

Я. Бальзарини¹, Е. А. Ручко², Е. К. Захарова³,
И. Ю. Каменева³, М. Б. Навроцкий^{3*}

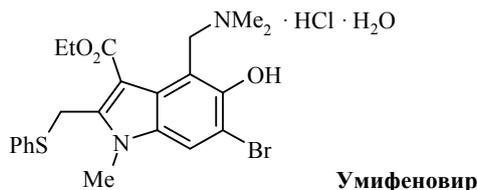
СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ УМИФЕНОВИРА

1. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 5-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2-(*транс*-2-ФЕНИЛ- ЦИКЛОПРОПИЛ)-1*H*-ИНДОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Однореакторным методом был получен и подвергнут противовирусным исследованиям первый прототип конформационно-ограниченных аналогов умифеновира: этиловый эфир 5-гидрокси-1-метил-2-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты.

Ключевые слова: умифеновир, конформационно-ограниченные аналоги, противовирусная активность.

Умифеновир (в виде моногидрата гидрохлорида) является активным компонентом противовирусного и иммуномодулирующего препарата Арбидол, который длительное время применяется в России [1].

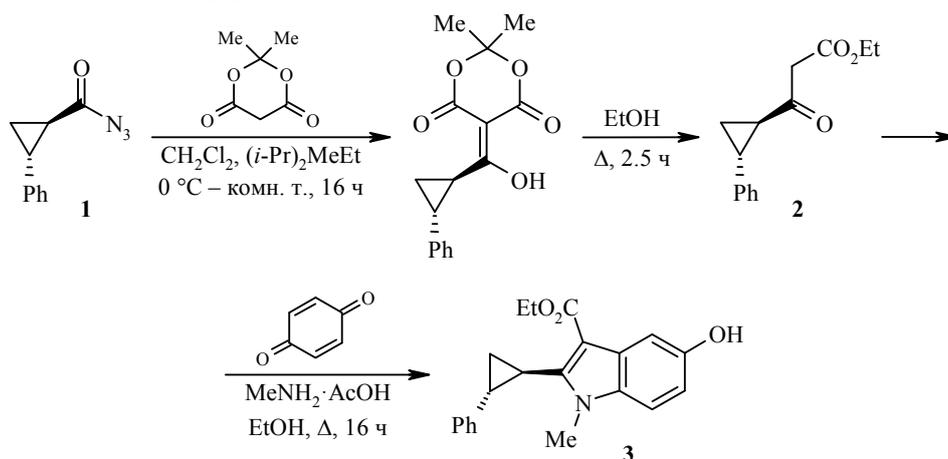


В то же время умифеновир не разрешён к медицинскому применению в ряде стран по причине отсутствия чётких представлений о биологической мишени его действия. Кроме того, существующая технология получения этого лекарственного препарата имеет два существенных недостатка. Во-первых, стадия бромирования этилового эфира 5-ацетокси-1,2-диметил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты протекает с низкой региоселективностью, что приводит к появлению полибромированных примесей в товарном продукте [2]. Во-вторых, в синтезе используется ядовитый тиофенол, удаление следов которого из сточных вод представляет собой отдельную проблему [3, 4].

Целью настоящей работы было создание дебромированных биоизостерических аналогов умифеновира, в которых фрагмент SCH₂, разделяющий индольное и бензольное ядра, заменён циклопропан-1,2-диильным. Такая замена направлена на введение в структуру конформационно жёсткой связки, которая даёт возможность фиксировать взаимное расположение ядер в молекуле и, основываясь на сравнительной активности двух пар диастереомеров и индивидуальных энантиомеров, сделать предположение о возможной трёхмерной структуре фармакофора. В случае умифеновира это обусловлено сменой модели взаимодействия вещества с потенциальной биомишенью (для конформационно подвижной тиометиленовой связки – модель индуцированного соответствия, а для вицинально замещённого циклопропилиденового фрагмента – модель "ключ-замок"). Такой подход ранее был с успехом применён при направленном конструировании ингибиторов β-секретазы [5].

Введение в структуру молекулы циклопропан-1,2-диильного фрагмента позволяет отказаться от использования тиофенола в синтезе, но при этом в значительной мере сохранить расстояние между ароматическим и гетероароматическим ядрами и до известной степени имитировать электронную структуру тиометиленового фрагмента.

В рамках этой работы нами впервые был получен этиловый эфир 5-гидрокси-1-метил-2-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (**3**) одnoreакторным взаимодействием этилового эфира 3-оксо-3-(*транс*-2-фенилциклопропил)пропановой кислоты (**2**) с ацетатом метиламмония и 1,4-бензохиноном в абсолютном этаноле. Исходный 3-оксоэфир **2** получен реакцией кислоты Мельдрума с *транс*-2-фенилциклопропан-1-карбазидом (**1**) [7] и последующим этанолизом продукта ацилирования.



Первоначальная попытка превратить 3-оксоэфир **2** в енаминоэфир (для использования в реакции Неницеску) по методу, описанному для этилового эфира 3-оксо-4-(фенилсульфанил)бутановой кислоты [6], не привела к успеху: целевой продукт получен в следовых количествах, в то время как основными стали продукт аминолита карбэтоксигруппы и продукты расщепления по Хундиккеру.

Противовирусные исследования полученного соединения на инфицированных колониях клеток были выполнены с использованием внешних стандартов – умифеновира и других противовирусных препаратов, в соответствии с описанными в литературе методами [8–10]. В табл. 1–5 приводятся сравнительные данные по противовирусной активности исследуемых соединений. Образцы для проведения биологических исследований предварительно растворяли в водном ДМСО, причём умифеновир использовался в форме моногидрата гидрохлорида, а соединение **3** – в виде основания.

По данным табл. 1 видно, что ни умифеновир, ни его конформационно-ограниченный аналог не проявили заметного противовирусного действия в этих тестах. В то же время соединение **3** оказалось менее цитотоксично по сравнению с умифеновиром.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что и в этом тесте ни умифеновир, ни его конформационно-ограниченный аналог **3** не проявили противовирусного действия в изученном диапазоне концентраций, однако умифеновир проявил существенную цитотоксичность. Полученные данные по активности умифеновира в отношении респираторного синтициального вируса не противоречат данным литературы (МПК₅₀ 8.7 мкг/мл [8]).

Т а б л и ц а 1

**Цитотоксичность и противовирусная активность исследуемых соединений
на колониях клеток эритролейкемии человека (HEL)**

Соединение	МЦК*, мкМ (мкг/мл)	МПК ₅₀ ** , мкМ (мкг/мл)				
		Вирус простого герпеса-1 KOS	Вирус простого герпеса-2 G	Вирус коровьей оспы	Вирус везикулярного стоматита	Вирус простого герпеса-1 ТК-KOS ACVГ
3	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)
Умифеновир	188 (100)	>37 (>20)	>37 (>20)	>37 (>20)	>37 (>20)	>37 (>20)
Бривудин	>250	0.04	183	50	>250	2
Цидофовир	>250	6	2	22	>250	6
Ацикловир	>250	0.2	0.08	250	250	2
Ганцикловир	>100	0.08	0.03	>100	>100	0.2

* Минимальная цитотоксическая концентрация вещества, приводящая к появлению морфологических изменений в клетках, детектируемых микроскопией.

** Минимальная подавляющая концентрация вещества, необходимая для 50% сокращения цитопатических эффектов вируса в колонии клеток.

Т а б л и ц а 2

**Цитотоксичность и противовирусная активность исследуемых соединений
на колониях клеток раковой опухоли шейки матки (HeLa)**

Соединение	МЦК, мкМ (мкг/мл)	МПК ₅₀ , мкМ (мкг/мл)		
		Вирус везикулярного стоматита	Коксаки-вирус В4	Респираторный синтициальный вирус
3	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)
Умифеновир	37 (20)	>7.5 (>4)	>7.5 (>4)	>7.5 (>4)
(S)-ДНРА*	>250	>250	>250	>250
Рибавирин	>250	10	112	10

* 9-((2S)-2,3-Дигидроксипропил)аденин.

Т а б л и ц а 3

**Цитотоксичность и противовирусная активность исследуемых соединений
на колониях клеток эпителия печени африканской зелёной обезьяны (VERO)**

Соединение	МЦК, мкМ (мкг/мл)	МПК ₅₀ , мкМ (мкг/мл)				
		Вирус парагриппа-3	Реовирус-1	Синдбис-вирус	Коксаки-вирус В4	Вирус Пунта-Торо
3	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)
Умифеновир	>190 (>100)	>190 (>100)	>190 (>100)	>190 (>100)	>190 (>100)	>190 (>100)
(S)-ДНРА	>250	>250	>250	>250	>250	>250
Рибавирин	>250	50	>250	>250	>250	112

Данные табл. 3 не вполне согласуются с данными литературы [8], так как для умифеновира в этих условиях была показана ингибирующая активность в отношении вируса парагриппа-3 с МПК₅₀ 4.9 мкг/мл.

Т а б л и ц а 4

**Цитотоксичность и противовирусная активность исследуемых соединений
на колониях клеток печени кошки (CRFK)**

Соединение	МЦК, мкМ (мкг/мл)	МПК ₅₀ , мкМ (мкг/мл)	
		Корона-вирус кошки	Герпес-вирус кошки
3	>300 (>100)	>300 (>100)	>300 (>100)
Умифеновир	19.0 (10.1)	>7.5 (>4)	>7.5 (>4)
ННА*	>100	13.0	4.3
UDA**	>100	1.1	0.8
Ганцикловир	>100	>100	1.0

* (2*S*,3*S*)-*транс*-3-Гидрокси-2,3-дигидроантралиловая кислота.

** 3'-(1-Карбокси-1-фосфоноксизтокси)уридиндифосфат-*N*-ацетилглюкозамин.

Т а б л и ц а 5

**Цитотоксичность и противовирусная активность исследуемых соединений
на колониях клеток печени кокер-спаниеля (MDCK)**

Соединение	МЦК, мкМ (мкг/мл)	ЦК ₅₀ *, мкМ (мкг/мл)	МПК ₅₀ , мкМ (мкг/мл)					
			Вирус гриппа А H1N1		Вирус гриппа А H3N2		Вирус гриппа В	
			ВО**	КО***	ВО	КО	ВО	КО
3	34.3 (11.5)	59.6 (20)	>12 (>4)	>12 (>4)	>12 (>4)	>12 (>4)	>12 (>4)	>12 (>4)
Умифеновир	19.6 (10.4)	37 (20)	>7.5 (>4)	>7.5 (>4)	>7.5 (>4)	>7.5 (>4)	>7.5 (>4)	>7.5 (>4)
Занамивир	>100	>100	0.8	1.2	4	2	0.4	0.3
Рибавирин	>100	>100	9	6.4	9	10.7	20	5.9
Амантадин	>200	>200	89	83.9	4	1.6	>200	>200
Ремантадин	>200	>200	20	10.3	0.3	0.3	>200	>200

* Цитотоксическая концентрация вещества, при которой сохраняется только 50% живых клеток.

** Визуальная оценка (с использованием микроскопии).

*** Колориметрическая оценка (с использованием фотоэлектроколориметра).

Данные табл. 4 свидетельствуют о том, что умифеновир более чем на порядок превосходит по токсичности этиловый эфир 5-гидрокси-1-метил-2-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (**3**) (МЦК 10.1 мкг/мл против 100 мкг/мл). Противовирусных свойств в изученном диапазоне концентраций ни одно, ни другое вещество не проявило.

По табл. 5 видно, что как умифеновир, так и соединение **3** обладают выраженными цитотоксическими свойствами по отношению к клеткам печени кокер-спаниеля (МЦК 10.4 и 11.5 мкг/мл соответственно при значении ЦК₅₀ 20 мкг/мл). Неожиданным оказалось то, что ни одно из этих веществ не обладало противовирусными свойствами в отношении вирусов гриппа А H1N1 и H3N2, а также вируса гриппа В в концентрации до 4 мкг/мл, так как ранее была показана способность умифеновира в этих условиях подавлять репликацию вируса гриппа А H1N1 с МПК₅₀ 2.7–4.0 мкг/мл [9, 10]. В то же время полученные результаты не противоречат сведениям работы [8] о способности умифеновира подавлять репликацию вирусов гриппа А H3N2 и гриппа В со значениями МПК₅₀ 6.7 и 7.1 мкг/мл соответственно. Примечательно, что в нашем исследовании в отношении

вирусов гриппа А ремантадин проявил значительно более высокую активность, чем умифеновир, что также противоречит данным литературы [10].

Таким образом, был предложен удобный однореакторный метод получения первого прототипа конформационно-ограниченных аналогов умифеновира – этилового эфира 5-гидрокси-1-метил-2-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты. Ввиду отсутствия у полученного соединения противовирусного действия в изученном диапазоне концентраций выделение отдельных энантиомеров в чистом виде не проводили. Выявленные в ходе биологических исследований несоответствия с ранее представленными в литературе сведениями об известных веществах ещё раз подчеркивают необходимость более глубокого изучения взаимосвязи химической структуры и противовирусной активности для соединений этого ряда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker AM-360 и Bruker AV-600, внутренний стандарт ТМС. Анализы ВЭЖХ-МС выполнены на приборе Agilent 1200. ВЭЖХ умифеновира выполнена в следующих условиях: колонка Reprosil-Pur Basic C18 250 × 4.6 мм, 5 мкм, с предколонкой. Элюенты: А) $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}$ (113 мкл на 1 л), В) $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{MeCN}$ (113 мкл на 1 л). Градиент 0–20 мин 5→100% В. ВЭЖХ соединения **3** выполнена в следующих условиях: колонка Vodaс Denali C18 120A, 250 × 4.6 мм, 5 мкм, с предколонкой. Элюенты: А) $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}$ (113 мкл на 1 л), В) $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{MeCN}$ (113 мкл на 1 л). Градиент 0–30 мин 40→70% В. Скорость потока во всех анализах ВЭЖХ – 1 мл/мин. Детектирование: УФ детектор (λ 220 нм) и ELSD-детектор. При масс-спектрометрическом анализе ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на приборе Vario EL Cube. Содержание галогенов определено сжиганием навески вещества в колбе, наполненной кислородом, и визуального меркуриметрического титрования с использованием в качестве поглотителя щелочного раствора пероксида водорода. Отдельное определение хлорид-аниона выполнено методом аргентометрии. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе Buchi M-565, скорость нагревания 1 °С/мин (приведены откорректированные значения). ТСХ проведена на пластинках Merck Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck DC), визуализация в УФ свете при длине волны 254 нм. Колоночная хроматография выполнена на силикагеле L14002 (Alfa Aesar) дисперсностью 0.06–0.20 мм (70–230 меш). При выполнении всех синтезов использовались химические реактивы и растворители производства Alfa Aesar и Acros Organics. Осушение растворителей проведено в соответствии со стандартными методами [11].

Противовирусные исследования выполнены в соответствии с методами [8–10]. Колонии клеток предоставлены Католическим университетом (Лёвен, Бельгия).

Моногидрат гидрохлорида этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-4-(диметиламино)метил-1-метил-2-(фенилсульфанил)метил-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (умифеновир) получен по описанному ранее методу [12]. Ниже приводятся свойства продукта, не указанные в первоисточниках [12, 13, 14]. Т. разл. >162 °С (т. пл. 134–135 °С [13], по более поздним данным тех же авторов т. пл. не является характеристической величиной [14]). Содержание основного вещества (ВЭЖХ): 100.00% (ELSD), 99.27% (УФ); t_{R} 13.43 мин. Спектр ЯМР ^1H (360 МГц, CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.93 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.60 (3H, с, 1- CH_3); 4.29 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.68 (2H, с, CH_2S); 4.85 (2H, с, CH_2NMe_2); 7.25–7.37 (5H, м, H Ph); 7.84 (1H, с, H-7). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.74 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.71 (3H, с, 1- CH_3); 4.20 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 4.74 (2H, с, CH_2S); 4.95 (2H, с, CH_2NMe_2); 7.29–7.38 (5H, м, H Ph); 8.02 (1H, с, H-7); 9.28 (1H, уш. с, OH); 9.44 (1H, уш. с, N^+H). Спектр ЯМР ^{13}C (150

МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.8 (OCH_2CH_3); 29.7 (1- CH_3); 30.4 (CH_2S); 42.1 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 53.0 (OCH_2CH_3); 60.3 (CH_2NMe_2); 105.2 (C-3); 110.0 (C-6); 111.6 (C-4); 116.5 (C-7); 125.3 (C-3a); 127.5 (C-4 Ph); 129.1 (C-2,6 Ph); 131.4 (C-3,5 Ph); 132.6 (C-2); 134.2 (C-1 Ph); 144.2 (C-7a); 148.9 (C-5); 165.0 (C=O). Масс-спектр (для изотопа ^{79}Br), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 477.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 50.00; Н 5.11; Вг 15.10; Cl 6.88; N 4.99; S 5.89. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 49.68; Н 5.31; Вг 15.02; Cl 6.67; N 5.27; S 6.03.

Этиловый эфир 3-оксо-3-(транс-2-фенилциклопропил)пропановой кислоты (2). К раствору 16.3 г (113 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (кислоты Мельдрума) и 60 мл (46.9 г, 363 ммоль) (*i*-Pr) $_2$ NEt в 160 мл абс. CH_2Cl_2 при перемешивании и охлаждении льдом по каплям добавляют раствор транс-2-фенилциклопропан-1-карбазида (1) в абс. CH_2Cl_2 , полученный из 20.0 г (113 ммоль) транс-2-фенилциклопропан-1-карбогидразида по методу [7], используя 550 мл CH_2Cl_2 вместо PhMe. Полученную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, а затем выливают на смесь 250 г дроблёного льда и 40 мл конц. HCl. Органическую фазу отделяют, промывают 1 н. HCl (3 \times 120 мл), H_2O (3 \times 100 мл) и сушат над MgSO_4 . После фильтрования от осушителя растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток обрабатывают 2.5 г активированного угля в 250 мл абс. EtOH. Смесь кипятят с защитой от влаги до окончания выделения газа (около 2.5 ч), фильтруют, растворитель отгоняют, остаток растворяют в 400 мл CH_2Cl_2 , промывают 5% водным раствором NaHCO_3 (4 \times 75 мл), H_2O (3 \times 75 мл), сушат над MgSO_4 . Осушенный раствор фильтруют, фильтрат упаривают, остаток перегоняют при пониженном давлении. Выход (в расчёте на транс-2-фенилциклопропан-1-карбогидразид) 17.1 г (65%). Бесцветное масло. Т. кип. 156–158 $^\circ\text{C}$ (2 мм рт. ст.) (138–140 $^\circ\text{C}$ (0.2 мм рт. ст.) [15]). Данные спектра ЯМР ^1H соответствуют литературным [5]. Найдено, %: С 71.99; Н 7.12. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72.39; Н 6.94.

Этиловый эфир 5-гидрокси-1-метил-2-(транс-2-фенилциклопропил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты (3). К 33% раствору MeNH_2 в безводном EtOH (2 мл, 16 ммоль MeNH_2) добавляют 1 мл (1.04 г, 16 ммоль) ледяной AcOH , 1.08 г (10 ммоль) 1,4-бензохинона и 2.32 г (10 ммоль) эфира 2, растворённого в 17 мл абс. EtOH. Полученную смесь кипятят в течение 16 ч, растворитель отгоняют, остаток растворяют в 150 мл EtOAc, промывают H_2O (3 \times 75 мл), насыщенным водным раствором NaCl (4 \times 75 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и добавляют 15 г силикагеля. Полученную смесь упаривают досуха, а продукт, нанесённый на силикагель, переносят на хроматографическую колонку. Целевой продукт очищают гравитационным элюированием на колонке с силикагелем (50 \times 600 мм), элюент – раствор EtOAc в гексане, градиент от 5 до 30%. Фракции, содержащие целевой продукт объединяют, упаривают при пониженном давлении, остаток растирают с Et_2O , фильтруют и сушат до постоянной массы. Выход 0.94 г (28%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 205–207 $^\circ\text{C}$. R_f 0.32 (EtOAc – петролейный эфир (фракция 40–70 $^\circ\text{C}$), 7:12). Содержание основного вещества (ВЭЖХ): 98.95% (УФ); t_R 21.56 мин. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.58–1.61 (1H, м) и 1.67–1.71 (1H, м, CH_2 циклопропан); 2.24–2.28 (1H, м) и 2.32–2.35 (1H, м, CHCH циклопропан); 3.78 (3H, с, NCH_3); 4.27–4.33 (1H, м) и 4.42–4.48 (1H, м, OCH_2CH_3); 5.28 (1H, уш. с, OH); 6.89 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.3$, H-6); 7.19 (1H, д, $J = 8.8$, H-7); 7.25–7.28 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 7.37 (2H, т, $J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.70 (1H, д, $J = 2.3$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.5 (OCH_2CH_3); 19.1 (C-1 циклопропан); 19.5 (C-3 циклопропан); 26.2 (C-2 циклопропан); 31.1 (NCH_3); 59.7 (OCH_2CH_3); 105.0 (C-3); 106.4 (C-4); 110.0 (C-7); 112.1 (C-6); 125.7 (C-2,6 Ph); 126.2 (C-4 Ph); 127.7 (C-3a); 128.6 (C-3,5 Ph); 131.6 (C-2); 141.7 (C-1 Ph); 147.1 (C-7a); 151.7 (C-5); 165.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 232.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{PhCHCH}_2]^+$ (6). Найдено, %: С 74.99; Н 6.60; N 3.80. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 75.20; Н 6.31; N 4.18.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 13-03-00144-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Петров, И. А. Ленева, С. В. Недогода, *Леч. врач*, **1**, 71 (2011).
2. Z. Teter, V. Kumpins, S. Belyakov, D. Zicane, M. Turks, *J. Heterocycl. Chem.*, **48**, 724 (2011).
3. Г. Н. Красовский, Т. С. Дергачева, Н. А. Егорова, Т. В. Алексеева, М. Г. Антонова, Л. Н. Андреева, О. Н. Потапова, А. С. Спасский, В. Н. Казачков, *Гиг. и сан.*, **1**, 7 (1994).
4. Р. А. Дубинский, И. Ю. Кривцова, Н. Б. Григорьев, Е. В. Дегтярев, Л. Д. Филимонова, М. А. Калинкина, *Хим.-фарм. журн.*, **28**, № 12, 55 (1994).
5. S. Yonezawa, K. Higashino, Y. Tanaka, T. Nakano, T. Yamamoto, H. Yamakawa, S. Muto, M. Hosono, K. Hattori, T. Yutsudo, M. Sakagami, H. Takemoto, H. Iwamoto, Y. Kondo, H. Togame, S. Yonezawa, M. Arisawa, S. Shuto, *J. Med. Chem.*, **55**, 8838 (2012).
6. Ф. А. Трофимов, Н. Г. Цышкова, А. Н. Гринев, К. С. Шадурский, *Хим.-фарм. журн.*, **3**, № 11, 25 (1969).
7. В. Я. Гринштейн, М. Я. Андерсон, *Изв. АН ЛатвССР, Сер. хим.*, **1**, 106 (1963).
8. M. J. Brooks, E. I. Burtseva, P. J. Ellery, G. A. Marsh, A. M. Lew, A. N. Slepshkin, S. M. Crowe, G. A. Tannock, *J. Med. Virol.*, **84**, 170 (2012).
9. M. J. Brooks, J. J. Sasadeusz, G. A. Tannock, *Curr. Opin. Pulm. Med.*, **10**, 197 (2004).
10. И. А. Ленева, И. Т. Федякина, М. Ю. Еропкин, Н. В. Гудова, А. А. Романовская, Н. В. Даниленко, С. М. Виноградова, А. Ю. Лепешкин, А. М. Шестопалов, *Вопр. вирусол.*, **55**, № 3, 19 (2010).
11. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории*, под ред. Ю. Е. Алексеева, Мир, Москва, 1999.
12. Ф. А. Трофимов, Н. Г. Цышкова, С. А. Зотова, А. Н. Гринев, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 1, 70 (1993).
13. А. Н. Гринев, Ф. А. Трофимов, Н. Г. Цышкова, Г. Н. Першин, Н. С. Богданова, И. С. Николаева, А. с. СССР 1685933.
14. F. A. Trofimov, N. G. Tsyshkova, N. S. Bogdanova, I. S. Nikolaeva, S. A. Zotova, Z. M. Sakhaschik, E. N. Padeiskaya, A. N. Fomina, E. A. Svirina, D. M. Zlydnykov, O. I. Kubar, E. G. Shvetsova, S. N. Kutchak, V. V. Peters, E. A. Bryantseva, A. G. Konoplyannikov, B. P. Surinov, V. A. Yadrovskaya, L. S. Safonova, N. A. Karpova, E. P. Savina, L. A. Savinova, A. N. Grinev, G. N. Pershin, G. V. Grineva, E. G. Pershina, US Pat. Appl. 5198552.
15. L. Arnold, M. M. Moset, J. M. C. Berlanga, I. Fernandez, D. J. Calderwood, P. Rafferty, US Pat. Appl. 7060822 B1.

¹ Рега институт медицинских исследований,
ул. Миндербродерстрат, 10, Лёвен В 3000, Бельгия
e-mail: jan.balzarini@rega.kuleuven.be

Поступило 9.03.2014

² ЗАО "Фарм-Синтез",
ул. Кабельная 2-я, д. 2, стр. 9, Москва 111024, Россия
e-mail: evsevius@mail.ru

³ Волгоградский государственный
технический университет,
пр. Ленина, 28, Волгоград 400005, Россия
e-mail: kholstaedt@yandex.ru