

И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, О. И. Набока

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

142*. АНИЛИДЫ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ДИУРЕТИКИ

В качестве потенциальных диуретических средств синтезирована большая серия анилидов 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Исследовано влияние всех синтезированных соединений на мочевыделительную функцию почек. Обсуждаются выявленные закономерности связи "структура – диуретическая активность".

Ключевые слова: анилиды, диуретики, 4-метил-2-оксо-1,2-дигидро-хинолин-3-карбоновая кислота, амидирование.

В последние годы наряду с уже хорошо известной эффективностью использования диуретиков при почечной недостаточности [2], глаукоме [3], эпилепсии [4] или несахарном диабете [5, 6] все большее внимание фармакологов и врачей привлекают и такие пока непривычные области применения экстраренальных эффектов мочегонных препаратов, как лечение синдрома бронхиальной обструкции, муковисцидоза [7], онкологических [8, 9] и ряда других заболеваний. Особенно интересны для практической медицины диуретики, которые помимо мочегонной активности проявляют еще и противовоспалительные [10, 11], антиоксидантные [12, 13], противомикробные [14, 15], желчегонные [16], гепатозащитные [17], гиполипидемические [18] и другие полезные свойства. Даже беглый просмотр специальной литературы позволяет обнаружить наметившуюся и постоянно возрастающую тенденцию к расширению перечня показаний к применению диуретических средств в клинической практике. И в то же время, за последние 30 лет на мировом фармацевтическом рынке не появилось ни одного нового класса диуретиков, хотя необходимость в таких препаратах очевидна.

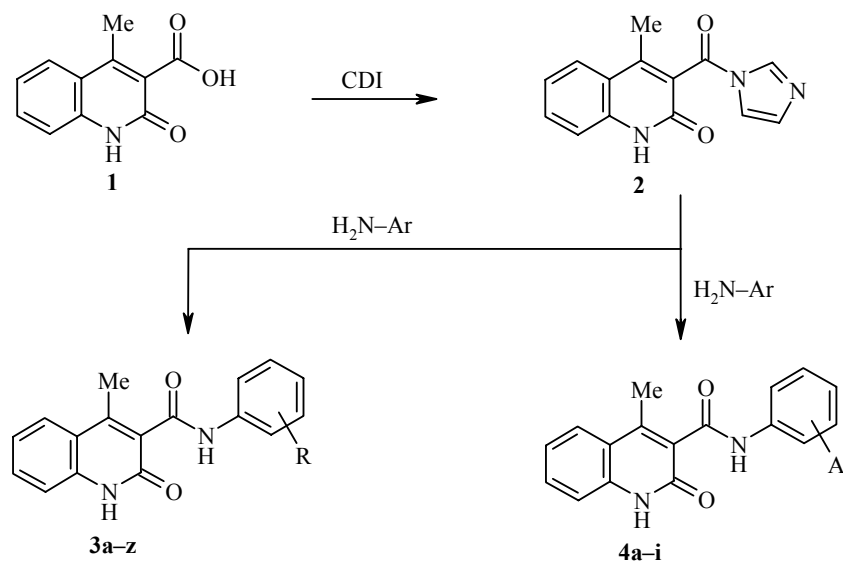
Интересно, что соединения хинолинового ряда до недавнего времени даже не рассматривались в качестве возможных мочегонных средств, поскольку такой вид фармакологической активности для них считался нехарактерным. Тем не менее, в процессе проведения систематических исследований потенциальные диуретики среди 4-гидроксихинолонов-2 нами были обнаружены. При этом удалось выявить интересную закономерность, особенно полно и четко отслеженную на примере амидированных производных 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты. В результате было убедительно показано, что сила проявляемого хинолоновыми соединениями мочегонного эффекта в значительной степени определяется строением амидного

* Сообщение 141 см. [1].

фрагмента и возрастает в такой последовательности: алкилами́ды < цикло-алкилами́ды < 3-арилпропилами́ды < 2-арилэтилами́ды < бензилами́ды < < анилиды [19, 20]. При изучении алкил- и арилалкилами́дов 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты отмечена аналогичная зависимость [21]. Из этого следует, что вероятность еще большего усиления диуретических свойств при переходе к анилидам указанной кислоты сохраняется на очень высоком уровне. Данное обстоятельство и послужило обоснованием предпринятого нами исследования.

Как было установлено ранее [21], амидирование 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) через соответствующий хлорангидрид хотя и возможно, но несколько осложняется образованием побочных цианиновых красителей, способных даже в незначительной концентрации придавать конечным продуктам реакции красное окрашивание. Учитывая этот факт, мы предприняли попытку активировать карбонильный атом углерода карбоксильной группы кислоты **1** другим способом, используя хорошо известный в органическом синтезе реагент – N,N'-карбонилдиимидазол (CDI).

Проведенные эксперименты показали, что имидазолид 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) образуется достаточно легко и практически с количественным выходом. Однако его реакционная способность по отношению к N-нуклеофилам оказалась удивительно низкой и для полной трансформации в целевые анилиды **3** или **4** понадобились довольно жесткие условия – длительное кипячение с анилинами в высококипящем растворителе. Отметим также и необычную инертность (по крайней мере, при комнатной температуре) имидазолида **2** к воде



3 a R = H, **b** R = 2-F, **c** R = 3-F, **d** R = 4-F, **e** R = 3,4-F₂, **f** R = 2-Cl, **g** R = 3-Cl, **h** R = 4-Cl, **i** R = 2,3-Cl₂, **j** R = 2,4-Cl₂, **k** R = 2,5-Cl₂, **l** R = 2-Br, **m** R = 2-Br-4-Me, **n** R = 3-Br, **o** R = 4-Br, **p** R = 2-Me, **q** R = 3-Me, **r** R = 4-Me, **s** R = 2,3-Me₂, **t** R = 2,4-Me₂, **u** R = 2,5-Me₂, **v** R = 2-OMe, **w** R = 2-OMe-5-Cl, **x** R = 3-OMe, **y** R = 4-OMe, **z** R = 4-OEt; **4 a** A = 2-CF₃, **b** A = 3-CF₃, **c** A = 2-C≡N, **d** A = 2-COOH, **e** A = 3-COOH, **f** A = 4-COOH, **g** A = 4-COOEt,

h A = 2-CONH₂, i A = 2-SO₂NH₂

Т а б л и ц а 1

**Характеристики анилидов
4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты 3a–z, 4a–i**

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Вы- ход, %	Диуретическая активность,* % к контролю
		С	Н	N			
1	2	3	4	5	6	7	8
3a	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>73.46</u>	<u>5.13</u>	<u>10.15</u>	280–282	82	+ 52
		73.37	5.07	10.07			
3b	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₂	<u>68.97</u>	<u>4.34</u>	<u>9.40</u>	275–277	75	+ 9
		68.91	4.42	9.45			
3c	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₂	<u>68.99</u>	<u>4.51</u>	<u>9.53</u>	283–285	78	0
		68.91	4.42	9.45			
3d	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₂	<u>68.85</u>	<u>4.48</u>	<u>9.54</u>	291–293	80	– 9
		68.91	4.42	9.45			
3e	C ₁₇ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₂	<u>64.90</u>	<u>3.77</u>	<u>8.85</u>	304–306	76	– 11
		64.97	3.85	8.91			
3f	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	<u>65.22</u>	<u>4.14</u>	<u>9.03</u>	295–297	72	+ 30
		65.29	4.19	8.96			
3g	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	<u>65.35</u>	<u>4.16</u>	<u>9.07</u>	276–278	74	– 11
		65.29	4.19	8.96			
3h	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	<u>65.37</u>	<u>4.28</u>	<u>8.99</u>	307–309	77	– 22
		65.29	4.19	8.96			
3i	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	<u>58.88</u>	<u>3.40</u>	<u>8.00</u>	322–324	70	+ 4
		58.81	3.48	8.07			
3j	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	<u>58.75</u>	<u>3.55</u>	<u>8.14</u>	335–337	73	– 4
		58.81	3.48	8.07			
3k	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	<u>58.73</u>	<u>3.53</u>	<u>8.12</u>	330–332	71	– 17
		58.81	3.48	8.07			
3l	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	<u>57.24</u>	<u>3.75</u>	<u>7.76</u>	291–293	70	– 4
		57.16	3.67	7.84			
3m	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₂ O ₂	<u>58.21</u>	<u>4.11</u>	<u>7.50</u>	283–285	72	– 9
		58.24	4.07	7.55			
3n	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	<u>57.07</u>	<u>3.73</u>	<u>7.92</u>	288–290	76	– 30
		57.16	3.67	7.84			
3o	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	<u>57.10</u>	<u>3.62</u>	<u>7.94</u>	304–306	80	+ 30
		57.16	3.67	7.84			
3p	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>74.05</u>	<u>5.63</u>	<u>9.66</u>	248–250	73	+ 9
		73.96	5.52	9.58			
3q	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>73.90</u>	<u>5.59</u>	<u>9.63</u>	269–271	75	0
		73.96	5.52	9.58			
3r	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>73.88</u>	<u>5.50</u>	<u>9.53</u>	275–277	79	+ 43
		73.96	5.52	9.58			
3s	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>74.57</u>	<u>5.84</u>	<u>9.06</u>	299–301	72	+ 57
		74.49	5.92	9.14			
3t	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>74.55</u>	<u>5.98</u>	<u>9.19</u>	250–252	74	+ 9
		74.49	5.92	9.14			
3u	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>74.41</u>	<u>5.86</u>	<u>9.22</u>	272–274	70	+ 22
		74.49	5.92	9.14			
3v	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>70.20</u>	<u>5.31</u>	<u>9.16</u>	228–230	70	+ 57
		70.12	5.23	9.09			

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8
3w	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	<u>62.94</u>	<u>4.33</u>	<u>8.10</u>	291–293	73	0
		63.07	4.41	8.17			
3x	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>70.17</u>	<u>5.30</u>	<u>9.02</u>	280–282	77	– 35
		70.12	5.23	9.09			
3y	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>70.18</u>	<u>5.27</u>	<u>9.13</u>	264–266	85	+ 57
		70.12	5.23	9.09			
3z	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>70.70</u>	<u>5.54</u>	<u>8.58</u>	253–255	82	– 13
		70.79	5.63	8.69			
4a	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂	<u>62.32</u>	<u>3.85</u>	<u>8.13</u>	264–266	69	+ 9
		62.43	3.78	8.09			
4b	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂	<u>62.35</u>	<u>3.70</u>	<u>8.02</u>	277–279	78	+ 52
		62.43	3.78	8.09			
4c	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>71.33</u>	<u>4.39</u>	<u>13.94</u>	296–298	72	– 4
		71.28	4.32	13.85			
4d	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>67.16</u>	<u>4.31</u>	<u>8.77</u>	288–290	68	+ 9
		67.08	4.38	8.69			
4e	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>67.12</u>	<u>4.42</u>	<u>8.64</u>	355–357	74	– 22
		67.08	4.38	8.69			
4f	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>67.05</u>	<u>4.34</u>	<u>8.65</u>	372–374	77	– 2
		67.08	4.38	8.69			
4g	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>68.64</u>	<u>5.23</u>	<u>8.06</u>	256–258	83	+ 2
		68.56	5.18	8.00			
4h	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>67.21</u>	<u>4.65</u>	<u>13.15</u>	311–313	74	+ 30
		67.28	4.71	13.08			
4i	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	<u>57.04</u>	<u>4.30</u>	<u>11.68</u>	307–309	72	+ 30
		57.13	4.23	11.76			
	Гипотиазид	–	–	–	–	–	+ 57

* "+" – Усиление, "-" – угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%.

в принципе ее даже можно использовать при выделении этого соединения в чистом виде, хотя обычно подобная обработка неминуемо закончилась бы гидролизом. Как правило, промежуточные имидазолиды из реакционной смеси не выделяют. Наш случай – не исключение и все последовательные стадии превращения кислоты **1** в анилиды проводят в одном реакторе.

Все синтезированные анилиды 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **3** и **4** (табл. 1) представляют собой бесцветные или белые с желтым оттенком кристаллические вещества, при комнатной температуре не растворимые в воде, малорастворимые в спирте и умеренно в ДМФА и ДМСО. Отличительной чертой спектров ЯМР ¹H анилидов **3** и **4** (табл. 2) является сосредоточение сигналов 7–9 ароматических протонов на довольно узком отрезке спектра примерно в 1 м. д., поэтому конкретные отнесения без применения специальных методик ЯМР зачастую сильно усложняются, а то и вовсе невозможны.

Фармакологический скрининг на выявление у анилидов **3** и **4** способности стимулировать выделительную функцию почек у подопытных животных проведен по стандартной методике, детально описанной нами

ранее [21], параллельно и в сравнении с гипотиазидом. Сопоставляя
Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)				
	NH (1H, с)	NH-Ar (1H, с)	H аром., м	4-CH ₃ (3H, с)	Другие функциональные группы
3a	11.96	10.38	7.85–7.04 (9H)	2.42	–
3b	11.97	10.42	8.11–7.18 (8H)	2.45	–
3c	12.01	10.61	7.86–6.88 (8H)	2.41	–
3d	11.96	10.45	7.87–7.12 (8H)	2.41	–
3e	12.02	10.63	7.94–7.19 (7H)	2.43	–
3f	12.00	10.43	7.97–7.18 (8H)	2.56	–
3g	12.01	10.59	7.98–7.12 (8H)	2.41	–
3h	11.99	10.52	7.84–7.22 (8H)	2.41	–
3i	12.07	10.64	8.05–7.18 (7H)	2.57	–
3j	12.03	10.61	8.01–7.22 (7H)	2.55	–
3k	12.08	10.82	8.18–7.23 (7H)	2.58	–
3l	12.02	10.33	7.89–7.09 (8H)	2.56	–
3m	11.99	10.24	7.90–7.19 (7H)	2.57	2.30 (3H, с, 4'-CH ₃)
3n	12.00	10.58	8.08–7.22 (8H)	2.42	–
3o	11.98	10.52	7.86–7.18 (8H)	2.41	–
3p	11.91	9.86	7.87–7.08 (8H)	2.43	2.28 (3H, с, 2'-CH ₃)
3q	11.97	10.30	7.82–6.86 (8H)	2.40	2.29 (3H, с, 3'-CH ₃)
3r	11.96	10.27	7.83–7.11 (8H)	2.39	2.26 (3H, с, 4'-CH ₃)
3s	11.91	9.88	7.86–7.03 (7H)	2.44	2.26 (3H, с, CH ₃); 2.17 (3H, с, CH ₃)
3t	11.84	9.79	7.84–6.99 (7H)	2.45	2.25 (3H, с, CH ₃); 2.22 (3H, с, CH ₃)
3u	11.93	9.82	7.87–6.89 (7H)	2.44	2.27 (3H, с, CH ₃); 2.21 (3H, с, CH ₃)
3v	11.96	9.99	8.21–6.93 (8H)	2.52	3.79 (3H, с, 2'-OCH ₃)
3w	12.01	10.35	8.39–7.00 (7H)	2.52	3.84 (3H, с, 2'-OCH ₃)
3x	11.97	10.40	7.85–6.63 (8H)	2.42	3.75 (3H, с, 3'-OCH ₃)
3y	11.94	10.22	7.84–6.87 (8H)	2.41	3.71 (3H, с, 4'-OCH ₃)
3z	11.95	10.22	7.82–6.86 (8H)	2.41	3.97 (2H, κ, $J = 7.0$, OCH ₂); 1.29 (3H, τ, $J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃)
4a	12.00	10.43	7.90–7.20 (8H)	2.51	–
4b	12.04	10.76	8.22–7.18 (8H)	2.43	–
4c	12.02	10.84	7.89–7.22 (8H)	2.55	–
4d	12.05	11.57	8.66–7.20 (8H)	2.45	12.80 (1H, уш. с, 2'-COOH)
4e	12.01	10.59	8.39–7.22 (8H)	2.41	13.00 (1H, уш. с, 3'-COOH)
4f	12.02	10.72	7.98–7.21 (8H)	2.40	12.83 (1H, уш. с, 4'-COOH)
4g	12.00	10.76	7.99–7.21 (8H)	2.42	4.28 (2H, κ, $J = 7.1$, OCH ₂); 1.30 (3H, τ, $J = 7.1$, OCH ₂ CH ₃)
4h	11.99	11.90	8.63–7.13 (8H)	2.45	8.28 (1H, с, CONH); 7.67 (1H, с, CONH);
4i	12.25	9.79	7.98–7.26 (10H, H аром. +	2.56	См. H аром.

| | | SO₂NH₂ | |

полученные при этом экспериментальные данные (табл. 1) с результатами предыдущих исследований [20, 21], можем сделать вывод, что в целом и в этом случае анилиды оказываются более активными, чем соответствующие им бензиламиды с аналогичными заместителями в ароматическом кольце. Зафиксирован только один пример – 4-хлоранилид **3h** – когда удаление из молекулы метиленового звена, разделяющего амидный атом азота и ароматическое ядро, приводило бы к снижению диуретических свойств. Во всех остальных случаях подобная модификация может быть признана целесообразной.

В группе анилидов **4**, содержащих мощные электроноакцепторные заместители, внимания заслуживает лишь одно соединение – *m*-трифторметильное производное **4b**, практически не уступающее в активности известному диуретику гипотиазиду. Интересно, что анилиды **4d–f**, содержащие в качестве заместителей карбоксильные группы, а также их структурные аналоги **4c, g** с группировками, способными в условиях *in vivo* превратиться в карбоксильные, мочегонными свойствами вообще не обладают. 2-Сульфамойльное производное **4i** и его нейтральный 2-карбамоильный аналог **4h**, несмотря на заметную разницу в кислотных свойствах, проявляют совершенно одинаковый умеренный диуретический эффект. Это дает основания предположить, что по механизму мочегонного действия хинолоновые соединения несколько отличаются от широко применяемых ингибиторов карбоангидразы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр имидазолида **2** зарегистрирован на спектрометре Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод. В синтезах использованы безводный ДМФА для пептидного синтеза и N,N'-карбонилди-имидазол фирмы Fluka.

Имидазолид 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2). К раствору 2.03 г (0.01 моль) кислоты **1** в 10 мл безводного ДМФА прибавляют 1.78 г (0.011 моль) N,N'-карбонилдиимидазола и, защищая от влаги воздуха CaCl₂-трубкой, выдерживают около 2 ч при 90 °С до прекращения выделения CO₂. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют холодной водой. Осадок имидазолида **2** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 2.50 г (99%). Т. пл. 295–297 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 12.19 (1H, с, NH); 8.29 (1H, с, 2'-H имидазола); 7.88 (1H, д, д, *J* = 8.2 и *J* = 1.0, H-5); 7.72 (1H, т, *J* = 1.5, H-5' имидазола); 7.63 (1H, т, д, *J* = 7.7 и *J* = 1.2, H-7); 7.38 (1H, д, д, *J* = 8.3 и *J* = 0.7, H-8); 7.29 (1H, т, д, *J* = 7.4 и *J* = 1.2, H-6); 7.10 (1H, д, д, *J* = 1.8 и *J* = 1.0, H-4' имидазола); 2.38 (3H, с, CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 253 [M]⁺ (11), 186 [M–имидазол]⁺ (100), 157 [M–имидазол–CHO]⁺ (3), 142 [M–имидазол–CHO–CH₃]⁺ (1), 130 (31), 103 (10), 77 (15). Найдено, %: С 66.47; Н 4.49; N 16.65. С₁₄H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 66.40; Н 4.38; N 16.59.

Анилиды 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты 3, 4 (общая методика). По окончании реакции 2.03 г (0.01 моль) кислоты **1** в 10 мл безводного ДМФА с 1.78 г (0.011 моль) N,N'-карбонилдиимидазола (см. предыдущий пример) к реакционной смеси прибавляют 0.01 моль соответствующего

анилина и кипятят 6–8 ч. Охлаждают, разбавляют холодной водой и подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 4–5. Выделившийся осадок анилида **3** или **4** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из ДМФА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, Г. Сим, *XTC*, 233 (2008).
2. В. М. Ермоленко, в кн. *Нефрология: руководство для врачей*, под ред., И. Е. Тареева, Медицина, Москва, 2000, с. 580.
3. G. Cynkowska, T. Cynkowski, A. M. Al-Ghananeem, H. Guo, P. Ashton, P. A. Crooks, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3524 (2005).
4. D. G. Marqineanu, H. Klitgaard, *Epilepsy Res.*, **69**, 93 (2006).
5. M. Spoelstra-de Man, F. J. van Ittersum, M. T. Schram, O. Kamp, R. A. van Dijk, R. G. Ijzerman, J. W. Twisk, C. B. Brouwer, C. D. Stehouwer, *J. Hum. Hepertens.*, **20**, 599 (2006).
6. U. Kintscher, P. Bramlage, W. D. Paar, M. Thoenes, T. Unger, *Cardiovasc. Diabetol.*, **6**, 12 (2007).
7. F. Faurisson, J. F. Dessanges, A. Grimfeld, R. Beaulieu, M. D. Kitzis, G. Peytavin, J. P. Lefebvre, R. Farinotti, A. Sautegeau, *Respiration*, **62**, 13 (1995).
8. M. S. Khil, S. H. Kim, J. T. Pinto, J. H. Kim, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **34**, 375 (1996).
9. S. Aizawa, K. Ookawa, T. Kudo, J. Asano, M. Hayakari, S. Tsuchida, *Cancer Sci.*, **94**, 886 (2003).
10. Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов, *Нефрология*, **5**, № 4, 9 (2001).
11. M. E. Kileen, J. A. Englert, D. B. Stolz, M. Song, Y. Han, R. L. Delude, J. A. Kellum, M. P. Fink, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**, 1070 (2006).
12. D. C. Brater, *Amer. J. Med. Sci.*, **319**, 38 (2000).
13. G. Kostopanagiotou, A. K. Pandazi, I. Andreadou, S. L. Markantonis, D. Niokou, A. Teloudis, C. Costopanagiotou, N. Arkadopoulos, V. Smyrniotis, *J. Clin. Anesth.*, **18**, 570 (2006).
14. T. R. Pasquale, J. S. Tan, *Amer. Clin. Infect. Dis.*, **40**, 127 (2005).
15. S. Gurocak, B. Kupeli, *J. Urol.*, **176**, 450 (2006).
16. P. Ljubuncic, S. Dakwar, I. Portnaya, U. Cogan, H. Azaizeh, A. Bomzon, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **3**, 329 (2006).
17. I. Kostova, T. Iossifova, *Fitoterapia*, **78**, 85 (2007).
18. B. Andallu, V. Suryakanrham, B. Lakshmi Srikanthi, G. K. Reddy, *Clin. Chim. Acta*, **314**, 47 (2001).
19. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *XTC*, 1015 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 856 (2007)].
20. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Н. Л. Березнякова, О. И. Набока, *XTC*, 1808 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1532 (2007)].
21. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, В. Н. Кравченко, *XTC*, 78 (2008).