

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АМІДІВ ХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

В.І.Гусаров, С.М.Коваленко, О.В.Заремба

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: gusarov-victor@rambler.ru

Ключові слова: холева кислота; аміди; етилхлороформіат; диметилпіразолід; карбодімідазол; синтез

З використанням декількох схем синтезу отримано ряд амідів холевой кислоти. Структура сполук підтверджена за допомогою даних елементного аналізу, спектроскопії ¹H ЯМР, мас-спектрометрії, а індивідуальність – хроматографічними методами.

SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF CHOLIC ACID AMIDES

V.I.Gusarov, S.M.Kovalenko, O.V.Zaremba

Series of cholic acid amides have been obtained by different synthetic approaches. The structure of compounds has been confirmed by elemental analysis data, ¹H NMR, mass-spectrometry data, the purity of compounds has been confirmed by chromatography.

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИДОВ ХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

В.И.Гусаров, С.М.Коваленко, О.В.Заремба

С использованием нескольких схем синтеза получен ряд амидов холевой кислоты. Структура соединений подтверждена данными элементного анализа, спектроскопии ¹H ЯМР, масс-спектрометрии, а индивидуальность – хроматографическими методами.

Жовчні кислоти та їх похідні застосовують у хімії полімерів та каталізаторів, у біохімії та генній інженерії. Завдяки амфіфільним властивостям ці сполуки широко використовують у медичній та фармацевтичній практиці як самостійні лікарські засоби, при розробці транспортних систем, в якості матриць для закріплення на них структурних елементів-фармакофорів. Серед похідних жовчних кислот на особливу увагу заслуговують аміди, які виявляють протипухлинну [1-4], імуностимулюючу [5] та гіпоглікемічну [6, 7] активність, здатні підсилювати антимікробну дію інших засобів за рахунок поліпшення трансмембранного переносу [8], можуть бути використані у якості солюбілізаторів для нерозчинних у воді лікарських субстанцій [9-14] та при розробці систем доставки лікарських речовин [15].

Холева ((3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-тригідроксиголан-24-ова) кислота (1) була обрана нами як найбільш доступна з жовчних кислот. Основа більшості реакцій утворення амідів холевой кислоти – пептидний синтез. Як активатор карбоксильної групи найчастіше використовують дііміди [16-20, 26], етилхлороформіат [17, 21], діетилфосфорціанідат [14, 22, 23], рідше – 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін [24].

З метою отримання нових об'єктів для фармакологічного скринінгу нами було синтезовано ряд амідів холевой кислоти.

За першою схемою шляхом взаємодії холевой кислоти (1) з етилхлороформіатом у присутності

еквімолярної кількості трибутиламіну утворювали відповідний змішаний ангідрид (2). Продукт не виділяли з реакційного середовища, а вводили в подальшу взаємодію з різними амінами. Таким чином, були синтезовані аміди (4.1-4.3, 4.5-4.11, 4.15-4.17, 4.20-4.21, 4.23, 4.31-4.35) (схема 1, табл. 1).

Аміди (4.3, 4.4, 4.7, 4.10-4.14, 4.16-4.22, 4.24, 4.26-4.31) синтезували за другою схемою з використанням диметилпіразоліду (6). Для цього спочатку отримували метиловий естер холевой кислоти (5), який кип'ятили з гідразіном. Одержаний гідрозид обробляли 2,4-пентандіоном. Утворений диметилпіразолід або виділяли, або безпосередньо вводили у реакцію з амінами з утворенням відповідних амідів.

Цей метод активації карбоксильної групи зручний тим, що активована сполука (6), на відміну від інших активованих інтермедіатів, не взаємодіє з вологою повітря або домішками води у розчинниках, що дає змогу збільшити вихід та отримувати більш чистий продукт реакції.

Фізико-хімічні характеристики, а також спектральні дані для одержаних амідів наведені у табл. 1 та 2. Синтезовані сполуки – це білі або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, малорозчинні у воді, розчинні у спиртах та у більшості органічних розчинників. У спектрах ¹H ЯМР спостерігаються характерні сигнали протонів груп CH₃ (C-18, C-19 та C-21) при δ 0.51-0.62 м.ч., 0.76-0.81 м.ч.

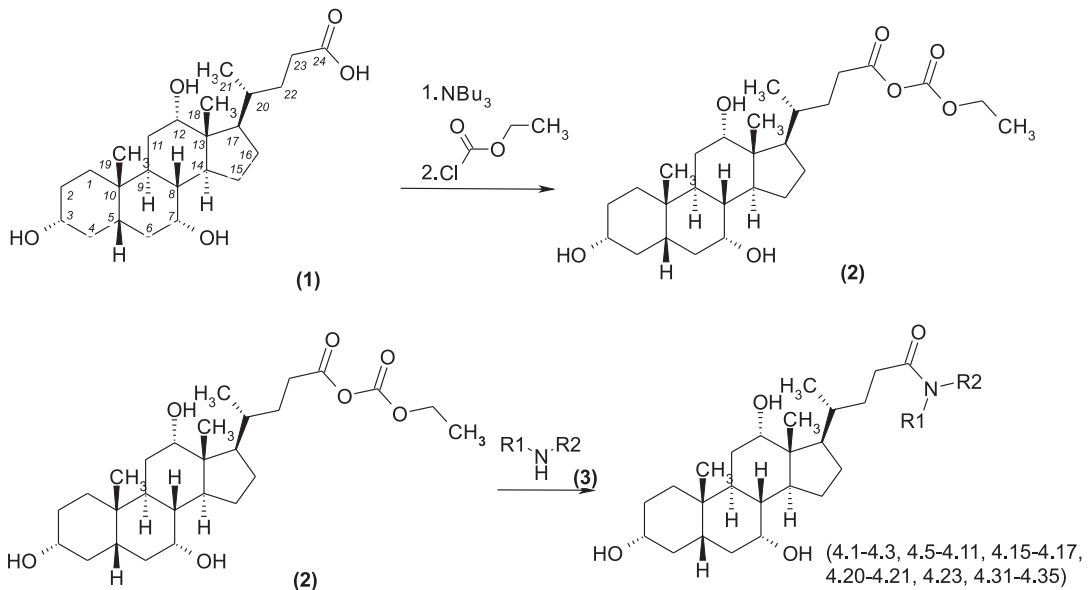


Схема 1. Синтез амідів холевої кислоти (методика а)

та 0.90-0.99 м.ч. відповідно, сигнали груп ОН-3, ОН-7 та ОН-12 при δ 4.05-4.11 м.ч., 3.95-4.01 м.ч. та 4.29-4.32 м.ч. відповідно, сигнали аліфатичних протонів стеранового фрагменту спостерігаються у вигляді мультиплетів при δ 1.05-2.55 м.ч., а сигнал протону -NH амідного фрагменту спостерігається при δ 7.20-10.09 м.ч.

У мас-спектрах амідів холевої кислоти для більшості сполук окрім молекулярного іона $[M+H]^+$

зафіксовані також іони $[M-H_2O+H]^+$, $[M-2H_2O+H]^+$, $[M-3H_2O+H]^+$ (табл. 1), що утворюються внаслідок описаної в літературі [27] легкої елімінації гідроксильних груп холевої кислоти під час аналізу.

Експериментальна частина

Холева кислота отримана нами з жовчі великої рогатої худоби за методикою [28]. Усі інші реагенти та розчинники були одержані з комерційних

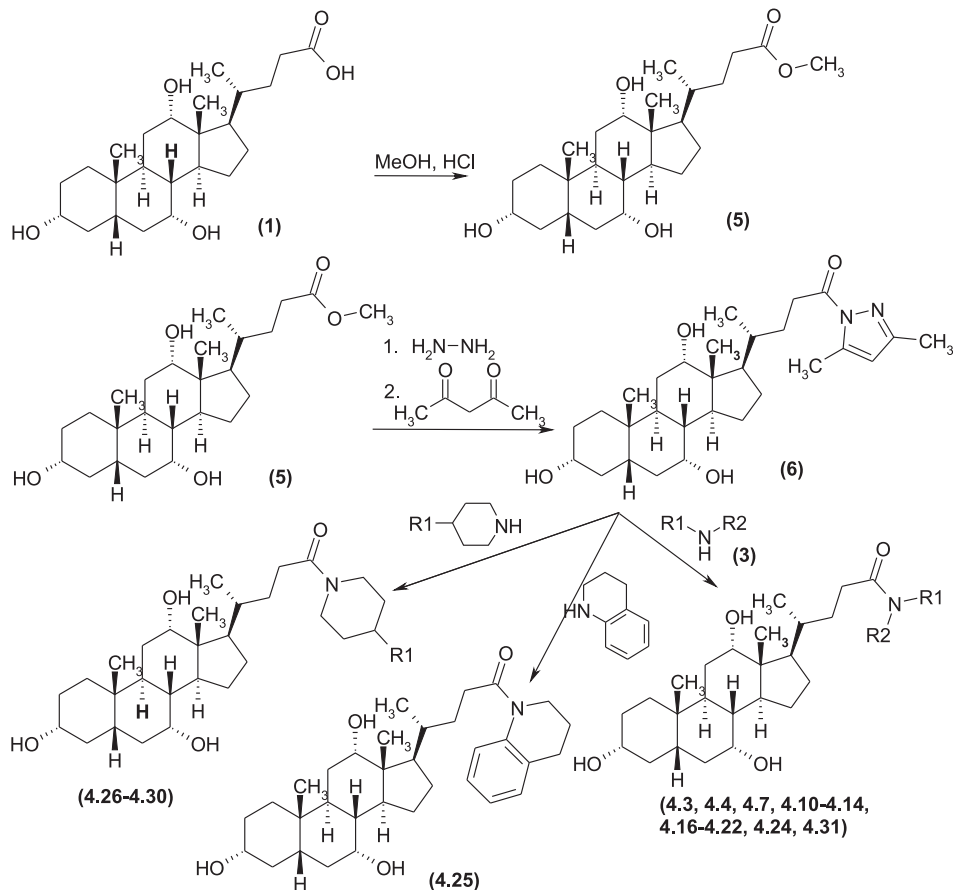


Схема 2. Синтез амідів холевої кислоти (методика б)

Властивості амідів холевої кислоти (4.1-4.37)

Код	R1	R2	Брутто-формула	Молекулярна маса		Знайдено N, % / Розраховано N, %	Т.пл., °C	Вихід,% (метод)
				аміду	іонів			
4.1	H	H	C ₂₄ H ₄₁ NO ₄	407,6	354,4;372,4; 390,3; 408,4	3,42/3,44	120-122	89(a)
4.2	H	NH ₂	C ₂₄ H ₄₂ N ₂ O ₄	422,61	369,3; 387,4; 405,4; 423,4	6,60/6,63	94-96	93(a)
4.3	H	Me	C ₂₅ H ₄₃ NO ₄	421,63	367,60; 386,61; 404,57; 422,59	3,33/3,32	87-89	84(a); 88(b)
4.4	Et	Et	C ₂₈ H ₄₉ NO ₄	463,71	-	3,02/3,02	77-79	91(b)
4.5	H	Bu	C ₂₈ H ₄₉ NO ₄	463,71	464,7	3,08/3,02	126-128	76(a)
4.6	H	2-(4-Et-піперазин-1-іл)Et	C ₃₂ H ₅₇ N ₃ O ₄	547,83	-	7,73/7,67	224-226	83(a)
4.7	H	Ph	C ₃₀ H ₄₅ NO ₄	483,7	-	2,97/2,90	231-233	90(a); 94(b)
4.8	H	3-F-Ph	C ₃₀ H ₄₄ FNO ₄	501,69	447,61; 466,65; 484,70; 502,70	2,88/2,79	243-245	86(a)
4.9	H	3-Cl-4-FPh	C ₃₀ H ₄₃ ClFNO ₄	536,13	481,98; 500,86; 536,93	2,55/2,61	224-226	85(a)
4.10	H	3-Cl-Ph	C ₃₀ H ₄₄ ClNO ₄	518,14	464,7; 482,5; 500,8; 518,7	2,61/2,70	269-271	81(a); 91(b)
4.11	H	3-Cl-4-OMe-Ph	C ₃₁ H ₄₆ ClNO ₅	548,17	-	2,62/2,56	172-174	91(a); 94(b)
4.12	H	2-Me-Ph	C ₃₁ H ₄₇ NO ₄	497,72	443,58; 480,52; 498,58	2,79/2,81	258-260	78(b)
4.13	H	3,5-di-MePh	C ₃₂ H ₄₉ NO ₄	511,75	457,53; 476,56; 494,53; 512,60	2,76/2,74	217-219	92(b)
4.14	H	3-Et-Ph	C ₃₂ H ₄₉ NO ₄	511,75	458,6; 494,5; 512,5	2,80/2,74	230-232	90(b)
4.15	H	3-OMe-Ph	C ₃₁ H ₄₇ NO ₅	513,72	460,8; 478,5; 514,8	2,74/2,73	256-258	72 (a)
4.16	H	3,4,5-tri-OMe-Ph	C ₃₃ H ₅₁ NO ₇	573,78	-	2,42/2,44	138-140	85(a); 81(b)
4.17	H	4-OEt-Ph	C ₃₂ H ₄₉ NO ₅	527,75	-	2,65/2,65	164-166	89(a); 90(b)
4.18	H	3-(OMe-карбоніл)Ph	C ₃₂ H ₄₇ NO ₆	541,73	-	2,63/2,59	237-239	74(b)
4.19	H	2-карбамоїл-Ph	C ₃₁ H ₄₆ N ₂ O ₅	526,72	472,69; 509,68; 527,75	5,31/5,32	117-119	86(b)
4.20	H	2-F-Bz	C ₃₁ H ₄₆ FNO ₄	515,71	480,71; 498,53; 516,61	2,66/2,72	196-168	84(a); 87(b)
4.21	H	4-Cl-Bz	C ₃₁ H ₄₆ ClNO ₄	532,17	478,4; 414,5; 532,4	2,54/2,63	203-205	93(a); 90(b)
4.22	H	4-Et-Bz	C ₃₃ H ₅₁ NO ₄	525,78	471,75; 490,77; 508,76; 526,68	2,63/2,66	164-168	84(b)
4.23	H	4-OMe-Bz	C ₃₂ H ₄₉ NO ₅	527,75	473,71; 510,70; 528,74	2,61/2,65	90-92	89(a)
4.24	H	2-OEt-Bz	C ₃₃ H ₅₁ NO ₅	541,78	487,80; 506,84; 524,75; 542,77	2,51/2,59	69-71	92(b)
4.25	-	1,2,3,4-тетрагідроксинолін-1-іл	C ₃₃ H ₄₉ NO ₄	523,76	469,59; 488,57; 524,67	2,68/2,67	111-113	79(a)
4.26	-	Cy	C ₃₄ H ₅₈ N ₂ O ₄	558,85	504,76; 523,75; 541,64; 559,71	5,10/5,01	84-86	94(b)
4.27	-	Ph	C ₃₄ H ₅₂ N ₂ O ₄	552,8	498,69; 517,75; 535,60; 553,66	5,11/5,07	106-108	92(b)
4.28	-	Py-4	C ₃₃ H ₅₁ N ₃ O ₄	553,79	518,53; 536,56; 554,62	7,53/7,59	97-99	88(b)
4.29	-	(фур-2-іл)метилен	C ₃₃ H ₅₀ N ₂ O ₆	570,78	-	4,98/4,91	92-94	86(b)
4.30	-	2-оксо-2-(p-толіламіно)-Et	C ₃₇ H ₅₇ N ₃ O ₅	623,88	-	6,74/6,74	116-118	91(b)
4.31	H	карбокси-Me	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆	465,64	412,7; 430,7; 448,7; 466,7	3,07/3,01	134-134	94(a); 96(b)
4.32	H	2-метокси-2-оксо-Et	C ₂₇ H ₄₅ NO ₆	479,66	-	2,99/2,92	141-143	90(a)
4.33	H	1-карбокси-2-метил-Pr	C ₂₉ H ₄₉ NO ₆	507,72	-	2,69/2,76	148-150	76(a)
4.34	H	3-карбокси-Pr	C ₂₈ H ₄₇ NO ₆	493,69	458,66; 476,64; 494,65	2,84/2,84	147-149	84(a)
4.35	H	1-карбокси-2-Ph-Et	C ₃₂ H ₄₇ NO ₆	541,73	-	2,62/2,59	162-164	71(a)

джерел. Температури плавлення визначали відповідно до вимог ДФУ. Спектри ЯМР-Н¹ записані на приладі Varian Mercury (200 MHz) в DMSO-d₆, внутрішній стандарт – ТМС. Мас-спектри отримані на мас-спектрометрі PE SCIEX API 165, метод іонізації – електророзпилення в позитивному режимі.

Метилевий естер холевої кислоти (5). (3α,5β,7α,12α)-3,7,12-тригідроксихолан-24-ову кислоту (2,7 г, 6 ммоль) розчиняли в 50 мл метанолу, насиченому хлороводневою кислотою. Суміш залишали на 24 год при кімнатній температурі. Продукт виділяли розбавленням водою з по-

Дані ЯМР-спектрів амідів холевої кислоти

Код	s, 3H, C-18	s, 3H, C-19	d, 3H, C-21	d, 1H, OH-7	d, 1H, OH-3	d, 1H, OH-12	Сигнали від приєданого аміну
4.1	0.57	0.78	0.91	4.00	4.09	4.31	6.63 (s, 1H, NH), 7.21 (s, 1H, NH)
4.2	0.55	0.79	0.90	4.00	4.10	4.31	8.94 (s, 1H, NH)
4.3	0.57	0.79	0.90	4.00	4.10	4.32	2.49 (t, 3H, NCH ₃), 7.67 (d, 1H, NH)
4.4	0.55	0.80	0.90	4.00	4.10	4.30	0.85 (m, 6H, N(CH ₂ CH ₃) ₂), 3.12 (t, 4H, N(CH ₂ CH ₃) ₂)
4.5	0.55	0.79	0.92	4.01	4.07	4.30	2.97 (q, 2H, HNCH ₂), 7.68 (t, 1H, NH)
4.6	0.55	0.79	0.90	4.01	4.07	4.30	0.92 (s, 3H, CH ₃), 2.30 (m, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.12 (m, 2H, NCH ₂ CH ₂), 4.09 (m, 2H, NCH ₂), 7.75 (t, 1H, NH)
4.7	0.54	0.79	0.90	4.00	4.09	4.31	6.98 (t, 1H, Ar), 7.23 (t, 2H, Ar), 7.56 (d, 2H, Ar), 9.82 (s, 1H, NH)
4.8	0.55	0.80	0.93	4.01	4.07	4.31	7.11 (t, 2H, Ar), 7.60 (t, 2H, Ar), 9.90 (s, 1H, NH)
4.9	0.57	0.76	0.89	4.01	4.09	4.30	7.20-7.50 (m, 2H, Ar), 7.92 (d, 1H, Ar), 10.09 (s, 1H, NH)
4.10	0.59	0.80	0.91	3.99	4.10	4.31	7.05 (d, 1H, Ar), 7.20-7.45 (m, 2H, Ar), 7.79 (s, 1H, Ar), 10.03 (s, 1H, NH)
4.11	0.56	0.80	0.92	4.01	4.10	4.30	3.75 (s, 3H, OCH ₃), 6.95-7.25 (m, 2H, Ar), 7.45-7.70 (d, 1H, Ar), 9.86 (s, 1H, NH)
4.12	0.60	0.79	0.90	3.98	4.08	4.30	6.95-7.25 (m, 4H, Ar), 9.20 (s, 1H, NH), сигнали CH ₃ перекриваються сигналами ДМСО
4.13	0.55	0.79	0.90	4.00	4.11	4.30	6.60 (s, 1H, Ar), 7.22 (s, 2H, Ar), 9.65 (s, 1H, NH), сигнали CH ₃ перекриваються сигналами ДМСО
4.14	0.56	0.80	0.96	4.01	4.11	4.31	6.82 (d, 2H, Ar), 7.16 (t, 1H, Ar), 7.39 (d, 2H, Ar), 9.80 (s, 1H, NH)
4.15	0.57	0.80	0.98	4.00	4.10	4.30	3.65 (s, 1H, OCH ₃), 6.55 (d, 2H, Ar), 6.90-7.15 (m, 2H, Ar), 7.31 (s, 1H, Ar), 9.81 (s, 1H, NH)
4.16	0.57	0.80	0.93	4.00	4.10	4.29	6.96 (s, 2H, Ar), 9.89 (s, 1H, NH)
4.17	0.53	0.75	0.91	4.00	4.09	4.31	6.80 (d, 2H, Ar), 7.43 (d, 2H, Ar), 9.67 (s, 1H, NH)
4.18	0.52	0.75	0.91	3.98	4.04	4.29	7.40 (t, 1H, Ar), 7.59 (t, 1H, Ar), 7.70 (t, 1H, Ar), 8.22 (s, 1H, Ar), 9.98 (s, 1H, NH)
4.19	0.52	0.78	0.91	3.98	4.08	4.28	7.05 (t, 1H, Ar), 7.44 (t, 1H, Ar), 7.72 (t, 2H, Ar), 8.21 (s, 1H, NH ₂), 8.41 (s, 1H, NH ₂), 11.66 (s, 1H, NH)
4.20	0.52	0.75	0.90	4.00	4.10	4.30	4.19 (d, 1H, HNCH ₂), 7.10 (m, 2H, Ar), 7.25 (m, 2H, Ar), 8.25 (t, 1H, NH)
4.21	0.52	0.77	0.90	3.95	4.05	4.28	4.19 (d, 1H, HNCH ₂), 7.20 (d, 2H, Ar), 7.31 (d, 2H, Ar), 8.29 (t, 1H, NH)
4.22	0.52	0.77	0.90	3.99	4.13	4.28	4.18 (d, 2H, HNCH ₂), 7.12 (s, 4H, Ar), 8.81 (t, 1H, NH)
4.23	0.52	0.77	0.90	3.95	4.11	4.29	4.05 (d, 2H, HNCH ₂), 6.82 (d, 2H, Ar), 7.10 (d, 2H, Ar), 8.19 (t, 1H, NH)
4.24	0.52	0.76	0.91	3.98	4.13	4.29	4.03 (d, 2H, HNCH ₂), 6.70-7.00 (m, 2H, Ar), 7.00-7.30 (m, 2H, Ar), 8.04 (t, 1H, NH)
4.25	0.55	0.79	0.92	3.99	4.08	4.29	4.55 (s, 1H, NCH ₂), 4.64 (s, 1H, NCH ₂), 7.14 (s, 4H, Ar)
4.26	0.57	0.78	0.90	4.00	4.09	4.29	1.12 (m, 5H, циклогексил), 1.60 (m, 5H, циклогексил), 2.15 (m, 1H, циклогексил)
4.27	0.56	0.75	0.90	3.98	4.09	4.30	6.79 (t, 1H, Ar), 6.92 (d, 2H, Ar), 7.20 (t, 2H, Ar)
4.28	0.55	0.77	0.91	3.96	4.07	4.30	6.60 (t, 1H, Ar), 6.76 (d, 1H, Ar), 7.50 (t, 1H, Ar), 8.03 (s, 1H, Ar)
4.29	0.52	0.74	0.90	3.99	4.09	4.30	6.70 (t, 1H, фурил), 6.99 (t, 1H, фурил), 7.82 (d, 1H, фурил)
4.30	0.52	0.74	0.90	4.00	4.09	4.28	7.03 (d, 2H, Ar), 7.45 (d, 2H, Ar), 9.61 (s, 1H, NH)
4.31	0.55	0.78	0.90	3.95	4.05	4.28	8.02 (t, 1H, NH), 12.20 (s, 1H, -COOH)
4.32	0.55	0.81	0.90	3.99	4.09	4.28	7.03 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.23 (t, 1H)
4.33	0.52	0.79	0.91	3.99	4.09	4.29	7.86 (d, 1H, NH), 12.29 (s, 1H, -COOH)
4.34	0.55	0.73	0.90	3.99	4.07	4.30	2.15 (m, 2H, -CH ₂ COOH), 2.96 (m, 2H, HNCH ₂ -), 7.72 (t, 1H, NH), 12.01 (s, 1H, -COOH)
4.35	0.52	0.77	0.90	3.96	4.08	4.31	5.28 (d, 1H), 7.31 (t, 5H, Ar), 8.46 (d, 2H, NH)

дальшою екстракцією етилацетатом. Екстракт висушували безводним хлоридом кальцію, фільтрували і випарювали розчинник. Вихід – 2,61 г (90%).

Диметилпіразолід холевої кислоти (6). Метильний естер холевої кислоти (5 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані, додавали 7,5 ммоль гідразину гідрату та перемішували при кип'ятінні протягом 3 год. Закінчення реакції контролювали за допомогою ТШХ. Суміш виливали у 100 мл води,

утворений гідрозид відфільтровували, промивали холодною водою та висушували при 50°C до постійної маси. Висушений гідрозид (5 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані, додавали 0,5 мл концентрованої сірчаної кислоти та 5,5 ммоль 2,4-пентандіону, перемішували при кімнатній температурі протягом години. Після закінчення реакції (контроль за допомогою ТШХ) суміш виливали в 100 мл води, утворений піразолід відфільтровували, про-

мивали холодною водою та висушували при 50°C до постійної маси.

Загальна методика синтезу амідів (4.1-4.3, 4.5-4.11, 4.15-4.17, 4.20-4.21, 4.23, 4.31-4.35). Холеву кислоту (2,7 г, 6 ммоль) розчиняли при 50-60°C в суміші 50 мл діоксану і 10 мл трибутиламіну і охолоджували до 10°C. Після охолодження до суміші додавали етилхлорформіат (0,66 г, 6 ммоль) та інтенсивно перемішували впродовж 15 хв. До реакційної суміші додавали амін (8 ммоль) і розчин натрію гідроксиду (0,3 г, 8 ммоль у 70 мл води). Після закінчення виділення газу суміш розбавляли водою. Осад, що утворювався, відфільтровували, промивали водою, висушували при 50°C до постійної маси. Перекристалізували з етилацетату.

Загальна методика синтезу амідів (4.3, 4.4, 4.7, 4.10-4.14, 4.16-4.22, 4.24, 4.26-4.31). Диметил-

піразолід холевої кислоти (5 ммоль) розчиняли у 1,4-діоксані, додавали амін (7,5 ммоль) та перемішували при кип'ятінні протягом 3 год. Закінчення реакції контролювали за допомогою ТШХ. Суміш виливали в 100 мл води, утворений амід відфільтровували, промивали холодною водою та висушували при 50°C до постійної маси. Перекристалізували з етилацетату.

Висновки

Синтезовано ряд амідів холевої кислоти з використанням як відомого раніше методу (через стадію отримання інтермедіату холевої кислоти з етилхлороформіатом), так і методу, не описаного для жовчних кислот (через стадію отримання піразоліду холевої кислоти). Будова отриманих сполук підтверджена результатами фізико-хімічних досліджень.

Література

1. Li M., Zhou P., Wu A. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, №20. – P. 3409-3412.
2. Paschke R., Kalbitz J., Paetz C. // *Inorg. Chim. Acta.* – 2000. – Vol. 304, №2. – P. 241-249.
3. Paschke R., Kalbitz J., Paetz C. // *J. Inorg. Biochem.* – 2003. – Vol. 94, №4. – P. 335-342.
4. Larena M.G., Martinez-Diez C., Macias R.R. // *J. Drug Targeting.* – 2002. – Vol. 10, №5. – P. 397-404.
5. Narayanan S., Dalpke A.H., Siegmund K. // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, №23. – P. 5031-5044.
6. Geldern T.W., Philip N.T., James K.T. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, №17. – P. 4213-4230.
7. Richards S.J., Geldern T.W., Jacobson P. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, №23. – P. 6086-6090.
8. Rehman A., Li C., Budge L.P. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40, №10. – P. 1865-1868.
9. Magee G.A., French J., Gibbon B. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2003. – Vol. 29, №4. – P. 441-450.
10. Tripathi M., Kohli D.V., Uppadhyay R.K. // *Int. J. Pharm.* – 1991. – Vol. 67, №3. – P. 207-209.
11. Kim I.-S., Kim S.-H. // *Int. J. Pharm.* – 2001. – Vol. 226, №1. – P. 23-29.
12. Olbrich C., Muller R.H. // *Int. J. Pharm.* – 1999. – Vol. 180, №1. – P. 31-39.
13. Ryu E.-H., Yan J., Zhong Z. // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, №19. – P. 7205-7213.
14. Willemen H.M., Vermonden T., Koudijs A. // *Colloids Surf., A.* – 2003. – Vol. 218, №1. – P. 59-64.
15. Culita D.C., Patron L., Teodorescu V.S. // *J. Alloys Compd.* – 2007. – Vol. 432, №1-2. – P. 211-216.
16. Starchenkov P., Trapencieris P., Kauss V. et al. // *Steroids.* – 2000. – Vol. 65, №1. – P. 143-147.
17. Hazra B.G., Pore V.S., Dey S.K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, №3. – P. 773-777.
18. Kim I.S., Jeong Y.I., Cho C.S. // *Int. J. Pharm.* – 2000. – Vol. 205, №2. – P. 165-172.
19. Kim I.S., Kim S.H. // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 245, №1. – P. 67-73.
20. Hu X., Zhang Z., Zhang X. // *Steroids.* – 2005. – Vol. 70, №8. – P. 531-537.
21. Iuliano A., Felix G. // *J. Chromatogr., A.* – 2004. – Vol. 1031, №1-2. – P. 187-195.
22. Willemen H.M., Vermonden T., Marcelis A.T.M. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 2001, №12. – P. 2329-2335.
23. Samrat M., Uday M., Guruswamy I.K. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126, №48. – P. 15905-15914.
24. Vallejo M., Castro M.A., Medarde M. // *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 73, №9. – P. 1394-1404.
25. Bulbul M. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10, №8. – P. 2561-2567.
26. Hazra B.G., Pore V.S., Dey S.K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, №3. – P. 773-777.
27. Mano N., Mori M., Ando M. // *J. Pharm. & Biomed. An.* – 2006. – Vol. 40, №5. – P. 1231-1234.
28. Гаттерман Л., Виланд Г. *Практические работы по органической химии.* – М.: Химия, 1948. – 516 с.

Надійшла до редакції 13.04.2012 р.