

УДК 547.814.5+547.556.8+547.466

СИНТЕЗ АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ ГІДРАЗОНІВ СПІРО[(4-АРИЛ-7,8-ДИГІДРО-6Н-ПИРАНО[3,2-g]ХРОМАН-2-ОН)-8,1'-ЦИКЛОГЕКСАНУ]

В.С.Москвіна, Я.Л.Гаразд*, М.М.Гаразд*, В.П.Хиля

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: v.moskvina@gmail.com

* Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Ключові слова: неофлавоїди; 4-арилкумарини; гідразони; амінокислотні похідні

Розроблені та оптимізовані методи синтезу амінокислотних похідних спіропіранокумаринів із використанням широко застосовуваних методів пептидної хімії — карбодіімідного методу, методу симетричних ангідридів, методу активованих естерів; отримані нові потенційні біорегулятори різної дії.

THE SYNTHESIS OF AMINOACID DERIVATIVES OF SPYRO[(4-ARYL-7,8-DIHYDRO-6H-PYRANO[3,2-g]CHROMAN-2-ONE)-8,1'-CYCLOHEXANE] HYDRAZONES

V.S.Moskvina, Ya.L.Garazd, M.M.Garazd, V.P.Khilya

Methods for synthesis of amino acid derivatives of spiropyranocoumarins have been developed and optimized using approaches widely used in peptide chemistry — carbodiimide method, symmetric anhydrides method, activated esters methods; new potential diversified bioregulators were obtained.

СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ГИДРАЗОНОВ СПИРО[(4-АРИЛ-7,8-ДИГИДРО-6Н-ПИРАНО[3,2-g]ХРОМАН-2-ОН)-8,1'-ЦИКЛОГЕКСАНА]

В.С.Москвина, Я.Л.Гаразд, М.М.Гаразд, В.П.Хиля

Разработаны и оптимизированы методы получения аминокислотных производных спиро-пиранокумаринов с использованием широко распространённых методов пептидной химии — карбодимидного метода, метода симметричных ангидридов, метода активированных эфиров; получены новые потенциальные биорегуляторы разного действия.

Постійна увага до похідних природних неофлавоїдів — 4-арилкумаринів та їх синтетичних аналогів обумовлена як широким спектром їх біологічної дії, так і можливістю їх різноманітної структурної модифікації. Так, неофлавоїди, ізольовані з природної сировини, проявляють бактеріцидну [1] та інсектицидну [2], цукрознижувальну [3], протипухлинну [4], антималярійну [5], цитотоксичну [6] активність, володіють властивостями інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ-1 [7]; синтетичні похідні 4-арилкумаринів володіють антиоксидантною [8], антиатеросклеротичною [9], цитотоксичною [10], антибактеріальною [11, 12] дією.

Крім того, інтерес до похідних спіробензопіранокумаринів обумовлений потужною здатністю цих сполук до поглинання гідроксильних та пероксидних радикалів в організмі, завдяки чому вони можуть бути застосовані як захисні агенти при отруєнні активними оксигеновмісними сполуками [13].

З іншого боку, амінокислоти як природні, так і їх синтетичні аналоги відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності; різноманітні сполуки, які містять амінокислотні залишки, є потенційними біорегуляторами різної дії.

Мета даної роботи полягає в “об’єднанні” двох біоактивних класів природних сполук — кумаринів та амінокислот шляхом взаємодії N-захисених амінокислот з гідразонами спіро[(4-арил-7,8-дигідро-6Н-пірано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексану] (1, 2), які є зручними вихідними реагентами для проведення амінокислотної модифікації по екзоциклічному фрагменту кумаринового циклу.

Для проведення амінокислотної модифікації були використані такі амінокислоти як β-аланін, який є компонентом вітаміну В₅; γ-аміномасляна кислота — нейромедіатор центральної нервової системи; ω-амінокапронова кислота — фібринолітик; фенілглутамін входить до складу багатьох антибіотиків.

Для синтезу амінокислотних похідних було застосовано три різних методи, які широко використовуються в пептидній хімії — карбодіімідний, метод симетричних ангідридів, метод активованих естерів [14].

В основі карбодіімідного методу лежить активація карбоксильної групи за допомогою діізопропілкарбодііміду — DIC (схема 1). У результаті цієї реакції з Вос-захисеними амінокислотами отримані похідні ГАМК (3, 4), ω-амінокапронової кис-

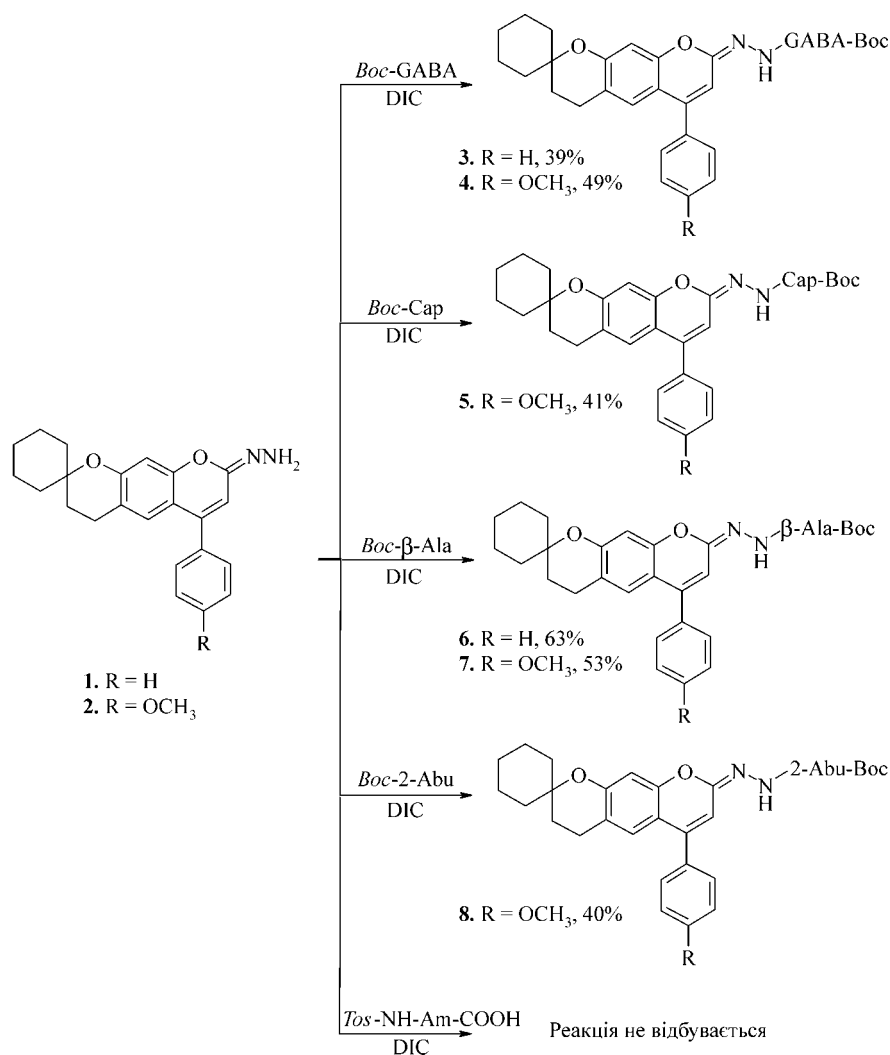


Схема 1

лоти (**5**), β -аланіну (**6**, **7**) і 2-аміномасляної кислоти (**8**) з помірними виходами. При використанні *Tos*-захисених амінокислот активація карбоксильної групи карбодіімідним методом не відбувалася.

В основі наступного методу модифікації лежить ацилювання амінокомпоненти симетричними ангідридами *N*-захисених амінокислот. Симетричні ангідриди *N*-захисених амінокислот отримували конденсацією дициклогексилкарбодіімиду

(*DCC*) з подвійним надлишком відповідних *N*-захисених амінокислот в абсолютному діоксані. В результаті цієї реакції з *Boc-L*-фенілгліцином та *Tos-β*-аланіном отримані відповідні амінокислотні гідрозиди **9**, **10** з високими виходами (схема 2).

Амінокислотні похідні гідрозонів спіродигідропіранокумаринів були отримані з використанням методу активованих естерів. Як активовані естери служили *N*-гідрокисукцинімідні естери,

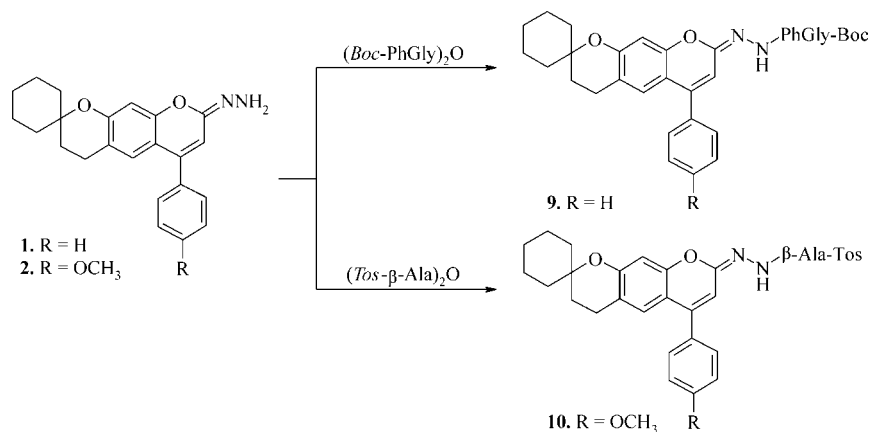


Схема 2

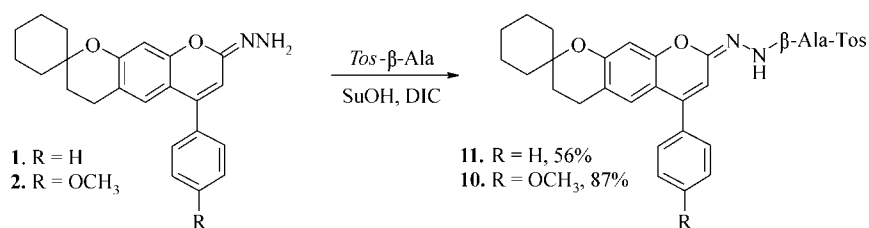


Схема 3

яким притаманна висока реакційна здатність та відсутність рацемізації в даній реакції. Як конденсуючий агент використовували дізопропілкарбодіїмід (DIC). У результаті цієї реакції з *Tos*- β -аланіном були отримані відповідні амінокислотні похідні **11**, **10** з досить добрими виходами (схема 3).

Деблокування *Voc*-амінокислотних похідних проводили ацидолозом — дією розчину сухого хлорводню в абсолютному діоксані. В результаті ацидололізу гідразиду *Voc*- β -аланіну (**7**) отримали відповідний водорозчинний хлоргідрат **12** з високим виходом, але при ацидолозі *Voc*-ГАМК гідразиду (**4**) відбувся розрив амідного зв'язку з утворенням вихідного гідразону, що було підтверджено даними спектроскопії ЯМР ¹H. Для деблокування *Voc*-групи також застосували інший підхід, а саме ацидолоз *n*-толуолсульфо кислотою в ефірі, але при відповідній обробці гідразиду *Voc*- β -аланіну (**6**) деблокування не відбулось (схема 4).

Будова амінокислотних гідразидів доведена даними спектрів ЯМР ¹H. Так, у спектрах захищених амінокислотних гідразидів спостерігаються сигнали амідних груп при 5.1-5.3 м.ч. та 8.7-9.5 м.ч., сигнали *Voc*-групи проявляються у вигляді синглету при 1.4-1.5 м.ч. Утворення хлоргідратів підтверджується відсутністю сигналів протонів *Voc*-групи та амідної групи, а також наявністю сиг-

налів протонів аміногрупи при 5 м.ч. За даними спектроскопії ЯМР на ядрах ¹H сполуки **3-12** існують у вигляді суміші *Z*- та *E*-ізомерів, тобто спостерігаються подвоєні сигнали амінокислотного та спіродигідропіранового фрагментів.

Експериментальна частина

Контроль за перебігом реакцій та чистотою отриманих сполук проводили методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 та Merck 60 F254. В якості елюента використовували суміші хлороформ-метанол (9:1; 95:5). Точки плавлення визначали на блоці Кофлера. Спектри ЯМР ¹H виміряні на спектрометрах Varian VXR-300 та Varian Mercury-400 з робочою частотою 300 та 400 МГц відповідно відносно внутрішнього стандарту ТМС. Хімічні зміщення наведено в шкалі δ , м.ч., величини КССВ (J) виміряні в герцах.

Синтез гідразонів спіро[(4-феніл-7,8-дигідро-6H-пірано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексану] (**1**) та спіро[(4-(4-метоксифеніл)-7,8-дигідро-6H-пірано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексану] (**2**) наведений в роботі [15].

Гідразиди N-Voc-захищених амінокислот 3-8. До розчину 5 ммоль відповідної N-Voc-амінокислоти в 10 мл абсолютного діоксану при інтенсивному перемішуванні додавали 0,5 мл (2,5 ммоль)

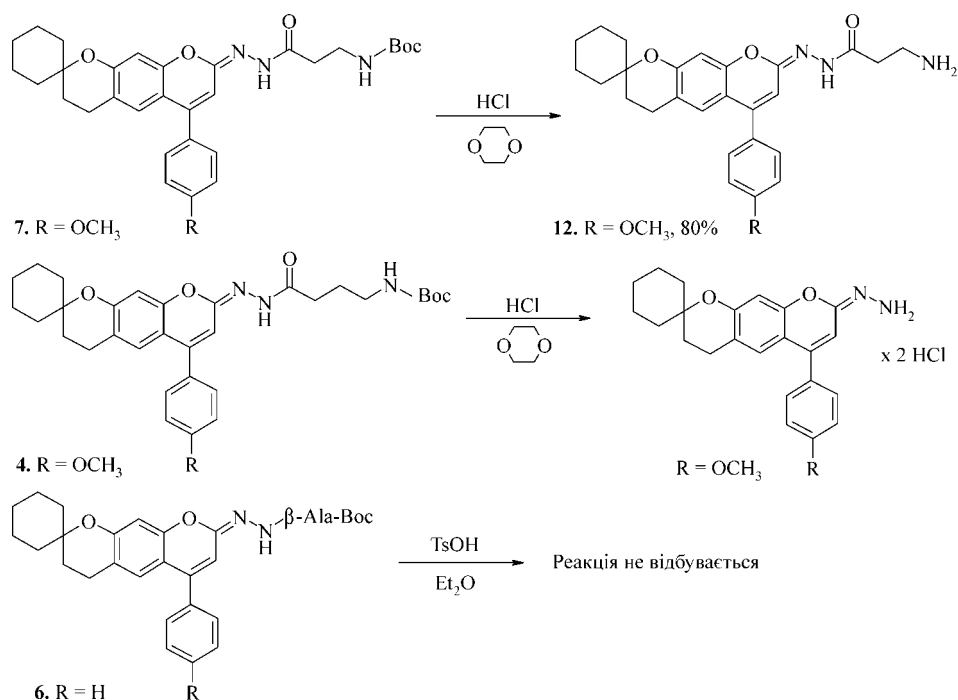


Схема 4

DIC. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі, після чого фільтрували утворений осад дізопропілсечовини. До фільтрату додавали розчин 2 ммоль гідразону **1** або **2** в мінімальній кількості діоксану та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі (ТШХ — контроль). Після завершення реакції розчинник випарювали у вакуумі, осад розчиняли в 50 мл етилацетату та послідовно промивали 5%-м розчином соди (2 рази по 25 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (25 мл). Органічну фазу сушили безводним хлоридом кальцію, розчинник випарювали у вакуумі, а залишок кристалізували з пропанолу-2.

N'-[2-(Спіро[4-феніл-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідразид] **N-Вос-4-аміномасляної кислоти (3)**. Вихід — 39%. Брутто-формула $C_{32}H_{39}N_3O_5$. Т.пл. — 123-124°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.): 1.38-1.76 (25H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7, CH₂-6''', CH₂-7''', O(CH₃)₃-12'''), 2.62 (2H, м, CH₂-6), 2.98 (2H, м, CH₂-5'''), 6.03, 6.10 (1H, два с, Н-3), 6.55, 6.69 (1H, два м, NH-8'''), 6.81 (1H, с, Н-5), 6.87, 6.90 (1H, два с, Н-10), 7.38-7.48 (5H, м, Н-2'', Н-3'', Н-4'', Н-5'', Н-6''), 10.11, 10.30 (1H, два с, NH-3''').

N'-[2-(Спіро[4-(4-метоксифеніл)-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідразид] **N-Вос-4-аміномасляної кислоти (4)**. Вихід — 49%. Брутто-формула $C_{33}H_{41}N_3O_6$. Т.пл. — 129-131°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.): 1.4-1.8 (25H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7, CH₂-6''', CH₂-7''', O(CH₃)₃-12'''), 2.64 (2H, т, CH₂-6), 2.98 (2H, т, CH₂-5'''), 3.84 (3H, с, CH₃O-4''), 5.98, 6.05 (1H, два с, Н-3), 6.54-6.58, 6.68-6.72 (1H, два м, NH-8'''), 6.79 (1H, с, Н-5), 6.95 (2H, д, Н-2'', Н-6''), 7.01 (1H, с, Н-10), 7.34 (2H, д, Н-3'', Н-5''), 10.08, 10.27 (1H, два с, NH-3''').

N'-[2-(Спіро[4-(4-метоксифеніл)-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідразид] **N-Вос-6-амінокапронової кислоти (5)**. Вихід — 41%. Брутто-формула $C_{35}H_{45}N_3O_6$. Т.пл. — 156-158°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.): 1.36-1.78 (29H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7, CH₂-6''', CH₂-7''', CH₂-8''', CH₂-9''', O(CH₃)₃-12'''), 2.64 (2H, т, J = 6.0 Гц, CH₂-6), 2.9 (2H, т, J = 4.4 Гц, CH₂-5'''), 3.83 (3H, с, CH₃O-4''), 6.12, 6.08 (1H, два с, Н-3), 6.81, 6.85 (1H, два с, N-NH-10'''), 6.96, 7.00 (1H, два с, Н-5), 7.08 (2H, д, J = 8.8 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.086 (1H, с, Н-10), 7.4 (2H, д, J = 8.8 НГц, Н-3'', Н-5''), 10.28, 10.32 (1H, два с, NH-3''').

N'-[2-(Спіро[4-феніл-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідразид] **N-Вос-β-аланіну (6)**. Вихід — 63%. Брутто-формула $C_{31}H_{37}N_3O_5$. Т.пл. — 228-229°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.): 1.39-1.76 (23H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5',

CH₂-6', CH₂-7, CH₂-6''', O(CH₃)₃-12'''), 2.65 (2H, т, J = 6.0 Гц, CH₂-6), 3.2 (2H, т, J = 4.4 Гц, CH₂-5'''), 6.04, 6.10 (1H, два с, Н-3), 6.38-6.42, 6.55-6.59 (1H, два м, NH-7'''), 6.8 (1H, с, Н-5), 6.9 (1H, с, Н-10), 7.39-7.49 (5H, м, Н-2'', Н-3'', Н-4'', Н-5'', Н-6''), 10.23, 10.29 (1H, два с, NH-3''').

N'-[2-(Спіро[4-(4-метоксифеніл)-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідразид] **N-Вос-β-аланіну (7)**. Вихід — 53%. Брутто-формула $C_{32}H_{39}N_3O_6$. Т.пл. — 245-247°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.): 1.39-1.77 (23H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7, CH₂-6''', O(CH₃)₃-12'''), 2.45 (2H, т, CH₂-6), 2.68 (2H, т, CH₂-5'''), 3.84 (3H, с, CH₃O-4''), 5.99, 6.06 (1H, два с, Н-3), 6.38-6.43, 6.56-6.62 (1H, два с, NH-7'''), 6.78 (1H, с, Н-5), 6.9 (1H, с, Н-10), 7.01-7.02 (4H, м, Н-2'', Н-3'', Н-5'', Н-6''), 10.20, 10.27 (1H, два с, NH-3''').

N'-[2-(Спіро[4-(4-метоксифеніл)-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідразид] **N-Вос-D,L-2-аміномасляної кислоти (8)**. Вихід — 40%. Брутто-формула $C_{33}H_{41}N_3O_6$. Т.пл. — 249-251°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 1.4-1.8 (23H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7, CH₂-2''', O(CH₃)₃-8'''), 2.64 (2H, т, J = 6.0 Гц, CH₂-6), 3.86 (3H, с, CH₃O-4''), 3.87 (3H, с, CH₃-3'''), 4.11, 5.02 (1H, два м, CH-5'''), 5.028, 5.34 (1H, два м, NH-6'''), 6.06, 6.25 (1H, два с, Н-3), 6.8 (1H, с, Н-5), 6.92 (1H, с, Н-10), 6.96 (2H, д, Н-2'', Н-6''), 7.31 (2H, д, Н-3'', Н-5''), 8.79, 9.5 (1H, два с, NH-3''').

Гідразиди N-захисених амінокислот 9,10. До розчину 9 ммоль відповідної *N-Вос*- або *N-Tos*-амінокислоти в 20 мл абсолютного діоксану при інтенсивному перемішуванні додавали 0,93 г (4.5 ммоль) DCC. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі, після чого фільтрували утворений осад дициклогексилсечовини. До фільтрату додавали розчин 4 ммоль гідразону **1** або **2** в мінімальній кількості діоксану та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі (ТШХ — контроль). Після завершення реакції розчинник випарювали у вакуумі, осад розчиняли в 50 мл етилацетату та послідовно промивали 5%-м розчином соди (2 рази по 25 мл) та насиченим розчином хлориду натрію (25 мл). Органічну фазу сушили безводним хлоридом кальцію, розчинник випарювали у вакуумі, а залишок кристалізували з пропанолу-2.

N'-[1-(Спіро[4-феніл-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідразид] **N-Вос-L-фенілгліцину (9)**. Вихід — 76%. Брутто-формула $C_{36}H_{39}N_3O_5$. Т.пл. — 142-144°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 1.32-1.75 (21H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7, O(CH₃)₃-8'''), 2.62 (2H, т, J = 6.0 Гц, CH₂-6), 5.25-5.35, 5.50-5.55 (1H, два м, NH-7'''), 5.84, 5.86 (1H, два с, Н-3), 6.57, 6.60 (1H, два с, Н-5), 6.06, 6.13, 6.15, 6.25 (1H, два д., Н-6'''),

6.86, 6.90 (1H, два с, H-10), 7.22-7.58 (10H, м, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-2''', H-3''', H-4''', H-5''', H-6'''), 9.007 (1H, с, NH-3''').

N'-[2-(Спіро[4-(4-метоксибеніл)-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідрозид] N-тозил-β-аланіну (10). Вихід — 84%. Брутто-формула C₃₅H₃₇N₃O₇S. Т.пл. — 175-178°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.): 1.4-1.6 (14H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7, CH₂-6'''), 2.41 (3H, с, CH₃-4'''), 2.65 (2H, т, CH₂-6), 3.25 (2H, т, CH₂-5'''), 3.87 (3H, с, CH₃O-4''), 5.98 (1H, с, H-3), 6.65 (1H, с, NH-8'''), 6.92 (1H, с, H-5), 6.95 (1H, с, H-10), 6.98 (2H, д, H-2'', H-6''), 7.26 (2H, д, H-3'', H-5''), 7.2 (2H, д, H-3''', H-5'''), 7.76 (2H, д, H-2''', H-6'''), 8.88 (1H, с, NH-3''').

Гідрозиди N-тозил-β-аланіну 10, 11. До розчину 1,52 ммоль відповідної Tos-амінокислоти та 0,18 г (1,56 ммоль) N-гідроксисукциніміду в 20 мл абсолютного діоксану при інтенсивному перемішуванні додавали 0,24 г (1,9 ммоль) DIC. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі (ТШХ — контроль), після чого фільтрували утворений осад дізопропілсечовини. До утвореного N-гідроксисукцинімідного естеру додавали 1.28 ммоль гідрозону **1** або **2**. Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі (ТШХ — контроль). Після закінчення реакції суміш переносили в 200 мл води. Утворений осад фільтрували та кристалізували з пропанолу-2.

N'-[2-(Спіро[4-(4-метоксибеніл)-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідрозид] N-тозил-β-аланіну (10). Вихід — 56%. Брутто-формула C₃₅H₃₇N₃O₇S. Т.пл. — 175-178°C.

N'-[2-(Спіро[4-беніл-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідрозид] N-тозил-β-аланіну (11). Вихід — 87%. Брутто-формула C₃₄H₃₅N₃O₆S. Т.пл. — 200-201°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CCl₄, δ, м.ч.): 1.24-1.7 (14H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7, CH₂-6'''), 2.37 (3H, с, CH₃-4'''), 2.57 (2H, т, CH₂-6), 3.18 (2H, т, CH₂-5'''), 5.93 (1H, с, H-3), 6.73 (1H, с, H-5), 6.76 (1H, с, H-10), 6.81 (2H, д, H-3'', H-5''), 7.27 (5H, м, H-2'', H-4'', H-6'', H-3''', H-5'''), 7.78 (2H, д, H-2''', H-6'''), 9.79 (1H, с, NH-3''').

Хлорідрат N'-[2-(спіро[4-(4-метоксибеніл)-7,8-дигідропірано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан]-іліденгідрозиду] β-аланіну (12). До розчину 0,89 ммоль гідрозиду **7** в 10 мл абсолютного діоксану додавали 10 мл 3 М розчину сухого хлороводню в абсолютному діоксані та витримували реакційну суміш протягом 30 хв (ТШХ — контроль). Утворений осад фільтрували та промивали діоксаном. Вихід — 80%, брутто-формула C₂₇H₃₁N₃O₄. Т.пл. — 191-193°C.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.): 1.4-1.7 (14H, м, CH₂-2', CH₂-3', CH₂-4', CH₂-5', CH₂-6', CH₂-7, CH₂-6'''), 2.7 (2H, т, CH₂-6), 3.0 (2H, т, CH₂-5'''), 3.83 (3H, с, CH₃O-4''), 5.0-5.1 (1H, с, NH-7'''), 6.063, 6.172 (1H, два с, H-3), 6.97 (1H, с, H-5), 7.053 (1H, с, H-10), 7.07 (2H, д, H-2'', H-6''), 7.43 (2H, д, H-3'', H-5''), 8-8.1 (2H, с, HCl), 10.69, 10.82 (1H, два с, NH-3''').

Висновки

1. Показано, що взаємодія гідрозидів спіропіранонеофлавонів з N-захищеними амінокислотами приводить до отримання нових похідних неофлавонів, модифікованих залишками амінокислот по екзоциклічному фрагменту.

2. Найбільш придатним із застосованих методів отримання амінокислотних похідних спіропіранонеофлавонів є активація екзоциклічної аміногрупи відповідних гідрозонів за допомогою симетричних ангідридів N-захищених амінокислот.

Література

1. Cakraborty D.P., Chatterji D. // *J. Org. Chem.* — 1969. — Vol. 34, №12. — P. 3784-3786.
2. Finnegan R.A., Morris M.P., Djerassi C. // *J. Org. Chem.* — 1961. — Vol. 26, №4. — P. 1180-1184.
3. Korec R., Sensch K.H., Zoukas T. // *Arzneim. Forsch.* — 2000. — Vol. 50, №2. — P. 122-128.
4. Itoigawa M., Ito C., Tan H.T.W. et al. // *Cancer Lett.* — 2001. — Vol. 169, №1. — P. 15-19.
5. Kohler I., Jenett-Siems K., Mockenhaupt F.P. et al. // *Planta Med.* — 2001. — Vol. 67, №1. — P. 89-91.
6. Guilet D., Helesbeux J.J., Seraphin D. et al. // *J. Nat. Prod.* — 2001. — Vol. 64, №5. — P. 563-568.
7. Patil A.D., Freyer A.J., Eggleston D.S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36, №26. — P. 4131-4138.
8. Lee J.-M., Tseng T.-H., Lee Y.-J. // *Synthesis.* — 2001. — №15. — P. 2247-2254.
9. WO 9112249 // *Chem. Abstr.* - 1991. — Vol. 115. — P. 279815f.
10. Bailly C., Bal C., Babier P. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №25. — P. 5437-5444.
11. Shah S., Vyas R., Mehta R.H. // *J. Ind. Chem. Soc.* — 1991. — Vol. 68, №7. — P. 411-412.
12. Desai P., Mehta R. // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 5, №4. — P. 319-320.
13. Panteleon V., Marakos P., Pouli N. et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2003. — №55. — P. 1029-1039.
14. Гершкович А.А., Кибирев В.К. *Химический синтез пептидов.* — К.: Наукова думка, 1992. — 71 с.
15. Москвина В.С., Гаразд Я.Л., Гаразд М.М., Хуля В.П. // *ХГС.* — 2007. — №4. — С. 518-527.

Надійшла до редакції 24.03.2009 р.