, 472 (1994).
11. Э. Лукевиц, И. Сегал, А. Заблочкая, С. Германе, *XTC*, 793 (1996).
12. E. Lukevics, I. Segal, A. Zablotskaya, S. Germane, *Molecules*, **2**, 180 (1997).
13. Э. Лукевиц, И. Сегал, И. Биргеле, А. Заблочкая, *XTC*, 1253 (1998).
14. Х. Шпис, Т. Фитц, А. Заблочкая, С. Беляков, Э. Лукевиц, *XTC*, 116 (1999).
15. A. Geronikaki, G. Theophilidis, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 709 (1992).
16. R. Mgonzo, A. Geronikaki, G. Theophilidis, *Res. Commun. Pharmacol. Toxicol.*, **1**, 136 (1996).
17. В. В. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакология и токсикология*, М., Химия, 1978, 497.
18. D. J. Fast, R. C. Lynch, R. W. Leu, *J. Leukocyte Biol.*, **52**, 255 (1992).
19. P. J. Freshney, *Culture of Animal Cells (A Manual of Basic Technique)*. Wiley-Liss, New York, 1994, 296.

Латвийский институт органического
синтеза, Пуга LV-1006
e-mail: AEZ@osi.lv

Поступило в редакцию 08.10.2001

^aAristotelian University of Thessaloniki,
Dept. of Pharm. Chemistry
Thessaloniki, 54006, Greece