

В. О. Козьминых¹, А. В. Милютин², Р. Р. Махмудов³, А. О. Беляев¹,
Е. Н. Козьминых^{1, 2}

АМИДЫ И ГИДРАЗИДЫ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ. СООБЩЕНИЕ 11*. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ)-АМИДОВ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2- БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ

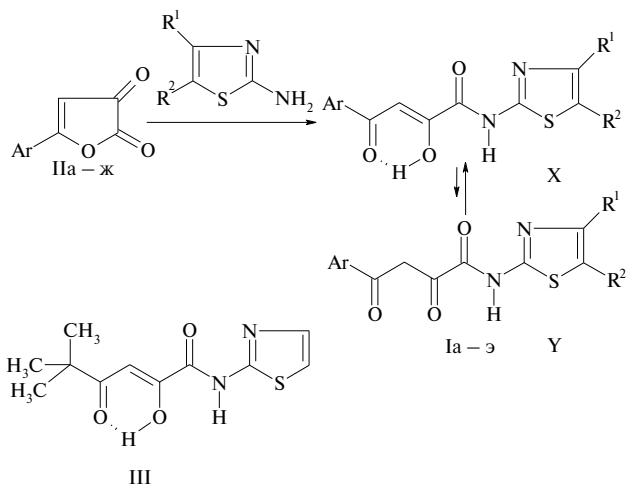
¹ Пермский государственный педагогический университет;

² Пермская государственная фармацевтическая академия;

³ Естественнонаучный институт при Пермском государственном университете

Известно, что алкил-, арил- и гетериламиды ацилпировиноградных (4-замещенных 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых) кислот обладают противомикробной [2 – 14], противосудорожной [8, 9, 12, 15, 16], противовоспалительной [7, 10, 11, 17 – 23] и анальгетической активностью [2, 3, 7 – 20, 22, 23] при низкой токсичности [3 – 5, 7 – 11, 15, 17 – 21, 23]. Среди тиазолиламидов ароилпировиноградных кислот, не имеющих заместителей в тиазольном цикле, обнаружены соединения с анальгетической и противовоспалительной активностью [17]. По нашим данным, N-(1,3-тиазол-2-ил)амид пивалоилпировиноградной кислоты обладает умеренным бактериостатическим [9], а также выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием [3, 23].

С целью поиска новых биологически активных веществ среди тиазолиламидов ацилпировиноградных кислот, нами получены некоторые замещенные в тиазольном кольце N-(1,3-тиазол-2-ил)амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (Ia – щ). Амиды Ia – щ синтезированы известным методом [9, 17, 24] — реакцией 5-арилфуран-2,3-диононов (IIa – ж) в мягких условиях с 4-этил-, 4-арил- или 4,5-диметил-2-амино-1,3-тиазолами (см. схему).



Значения Ar, R¹ и R² см. в табл. 1.

Амиды Ia – щ представляют собой легко кристаллизующиеся вещества светло-желтого или желтого цвета, не растворимые в воде и гексане, трудно растворимые в этаноле, ацетонитриле, этилацетате, диоксане,

* Сообщение 10 см. [1].

бензоле и растворимые в диметилсульфоксиде и диметилформамиде.

Строение полученных соединений I подтверждено спектральными данными и сравнением с известными тиазолиламидами ацилпировиноградных кислот [3, 9, 17]. Биологическую активность соединений Ia – щ сравнивали с действием известных структурных аналогов — тиазолиламидов бензоилпировиноградной кислоты (Iэ) [17] и пивалоилпировиноградной кислоты (III) [3, 9, 23].

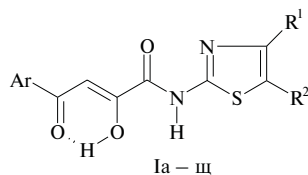
В ИК спектрах соединений Ia – щ имеются интенсивные полосы валентных колебаний амидной группы NH при 3312 – 3180 см⁻¹ и карбонильной группы амида при 1695 – 1660 см⁻¹. В их спектрах также присутствует широкая полоса 1620 – 1595 см⁻¹, соответствующая колебаниям карбонильных групп β-диоксо-фрагмента, вовлеченных в шестичленный хелатный цикл. Таким образом, в твердом состоянии амиды Ia – щ находятся в енольной форме X, и это не противоречит известным данным о строении соединений данного ряда [9, 17].

В спектрах ЯМР ¹H тиазолиламидов Ia – щ, снятых в ДМСО-d₆, присутствует синглет метинового протона C³H в области 6,75 – 7,12 м.д., а также характерный уширенный сигнал протона группы NH при 9,35 – 12,80 м.д. Положение этих сигналов хорошо согласуется с литературными данными [9, 17]. Енольная гидроксильная группа в спектрах соединений I не отмечена вследствие быстрого протонного обмена с растворителем, но ее присутствие подтверждается характерной вишнево-красной окраской в пробе с 10 % спиртовым раствором хлорида железа (III). Отчетливого сигнала протонов группы C³H₂ в спектрах большинства соединений I нам не удалось обнаружить, что подтверждает содержание в растворе только енольной формы (X). Исключением является амид Iж, в спектре ЯМР ¹H которого отмечено присутствие сигнала двух эквивалентных метиленовых протонов (с, 4,70 м.д.), интенсивность которого соответствует содержанию 5,7 % дикетонной формы Y.

Экспериментальная химическая часть

ИК спектры соединений I записаны на спектрометрах UR-20 и Specord M-80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H амидов I получены на приборах РЯ-2310 (рабочая частота 60 МГц) и Bruker AC-300 (300 МГц)

Физико-химические характеристики N-(1,3-тиазол-2-ил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (Ia – ш)



Соединение*	Ar	R ¹	R ²	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула (молек. масса)
Ia	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	62	202 – 203	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (302,35)
Iб	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	H	58	206 – 207	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (316,38)
Iв	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	H	63	172 – 173	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (330,40)
Iг	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	H	87	197 – 198	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S (332,37)
Iд	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	H	64	183 – 184	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (346,40)
Iе	4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	H	60	204 – 205	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S (336,79)
Iж	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	78	211 – 212	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (350,39)
Iз	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	88	204 – 205	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (364,42)
Iи	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	H	89	166 – 167	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (378,45)
Iк	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	90	196 – 197	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄ S (380,42)
Iл	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	86	192 – 193	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (394,45)
Iм	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	90	205 – 206	C ₁₉ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S (429,29)
Iн	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	91	211 – 212	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S (384,84)
Iо	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	85	197 – 198	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (364,42)
Iп	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	79	191 – 192	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (378,45)
Iр	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	70	181 – 182	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ S (392,47)
Iс	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	84	195 – 196	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ S (408,47)
Iт	4-BrC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	83	211 – 212	C ₂₀ H ₁₅ BrN ₂ O ₃ S (443,31)
Iу	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	85	209 – 210	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ S (398,86)
Iф	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	78	199 – 200	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (302,35)
Iх	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	87	207 – 208	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (316,38)
Iц	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	CH ₃	84	173 – 174	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (330,40)
Iч	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	76	206 – 207	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S (332,37)
Iш	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	85	204 – 205	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (346,40)
Iщ	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	86	214 – 215	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S (336,79)

* Iз (Ar=C₆H₅, R¹ = R² = H) [17]

в ДМСО-d₆ и ДМСО-d₆ — CF₃COOH, 10:1, внутренний стандарт — ГМДС или ТМС. Масс-спектр Iз за-

Таблица 2
Бактериостатическая активность некоторых N-(1,3-тиазол-2-ил)амидов 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот

Соединение	Минимальная подавляющая концентрация МПК, мкг/мл	
	<i>Escherichia coli</i> M ₁₇	<i>Staphylococcus aureus</i> P-209
Iз	250	250
Iи	не активно	62
Iр	500	500
Iс	250	250
Iт	125	125
Iу	500	500
III [9]	500	500
Нитрофура	125	250
Оксалиниевая кислота*	0,5 – 16	12,5 – 256
Налидиксовая кислота*	0,5 – 8	12,5 – 256

* Указаны пределы колебаний МПК [28, 29].

писан на спектрометре MS-30 фирмы Kratos (Англия) в режиме прямого ввода образца в ионный источник (ЭУ), ток эмиссии 1000 мА, ионизирующее напряжение 70 эВ, температура испарителя 100 °С. Индивидуальность соединений I подтверждена методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254® в системе бензол – эфир – ацетон, 10:9:1, проявляли йодом. Исходные реагенты — 5-арилфуран-2,3-дионы Па – ж получали циклодегидратацией ароилпировиноградных кислот действием уксусного ангидрида по известному методу [24]. Структурные аналоги для биологических испытаний — тиазолиламиды Iэ и III синтезировали, как описано ранее [3, 9, 17]. Физико-химические характеристики полученных соединений I представлены в табл. 1. Данные элементного анализа амидов I соответствуют значениям, вычисленным по брутто-формулам.

N-(1,3-Тиазол-2-ил)амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (Ia – ш). К смеси 15 ммоль соответствующего 5-арилфуран-2,3-диона Па – ж и 15 ммоль 4-этил-, 4-арил- или 4,5-диметил-2-амино-1,3-тиазола добавляют 30 – 50 мл диоксана или бензола и смесь кратковременно нагревают при перемешивании.

вании до растворения. Охлаждают до комнатной температуры, через 5 – 7 ч осадок отфильтровывают, промывают этанолом и кристаллизуют из этанола, изопропанола, ацетонитрила или уксусной кислоты (см. табл. 1).

N-(4-Фенил-1,3-тиазол-2-ил)амид 4-фенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновой кислоты (Iж). Выход 4,10 г (78 %). Т. пл. 211 – 212 °С. ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 3230 (CONH), 1670 (CONH), 1605 – 1612 ($\text{CO}_{\text{хелат}}$). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 4,70 (с, 2H, C^3H_2 , форма Y, 5,7 %), 7,05 (с, 1H, C^3H , форма X, 94,3 %), 7,40 – 8,25 (м, 11H, $2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{CH}_{\text{тиазол}}$), 12,80 (уш. с, 1H, NH). $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

N-(1,3-Тиазол-2-ил)амид 4-фенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновой кислоты (Iэ) [17]. Т. пл. 201 – 202 °С (лит.: 212 – 213 °С [17]). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %), приведены пики с $I_{\text{отн.}} > 5\%$: 275 (5) $[\text{M} + 1]^+$, 274 (14) $[\text{M}]^+$, 256 (18) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 228 (8) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}]^+$, 200 (8) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - 2\text{CO}]^+$, 181 (5), 169 (5) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$, 162 (5), 147 (14) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2 - \text{C}\equiv\text{O}]^+$, 146 (77) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO} - \text{CH}=\text{C}=\text{O}]^+$, 145 (30), 131 (5), 129 (17), 128 (22), 127 (100) $[\text{C}_3\text{H}_2\text{NS} - \text{NHCO}]^+$, 126 (5), 120 (11) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3]^+$, 107 (5), 106 (27), 105 (90) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$, 103 (7), 102 (26), 101 (15), 100 (87) $[\text{C}_3\text{H}_2\text{NS} - \text{NH}_2]^+$, 91 (25), 90 (6), 89 (11), 78 (6), 77 (24) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 76 (85), 75 (10), 74 (10), 73 (17), 70 (10), 69 (80) $[\text{O}=\text{C} - \text{CH}=\text{C}=\text{O}]^+$, 65 (18), 63 (11), 60 (9), 59 (15), 57 (19), 55 (23).

Экспериментальная биологическая часть

Изучена противомикробная, противовоспалительная, анальгетическая и противосудорожная активность, а также острая токсичность синтезированных амидов I.

Противомикробную активность по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli* M₁₇ и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* P-209 определяли стандартным методом двукратных серийных разведений в мясоептонном бульоне при бактериальной нагрузке от 250 тысяч до 5 млн микробных единиц в 1 мл раствора [26]. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) соединений - максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития бактериальных тест-культур [27]. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием нитрофураля (фурацилина) и препаратов группы 4-оксохиолин-3-карбоновой кислоты — оксолиниевой и налидиксовой кислот [27 – 29].

Противовоспалительное действие изучали на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1 % водного раствора каррагинина в заднюю лапу белых крыс массой 160 – 200 г [30, 31]. О противовоспалительном эффекте судили по степени торможения экссудации (в процентах по отношению к контролю) при внутрибрюшинном введении веществ в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи. Эффект сравнивали с

мефенамовой кислотой, в дозе 50 мг/кг [32], и с ортофеном в дозе 10 мг/кг [33].

Анальгетическую активность исследовали по методу термического раздражения (“горячей пластинки”) [34, 35] на беспородных белых мышах массой 18 – 22 г при внутрибрюшинном введении веществ в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи. Определяли время оборонительного рефлекса (в с), появляющегося у животных в ответ на раздражение. Эффект сравнивали с анальгином в дозе 50 мг/кг [36] и с ортофеном в дозе 10 мг/кг.

Противосудорожную активность изучали по тесту максимального электрошока [37] на белых мышах массой 18 – 24 г при внутрибрюшинном введении веществ в дозах до 300 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи.

LD_{50} определяли при внутрибрюшинном введении соединений в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи беспородным белым мышам массой 14 – 22 г [38, 39].

Установлено, что среди изученных соединений вещества I(з, и, р, с, т, у) обладают слабой противомикробной активностью (табл. 2).

Таблица 3
Противовоспалительная и анальгетическая активность N-(1,3-тиазол-2-ил)амидов 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (I) и (III)

Соединение/ препарат	Противовоспалительное действие (торможение экссудации, % к контролю)	Анальгетическое действие (время оборонительного рефлекса, с)
Iа	13,2	24,00 ± 2,16 ($p < 0,05$)
Iб	11,0	24,30 ± 2,03 ($p < 0,1$)
Iв	24,0	20,30 ± 2,43 ($p < 0,1$)
Iг	18,0	19,00 ± 3,17 ($p < 0,05$)
Iд	21,0	17,00 ± 1,62 ($p < 0,1$)
Iе	22,0	24,00 ± 2,36 ($p < 0,05$)
Iж	23,6	20,00 ± 2,60 ($p < 0,1$)
Iз	21,4	24,00 ± 2,55 ($p < 0,1$)
Iи	16,4	20,00 ± 3,10 ($p < 0,1$)
Iм	63,9 ($p \leq 0,5$)	
Iн	18,2	20,00 ± 2,26 ($p < 0,1$)
Iо	34,5 ($p \leq 0,5$)	
Iп	20,1	
Iф		20,00 ± 2,16 ($p < 0,1$)
Iх		21,00 ± 2,62 ($p < 0,1$)
Iц		20,00 ± 2,31 ($p < 0,05$)
Iч		19,00 ± 3,33 ($p < 0,1$)
Iш		17,00 ± 1,10 ($p < 0,1$)
Iщ		23,00 ± 2,12 ($p < 0,05$)
Iэ [16]	12,9	18,50 ± 2,85 ($p < 0,1$)
III [22]	34,4 ($p \leq 0,5$)	27,00 ± 1,22 ($p \leq 0,05$)
Контроль (2 % крахмальная слизь)	–	11,20 ± 0,91
Мефенамовая кислота	59,2	–
Ортофен	53,0	26,20 ± 0,96 ($p \leq 0,05$)
Анальгин	–	16,40 ± 3,00 ($p \leq 0,05$)

Противовоспалительным действием обладают амиды Im, Io и III (табл. 3).

Большинство амидов I оказывает анальгетическое действие (табл. 3).

Испытанные соединения I в дозах до 300 мг/кг не обладают противосудорожной активностью. Следует отметить, что для гетериламидов ароилпировиноградных кислот в целом характерно отсутствие противосудорожного действия [17].

Установлено, что ЛД₅₀ изученных соединений I и III превышает 1000 мг/кг, что свидетельствует об их малой токсичности [39]. Отметим, что ранее полученные тиазолиламиды ароилпировиноградных кислот также мало токсичны [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. А. О. Беляев, Е. Н. Козьминых, Р. Р. Махмудов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(7), 19 – 21 (2004).
2. Е. Н. Козьминых, А. О. Беляев, Е. С. Березина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(12), 9 – 11 (2002).
3. Е. С. Березина, В. О. Козьминых, Н. М. Игидов и др., *Ж. орган. химии*, **37**(4), 574 – 581 (2001).
4. Т. Н. Янборисов, С. Н. Шуров, Ю. С. Андрейчиков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(12), 1470 – 1473 (1989).
5. Т. Н. Янборисов, С. Н. Шуров, Ю. С. Андрейчиков, А. С. СССР 1715805 (1992), *Открытия*, № 8, 86 (1992); *РЖ Химия*, № 5, 5 О 27 П (1993).
6. Т. Н. Янборисов, Н. Н. Касимова, А. В. Милютин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(8), 29 – 31 (1995).
7. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, Ф. Я. Назметдинов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(5), 47 – 49 (1996).
8. Е. Н. Козьминых, Н. М. Игидов, Е. С. Березина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(7), 31 – 35 (1996).
9. Н. М. Игидов, Е. Н. Козьминых, А. В. Милютин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(11), 21 – 25 (1996).
10. А. В. Милютин, Е. Н. Козьминых, И. В. Крылова и др., *Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях. Научные труды НИИ Фармации*, том XXXVI, ч. II, Изд-во НИИФ, Москва (1997), сс. 13 – 17.
11. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, И. В. Крылова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(1), 32 – 35 (1997).
12. Н. Е. Гаврилова, Е. А. Глебова, В. В. Залесов и др., *Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов. Материалы Всероссийской науч. конф., посвященной 95-летию Уфимского НИИВС им. И. И. Мечникова*, ч. 2, Изд-во ГУП “Иммунопрепарат”, Уфа (2000), сс. 48 – 51.
13. В. О. Козьминых, Н. М. Игидов, Е. С. Березина и др., *Изв. Акад. Наук, Сер. хим.*, № 9, 1564 – 1568 (2000).
14. Р. Р. Махмудов, А. В. Милютин, О. В. Зверева и др., *Перспективы развития естественных наук в высшей школе. Труды Международной науч. конф. Том I. Органическая химия. Биологически активные вещества. Новые материалы*, Изд-во Пермского гос. ун-та, Пермь (2001), сс. 194 – 195.
15. А. В. Милютин, Н. М. Игидов, Н. Н. Касимова и др., *Актуальные проблемы фармацевтической химии. Научные труды НИИ Фармации*, том XXXV, Изд-во НИИФ, Москва (1996), сс. 11 – 16.
16. А. В. Милютин, Н. М. Игидов, Н. Н. Касимова и др., *Укр. хим. журн.*, **62**(9 – 10), 11 – 16 (1996).
17. Ю. С. Андрейчиков, А. В. Милютин, И. В. Крылова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **24**(7), 33 – 35 (1990).
18. А. В. Милютин, Ф. Я. Назметдинов, В. Э. Колла и др., Патент РФ 2021262 (1994), *Открытия*, № 19, 97 (1994); *РЖ Химия*, № 6, 6 О 44 П (1995).
19. А. В. Милютин, Р. Р. Махмудов, Ю. С. Андрейчиков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(6), 20 – 22 (1996).
20. Н. В. Колотова, В. О. Козьминых, Э. В. Долбилкина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(9), 32 – 35 (1998).
21. Р. Р. Махмудов, *Перспективы развития естественных наук в высшей школе. Труды Международной науч. конф. Том I. Органическая химия. Биологически активные вещества. Новые материалы*, Изд-во Пермского гос. ун-та, Пермь (2001), сс. 158 – 162.
22. С. С. Ширинкина, Н. М. Игидов, Е. С. Березина и др., *Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы. Материалы межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвященной 85-летию высшего образования на Урале*, Изд-во Пермского обл. комитета госстатистики, Пермь (2001), сс. 70 – 71.
23. С. С. Зыкова, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Пермская гос. фарм. академия, Пермь (2002).
24. Ю. С. Андрейчиков, Ю. А. Налимова, С. П. Тендрякова, Я. М. Виленчик, *Ж. орган. химии*, **14**(1), 160 – 163 (1978).
25. V. O. Kozminykh, N. M. Igidov, E. N. Kozminykh, and Z. G. Aliev, *Pharmazie*, **48**(2), 99 – 106 (1993).
26. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Изд-во медицинской литературы, Москва (1971), сс. 100 – 117.
27. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*, Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов (ред.), Изд-во ЗАО “Боргес”, Москва (2002), сс. 17, 73 – 78.
28. Р. Г. Глушков, И. Б. Левшин, Н. Б. Марченко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **18**(9), 1048 – 1064 (1984).
29. Г. А. Мокрушина, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(9), 5 – 19 (1995).
30. П. С. Салямон, *Лекарственная регуляция воспалительного процесса*, Изд-во “Медицина”, Ленинград (1958), сс. 47 – 51.
31. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ*, Фармакологический Комитет МЗ СССР, протокол № 22 от 11 ноября 1982 г., Москва (1982), сс. 1 – 17.
32. Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, *Фармакол. и токсикол.*, **34**(3), 306 – 311 (1971).
33. В. П. Неугодова, Г. В. Цариченко, С. Е. Рындина и др., *Фармакол. и токсикол.*, **49**(1), 123 (1986).
34. Z. O. Randall and J. J. Selitto, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **11**(4), 409 – 419 (1957).
35. Н. Б. Эдди, Д. Леймбах, *Фармакол. и токсикол.*, **23**(4), 311 – 315 (1960).
36. Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либерман, *Лекарственная терапия воспалительного процесса. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов*, Изд-во “Медицина”, Москва (1988).
37. К. С. Раевский, *Фармакол. и токсикол.*, **24**(4), 495 – 497 (1961).
38. В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровский, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **41**(4), 497 – 502 (1978).
39. И. В. Березовская, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(3), 32 – 34 (2003).

Поступила 22.7.2003