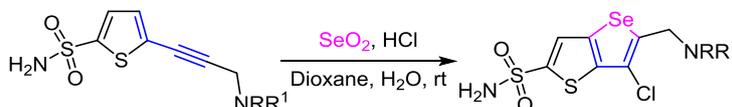


Синтез и цитотоксичность сульфонамидов аминометилселенофено[3,2-*b*]тиофена

Павел Арсенян^{1*}, Кира Рубина¹, Илона Домрачева¹

¹ Латвийский институт органического синтеза,
ул. Аїзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия; e-mail: pavel@osi.lv

Поступило 30.06.2016
Принято 25.07.2016



Реакцией 5-[(аминометил)этинил]тиофен-2-сульфонамидов с полученным *in situ* хлоридом селена(IV) синтезированы 5-аминометилзамещенные 6-хлорселенофено[3,2-*b*]тиофен-2-сульфонамиды. Исследована их цитотоксичность на клеточных линиях HT-1080 (фибросаркома человека), MH-22A (мышинная гепатома), CCL-8 (мышинная саркома), MES-SA (саркома матки человека), MCF-7 (эстрогенположительная аденокарцинома груди человека), а также на нормальной линии клеток NIH 3T3 (мышинные фибробласты).

Ключевые слова: селен, селенофен, сульфонамид, тиофен, внутримолекулярная циклизация, цитотоксичность, электрофильное присоединение.

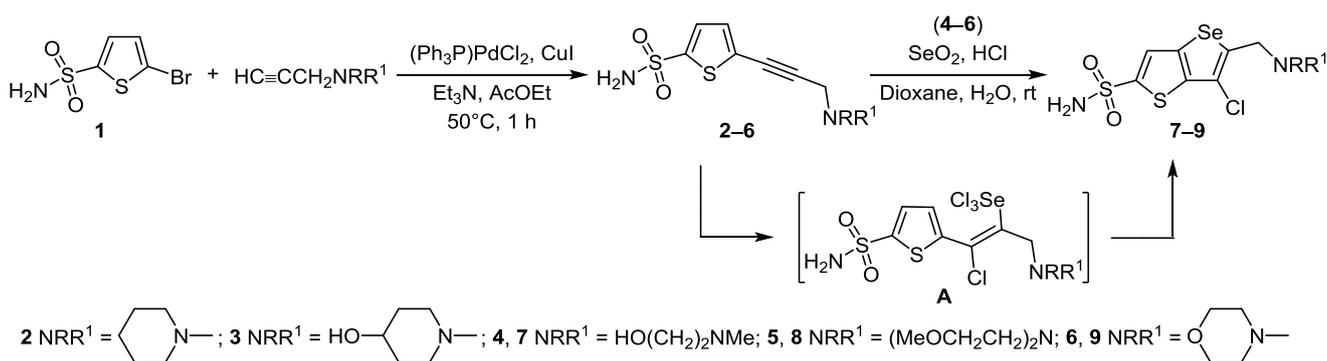
Общеизвестно, что селен, его органические и неорганические производные обладают широким спектром биологической активности. Установлено, что применение селена в диетических дозах способствует укреплению иммунной системы и снижает риск возникновения онкологических заболеваний.^{1,2} Органические производные селена проявляют противоопухолевую,^{3–8} антивирусную,⁹ антимикробную^{10,11} активность. Показано, что селенсодержащие соединения обладают выраженной способностью влиять на активность редокс-ферментов, таких как пероксидаза и редуктаза глутатиона, модулируя активность тиоредоксиновой системы.^{12–14} Следует отметить, что галогениды селена широко используются в органическом синтезе в реакциях присоединения к двойным и тройным связям.^{15–18}

Повышенный интерес к химии селенсодержащих гетероциклических систем во многом обусловлен как их разнообразной биологической активностью,^{19–21} так и возможностью использования в качестве синтонов в синтезе π -систем.^{22–24} В частности, селенофено[3,2-*b*]тиофены заслуживают внимания тем, что их структурные аналоги, 5-замещенные тиено[3,2-*b*]тиофен-2-сульфонамиды, показали себя как средства для лечения глаукомы; наилучшие результаты проявили бис-(2-метоксиэтил)аминометилзамещенные производные.^{25,26} Однако методы синтеза и биологические свойства структурно родственных им селенофенотиофенов остаются неизученными.

Данная работа посвящена синтезу и исследованию цитотоксичности новых гетероциклических соединений – производных 6-хлорселенофено[3,2-*b*]тиофен-2-сульфонамидов, для получения которых нами разработана двухстадийная схема синтеза. В первой стадии катализируемой дихлоридом бис(трифенилфосфино)палладия и иодидом меди(I) реакцией 5-бром-2-тиофенсульфонамида (1) с терминальными алкинами получены замещенные 5-[(аминометил)этинил]тиофен-2-сульфонамиды 2–6 с выходами 69–99% (схема 1).²⁷ Сульфонамидная группа не нуждается в дополнительной защите, если реакцию проводить в смеси сухого этилацетата и триэтиламина. Отказ от использования более токсичных растворителей, таких как диметилформамид, диметилацетамид, вторичные амины, дает возможность считать данный метод более приемлемым с экологической точки зрения и энерго-сберегающим. Подобранные условия реакции позволили снизить время образования этинилтиофенов 2–6 до 1 ч.

Во второй стадии растворы этинилтиофенов 2–6 в диоксане прикапывали к раствору тетрахлорида селена, приготовленного *in situ* из диоксида селена и концентрированной соляной кислоты. В результате присоединения SeCl_4 к кратным связям соединений 2–6 предположительно образуются интермедиаты А, которые подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием селенофенов 7–9. Следует отметить, что

Схема 1



полученный *in situ* хлорид селена(IV) обладает меньшей реакционной способностью по сравнению с SeBr₄.^{27,28} Однако в данном случае это можно считать преимуществом, поскольку снижено количество побочных реакций. В результате выделение хлорзамещенных селенофенотиофенов 7–9 не представляло большого труда, но их выходы (31–69%) были несколько ниже по сравнению с бромзамещенным аналогом соединения 8 (84%).²⁷ Выход соединения 7 был ниже, чем соединений 8 и 9, что связано с возможностью реагирования тетрахлорида селена с гидроксиэтильной группой.

Для биологических исследований синтезированные соединения 2–6 обрабатывали раствором HCl в эфире, получая соответствующие соли 2·HCl–6·HCl, хорошо растворимые в физиологических растворах.

Исследованы цитотоксические свойства *in vitro* соединений 2–6, 8, 9 в отношении следующих линий опухолевых клеток: HT-1080 (фибросаркома человека), MH-22A (мышинная гепатома), CCL-8 (мышинная саркома), MES-SA (саркома матки человека), MCF-7 (эстрогенположительная аденокарцинома груди человека), а также на нормальной линии клеток NIH 3T3 (мышинные фибробласты). Концентрации соединений, обеспечивающие 50% гибель клеток *in vitro* (IC₅₀) (табл. 1), были определены с помощью стандартной методики по интенсивности окрашивания клеточных мембран кристаллическим фиолетовым и митохондриальных ферментов бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия.²⁹

Согласно полученным данным, 5-[(аминометил)этинил]тиофен-2-сульфонамиды 2–6 не обладают выраженным цитотоксическим действием на опухолевые клетки. Следует отметить, что исследованные производные обладают низкой острой токсичностью *in vitro* (LD₅₀ 1684–2195 мг/кг). В то же время введение селенофенового цикла заметно повышает цитотоксический эффект. Так, клетки мышинной гепатомы MH-22A и саркомы матки человека MES-SA чувствительны к бис(2-метоксиэтил)аминометильному и морфолиновому производным 6-хлорселенофено[3,2-*b*]тиофен-2-сульфонамида 8 и 9 (IC₅₀ 68–79 μM). Более того, производное 8 показало способность тормозить рост клеток фибросаркомы человека HT-1080 (IC₅₀ 65 μM) и мышинной саркомы CCL-8 (IC₅₀ 92 μM). Исследованные селенофенотиофенсульфонамиды не являются токсичными по отношению к нормальным клеткам (LD₅₀ 1159–1559 мг/кг).

Таким образом, нами разработан удобный метод синтеза новых селенофеносодержащих полициклических гетероциклов – сульфонамидов 3-хлорселенофено[3,2-*c*]тиофенов. Метод получения селенофенотиофенов прост в использовании, не требует особых условий реакции и может быть распространен на более широкий круг соединений. Исследована цитотоксическая активность синтезированных сульфонамидов 3-хлорселенофено[3,2-*c*]тиофенов *in vitro*. Полученные результаты позволяют считать данный тип соединений не токсичным *in vitro* для нормальных клеток, потому перспективным в дальнейших исследованиях.

Таблица 1. Цитотоксическая активность сульфонамидов *in vitro*

Соединение	Линия клеток						
	HT-1080 IC ₅₀ , μM	MH-22A IC ₅₀ , μM	MES-SA IC ₅₀ , μM	MCF-7 IC ₅₀ , μM	CCL-8 IC ₅₀ , μM	NIH 3T3 IC ₅₀ , μM	NIH 3T3 LD ₅₀ , мг/кг
2·HCl	311	>400	>400	>400	310	302	1989
3·HCl	279	>400	>400	>400	>400	>400	1684
4·HCl	>400	>400	>400	>400	>400	>400	2195
5·HCl	279	>400	>400	>400	>400	>400	1927
6·HCl	>400	>400	>400	>400	>400	>400	2177
8	65	68	73	208	92	182	1159
9	240	77.5	79	>400	236	>400	1559

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт – сигналы остаточных протонов (для ДМСО- d_6 δ 2.50, для CDCl_3 δ 7.26 м. д.) или ядер ^{13}C (для ДМСО- d_6 δ 39.4, для CDCl_3 δ 77.2 м. д.) дейтерированного растворителя. Масс-спектры записаны на приборе Micromass Waters 3100 Mass Detector, Acquity UPLC, колонна ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7 мкм, 2.1×50 мм, 0.4 мл/мин), MeCN (с 5 до 100%, 8 мин) – HCOOH (0.5% в H_2O). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Kieselgel с проявлением в УФ свете. Пропаргиламины получены реакцией пропаргила бромистого с вторичными аминами. Линии опухолевых клеток получены из коллекции ATCC (American Type Culture Collection).

Синтез 5-[(аминометил)этинил]тиофен-2-сульфонамидов 2–6 и их солянокислых солей (общая методика). В атмосфере аргона 26.2 мг (0.1 ммоль) дихлорида бис(трифенилфосфино)палладия и 9.5 мг (0.05 ммоль) CuI перемешивают в 1 мл триэтиламина в течение 5 мин. Далее добавляют раствор 242 мг (1 ммоль) 5-бром-2-тиофенсульфонамида (**1**) в 5 мл этилацетата и соответствующий трегичный пропаргил-амин (2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 °С в инертной атмосфере. К охлажденной реакционной смеси добавляют этилацетат и несколько капель водного аммиака, перемешивают в течение 5–10 мин и фильтруют через тонкий слой SiO_2 . Затем упаривают досуха и выделяют продукт методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент CH_2Cl_2 – EtOAc – MeOH). Для получения солянокислых солей выделенный продукт растворяют в смеси AcOEt – Et_2O , 1:1, прикапывают раствор HCl в эфире до pH 1. Оставляют перемешиваться до конца реакции (контроль ТСХ), упаривают досуха и добавляют сухой эфир. Осадок отфильтровывают и сушат.

5-[3-(Пиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамид (2). Выход 98%, бежевый порошок, т. пл. 118–120 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.31–1.34 (2H, м, CH_2); 1.52–1.59 (4H, м, 2CH_2); 2.49–2.58 (4H, м, CH_2NCH_2); 3.60 (2H, с, CH_2N); 7.30 (1H, д, $J = 3.7$, H-4), 7.46 (1H, д, $J = 3.7$, H-3); 7.80 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 23.4; 25.4; 47.5; 52.6; 76.4; 93.0; 126.3; 129.9; 135.9; 145.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Гидрохлорид **5-[3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамида (2·HCl)**. Выход 99%, белый порошок, т. пл. 175–178 °С. Найдено, %: С 44.81; Н 5.50; N 8.26. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 44.92; Н 5.34; N 8.73.

5-[3-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамид (3). Выход 75%, бежевый порошок, т. пл. 138–140 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.18–1.40 (2H, м, CH_2); 1.51–1.71 (2H, м, CH_2); 2.28–2.48 (2H, м) и 2.75–2.88 (2H, м, CH_2NCH_2); 3.50 (1H, уш. с, CHOH); 3.68 (2H, с, CH_2N); 4.64 (1H,

уш. с, OH); 7.31 (1H, д, $J = 3.9$, H-4); 7.46 (1H, д, $J = 3.9$, H-3); 7.80 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 33.6; 45.6; 47.9; 49.5; 65.4; 109.9; 125.9; 129.9; 132.4; 145.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Гидрат гидрохлорида **5-[3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамида (3·HCl·H₂O)**. Выход 99%, белый порошок, т. пл. 80–82 °С. Найдено, %: С 40.70; Н 5.09; N 7.42. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 40.61; Н 5.40; N 7.89.

5-[3-[2-Гидроксиэтил(метил)амино]проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамид (4). Выход 69%, бежевый порошок, т. пл. 128–130 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (3H, с, NCH_3), 2.47–2.48 (2H, м, CH_2OH); 3.47–3.51 (2H, м, NCH_2CH_2); 3.61 (2H, с, CH_2N); 4.44–4.47 (1H, м, OH); 7.28 (1H, д, $J = 3.8$, H-4); 7.45 (1H, д, $J = 3.8$, H-3); 7.79 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 41.9; 46.3; 57.7; 58.9; 76.6; 92.8; 126.3; 129.9; 132.0; 145.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Гидрохлорид **5-[3-[2-гидроксиэтил(метил)амино]проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамида (4·HCl)**. Выход 99%, белый порошок, т. пл. 188–190 °С.

5-[3-[Бис(2-метоксиэтил)амино]проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамид (5). Выход 99%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (4H, т, $J = 5.7$, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.24 (6H, с, 2OCH_3); 3.42 (4H, т, $J = 5.7$, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.71 (2H, с, CH_2N); 7.27 (1H, д, $J = 3.8$, H-4); 7.45 (1H, д, $J = 3.8$, H-3); 7.79 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 43.7; 52.8; 57.9; 70.5; 76.4; 93.1; 126.4; 129.9; 132.0; 145.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Гидрохлорид **5-[3-[бис(2-метоксиэтил)амино]проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамида (5·HCl)**. Выход 99%, белый порошок, т. пл. 140–145 °С. Найдено, %: С 42.23; Н 5.83; N 7.28. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 42.33; Н 5.74; N 7.59.

5-[3-(Морфолин-4-ил)проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамид (6). Выход 60%, бежевый порошок, т. пл. 120–122 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.62 (4H, т, $J = 4.7$, CH_2OCH_2); 3.54 (2H, с, CH_2N); 3.76 (4H, т, $J = 4.7$, CH_2NCH_2); 4.98 (2H, уш. с, NH_2); 7.09 (1H, д, $J = 3.8$, H-4); 7.49 (1H, д, $J = 3.8$, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 47.0; 51.6; 65.9; 76.8; 92.3; 126.1; 129.9; 132.2; 145.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Гидрохлорид **5-[3-(морфолин-4-ил)проп-1-ин-1-ил]тиофен-2-сульфонамида (6·HCl)**. Выход 99%, белый порошок, т. пл. 175–178 °С. Найдено, %: С 40.62; Н 4.71; N 8.26. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 40.92; Н 4.68; N 8.68.

Синтез селенофеноптиофенов 7–9 (общая методика). К раствору SeCl_4 , приготовленному *in situ* из 46 мг SeO_2 (0.42 ммоль) в 10 каплях концентрированной HCl , прикапывают раствор 0.7 ммоль 5-[(аминометил)этинил]тиофен-2-сульфонамида **4–6** в 10 мл диоксана. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ. По окончании циклизации к реакционной смеси добавляют этилацетат и твердый Na_2CO_3 . Смесь фильтруют через тонкий слой силикагеля. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха.

5-[2-Гидроксиэтил(метил)амино]метил]-6-хлорселенофено[3,2-*b*]тиофен-2-сульфонамид (7). Выход

31%, желтый порошок, т. пл. 84–86 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.46 (3H, с, CH₃); 2.58–2.68 (2H, м, CH₂OH); 3.52–3.61 (2H, м, NCH₂CH₂); 3.85–3.40 (2H, м, CH₂N); 4.51–4.60 (1H, м, OH); 7.84 (2H, с, NH₂); 7.97 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 52.7; 56.3; 58.9; 67.3; 102.4; 127.5; 133.8; 140.3; 144.5; 146.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 385 [M+H]⁺ (20), 387 [M+H]⁺ (40), 389 [M+H]⁺ (100), 391 [M+H]⁺ (30).

5-[[Бис(2-метоксиэтил)амино]метил]-6-хлорселенофено[3,2-*b*]тиофен-2-сульфонамид (8). Выход 69%, желтый порошок, т. пл. 86–88 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.86 (4H, т, *J* = 5.7, 2NCH₂CH₂O); 3.33 (6H, с, 2OCH₃); 3.52 (4H, т, *J* = 5.7, 2NCH₂CH₂O); 4.02 (2H, с, CH₂N); 5.21 (2H, уш. с, NH₂); 7.81 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 54.3; 54.5; 58.7; 74.1; 113.5; 127.6; 133.3; 142.3; 143.4; 150.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 443 [M+H]⁺ (20), 445 [M+H]⁺ (50), 447 [M+H]⁺ (100), 449 [M+H]⁺ (30).

5-(Морфолин-4-илметил)-6-хлорселенофено[3,2-*b*]тиофен-2-сульфонамид (9). Выход 59%, желтый порошок, т. пл. 170–172 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.76–3.30 (2H, м, CH₂N); 3.59–3.84 (4H, м, CH₂OCH₂); 4.06–4.71 (4H, м, CH₂NCH₂); 7.91 (2H, с, NH₂); 8.02 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 54.2; 58.1; 70.8; 111.5; 127.5; 133.8; 140.6; 144.1; 151.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 397 [M+H]⁺ (20), 399 [M+H]⁺ (50), 401 [M+H]⁺ (100), 403 [M+H]⁺ (30).

Работа выполнена при содействии Латвийского совета по науке (грант 2012/447).

Список литературы

- Drake, N. *Selenium: Are You Getting Enough to Reduce Your Risk of Cancer?* iUniverse.com: Lincoln, 2001.
- Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*, 3rd ed.; Hartfield, D. L.; Berry, M. J.; Gladyshev, V. N., Eds.; Springer: New York, 2012.
- Arsenyan, P.; Rubina, K.; Shestakova, I.; Domracheva, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 635.
- Shahabuddin, M. S.; Nambiar, M.; Choudhary, B.; Advirao, G. M.; Raghavan, S. C. *Invest. New Drugs* **2010**, *28*, 35.
- Arsenyan, P.; Shestakova, I.; Rubina, K.; Domracheva, I.; Nesterova, A.; Vosele, K.; Pudova, O.; Lukevics, E. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *465*, 229.
- Arsenyan, P.; Paegle, E.; Belyakov, S.; Shestakova, I.; Jaschenko, E.; Domracheva, I.; Popelis, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3434.
- Vasiljeva, J.; Domracheva, I.; Arsenyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 196.
- Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Shestakova, I.; Domracheva, I.; Jaschenko, E.; Romanchikova, N.; Leonchiks, A.; Rudevica, Z.; Belyakov, S. *C. R. Chim.* **2015**, *18*, 399.
- Mortikov, V. Y.; Litvinov, V. P.; Shestopalov, A. M.; Sharanin, Yu. A.; Apenova, E. E.; Galegov, G. A.; Abdullaev, I. I.; Asadullaev, T. B.; Abdullaev, F. I. *Pharm. Chem. J.* **1991**, *25*, 312. [*Хим.-фарм. журн.* **1991**, (5), 41.]
- El-Bahaie, S.; Assy, M. G.; Hassanien, M. M. *Pharmazie* **1990**, *45*, 791.
- Hwu, J. R.; Lai, L.-L.; Hakimelahi, G. H.; Davari, H. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1037.
- Méplan, C.; Hesketh, J. *Cancer Treat. Res.* **2014**, *159*, 145.
- Socha, K.; Kochanowicz, J.; Karpińska, E.; Soroczyńska, J.; Jakoniuk, M.; Mariak, Z.; Borawska, M. H. *Nutr. J.* **2014**, *18*, 13.
- Batist, G.; Katki, A. G.; Klecker, R. W., Jr.; Myers, C. E. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5482.
- Potapov, V. A.; Musalov, M. V.; Musalova, M. V.; Amosova, S. V. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 136.
- Potapov, V. A.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1373. [*Журн. орган. химии* **2003**, *39*, 1449.]
- Potapov, V. A.; Musalov, M. V.; Abramova, E. V.; Musalova, M. V.; Rusakov, Yu. Yu.; Amosova, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49*, 1821. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1965.]
- Amosova, S. V.; Martynov, A. V. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 23.
- Ninomiya, M.; Garud, D. R.; Koketsu, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2968.
- Ling, C.; Zheng, Z.; Jiang, X. C.; Zhong, W.; Li, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5123.
- Soriano-Garcia, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1657.
- Guo, X.; Baumgarten, M.; Müllen, K. *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 1832.
- Arsenyan, P.; Oberte, K.; Pudova, O.; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 1437. [*Химия гетероцикл. соединений* **2002**, 1627.]
- Lukevics, E.; Arsenyan, P.; Belyakov, S.; Pudova, O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 763. [*Химия гетероцикл. соединений* **2002**, 867.]
- Chen, H.-H.; May, J. A.; Lynch, V. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 249.
- Prugh, J. D.; Hartman, G. D.; Mallorga, P. J.; McKeever, B. M.; Michelson, S. R.; Murcko, M. A.; Schwam, H.; Smith, R. L.; Sondey, J. M.; Springer, J. P.; Sugure, M. F. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1805.
- Arsenyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2527.
- Arsenyan, P.; Vasiljeva, J.; Belyakov, S.; Liepinsh, E.; Petrova, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5842.
- Report of the International Workshop on in vitro Methods for Assembling Acute Systemic Toxicity*; NIH Publication No.: 01-4499, 12 (2001).