

УДК 547.461.3

# СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЭФИРОВ МАЛОНАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Р.П.Ткачев, В.Д.Дяченко, В.П.Ткачева

Луганский национальный педагогический университет им. Тараса Шевченко  
91011, г. Луганск, ул. Оборонная, 2. E-mail: sokrimfa@pisem.net

*Ключевые слова: эфиры малонаниловых кислот; химические свойства; биологическое действие; фармакологическое действие*

**В обзоре обобщены и систематизированы методы синтеза биологически активных соединений на основе эфиров малонаниловых кислот.**

**THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE SUBSTANCES ON THE BASIS OF MALONOANILIC ACIDS ESTERS**

**R.P.Tkachov, V.D.Dyachenko, V.P.Tkachova**

**The synthetic methods of biologically active substances on the basis of malonoanilic acids esters have been generalized and systematized in the review.**

**СИНТЕЗ БІОАКТИВНИХ СПЛУК НА ОСНОВІ ЕСТЕРІВ МАЛОНАНИЛОВИХ КИСЛОТ**

**Р.П.Ткачов, В.Д.Дяченко, В.П.Ткачева**

**В огляді узагальнені та систематизовані методи синтезу біологічно активних сполук на основі естерів малонанілових кислот.**

Эфиры малонаниловых кислот не являются широко распространенными реагентами в синтетической органической химии, о чем свидетельствует отсутствие каких-либо обзорных статей, касающихся их получения и их химических свойств. Однако в последние десятилетия эти соединения стали очень широко использоваться в синтезе препаратов, проявляющих, как правило, физиологическую и фармакологическую активность. Это делает необходимым обобщение и систематизацию литературных источников, которые касаются этой проблематики. Целью настоящей работы явилось освещение как химических свойств эфиров малонаниловых кислот, так и прикладных аспектов получаемых на их основе веществ с биологической активностью. Рассмотрены литературные данные последних 10 лет.

Производные эфиров малонаниловых кислот содержат три главные функциональные группы, вступающие в химические превращения — метиленактивную и сложноэфирную, которые наиболее часто подвергаются различным трансформациям, а также анилидную, более химически инертную. Литературные данные систематизированы в соответствии с данной классификацией.

## Реакции с участием метиленовой группы

В качестве СН-кислот малонаниловые эфиры после активации метиленовой группы, как правило, сильным основанием способны атаковать активированную двойную и тройную связи, то есть вступать в реакцию присоединения по Михаэлю; способны атаковать карбонильный атом углерода в составе сложноэфирной, карбоксильной, альдегидной, кетонной групп (циклоконденсации по

Кляйзену, по Дикману, по Кневенагелю); атаковать цианогруппу, атом азота нитрогруппы. Кроме того, для синтеза биологически активных веществ также используют реакции формилирования, алкилирования и диазотирования по метиленактивной группе рассматриваемых соединений.

**Присоединение по Михаэлю.** Классическая реакция Михаэля в применении к малонаниловым эфирам ведет к формированию хинолинового ядра (если метиленовая группа внутримолекулярно атакует алкенильный (алкинильный) заместитель ариламидной группы) либо пиридинового ядра, не конденсированного с бензольным кольцом исходной анилидной группы (если активированную непредельную связь содержит второй реагент).

В рамках программы поиска новых нуклеозидных 2(1H)-хинолоновых оснований в качестве антиСПИДовых агентов реакцией внутримолекулярной циклизации соединений 1 в присутствии основания получены эфиры 2(1H)-хинолоновой кислоты 2 [1] (схема 1).

Как и следовало предполагать, природа заместителя R — один из решающих факторов образования цикла. Выход продукта зависит от силы электроноакцепторного заместителя, а наличие

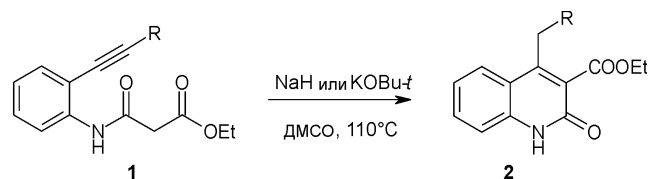


Схема 1

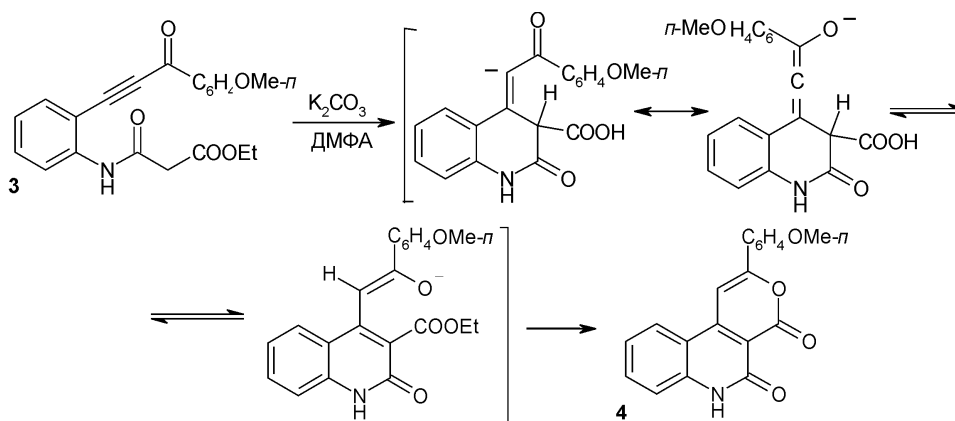


Схема 2

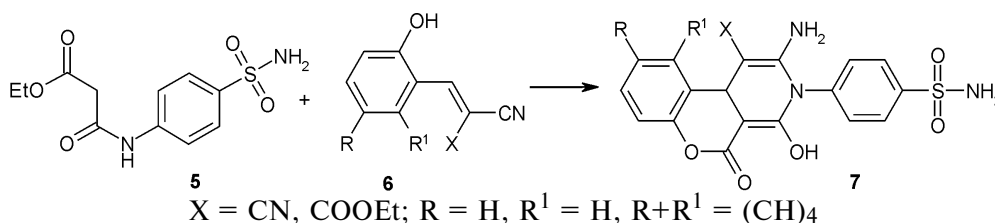


Схема 3

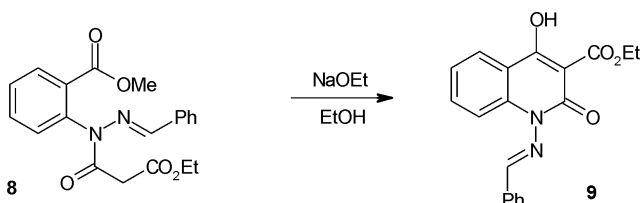


Схема 4

электронодонорного заместителя делает невозможным замыкание цикла.

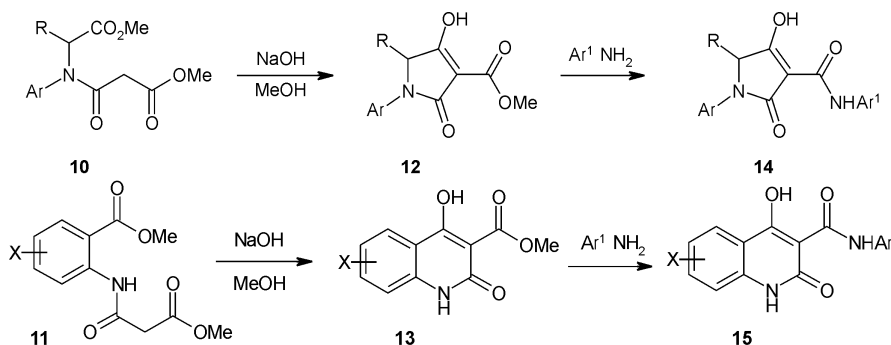
Каскадная цепь реакций: присоединения по Михаэлю—таутомеризации—переэтерификации происходит при действии на  $\alpha,\beta$ -инон 3 карбоната калия и через образование промежуточных соединений приводит к образованию трициклической системы 4 [2] (схема 2).

Конденсация эфира 5 с активированным олефином 6 в присутствии пиперидина не заканчивается образованием продукта присоединения по Михаэлю и в результате последующей реакции переэтерификации ведет к хромено[3,4-с]пиридину 7 [3] (схема 3).

**Конденсация по Кляйзену и атака карбанионом карбоксильной группы.**

Малонаниловые эфиры способны вступать в реакцию конденсации по Кляйзену. Если рассматриваемые соединения являются производными антраилового эфира, реакция представляет собой частный случай конденсации по Кляйзену, а именно реакцию Дикмана. Атака метиленактивной группой карбонильного атома углерода алкоксикарбонильной группы, находящейся в *орто*-положении арильной группы, ведет к замещенным 4-оксихинолин-2-онам. Такие соединения синтезируют целенаправленно для изучения их фармакологических свойств. Так, из эфира 8 был синтезирован хинолон 9, который является базовой структурой для синтеза серии замещенных 4-гидроксихинолонов, проявляющих ингибирующую активность по отношению к полимеразе вируса гепатита С, определяющей его генотип [4] (схема 4).

Ингибиторы активаторов плазминогена (ИАП) — члены суперсемейства ингибиторов протеаз, активность которых служит одной из причин развития рака. Структуры, препятствующие формиро-



$R = \text{H}, \text{Me}; X = \text{H}, \text{Hlg}, \text{NO}_2, \text{NH}_2, \text{n-C}_5\text{H}_{11}, \text{Ar}^2, \text{CF}_3, \text{CN}, 6,7\text{-F}_2, 6,7\text{-(MeO)}_2, \text{арил}$

Схема 5

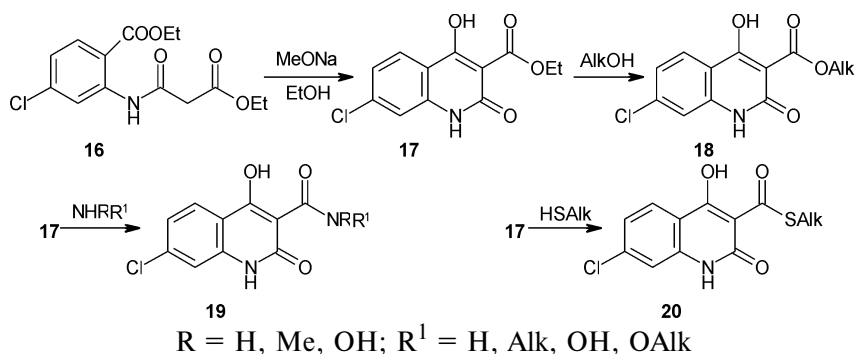


Схема 6

ванию комплекса ИАП-активатор плазминогена, были синтезированы ранее, однако из-за большой молекулярной массы не могли быть использованы в качестве лекарственных препаратов. Циклизацией по Дикману эфиров 10 и 11 синтезируют соответственно 3-метоксикарбонилтетрамовые кислоты 12 и хинолоны 13, обработка которых аминами ведет к соединениям 14 и 15. Последние обладают невысокой молекулярной массой и демонстрируют высокую ИАП-ингибирующую активность [5] (схема 5).

Большое количество соединений-антагонистов глицинового центра в NMDA-рецепторах, несмотря на высокую активность *in vitro*, малоактивны *in vivo*. Это связано с наличием в их структуре карбоксильной группы, ответственной за ионный тип связи с рецептором, но препятствующей проникновению лекарства через гематоэнцефалический барьер. С целью получения биоактивных структур, имеющих другую группу анионного характера, из эфиров 16 были получены хинолоны 17. Дальнейшее взаимодействие последних со спиртами, аминами или тиолами ведет к соответствующим эфирам 18, амидам 19 и тиоэфирам 20, проявляющим высокую активность *in vivo* по отношению к NMDA-рецепторам [6] (схема 6).

Циклизацией бромсодержащего эфира малонаниловой кислоты 21 в основной среде получен эфир 22, взаимодействие которого с оптически

чистым S(–)-1-фенилэтиламин приводит к S(–)-1-фенилэтиламиду 23 [7] (схема 7).

Внутримолекулярная конденсация по Дикману малонаниловых эфиров катализируется основными катализаторами (NaOH, TBAF, алкоксиды, амиды лития и т.п.). Однако процесс отделения катализаторов от реакционной смеси и очистка продуктов довольно трудоемки. Эффективным оказался катализ данной реакции ионообменными смолами Амберлист А-26. Так, эфиры 24 при обработке четвертичными аммониевыми смолами образуют 4-гидроксихинолины 25, которые остаются прочно связанными со смолой и легко фильтруются (схема 8). Подкисление трифторуксусной кислотой позволяет легко отделить продукт с высоким выходом и чистотой [8].

На основании соединений 26a,b и анилида 27 синтезированы производные хинолин-3-карбоксамида 28a,b (схема 9). Линомид 28a является *in vivo* ингибитором формирования новых кровеносных сосудов при развитии опухолей и может применяться для замедления роста метастаз, в частности он показал высокую активность как ингибитор роста карциномы простаты [9]. Клинические исследования показали также его перспективность для лечения обширного склероза, ревматоидного артрита и лейкемии. Хинолон 28b уменьшает протеинурию также эффективно, как преднизолон, однако более чем в 10 раз менее токсичен,

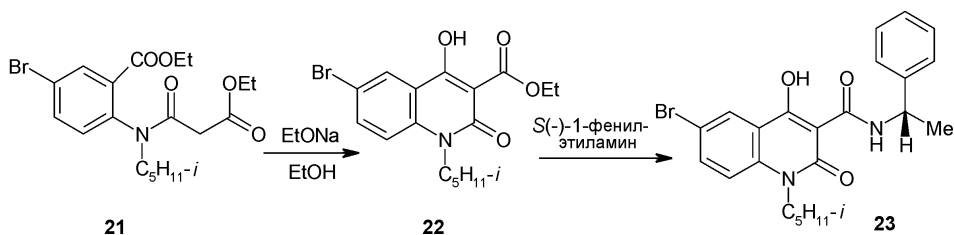


Схема 7

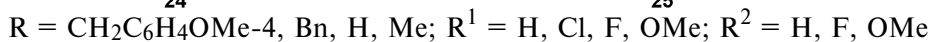
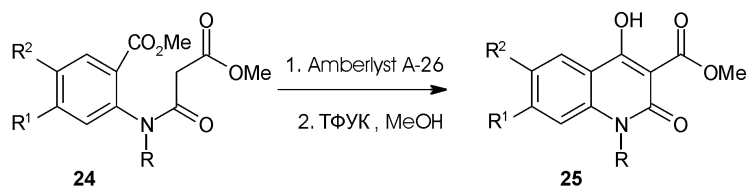


Схема 8

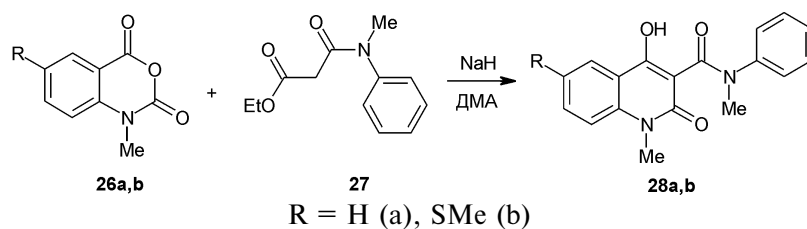


Схема 9

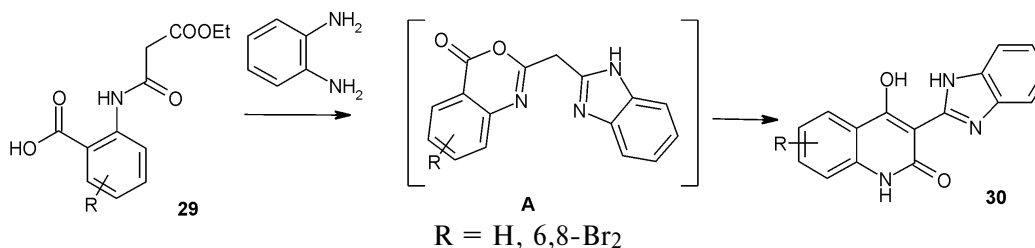


Схема 10

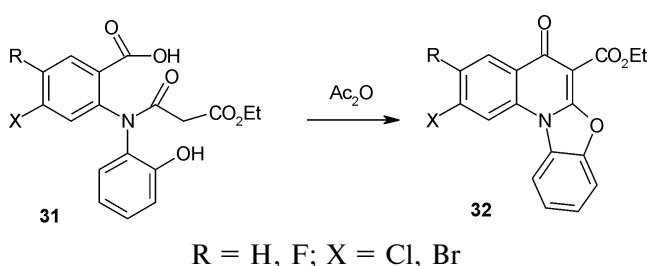


Схема 11

чем он. При использовании хинолона 28b наблюдалось также уменьшение продуцирования аутоантител, играющих роль в развитии волчанки [10].

Взаимодействующие этиловых эфиров N-(о-карбоксихенил)малонамовых кислот 29 с о-фенилендиаминном одnoreакторно приводит к образованию двух гетероциклических систем — бензоимидазольной и 2-оксо-4-гидроксихинолиновой, входящих в структуру соединения 30 [11] (схема 10). Как предполагают авторы, реакция проходит с образованием интермедиата А, который в результате ряда внутримолекулярных перегруппировок образует систему 30.

Ключевой стадией синтеза новых соединений антибактериального ряда является тандемная реакция замыкания двух циклов (схема 11). Из карбоциклической системы 31 получают бензоксазо[3,2-а]хинолин 32. Дальнейшая замена галогена на остаток амина позволяет получать аминозамещенные гетероциклические системы типа 32 [12, 13].

**Конденсация по Кневенагелю.** Атака метиленактивной группой атома углерода жирно-аромати-

ческой или ароматической кетогруппы, расположенной в *орто*-положении арильной группы малонанилового эфира, ведет к производным хинолин-2(1H)-она, содержащим в положении 4 соответственно алифатический или ароматический заместители. Синтез привлекателен хорошими выходами продуктов реакции. Большинство полученных таким способом соединений фармакофорны либо служат полупродуктами при получении веществ с заданной фармакологической активностью. Так, одна из стадий синтеза ингибиторов ДНК-топоизомераз I и II заключается в циклизации эфира 33 в хинолон 34, который в результате ряда последующих реакций превращаются в аналоги камптотецина 35 [14, 15] (схема 12). Система 35 обладает выраженной активностью против нескольких видов раковых клеток.

Депротонирование амида 36 ведет к соответствующему гидроксихинолону 37 (схема 13). Дальнейшая 4-стадийная трансформация полученного соединения ведет к 4-арил-3-винилхинолин-2(1H)-ону 38, эффективному при лечении эректильной дисфункции. Терапевтическое действие соединения основано на активировании одного из подтипов  $\text{K}^+$  каналов — макси-К каналов, ведущего к мембранной гиперполяризации и соответствующему закрытию  $\text{Ca}^{2+}$  каналов с последующим уменьшением концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле и расслаблением гладкой мускулатуры [16].

Формирование хинолинового ядра в синтезе нового высокоселективного антагониста серотониновых рецепторов (класса 5-НТ<sub>3</sub>) происходит

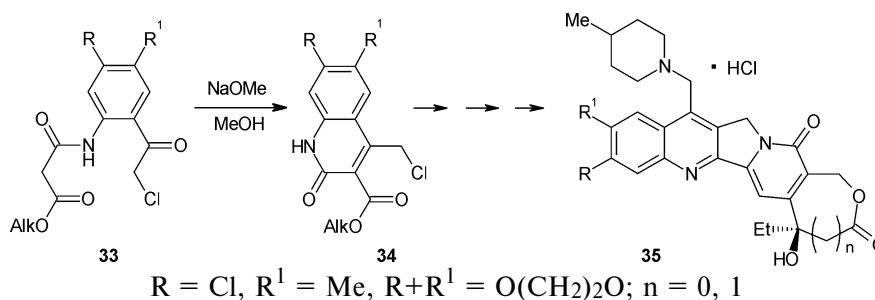


Схема 12



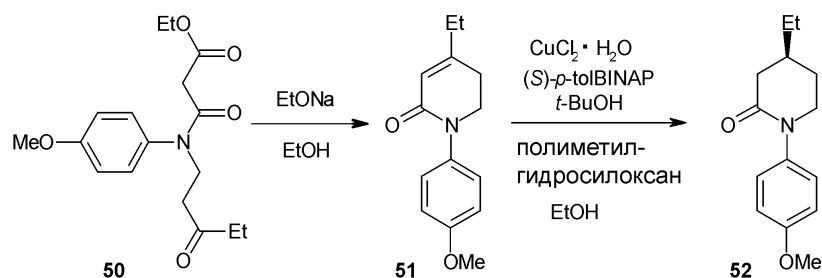


Схема 18

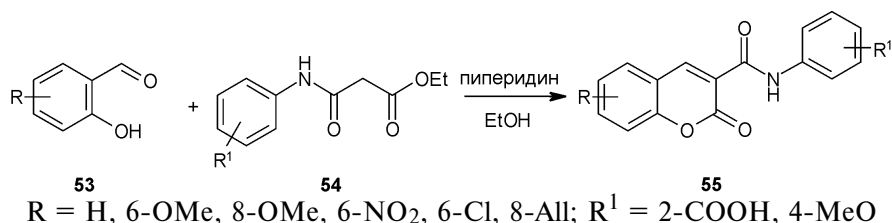


Схема 19

явило себя как эффективный в ничтожных концентрациях неселективный антагонист ЭТ рецепторов.

Циклизация эфира 48 приводит к хинолону 49 [20], полученному целенаправленно для поиска веществ, обладающих сродством к холецистокининовым рецепторам (схема 17).

Внутримолекулярная конденсация по Кневенегелю и последующее декарбоксилирование (реакция ретро-Кляйзена) эфира 50 ведет к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному лактаму 51 [21] (схема 18). Каталитическое восстановление последнего приводит к пиперидону 52 с высокой степенью энантиоселективности. Соединение 52, аналогично (–)-ролипраму и антидепрессанту пароксетину, является хиральным лактамом, содержащим  $\beta$ -стереоцентр, что позволяет предположить наличие у него высокой биологической активности.

Циклоконденсация салициловых альдегидов 53 и малонаниловых эфиров 54 в присутствии пиперидина приводит к замещенным кумаринам 55 (схема 19). Последние могут проявлять антимикробную [22], а также противовоспалительную активность, сравнимую с активностью пироксикама, причем токсичность полученных соединений очень мала [23, 24].

Конденсацией, подобной конденсации по Кляйзену эфира 54а с эфиром 56, получают винилмер-

каптан 57 (схема 20). Окислительная циклизация последнего при обработке йодом и триэтиламинном ведет к 2,5-дифенилизотиазолону 58 — ингибитору разрушения хрящевой ткани при артрите. Механизм его биологического действия заключается в препятствовании протеолитической активности матричных металлопротеиназ [25]. Исследования зависимости структура-активность показали, что одним из определяющих факторов высокой биологической активности полученного соединения является наличие в положении 4 электроноакцепторной этоксикарбонильной группы.

**Другие реакции.** В сильноосновной среде метиленактивная группа малонаниловых эфиров способна атаковать нитрогруппу. Гетероциклизация малонанилового эфира 59 в эфир хиноксалин-2-карбоновой кислоты 60 является ключевой стадией синтеза нового класса хиноксалинкарбоновых кислот 61, обладающих высокой нейропротекторной активностью *in vitro* и высоко эффективных *in vivo* [26] (схема 21). Фармакологическое действие препаратов связано с их антагонистической активностью на рецепторы нейромедиаторных аминокислот.

Эфир 62 легко формилируется с образованием замещенного акрилового эфира 63 [27] (схема 22). Енамин 63 — активный реагент, легко вступаю-

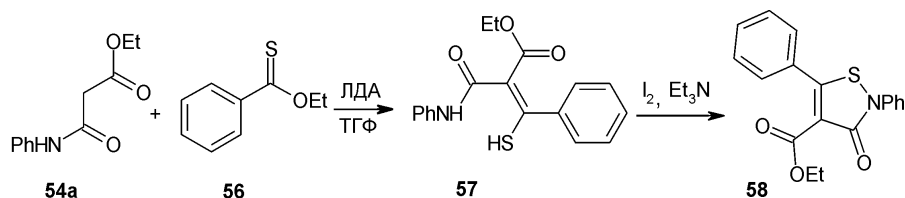


Схема 20

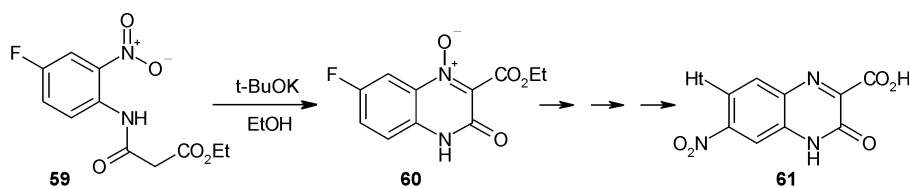


Схема 21

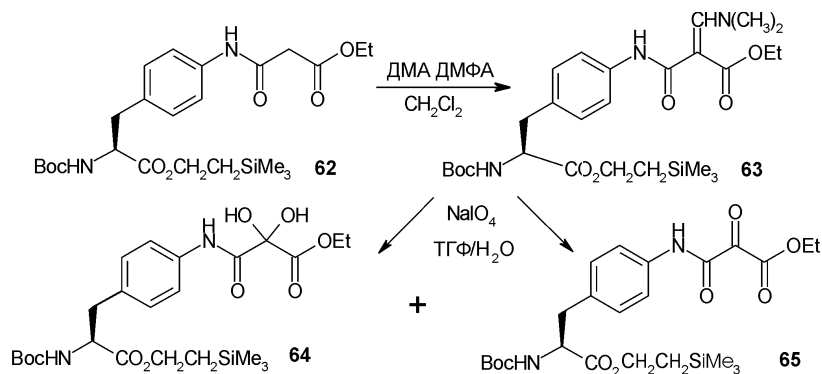


Схема 22

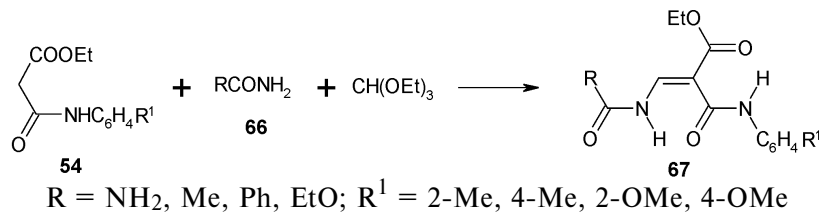


Схема 23

ший в реакции S<sub>N</sub>Vin с образованием биоактивных гетероциклических систем [28]. Однако в данной работе стояла иная задача — получение неприродных аминокислот для модифицирования полипептидной цепочки и изучение физических и биологических свойств полученных пептидов. Для этой цели енамин 63 был окислен в смесь продуктов 64 и 65. Производное (L)-фенилаланина 65, содержащее вицинальную трикарбонильную функцию, в составе пептидов формирует как внутри-, так и межмолекулярные связи между сериновой OH-группой и центральным карбонильным углеродом или с нуклеофильным центром энзима, являясь ингибитором сериновых протеаз.

Трехкомпонентным синтезом при участии эфиров малонаниловых кислот 54 с триэтилортофор-

миатом и амидами 66 получены N-ацильные производные 3-амино-2-этоксикарбонилакриламидов 67, проявившие во время исследований на белых крысах противовоспалительную и анальгетическую активность [29] (схема 23).

С целью получения новых антиишемических препаратов при обработке эфиров 68 бензоилхлоридом или (E)-4-бромокротоновым анилидом были получены соответствующие продукты ацилирования 69 и алкилирования 70. Эфиры 69 через цепь последующих превращений с участием анилида 71, а эфир 70 непосредственно на палладиевом катализаторе подвергают гетероциклизации по Гекку с образованием бензо[b]азепиновых производных 72 и 73 (схема 24). Циклизация по Гекку — ключевая стадия синтеза, в которой E—стереохи-

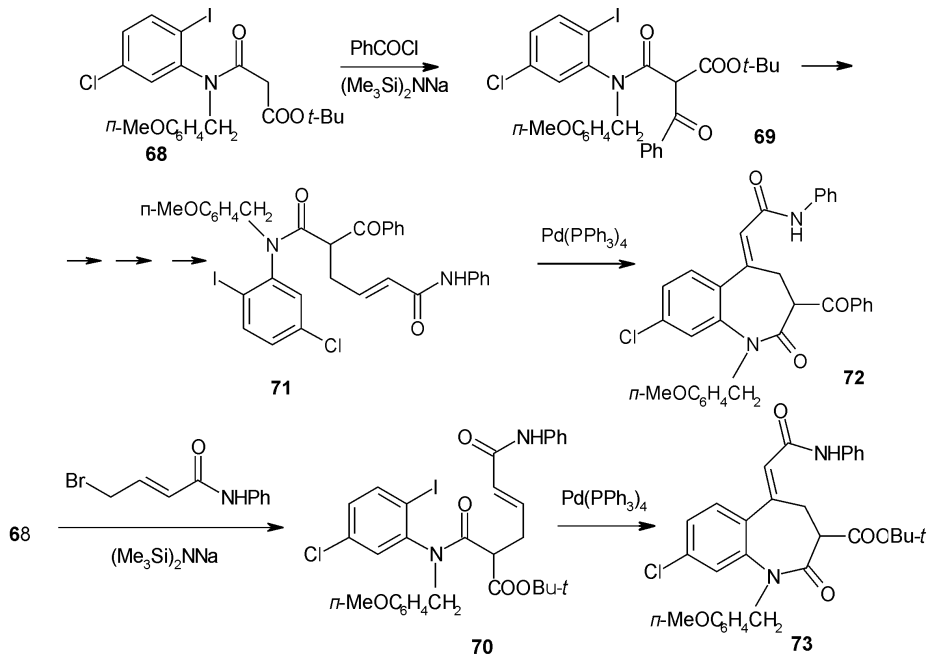


Схема 24

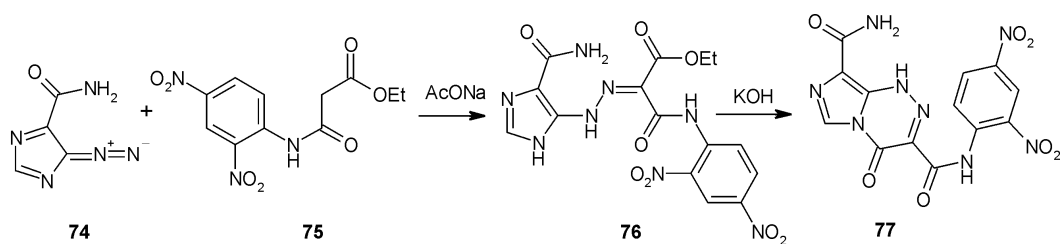


Схема 25

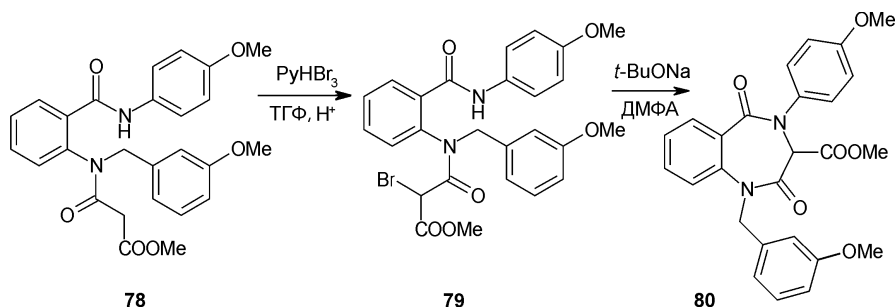


Схема 26

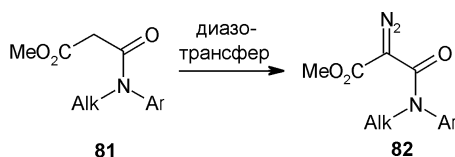


Схема 27

мья экзоциклической двойной связи определяется соответствующей стереохимией двойной связи исходного акрилата. Полученные структуры после снятия *para*-метоксибензильной и *tert*-бутильной защиты представляют собой потенциальные антагонисты глицинсвязывающего центра NMDA рецепторов [30, 31]. Они способны ингибировать конвульсии, вызванные N-метил-D-аспаратом у мышей, причем значительный нейропротекторный эффект наблюдался при введении препарата как до, так и после моделирования ишемии.

Реакцией азосочетания имидазола 74 с эфиром 75 в присутствии ацетата натрия получен гидразон 76, при циклизации которого в условиях основного катализа в замыкании цикла участвует сложноэфирная группа и образуется имидазотриазин 77 [32] (схема 25).

Бромирование эфира 78 протекает по метиленовой группе с образованием соответствующего галогенида 79, который в щелочной среде претерпевает гетероциклизацию с образованием 1,4-бензодиазепин-2,5-диона 80 [33] (схема 26).

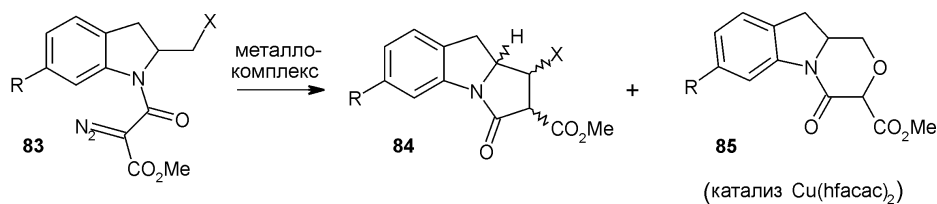
**Реакции диазотирования.** Реакцией диазотирования из C—H кислот 81 легко получают N-замещенные  $\alpha$ -карбоалкокси- $\alpha$ -диазоацетанилиды 82,

которые в последние два десятилетия пользуются пристальным вниманием химиков-синтетиков. Реакция протекает в ацетонитриле под аргонем под действием трансфера диазогруппы (метансульфонилзида, пара-ацетидабензолсульфонил азида) в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), как правило, с хорошими выходами [34-42] (схема 27).

Образующиеся диазоанилиды под действием различных, чаще всего металлокомплексных катализаторов (МКК) регио-, а во многих случаях и стереоселективно подвергаются реакции циклизации с образованием как карбо-, так и гетероциклов. Наиболее распространенными катализаторами таких реакций являются различные соединения Rh(II) и Cu(II).

Так, в присутствии родиевых — Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, Rh<sub>2</sub>(Oct)<sub>4</sub> (диродия(II) тетраоктаоат) или медного — Cu(hfacac)<sub>2</sub> (меди(II) гексафторацетилацетонат) — катализаторов из диазоамидов 83, содержащих заместитель CH<sub>2</sub>X в C-2 положении индольного ядра, путем внутримолекулярного металлокарбеноидного внедрения по связи C—H получают продукт 84 в виде смеси четырех диастереомеров. Соотношение последних в смеси зависит от типа катализатора и природы заместителей индольного ядра (схема 28) [34].

Как известно, медные карбеноиды высокоэлектрофильны, но мало реакционноспособны в реакциях C—H внедрения. В отличие от родиевых медные карбеноиды более эффективно реагируют



R = H, OMe; X = OSiMe<sub>2</sub>Bu-t, Me, фталимида, OAc, N<sub>3</sub>, SAll

Схема 28



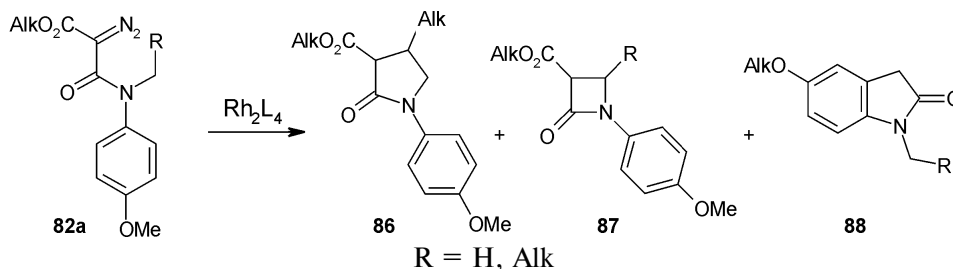


Схема 29

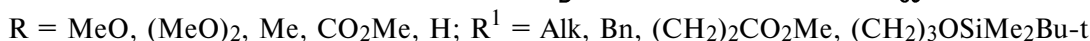
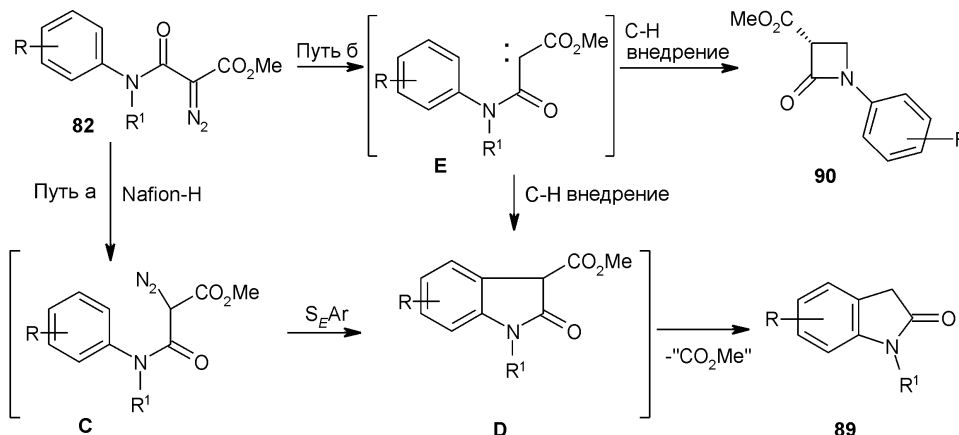


Схема 30

с гетероатомами. Поэтому в присутствии  $\text{Cu}(\text{hfac})_2$  диазоамиды **83** наряду с пирроло[1,2-а]индольными системами образуют продукт **85** (схема 28) [34].

Региоселективность циклизации производных  $\alpha$ -диазоанилидов зависит от природы применяемого катализатора. В присутствии  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ,  $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ ,  $\text{Rh}_2(\text{Piv})_4$  (диродия(II) тетрапивалата) анилиды **82a** образуют смесь пирролидинонов **86** и азетидинонов **87** в различном соотношении. Использование  $\text{Rh}_2(\text{R-PTPA})_4$  (диродия(II) тетракис[N-фталойл-(R)-фенилаланилат]) или силикагеля ведет к смеси гетероциклов **87** и **88**, а присутствие  $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$  (диродия(II) тетраацетамидат) или цеолита K $\beta$  делает возможным образование только индольных систем **88** [35, 36] (схема 29). Если исходный диазоанилид содержит хиральный радикал, реакция проходит с высокой степенью диастереоселективности [37].

В то время как под действием родиевых катализаторов  $\alpha$ -диазоанилиды подвергаются реакции включения по C—H связи N-алкильных заместителей, кислотный катализ (Nafion-H) преимущественно ведет к электрофильному ароматическому

замещению [38]. Так, диазоанилиды **82** в качестве основного продукта образуют индолы **89** с примесевыми количествами 2-азетидинонов **90**, тогда как при катализе ацетатом родия(II) последние являются главными продуктами. Различия в природе катализа основаны на том, что Nafion-H при протонировании диазоанилида формирует диазониевый интермедиат **C**, образующий индольное ядро **D**. При образовании под действием родиевых катализаторов или высокой температуры карбенов **E** последние могут участвовать в реакции включения по C—H связи как N-алкильного, так и N-арильного фрагментов с образованием, соответственно, 2-азетидинонов **90** и индолов **D**. В условиях данного кислотного катализа наблюдается отщепление сложноэфирной группы с образованием индолов **89** (схема 30). Подтверждением реализации пути *a* служит тот факт, что выходы индолов **89** значительно увеличиваются при введении сильных электронодонорных заместителей **R** в ароматическое ядро, благоприятствующих реакции ( $\text{S}_E\text{Ar}$ ).

В отличие от вышеописанных диазоанилидов аналогичные структуры с бутеновым радикалом

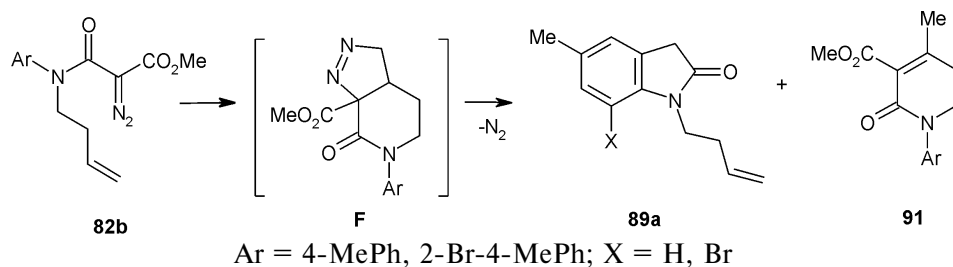


Схема 31

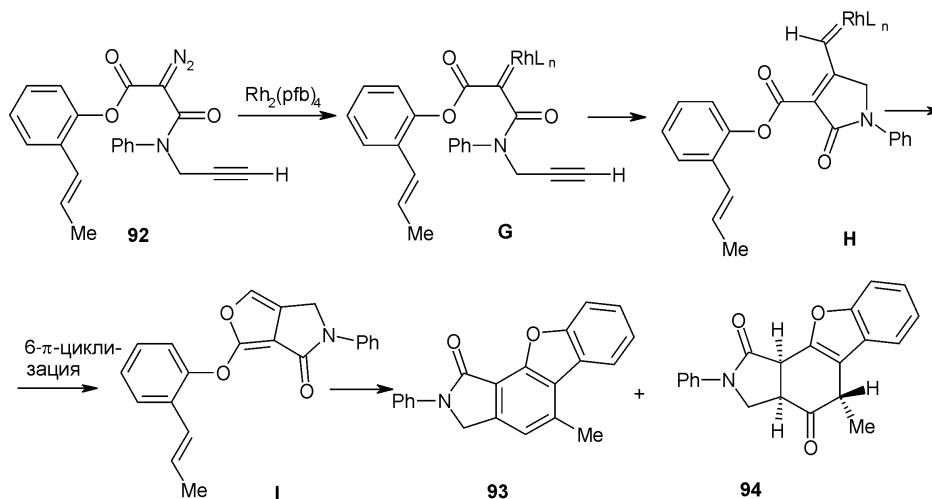


Схема 32

при атоме азота **82b** наряду с индолами **89a** в качестве основных продуктов реакции образуют производные 2-пиридинонов **91** [38] (схема 31). Формирование таких структур можно представить как 1,3-диполярное присоединение, ведущее к нестабильным 1-пиразолинам **F**, которые при отщеплении молекулы азота превращаются в соединения **91**.

$\alpha$ -Диазоамиды **92** в присутствии родия(II) перфторбутирата образуют фураны **93** и **94** как результат циклизации  $\alpha$ -кетокарбеноида **G** в систему **H**, которая формирует фурановое ядро реакцией 6 $\pi$ -электроциклизации. Образующаяся бициклическая система **I** при нагревании в ксилоле приводит к смеси лактамов **93** и **94** в соотношении 1:1 (схема 32) [39].

Энантиоселективная реакция внедрения по C—H связи  $\alpha$ -диазоткарбонильных соединений, катализируемая хиральными комплексами Rh(II),

приобрела огромное значение при получении оптически активных карбо- и гетероциклических систем. Так, при введении в данную реакцию соединений **82c** получена смесь 2-пирролидинонов **95** и 2(3H)-индолинонов **96** как продуктов соответственно алифатического и ароматического включения по C—H связи [40]. Их соотношение зависит от природы катализатора и заместителя в *para*-положении бензольного ядра. При катализе  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  преимущественно образуются пирролидоны **95**, а катализ  $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$  (дирода(II) тетраакис[N-фталойл-(S)-фенилаланилатом]) ведет к образованию с высокими выходами 2(3H)-индолинонов **96** (схема 33).

Поскольку образование 2(3H)-индолинонов **96** протекает через реакцию электрофильного присоединения родиевых карбеноидов к ароматическому ядру, изменение электронодонорного заместителя MeO на электроноакцепторный NO<sub>2</sub> ведет к

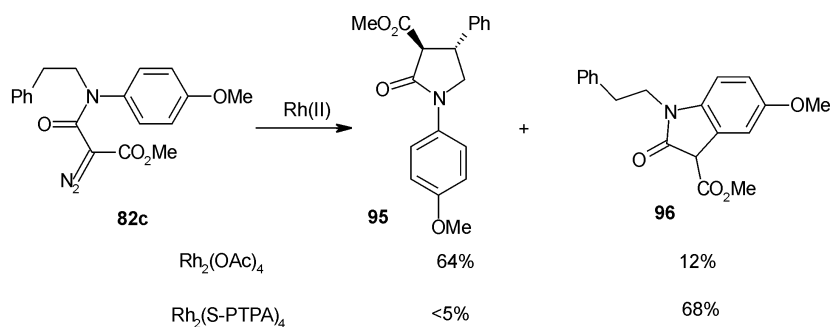


Схема 33

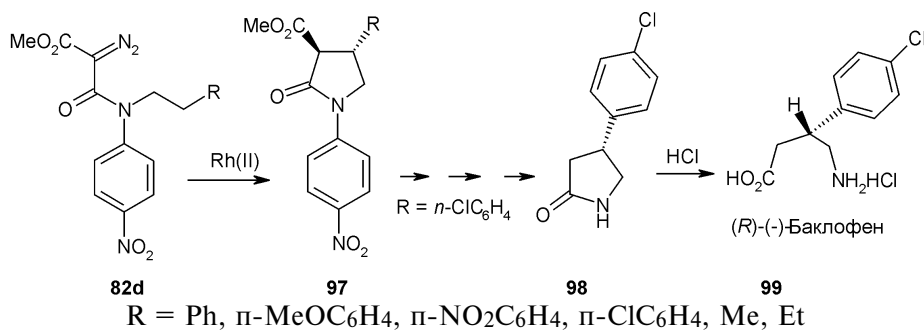


Схема 34

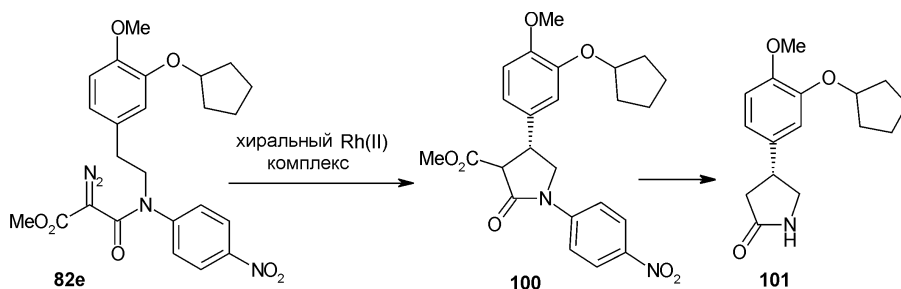


Схема 35

полному подавлению реакции по пути  $S_EAr$  и выделению только продуктов 97. При использовании в качестве алкильного заместителя при атоме азота 2-(*para*-хлорфенил)этила через образование промежуточного продукта 98 осуществляют энантиоселективный синтез (R)-(-)-баклофена 99 — агониста GABA<sub>B</sub> рецептора (схема 34). Таким образом, *para*-нитрофенильная группа сыграла двойную роль — как защитная группа атома азота и как фактор региоселективного контроля. Самый высокий энантиоселективный выход в этой реакции (74%) наблюдался в присутствии диродия(II) тетраакис[N-фталоил-(S)-*трет*-лейцина] [40].

Известно, что ролипрам — ингибитор фосфодиэстеразы IV может применяться для лечения астмы и рассеянного склероза. Однако использование рацемического препарата ролипрама нежелательно вследствие его побочных эффектов, например, тошноты и рвоты. Недавно было открыто, что именно (R)-(-)-энантиомер ролипрама ответственен за фармакологический эффект препарата. Поэтому его получению было уделено значительное внимание. Ключевой стадией синтеза является энантиоселективное внутримолекулярное включение C—H группы в реакции N-алкил-N-нитрофенил- $\alpha$ -метоксикарбонил- $\alpha$ -диазоацетамида 82e, катализируемой хиральными комплексами диродия — диродия(II) тетраакис[N-фталоил-(S)-*трет*-лейцином, фенилаланином, аланином и валином]. Омыление полученного хирального пирролидинона 100, его декарбоксилирование и снятие с атома азота защитной N-4-нитрофенильной группы ведет к (R)-(-)-ролипраму 101 [41] (схема 35).

При обработке  $\alpha$ -диазоацетанилидов 102 комплексами рутения  $[RuCl_2(\text{п-цимол})]_2$  происходит карбеноидное C—H включение не в алкильную цепь, а в ароматическое ядро с образованием  $\gamma$ -лактамов 89b (схема 36) [42].

Наблюдаемая региоселективность может быть объяснена более предпочтительным нахождением

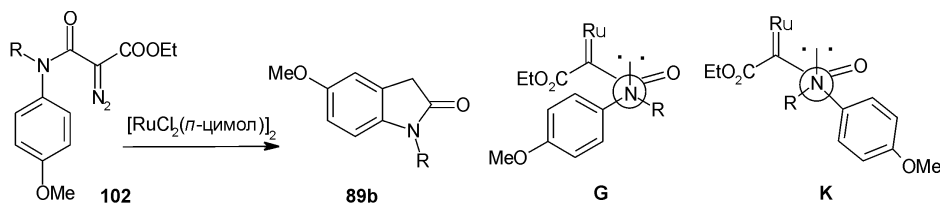


Схема 36

рутениевого карбеноида в конформации G, чем в конформации K вследствие уменьшения несвязанных взаимодействий между алкильной цепью и карбонильной группой.

Как видно из вышеизложенного, 2-диазо-2-алкоксикарбонил-N-арил-N-алкиламида являются реакционноспособными субстратами для получения различных, как правило, циклических продуктов разных классов. Направление реакции и соотношение продуктов зависит от заместителей исходного субстрата и выбора катализатора, варьируя которые можно добиться протекания реакции в нужном направлении. Кроме того, используя хиральные катализаторы, можно достичь высокой степени оптической чистоты продуктов реакции, что имеет особенно большое значение для получения лекарственных препаратов.

Таким образом, основными типами реакций с участием метиленовой группы малонаниловых эфиров являются различные конденсации, катализируемые основаниями, а также реакции диазотирования — как первая стадия синтеза различных карбо- и гетероциклов.

#### Реакции по сложноэфирной группе

Основными типами реакций, протекающими по сложноэфирной группе рассматриваемых эфиров, являются гидролиз и внутримолекулярный аминолиз.

**Гидролиз.** Полученные в результате гидролиза моноанилиды малоновой кислоты могут быть как целевыми соединениями, так и полупродуктами в синтезе диамидов малоновой кислоты, которые могут проявлять различные виды биологической активности.

Одним из основных требований к новым гербицидам является возможность их распада в естественной среде. Поэтому поиск новых препаратов ведется в основном среди соединений, родственных природным фитотоксичным агентам, используемым растениями для аллелопатических взаимодействий. К таким соединениям принадлежат

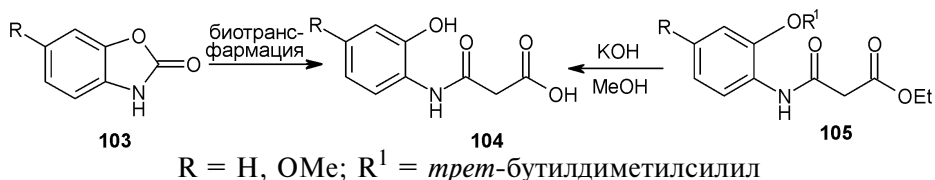


Схема 37

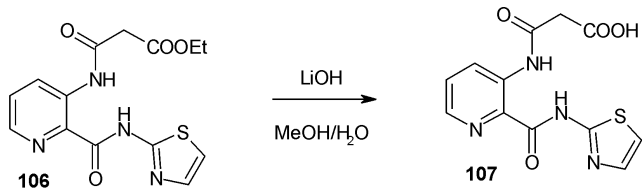


Схема 38

замещенные бензоксазины 103, продуцируемые эндофитными грибами-паразитами. Продуктами естественного распада бензоксазинов 103 являются кислоты 104, которые были получены синтетически гидролизом эфира 105 [43, 44] (схема 37). Исследования полученных кислот 104 показали, что они лишены всех видов фитотоксичности. Таким образом, кислоты 104 являются детоксифицированными продуктами биотрансформации бензоксазинов.

Метионаминопептидазы (МетАП) — внутриклеточные металлопротеины, отвечающие за удаление N-терминального метионинового остатка формирующейся молекулы протеина. Они играют роль в формировании протеинов, выполнении их функций и деградации. Создание ингибиторов МетАП позволяет получить новые лекарства для лечения как бактериальных и грибковых болезней, так и рака. Гидролизом эфира 106 получена кислота 107, проявившая высокую ингибирующую активность по отношению к указанным энзимам (схема 38) [45]. Гидролизом аналогичных соединений получают также антиконвуль-

сивные препараты [46] и тиромиметики, высоко-селективно связывающиеся с рецепторами тиреоидных гормонов и лишённые побочного действия на сердце [47].

Гидролиз эфиров 108 ведет к кислотам 109, проявившим активность при лечении ожирения и диабета второго типа [48] (схема 39). Кислота 109b проявила значительную селективную активность по отношению к  $\beta_3$ -адренергическим рецепторам. Наблюдалась полная потеря активности по отношению к  $\beta_1$ - и к  $\beta_2$ -рецепторам. Замена бутильного радикала на атом водорода в соединении 109a ведет к снижению его биоактивности.

Известна канцерогенность полициклических ароматических углеводородов, однако представители данного класса могут выступать также в качестве антираковых агентов. Гидролизом эфира 110 и аминированием полученной кислоты 111 аминами 112 синтезированы соединения 113, проявившие *in vitro* различную степень цитотоксичности [49] (схема 40).

Трансмембранные гетеродимерные гликопротеиды — интегрины служат для клеточной адгезии, миграции и клеточной сигнализации. Они сформированы из разных комбинаций как минимум 16  $\alpha$  субединиц и 8  $\beta$  субединиц. Интегрин  $\alpha\upsilon\beta_3$ , являющийся рецептором витронектина (Vitronectin), распространен во многих типах клеток и играет роль в ангиогенезе, движении мягкой мускулатуры и адгезии остеобластов. Поэтому ингибирование  $\alpha\upsilon\beta_3$  привлекает внимание для лече-

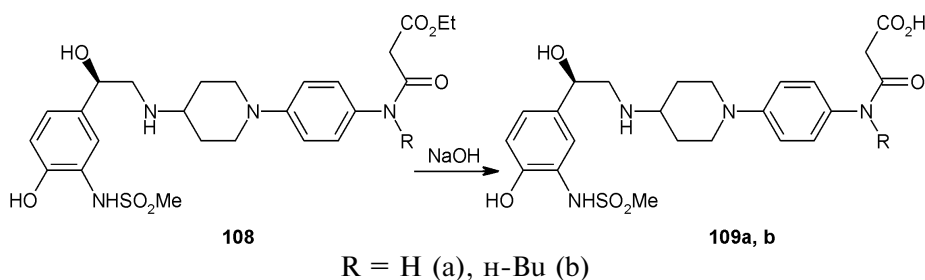


Схема 39

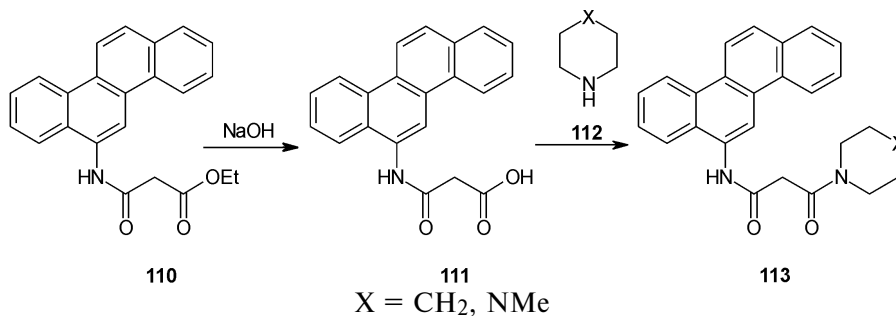


Схема 40

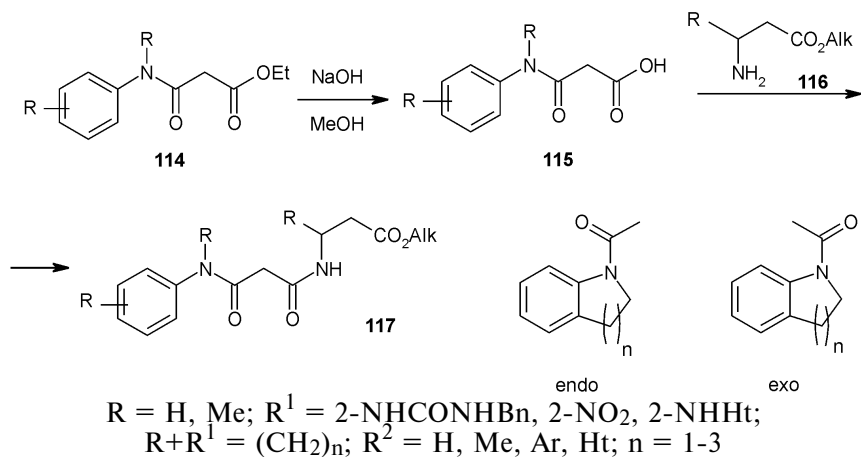


Схема 41

ния ревматоидных артритов, рака и остеопороза. Гидролизом эфиров 114 и затем реакцией образующихся кислот 115 с аминами 116 синтезируют эфиры 117, которые затем гидролизом сложноэфирной группы превращают в соединения — антагонисты интегрин  $\alpha v \beta 3$  (схема 41). Некоторые из них показали высокую селективность по отношению к различным семействам интегринов —  $\alpha I I \beta 3$ ,  $\alpha 5 \beta 1$  и  $\alpha v \beta 5$  [50].

Исследования зависимости структура-активность соединений показали влияние на активность заместителя у анилидного атома азота. Незамещенные анилиды и их циклические аналоги, содержащие индольное ядро ( $n=1$ ), высоко активны, а N-метилзамещенные анилиды и их циклические аналоги, содержащие тетрагидрохинолиновое ( $n=2$ ) и тетрагидробензо[b]азепиновое ( $n=3$ ) ядра, значительно менее активны [50]. Зависимость связана с разными конформациями соединений. Биологически активными являются анилиды с конформацией *эндо*, присущей индольным производным, в отличие от тетрагидрохинолиновых и тетрагидробензо[b]азепиновых производных, находящихся в конформации *экзо* (схема 41).

Активность ядерного энзима поли(АДФ-рибоза)полимеразы-1 (ПАРП-1) может являться причиной таких болезней как ишемия миокарда, сердечно-сосудистая дисфункция, артриты, энцефаломиелит. Поэтому ингибирование ПАРП-1 целесообразно для терапии этих недугов. Гидролизом эфира 118 с последующим аминированием кислоты 119 производным аденозина 120 получено соединение 121, демонстрирующее *in vitro* ПАРП-1 ингибирующую активность (схема 42). Фармакологическая функция препарата синергетически зависит от каждого из двух блоков молекулы — изоиндольного и аденозинового. Удлинение связывающей их цепочки на метиленовую группу повышает терапевтический эффект в 20 раз [51].

Инозинмонофосфатдегидрогеназа (ИМФДГ) — ключевой энзим в *de novo* синтезе В- и Т-лимфоцитов и является удобной целью для селективного ингибирования иммунной реакции без нежелательного ингибирования размножения других клеток. Ингибиторы ИМФДГ используются при лечении реакции организма на трансплантаты, в других аутоиммунных процессах — при псориазе и ревматоидном артрите. Гидролиз эфира 122 и

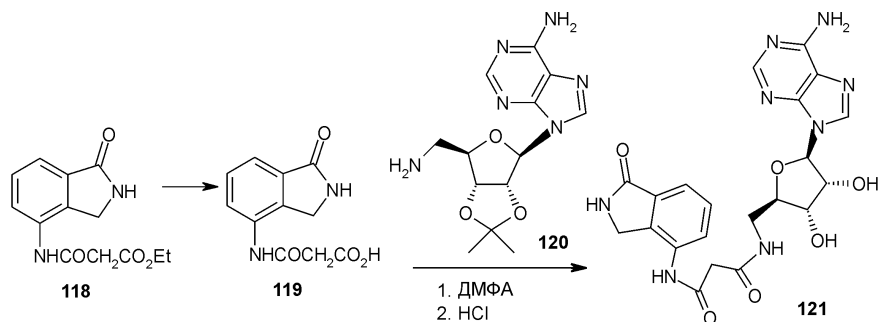


Схема 42

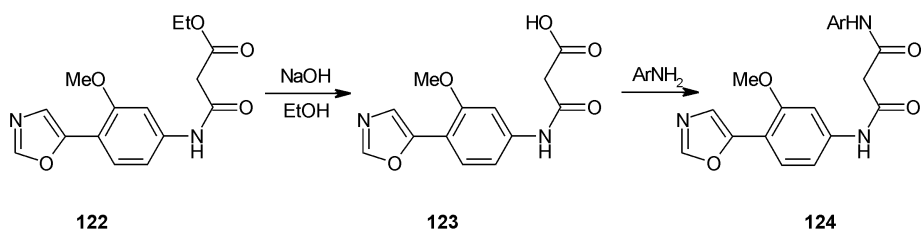


Схема 43

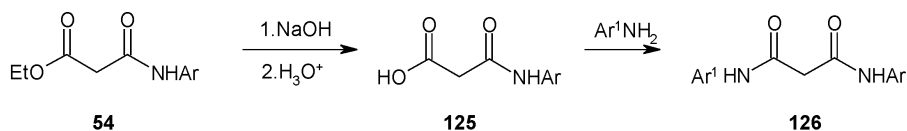


Схема 44

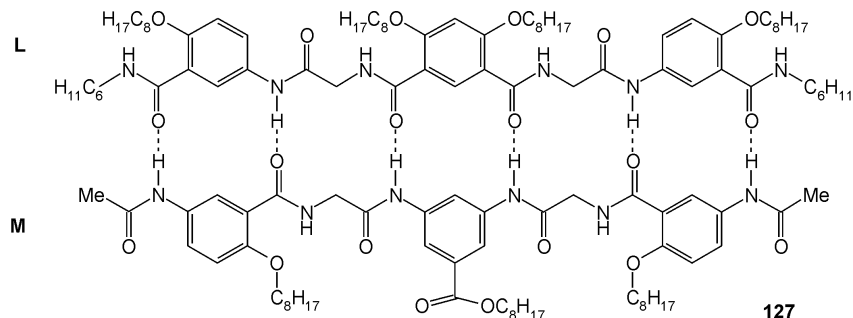


Схема 45

последующая обработка кислоты 123 ароматическими аминами ведет к пропандиамидам 124, проявляющим ингибирующую активность в невысоких дозах (схема 43) [52].

Гидролиз эфиров 54 с последующим аминированием кислот 125 использован при получении соединений 126, моделирующих двойную спираль ДНК (схема 44) [53].

Дуплекс 127 (схема 45), состоящий из связанных шестью водородными связями цепочек L и M, сравнили с дуплексом цепочек L и N 128 (схема 46). Последний содержит несвязывающий участок молекулы (взаимодействие между двумя группами N—H и N—H).

С помощью калориметрического титрования и двумерной ЯМР спектроскопии показано, что дуплекс 128 с пятью водородными связями в 40 раз менее стабилен, чем дуплекс 127. Таким образом, сшивание двух комплементарных молекулярных цепочек не происходит у молекул, содержащих всего один участок с нарушением водородной

связи, т.е. самосборка такого класса соединений — высокоспецифичный процесс [53]. Такие дуплексы могут играть роль программируемых молекулярных распознавательных единиц.

Гидролизом эфира 54а и последующим амидированием кислоты 125а синтезирован меркаптоэтиламид 129 [54] (схема 47). Соединение испытано на ингибирующую активность гистондеацетилазы, которая катализирует гидролиз ацетиламиногруппы терминальных лизиновых остатков нуклеосомальных ядерных гистонов. За счет бидентантного связывания катиона цинка (структура (130)) соединение способно ингибировать гистондеацетилазу в раковых клетках, однако большую антираковую активность проявили аналогичные амиды кислот с более длинной углеводородной цепью.

Для анализа катионов  $\text{Mg}^{2+}$  как важных элементов электролита крови могут быть использованы ион-селективные электроды. В качестве ионных сенсоров для таких ион-селективных ионо-

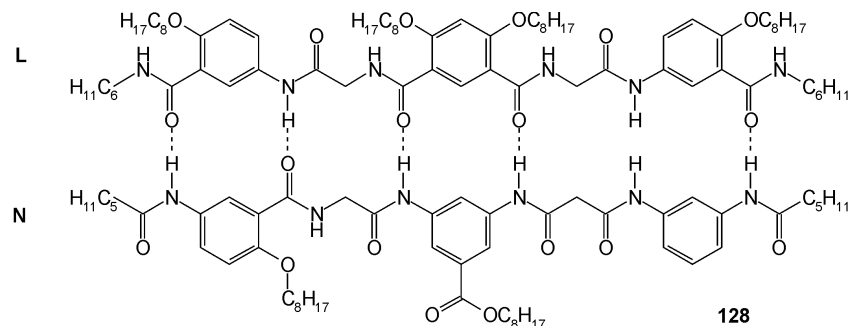


Схема 46

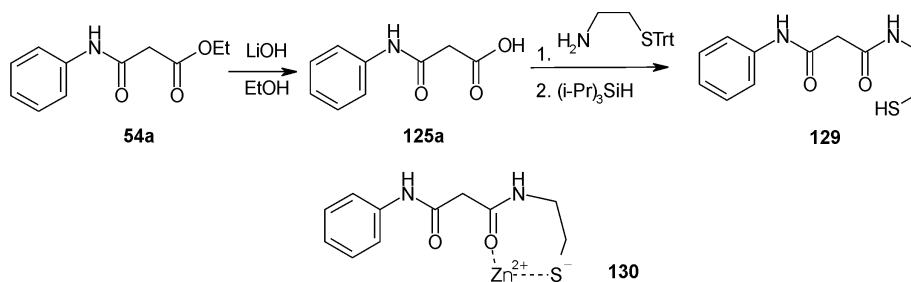


Схема 47

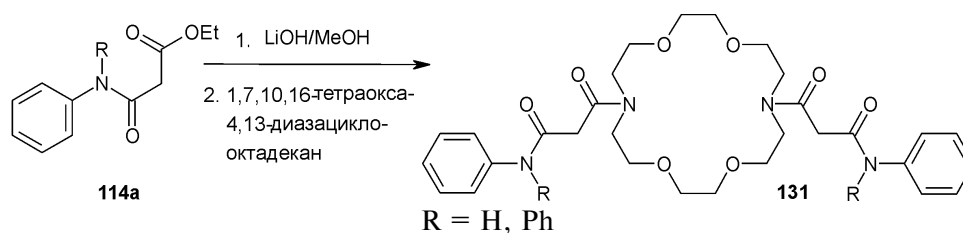


Схема 48

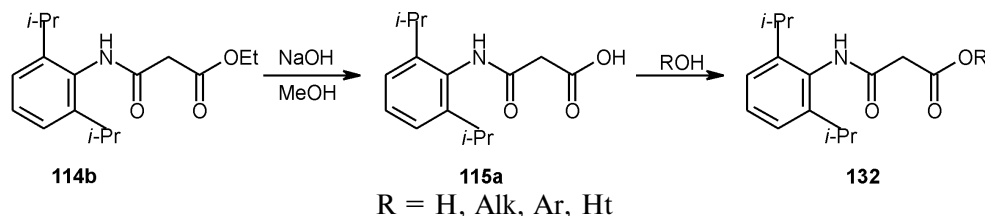


Схема 49

форов могут выступать диазкраунэфиры. Гидролизом эфиров 114а и последующим взаимодействием полученных кислот с 1,7,10,16-тетраокса-4,13-диазациклооктадеканом синтезированы краунэфиры 131 (схема 48). Соединения содержат трехмерное координационное пространство для образования комплекса с катионом  $Mg^{2+}$  [55].

Холестерол-О-ацилтрансфераза (АСАТ) этерифицирует в процессе абсорбции свободный холестерол в эпителии кишечника. Ингибирование АСАТ приводит к уменьшению абсорбции из кишечника и понижению уровня холестерина в плазме. Новые ингибиторы этого фермента для лечения гиперхолестеролемии предложены авторами работы [56]. Гидролиз эфира 114b и дальнейшая этерификация кислоты 115a ведет к амидам 132 (схема 49). Последние при испытаниях *in vivo* проявили активность в моноцитах-макрофагах артериальной стенки и таким образом могут применяться для предупреждения развития атеросклероза.

**Внутримолекулярный аминолиз.** Известно, что холецистокинин как гастрогормон и нейромедиатор участвует в процессах сокращения желчного пузыря, стимулировании желчной и желудочной секреции. Парентеральное введение холецистокинина предупреждает образование желчных кам-

ней, а пероральное применение агонистов холецистокинина предложено как альтернативная терапия при лечении ожирения. Описан синтез серии новых бензодиазепинов с селективной агонистической активностью к холецистокинину *in vitro* [57]. Ключевой стадией процесса является внутримолекулярная циклизация эфира 133 в присутствии этилата натрия с образованием бензодиазепиновой системы 134. Введение заместителей в  $C^3$  и  $N^1$  положения приводят к желаемым агонистам холецистокинина 135 (схема 50).

Разработаны условия простого синтеза ряда широко применяемых лекарственных средств — замещенных 2-тиобарбитуровой кислоты [58]. Диаминные тиомочевины 136 реагируют с метилмалонилхлоридом 137 с образованием интермедиатов 138, которые можно выделить в виде масла при низкой температуре (схема 51). Последние легко циклизуются в производные тиобарбитуровой кислоты 139 с высокими выходами — 87-90%, причем наличие любого рода заместителей в бензольном ядре уменьшает выход продукта 139.

**Другие реакции при участии сложноэфирной группы.** Эфиры 140 при обработке  $POCl_3$  подвергаются гетероциклизации с образованием конденсированных пиримидиновых систем 141, взаи-

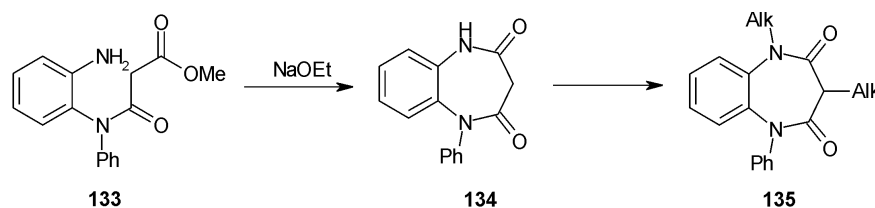


Схема 50

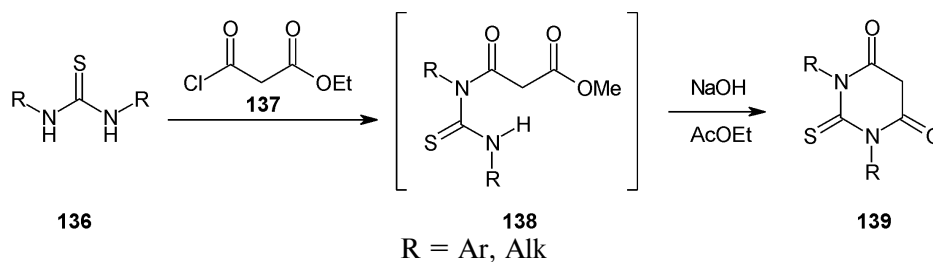


Схема 51

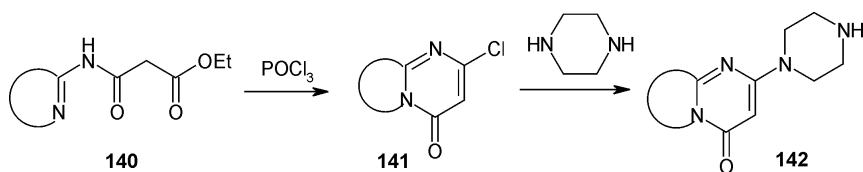


Схема 52

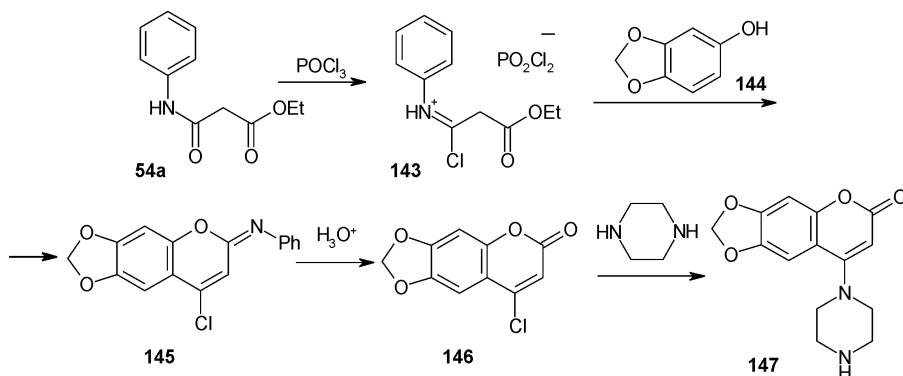


Схема 53

модействием которых с пиперазином получают активные *in vitro* соединения 142 (схема 52), способные препятствовать агрегации тромбоцитов за счет ингибирования активности высокоспецифической цАМФ-фосфодиэстеразы [59, 60].

Взаимодействием эфира 54a с реакцией полученной соли 143 с сесамолом 144 получают смесь продуктов 145 и 146. Соединение 145 легко гидролизуется до производного 4-хлоркумарина 146 (схема 53). Обработкой последнего избытком пиперазина получают целевое соединение 147, которое при испытаниях *in vitro* ингибиторной активности на агрегацию тромбоцитов проявило незначительную активность [60].

Реакцией 2-нафтола с солью 148, полученной в результате взаимодействия эфира 114c с  $\text{POCl}_3$ , синтезировано производное хромона 149 (схема 54). Исследования *in vitro* показали значительную активность соединения при ингибировании синтеза ДНК клеток Ehrlich и слабую активность при исследовании цитотоксичности (МТТ тест на клетках HeLa) [61].

При обработке гидразона 150 этилмалонилхлоридом в диоксане в течение 10 мин образуется соеди-

нение 151 с выходом 80-83%, последующая циклизация которого при обработке *p*-TsOH/EtOH дает пиразолон 152 с 70%-ным выходом [62] (схема 55).

Для активации рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), представляющего собой ионный канал, необходимо одновременное связывание глутамата и глицина. Эксайтотоксичность (дегенерация и смерть нейронов), обусловленная NMDA-рецепторами, является причиной болезни Альцгеймера и неврозов. При терапевтическом ингибировании NMDA-рецепторов используют: а) конкурентные антагонисты глутаматного центра; б) неконкурентную блокировку ионного канала; в) антагонисты глицинового центра; г) лиганды для ингибирования полиаминового центра и другие неконкурентные аллостерические центры связывания. Однако антагонисты глицинового центра NMDA-рецепторов лишены множества побочных эффектов, присущих блокираторам каналов. Это стимулирует поиск таких соединений.

Для этой цели циклизацией эфира 54 с образованием хинолонов 153 и последующим введением оксимной или нитрогруппы синтезированы

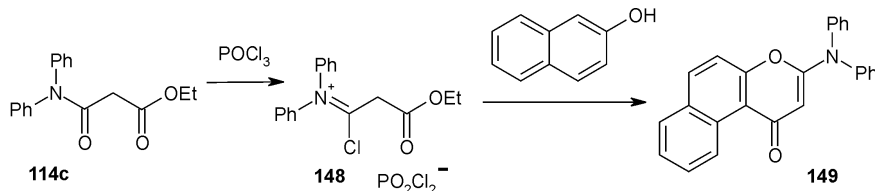


Схема 54

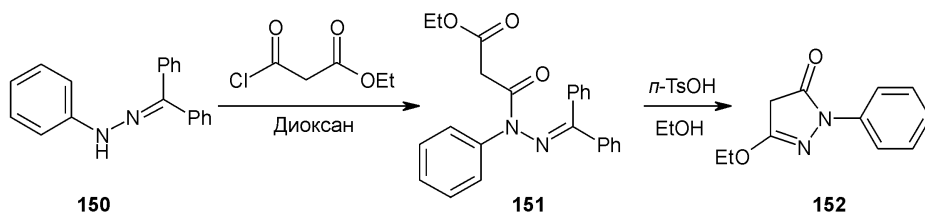


Схема 55



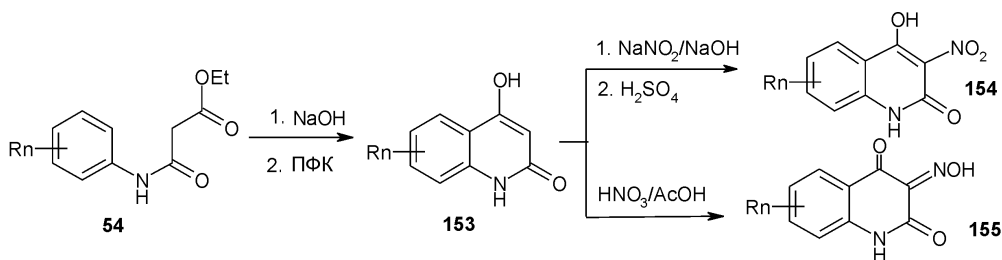


Схема 56

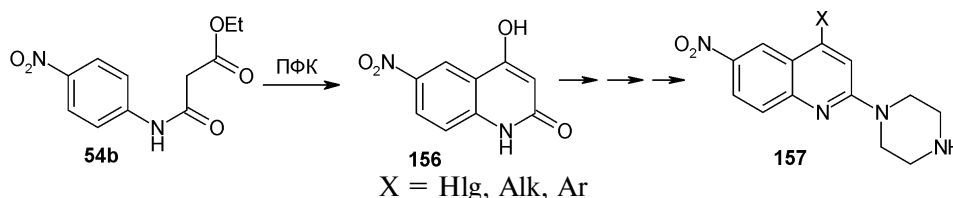


Схема 57

3-нитрохинолоны 154 [63] и 3-оксими хинолин-2,3,4-трионов 155 [64] (схема 56). Исследования зависимости структура-активность на рецепторах мембран мозга крыс показали, что наибольшей активностью обладают 5,6,7-тризамещенные производные, причем характер заместителей определяющего значения не имеет. Заместитель в 8 положении оказывает стерические препятствия при образовании водородной связи между NH-группой хинолона и рецептором, поэтому все 8-замещенные производные 154 и 155 антагонистической активности не проявляют.

Циклизация эфира 54b под действием ПФК приводит к хинолинону 156, служащему основой для дальнейшего синтеза 6-нитрохинолинов 157 (схема 57). Последние проявили себя как высокоселективные ингибиторы транспорта серотонина в пресинаптический нейрон посредством связывания с белком-переносчиком. Они могут быть использованы для лечения болезней, обусловленных нарушением обмена серотонина — депрессий и психозов [65].

**Реакции с участием анилидного фрагмента**

Реакции эфиров малонаниловых кислот с участием анилидного фрагмента в литературе представлены скудно вследствие малой химической активности данной функциональной группы. Опи-

сана способность карбонильного атома углерода анилидного фрагмента атаковать нуклеофильный атом углерода либо неподеленную пару электронов атома азота.

Эфиры малонаниловых кислот используют в получении производных индол-2-уксусной кислоты. Ключевая стадия синтеза (внутримолекулярная реакция Виттига) — получение из соли 158 эфира 159 [66]. Его восстановлением получен сложный эфир индолина 160, а затем бензокарбапенем 161 с потенциальной антибактериальной активностью (схема 58).

При циклизации эфира 2-аминсульфониланилида малоновой кислоты 162 получен 1,1-диоксо-2H-бензо-1,2,4-тиадиазин 163 [67]. Конденсация по Кневенагелю салицилового альдегида с эфиром 163 приводит к кумарину 164 (схема 59).

Антагонисты V<sub>2</sub> рецепторов брадикинина применяются для лечения астмы, ринита и гипотензии. Однако пептидная природа большинства из них делает невозможным пероральный прием ле-

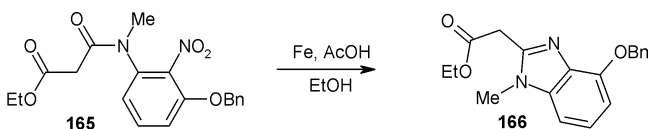


Схема 60

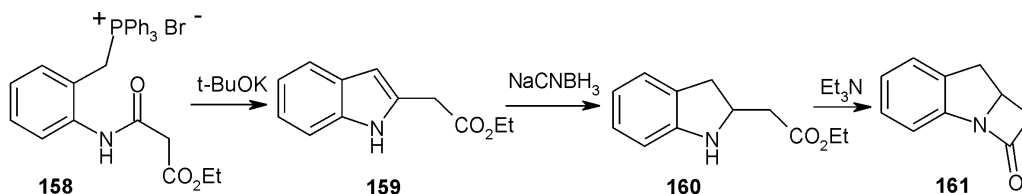


Схема 58

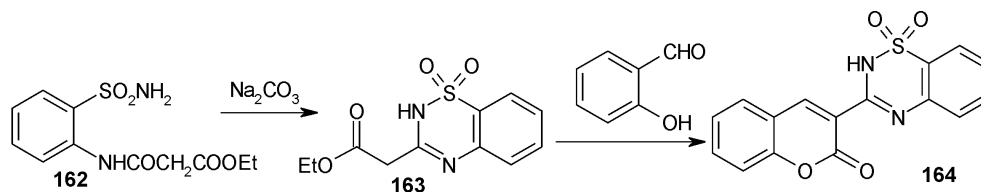


Схема 59

карства. В результате восстановительной циклизации эфира 165 получают замещенный бензимидазол 166 (схема 60), из которого получают непептидные антагонисты рецепторов В<sub>2</sub> брадикинина. Последние являются биоизостерами замещенного имидазо[1,2-а]пиридина, активного перорально [68].

### Выводы

1. Эфиры малонаниловых кислот благодаря наличию трех реакционноспособных группиро-

вок (метиленовой, сложноэфирной и анилидной) являются эффективными реагентами в синтезе разнообразных биоактивных функционализированных линейных и гетероциклических соединений.

2. Получаемые на основе эфиров малонаниловых кислот продукты обладают широким спектром биологического действия, но наиболее перспективны они для лечения болезней системы кровообращения, а также в качестве антиСПИДовых и антираковых агентов.

### Литература

1. Arcadi A., Cacchi S., Fabrizi G. et al. // *Synlett*. — 1998. — P. 446-448.
2. Arcadi A., Marinelli F., Rossi E. // *Tetrahedron*. — 1999. — Vol. 55. — P. 13233-13250.
3. Ahmed M.M.E., El-Jazi I.A. // *Phosph., Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1998. — Vol. 139. — P. 67-76.
4. Pratt J.K., Donner P., McDaniel K.F. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 1577-1582.
5. Folkes A., Brown S.D., Canneb L.E. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 1063-1066.
6. Rowley M., Leeson P.D., Stevenson G.I. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36. — P. 3386-3396.
7. Українець І.В., Таран С.Г., Луханова Н.В. и др. // *ХГС*. — 2000. — С. 64-69.
8. Kulkarni B.A., Ganesan A. // *Chem. Commun.* — 1998. — P. 785-786.
9. Khan S.R., Mhaka A., Pili R., Isaacs J.T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11. — P. 451-452.
10. Tsuji K., Spears G.W., Nakamura K. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 85-88.
11. Ukrainets I.V., Bezugly P.A., Taran S.G. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1995. — Vol. 36. — P. 7747-7748.
12. Chung S.J., Joo K.C., Kim D.H. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1997. — Vol. 34. — P. 485-488.
13. Chung S.J., Kim D.H. // *Tetrahedron*. — 1995. — Vol. 51. — P. 12549-12562.
14. Fang F.G., Bankston D.D., Huie E.M. et al. // *Tetrahedron*. — 1997. — Vol. 53. — P. 10953-10970.
15. Lavergne O., Harnett J., Rolland A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9. — P. 2599-2602.
16. Hewawasam P., Fan W., Ding M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46. — P. 2819-2822.
17. Anzini M., Cappelli A., Vomero S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1995. — Vol. 38. — P. 2692-2704.
18. Cappelli A., Pericot M.G., Gallelli A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P. 2574-2586.
19. Mederski W.W.K.R., Osswald M., Dorsch D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1997. — Vol. 7. — P. 1883-1886.
20. Varnavas A., Lassiani L., Luxich E. et al. // *Farmaco*. — 1996. — Vol. 51. — P. 341-350.
21. Hughes G., Kimura M., Buchwald S.L. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2003. — Vol. 125. — P. 11253-11258.
22. Ухов С.В., Коньшин М.Е., Одегова Т.Ф. // *Хим.-фарм. журн.* — 2001. — Т. 35. — С. 17-18.
23. Bylov I.E., Vasylyev M.V., Bilokin Y.V. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 34. — P. 997-1001.
24. Kovalenko S.M., Bylov I.E., Sytnik K.M. et al. // *Molecules*. — 2000. — Vol. 5. — P. 1146-1165.
25. Wright S.W., Petraitis J.J., Freimark B. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 4. — P. 851-858.
26. Takano Y., Shiga F., Asano J. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13. — P. 3521-3526.
27. Lai J.H., Pham H., Hangauer D.G. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 1872-1874.
28. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // *ЖОХ*. — 2003. — Т. 39. — С. 757-793.
29. Михалев А.И., Суслина М.Л., Коньшина Т.М. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1996. — Т. 30. — С. 34-35.
30. Donati D., Di Fabio R. // *Pharm. Acta Helv.* — 2000. — Vol. 74. — P. 239-245.
31. Di Fabio R., Micheli F., Baraldi D. // *Farmaco*. — 2003. — Vol. 58. — P. 723-738.
32. Безматерных М.А., Мокрушин В.С., Поспелова Т.А., Ельцов О.С. // *ХГС*. — 1998. — С. 805-815.
33. Ho T., Chen W., Hsu C. et al. // *Heterocycles*. — 2002. — Vol. 57. — P. 1501-1506.
34. Wee A.G.H., Slobodian J. // *J. Org. Chem.* — 1996. — Vol. 61. — P. 2897-2900.
35. Wee A.G.H., McLeod D.D. // *Heterocycles*. — 2000. — Vol. 53. — P. 637-656.
36. Smith K., Bahzad D. // *J. Chem. Soc.* — 1996. — P. 2793-2798.
37. Wee A.G.H., Liu B. // *Tetrahedron Lett.* — 1996. — Vol. 37. — P. 145-148.
38. Wee A.G., Liu B. // *Tetrahedron*. — 1994. — Vol. 50. — P. 609-626.
39. Padwa A., Straub C.S. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68. — P. 227-239.
40. Anada M., Hashimoto S. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39. — P. 79-82.
41. Anada M., Mita O., Watanabe H. et al. // *Synlett*. — 1999. — P. 1775-1777.
42. Choi M.K.W., Yu W.Y., Che C.M. // *Org. Lett.* — 2005. — Vol. 7. — P. 1081-1084.
43. Macias F.A., Marin D., Oliveros-Bastidas A. et al. // *J. Agric. Food Chem.* — 2005. — Vol. 53. — P. 538-548.
44. Yuea Q., Baconb C.W., Richardson M.D. // *Phytochem.* — 1998. — Vol. 48. — P. 451-454.
45. Luo Q., Li J., Chen. L. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 639-644.

46. Carling R.W., Leeson P.D., Moore K.W. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40. — P. 754-765.
47. Hangeland J.J., Friends T.J., Doweiko A.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 4579-4584.
48. Hu B., Ellingboe J., Han S. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1456-1466.
49. Banik B.K., Becker F.F. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 9. — P. 593-606.
50. Nagashima S., Akamatsu S., Kawaminami E. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2001. — Vol. 49. — P. 1420-1432.
51. Jagtap P.G., Southan G.J., Baloglu E. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004. — Vol. 14. — P. 81-85.
52. Gu H.H., Iwanowicz E.J., Guo J. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 1323-1326.
53. Zeng H., Ickes H., Flowers R.A., II, Gong B. // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66. — P. 3574-3583.
54. Anandan S.K., Ward J.S., Brokx R.D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 1969-1972.
55. Suzuki K., Watanabe K., Matsumoto Y. et al. // *Anal. Chem.* — 1995. — Vol. 67. — P. 324-334.
56. Sliskovic D.R., Picard J.A., Roark W.H. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1996. — Vol. 6. — P. 713-718.
57. Henke B.R., Aquino C.J., Birkemo L.S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40. — P. 2706-2725.
58. Heath P.C., Huang C.Q., Lowe R.F. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2001. — Vol. 42. — P. 1607-1610.
59. Roma G., Cinone N., Di Braccio M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 8. — P. 751-768.
60. Roma G., Di Braccio M., Carrieri A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11. — P. 123-138.
61. Di Braccio M., Grossi G., Roma G. et al. // *Farmaco.* — 2003. — Vol. 58. — P. 1083-1097.
62. Haddad N., Baron J. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43. — P. 2171-2173.
63. Cai S.X., Zhou Z.L., Huang J.C. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 4682-4686.
64. Cai S.X., Zhou Z.L., Huang J.C. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 3248-3255.
65. Lee B.S., Chu S., Lee B. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 12. — P. 811-815.
66. Coulton S., Gilchrist T.L., Graham K. // *J. Chem. Soc.* — 1998. — P. 1193-1202.
67. Коваленко С.Н., Черных В.П., Шкарлат А.Е. и др. // *XFC.* — 1998. — С. 916-920.
68. Abe Y., Kayakiri H., Satoh S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1998. — Vol. 41. — P. 4062-4079.

Надійшла до редакції 28.11.2007 р.