

УДК 547.859+577.152.1+577.152.3

4-АРИЛАЛКІЛАМІНОЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛО[3,4-*d*] ПІРИМІДИНИ: ІНГІБУВАННЯ КСАНТИНОКСИДАЗИ І НУКЛЕОТИДПІРОФОСФАТАЗИ/ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 1

Л.П.Приказчикова, О.В.Музичка, А.І.Вовк, С.В.Ключко, Б.М.Хутова

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: vovk@bpci.kiev.ua

Ключові слова: піразоло[3,4-*d*]піримідини; інгібування; ксантиноксидаза; нуклеотидпірофосфатаза/фосфодіестераза 1

4-Арилалкіламінозаміщені похідні піразоло[3,4-*d*]піримідину були досліджені як інгібітори ксантиноксидази і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Зростання впливу інгібітора на активність ксантиноксидази спостерігалось при введенні 4- метоксифенілетильного або 3,4-диметоксифенілетильного фрагменту в структуру 4-заміщеного піразоло[3,4-*d*]піримідину. Серед вивчених сполук найсильніші інгібітори нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 характеризуються наявністю 2,4-дихлорофенілметиламіно- або 2,4-дихлорофенілетиламінозамісника в положенні 4 піразоло[3,4-*d*]піримідину.

4-ARYLALKYLAMINO-SUBSTITUTED PYRAZOLO[3,4-*d*]PYRIMIDINES: INHIBITION OF XANTHINE OXIDASE AND NUCLEOTIDE PYROPHOSPHATASE/PHOSPHODIESTERASE 1

L.P.Prikazchikova, O.V.Muzychka, A.I.Vovk, S.V.Klyuchko, B.M.Khutova

4-Arylalkylamino-substituted derivatives of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine have been investigated as inhibitors of xanthine oxidase and nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1. An enhanced effect on the xanthine oxidase activity was observed in case of derivatives with 4-methoxyphenylethyl or 3,4-dimethoxyphenylethyl fragments in the structure of 4-substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine. Among the compounds studied the most potent inhibitors of the nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 contain 2,4-dichlorophenylmethylamino or 2,4-dichlorophenylethylamino substituent at position 4 of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine.

4-АРИЛАЛКИЛАМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНЫ: ИНГИБИРОВАНИЕ КСАНТИНОКСИДАЗЫ И НУКЛЕОТИДПИРОФОСФАТАЗЫ/ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 1

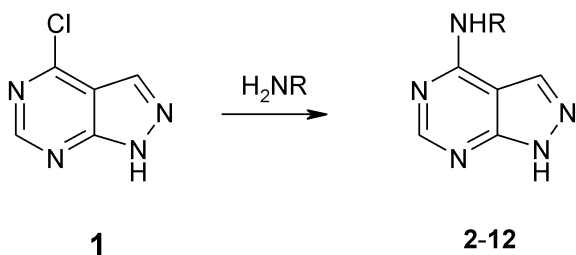
Л.П.Приказчикова, О.В.Музычка, А.И.Вовк, С.В.Ключко, Б.М.Хутова

4-Арилалкіламінозаміщені производні піразоло[3,4-*d*]піримідину були досліджені в якості інгібіторів ксантиноксидази і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Інгибірування активності ксантиноксидази зростало в разі сполучення з 4-метоксифенілетильним або 3,4-диметоксифенілетильним фрагментом в структурі 4-заміщеного піразоло[3,4-*d*]піримідину. Серед синтезованих сполучення найбільш сильні інгібітори нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 містять 2,4-дихлорофенілметиламіно- або 2,4-дихлорофенілетиламінозамісник в положенні 4 піразоло[3,4-*d*]піримідину.

Біохімічними мішенями для похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину можуть бути різні ферменти, в тому числі ксантиноксидаза, гомодимерний молібдензалежний флавопротеїн [1, 2]. Ксантиноксидаза (К.Ф. 1.1.3.22) характеризується широкою субстратною специфічністю і за участю молекулярного кисню каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину і далі перетворення ксантину на сечову кислоту. Продуктами одноелектронного відновлення молекулярного кисню в процесі ферментативних перетворень ксантину і гіпоксантину є супероксидний радикал і пероксид водню [1, 2]. Тому зростання активності цього ферменту в живих тканинах супроводжується накопиченням кінцевого продукту ксантиноксидазної реакції та збіль-

шенням концентрації реакційних форм кисню, здатних спричиняти пошкодження біомолекул. Пошук інгібіторів ксантиноксидази привів до ряду ефективно діючих *in vitro* похідних 1-фенілпіразолу [3], 6-(*N*-бензоїламіно)пурину [4], 2-заміщених 6-арилметиленгідразіно-7*H*-пуринів [5] та інших сполук [6, 7, 8], структурно подібних до 4-гідрокси-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідину, який застосовується в клінічній практиці як алопуринол [9, 10].

Разом з тим деякі похідні ксантину та піразоло[3,4-*d*]піримідину здатні інгібувати активність фосфодіестераз [11, 12]. Фосфодіестерази різних типів, що розповсюджені в тканинах живих організмів, можуть каталізувати гідроліз циклічних нуклеотидів [13] і тим самим впливати на перебіг



1
 2-12
 NHR = NHC₆H₅ (2), NHCH₂C₆H₅ (3),
 NHCH₂CH₂C₆H₅ (4), NHCH₂CH₂CH₂C₆H₅ (5),
 NHCH₂C₆H₄Cl-4 (6), NHCH₂CH₂C₆H₄Cl-4 (7),
 NHCH₂C₆H₃Cl₂-2,4 (8), NHCH₂CH₂C₆H₃Cl₂-2,4 (9),
 NHCH₂C₆H₄OMe-4 (10), NHCH₂CH₂C₆H₄OMe-4 (11),
 NHCH₂CH₂C₆H₃(OMe)₂-3,4 (12)

Схема

багатьох регуляторних процесів. Відомими інгібіторами сАМР-залежних фосфодіестераз є також теофілін, 3-ізобутил-4-метилксантин, 3-ізобутил-4-метил-8-метоксиметилксантин, сполуки SCH51866 і IC224 [13, 14]. Нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 (К.Ф. 3.1.4.1) каталізують розщеплення фосфодіестерного зв'язку олігонуклеотидів та деяких інших штучних субстратів, а також гідроліз нуклеотидів та їх похідних з вивільненням пірофосфату [15, 16, 17]. Як представники ектоферментів за своїми функціями та регуляцією вони є досить відмінними від внутрішньоклітинних фосфодіестераз циклічних нуклеотидів. Усі нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 локалізуються у внутрішньоклітинній області, єдиній трансмембранній області і позаклітинній області зі збереженою каталітичною ділянкою. Надмірна активність нуклеотидпірофосфатаз/фосфодіестераз в організмі людини пов'язується з процесами мінералізації живих тканин, розвитком діабету 2 типу та виникненням деяких інших патологій [18, 19, 20]. Нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 виділені зі зміїної отрути [15] та з тканин ссавців [21, 22]. Одним з представників сімейства нуклеотидпірофосфатаз/фосфодіестераз є глікопротеїн з плазматичних мембран клітин (PC1) [23]. Показано, що інгібуючу здатність відносно нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 можуть виявляти фенольні глікозиди [24], лізофосфоліпіди [25], біскумарини [26] та інші природні і синтетичні сполуки [27, 28].

Ця робота присвячена пошуку і вивченню нових інгібіторів ксантиноксидазних і фосфодіестеразних перетворень. Виходячи зі спорідненості до активної поверхні ксантиноксидази 4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідину [10], ми вивчили активність його структурних аналогів. 4-Заміщені піразолопіримідини досліджували *in vitro* як інгібітори ксантиноксидази з коров'ячого молока і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 зі зміїної отрути.

4-Заміщені піразоло[3,4-d]піримідини, в тому числі ряд нових похідних, були синтезовані нуклеофільним заміщенням атома хлору в 4-хлоро-

піразоло[3,4-d]піримідині 1, як було описано раніше [29, 30]. Реакція з аліфатичними амінами (схема) відбувалася при кип'ятінні в етанолі впродовж 2-8 год у присутності триетиламіну. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу та ЯМР ¹H-спектроскопії.

Враховуючи відомі дані [4, 6], доведено, що замісник у положенні 6 похідних пурину, які ефективно інгібують ксантиноксидазу, вміщує фрагменти, які забезпечують фіксацію ліганду за допомогою водневих зв'язків. Тому, як і очікувалося, функціоналізація аміногрупи в положенні 4 фенілалкільними замісниками не збільшує, а дещо знижує спорідненість похідних піразоло[3,4-d]піримідинів до ксантиноксидази, і довжина алкільного ланцюга мало впливає на значення IC₅₀ (сполуки 2-5). Введення атомів хлору в структуру бензильного фрагменту (сполуки 6 і 8) не впливало на інгібування ксантиноксидази, однак за наявності атомів хлору в структурі фенілетильного фрагменту ефективність дії інгібіторів зростала (сполуки 7 і 9). Інгібування ксантиноксидази було більшим також за наявності метокси-груп у структурі фенілетильного замісника піразоло[3,4-d]піримідинів (сполуки 11 і 12, табл.).

Разом з тим, ефективність інгібування нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 4-фенілалкільноамінозаміщеними похідними піразоло[3,4-d]піримідину 4 і 5 значно збільшувалася у порівнянні з дією 4-амінопіразоло[3,4-d]піримідину і 4-феніламінопіразоло[3,4-d]піримідину (сполука 2), які не впливали на активність ферменту при концентрації 1 мМ. При цьому введення одного або двох атомів хлору у структуру фенільного фрагменту 4-бензиламінопіразоло[3,4-d]піримідину приводило до зростання інгібуючої здатності приблизно на два порядки. Однак, метоксипохідні бензил- і фенілетиламінозаміщених піразоло[3,4-d]піримідинів 10 і 12 були менш активними, ніж відповідні хлоровані похідні (табл.). Найбільшу інгібуючу здатність по відношенню до нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 виявляли 4-(2,4-дихлорофенілметил)аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (8) та 4-(2,4-дихлорофенілетил)аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (9), які характеризувалися значеннями IC₅₀ в мікромолярному діапазоні.

Структурні особливості сполук 8 і 9 вказують на те, що механізми їхньої дії можуть включати фіксацію піразоло[3,4-d]піримідинового і 2,4-дихлорофенільного фрагментів інгібітора в активному центрі ферменту. Активний центр нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 складається з двох іонів цинку, шести збережених лігандів, наближених до іонів металів, та залишку треоніну, який бере участь у каталітичних перетвореннях [21, 31]. Результати рентгеноструктурного аналізу нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази з *X. axonopodis pv. citri* свідчать про подібність в організації активних центрів цього ферменту і металозалеж-

Таблиця

Інгібування активності ксантинооксидази (ХО) і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 (NPP/PDE1) 4-арилалкіламінозаміщеними піразоло[3,4-*d*]піримідинами*/**

Сполука	IC ₅₀ (ХО)	IC ₅₀ (NPP/PDE1)
2***	145 мкМ (3,84±0,24)****	
3	370 мкМ (3,43±0,31)	1470 мкМ (2,83±0,35)
4	77 мкМ (4,11±0,12)	180 мкМ (3,73±0,21)
5	230 мкМ (3,63±0,11)	115 мкМ (3,94±0,22)
6	360 мкМ (3,44±0,17)	29 мкМ (4,5±0,09)
7	37 мкМ (4,40±0,22)	38 мкМ (4,43±0,15)
8	400 мкМ (3,40±0,32)	8 мкМ (5,13±0,08)
9	36 мкМ (4,44±0,29)	10 мкМ (5±0,18)
10*****		590 мкМ (3,2±0,24)
11	18 мкМ (4,76±0,27)	51 мкМ (4,38±0,21)
12	18 мкМ (4,73±0,25)	106 мкМ (3,98±0,28)

* - Концентрація ксантину (субстрату ХО) - 50 мкМ; концентрація біс-*p*-нітрофенілфосфату (субстрату NPP/PDE1) - 2,5Мм;

** - Значення IC₅₀ для інгібування ХО 4-амінопіразоло[3,4-*d*]піримідинами за умов дослідів складає 62 мкМ (log IC₅₀±дов. інтервал - 4,21±0,2). При концентрації 1 мМ 4-амінопіразоло[3,4-*d*]піримідин не впливає на активність NPP/PDE1;

*** - Сполука **2** при концентрації 1 мМ не впливає на активність NPP/PDE1;

**** - У дужках подано рIC₅₀ з 95%-ними довірчими інтервалами;

***** - Сполука **10** при концентрації 0,1 мМ не впливає на активність ХО.

них лужних фосфатаз [21]. Однак піразоло[3,4-*d*]піримідини **8** і **9** селективно інгібують нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1, не впливаючи при цьому на активність лужних фосфатаз із різних джерел.

Отже, отримані результати свідчать про перспективність деяких з вивчених сполук як інгібіторів нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Додатковий антиоксидантний вплив 4-арилалкіламінозаміщених похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину може виявлятися, передусім, через пригнічення активності ксантинооксидази, так як один з механізмів продукування реакційних форм кисню при патологіях реалізується внаслідок функціонування цього ферменту. Слід зазначити, що вплив деяких інгібіторів фосфодіестераз вже пов'язувався з антиоксидантними ефектами, наприклад, як результат зростання внутрішньоклітинної концентрації сАМФ і сГМФ [32]. Крім того, пошук нових можливих мішеней для похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину може сприяти розумінню механізмів реалізації їх біологічної дії, в тому числі як потенційно активних сполук, що блокують ріст ракових клітин [33, 34].

Експериментальна частина

В роботі використовували ксантинооксидазу з коров'ячого молока (Sigma), ксантин (Sigma), фосфодіестеразу 1 з *Bothrops atrox* (Sigma), біс-*n*-нітрофенілфосфат (Sigma).

Контроль за проходженням реакцій та чистою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol F-254 з використанням як елюенту суміші розчинників хлороформ-метанол (50:1). Структуру одержаних сполук доведено за допомогою спектрів ЯМР, записаних в ДМСО-*d*₆ на спектрометрі Varian VXR-300, внутрішній стандарт — ТМС. Спектрофотометричні дослідження виконано на приладі Spesord M-40.

4-Хлоропіразоло[3,4-*d*]піримідин синтезовано згідно з раніше описаною методикою [29]. Синтези 4-аніліно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідину (**2**) та 4-бензиламіно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідину (**3**) представлено в роботі [29]. 4-Арилалкіламінозаміщені похідні піразоло[3,4-*d*]піримідину **4**, **6**, **8**, **10** синтезовано, як описано в літературі [30].

4-Фенілпропіламіно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин (5**).** Суміш 4 ммоль сполуки **1**, 4 ммоль фенілпропіламіну, 0,8 мл триетиламіну в 5 мл абсолютного етанолу кип'ятили протягом 2 год. Розчин упарювали у вакуумі, залишок розтирали з водою, відфільтровували і сушили. Вихід — 76%. Т.пл. — 171-172°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,94 т (2H, CH₂), 2,7 т (2H, CH₂), 3,51 д (2H, CH₂), 7,25 м (5H, H_{аром.}), 8,11 с (2H, C³H, NH), 8,22 с (1H, C⁶H), 13,5 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: N 27,81. C₁₄H₁₅N₅. Обчислено, %: N 27,65.

4-(4-Хлорофенілетил)аміно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин (7**).** Суміш 4 ммоль сполуки **1**, 4 ммоль 4-хлорофенілетиламіну, 0,8 мл триетиламіну в 5 мл абсолютного етанолу кип'ятили протягом 4 год. Через годину після початку кипіння випадав білий осад, його відфільтровували, промивали етанолом, гарячою водою, а потім сушили. Вихід — 64%. Т.пл. — 228-230°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,93 т (2H, CH₂), 3,71 д (2H, CH₂), 7,34 м (4H, H_{аром.}), 8,09 с (1H, C³H), 8,25 с (1H, C⁶H), 8,27 д (1H, NH), 13,39 с (1H, C³H). Знайдено, %: C 57,44; H 4,48; N 25,51. C₁₃H₁₂ClN₅. Обчислено, %: C 57,04; H 4,42; N 25,52.

4-(2,4-Дихлорофенілетил)аміно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин (9**)** одержано за методикою, описаною раніше для сполуки **8** [30]. Вихід — 78%. Т.пл. — 239-241°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,05 ш.с (2H, CH₂), 3,75 ш.с (2H, CH₂), 7,36 с (2H, H_{аром.}), 7,59 с (1H, H_{аром.}), 8,09 с (1H, C³H), 8,28 ш.с (2H, C⁶H, NH). Знайдено, %: C 50,74; H 3,65; N 22,69. C₁₃H₁₁Cl₂N₅. Обчислено, %: C 50,67; H 3,60; N 22,73.

4-(4-Метоксифенілетил)аміно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин (11**).** Суміш 4 ммоль сполуки **1**, 4 ммоль 4-метоксифенілетиламіну, 0,8 мл триетиламіну в

5 мл абсолютного етанолу кип'ятили протягом 4 год, випадав осад. Його відфільтрували, промивали етанолом, водою і сушили. Вихід — 91%. Т.пл. — 208-209°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,88 ш.с (2H, CH_2), 3,72 ш.с (5H, CH_2 і OCH_3), 6,88 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,18 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,12 с (1H, C^3H), 8,27 с (1H, C^6H), 13,33 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: N 25,73. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Обчислено, %: N 25,99.

4-(3,4-Диметоксибенілетил)аміно-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин (12) одержано за методикою, описаною вище для сполуки **11**. Вихід — 83%. Т.пл. — 167-169°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,86 т (2H, CH_2), 3,71 с (8H, CH_2 , 2OCH_3), 6,85 м (3H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,10 с (1H, C^3H), 8,23 ш.с (2H, C^6H , NH), 13,33 с (1H, NH). Знайдено, %: N 23,89. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, %: N 23,40.

Вплив піразоло[3,4-*d*]піримідинів 2-12 на активність ксантинооксидази. Ферментативну реакцію досліджували в 50 мМ натрій-фосфатному буфері при рН 7,4 і 25°C. Реакційна суміш вміщувала 50 мкМ ксантину, ксантинооксидазу (0,156 од/мл), 5-100 мкМ піразоло[3,4-*d*]піримідин (сполуки **2-12**), 0,1 мМ ЕДТА і диметилсульфоксид (1об.%). Перебіг реакції контролювали за зміною оптичної густини при 295 нм. Процент інгібування визначали зі співвідношення накопичення продукту ферментативної реакції за 6 хв у дослідках за наявності інгібітора і без нього. Для визначення IC_{50} інгібування ксантинооксидази використовували залежність проценту інгібування від логарифму концентрації інгібітора. Розрахунки IC_{50} та довірчих

інтервалів виконували за допомогою програми GraphPad Prism 5.01.

Вплив піразоло[3,4-*d*]піримідинів 2-12 на активність нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Вплив піразоло[3,4-*d*]піримідинів на швидкість ферментативної реакції досліджували в 50 мМ трис-НСІ буфері при рН 8,75 і 25°C. Реакційна суміш вміщувала 2,5 мМ біс-*n*-нітрофенілфосфату, нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1 (0,0167 мг/мл), різні концентрації піразоло[3,4-*d*]піримідину (сполуки **2-12**) і диметилсульфоксид (0,67 об.%). Швидкість реакції контролювали за зміною оптичної густини при 405 нм. Процент інгібування нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 визначали зі співвідношення швидкості гідролізу субстрату в дослідках за наявності інгібітора і без нього. Значення IC_{50} та довірчі інтервали розраховано із залежності проценту інгібування від логарифму концентрації інгібітора за програмою GraphPad Prism 5.01.

Висновки

1. Результати тестувань *in vitro* свідчать, що 4-арилалкіламінозаміщені похідні піразоло[3,4-*d*]піримідину здатні інгібувати нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1, а також виявляти антиоксидантний вплив, інгібуючи ксантинооксидазу.

2. Виявлені структурні особливості 4-арилалкіламінозаміщених похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину, що впливають на інгібуючу здатність цих сполук стосовно нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 та ксантинооксидази.

Література

1. Brondino C.D., Romao M.J., Moura I. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* — 2006. — Vol. 10, №2. — P. 109-114.
2. Harrison R. // *Free Rad. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 33, №6. — P. 774-797.
3. Ishibuchi S., Morimoto H., Oe T. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11, №7. — P. 879-882.
4. Tamta H., Thilagavathi R., Chakraborti A.K. et al. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 20. — P. 317-324.
5. Okamoto K., Nishino T. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, №14. — P. 7816-7821.
6. Nagamatsu T., Yamasaki H., Fujita T. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1999. — №21. — P. 3117-3125.
7. Gupta S., Rodrigues L.M., Esteves A.P. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43, №4. — P. 771-780.
8. Hsieh J.-F., Wu S.-H., Yang Yu-L. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15, №10. — P. 3450-3456.
9. Borges F., Fernandes E., Roleira F. // *Curr. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 9, №2. — P. 195-217.
10. Tamta H., Kalra S., Mukhopadhyay A.K. // *Biochemistry (Mosc.)* — 2005. — Vol. 71. — P. S49-S54.
11. Miyamoto K., Sakai R., Kurita M. et al. // *Biol. Pharm. Bull.* — 1995. — Vol. 18, №3. — P. 431-434.
12. Buckle D.R., Arch J.R., Connolly B.J. et al. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37, №4. — P. 476-485.
13. Lugnier C. // *Pharm. Therapeutics.* — 2006. — Vol. 109, №3. — P. 366-398.
14. Giembycz M.A. // *Curr. Opin. Pharm.* — 2005. — Vol. 5. — P. 238-244.
15. Philipps G.R. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1976. — Vol. 432, №2. — P. 237-244.
16. Ribeiro J.M., Lopez-Gomez J., Vergeles J.M. et al. // *Biochem. J.* — 2000. — Vol. 346. — P. 25-31.
17. Furstenu C.R., Trentin Dda S., Barreto-Chaves M.L., Sarkis J.J. // *Platelets.* — 2006. — Vol. 17, №2. — P. 84-91.
18. Goding J.W., Grobber B., Slegers H. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2003. — Vol. 1638. — P. 1-19.
19. Barrett K., McGrowder D., Brown P. et al. // *Mol. Cell. Biochem.* — 2006. — Vol. 293, №1-2. — P. 9-14.
20. Abate N., Chandalia M., Paola R.D. et al. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 2. — P. 694-701.
21. Zalatan J.G., Fenn T.D., Brunger A.T., Herschlag D. // *Biochemistry.* — 2006. — Vol. 45, №32. — P. 9788-9803.
22. Bollen M., Gijsbers R., Ceulemans H. et al. // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 35, №6. — P. 393-432.
23. Maddux B.A., Goldfine I.D. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49, №1. — P. 13-19.
24. Choudhary M.I., Fatima N., Abbasi M.A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, №22. — P. 5793-5798.
25. Mamillapalli R., Haimovitz R., Ohad M. et al. // *FEBS Letters.* — 1998. — Vol. 436, №2. — P. 256-258.

26. Choudhary M.I., Fatima N., Khan K.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 14, №23. — P. 8066-8072.
27. Mostafa M., Nahar N., Mosihuzzaman M. et al. // *Nat. Prod. Res.* — 2006. — Vol. 20, №7. — P. 686-692.
28. Mahroof-Tahir M., Brezina D., Fatima N. et al. // *J. Inorg. Biochem.* — 2005. — Vol. 99, №2. — P. 589-599.
29. Robins R.K. // *JACS.* — 1956. — Vol. 78, №4. — P. 784-790.
30. Noell C.W., Robins R.K. // *JOC.* — 1958. — Vol. 23, №10. — P. 1547-1550.
31. Gijbers R., Ceulemans H., Stalmans W. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, №2. — P. 1361-1368.
32. Rahimi R., Nikfar S., Larijani B. et al. // *Biomed. Pharmacotherapy.* — 2005. — Vol. 59, №7. — P. 365-373.
33. Hong C.I., De N.C., Tritsch G.L. et al. // *J. Med. Chem.* — 1976. — Vol. 19, №4. — P. 555-558.
34. Carraro F., Naldini A., Pucci A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №5. — P. 1549-1561.

Надійшла до редакції 31.08.2009 р.