

Г. Вейнберг, К. Диковская, М. Ворона, И. Туровский,
И. Шестакова, И. Канепе, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСОАЗЕТИДИНИЛ-1-АЦЕТАМИДА

Четырехкомпонентной конденсацией β-аминокислот с альдегидами и изонитрилами синтезированы новые производные 2-оксоазетидинил-1-ацетамида. Изучение их цитотоксической активности *in vitro* выявило цитотоксический эффект отдельных соединений в отношении раковых клеток фибросаркомы человека, мышинной гепатомы и мышинной нейробластомы.

Ключевые слова: N-циклогексил-α-(2-оксо-4-бензилоксикарбонилазетидинил-1)-α-(арил)ацетамида, N-циклогексил-α-(2-оксо-4-фенилазетидинил-1)-α-(арил)ацетамида, N-цикло- гексил-α-(2-оксо-3-бензилоксикарбониламиноазетидинил-1)-α-(4-цианофенил)ацетамид, N-циклогексил-α-(2-оксо-3-*трет*-бутоксикарбониламиноазетидинил-1)-α-(арил)ацетамида, N-толил- сульфонил-α-(2-оксоазетидинил-1)-α-(4-нитро-2-хлорфенил)ацетамид, цитотоксическая активность.

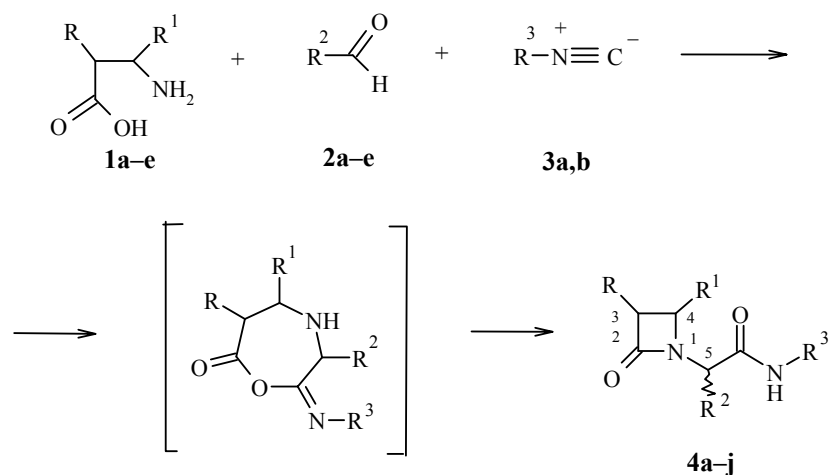
В продолжение исследований, посвященных синтезу 1,3,4-тризамещенных β-лактамов и анализу взаимосвязи между их структурой и цитотоксическими свойствами [1–3], в качестве очередного объекта нами были выбраны производные 2-оксоазетидинил-1-ацетамида.

Для их получения была применена одностадийная четырехкомпонентная конденсация Уги β-аминокислот с альдегидами и изонитрилами [4–7]. Ее преимущество по сравнению с другими методами получения 2-оксоазетидинил-1-ацетамида состоит в возможности одновременного направленного введения заместителей в 3С и 4С положения гетероцикла, а также замещения протонов в метиленовом и амидном фрагментах ацетамида.

Синтез новых азетидинов **4a–j** с помощью упомянутой конденсации был осуществлен взаимодействием структурных аналогов β-аминокислот **1a–e**, альдегидов **2a–e** и изоцианатов **3a,b**.

Конденсация проводилась в метаноле при комнатной температуре в течение 3–5 сут. Окончание реакции контролировалось с помощью ТСХ. Вещества выделялись из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии. Их строение доказано спектрами ЯМР ¹H и элементным анализом, а однородность – ВЭЖХ.

Структурная специфика данной реакции характеризуется образованием хирального центра на атоме С-5 образующихся соединений **4a–j**.



1 a R = H; R¹ = H; **b** R = H, R¹ = CO₂CH₂Ph; **c** R = H, R¹ = Ph; **d** R = Me₃COCONH, R¹ = H; **e** R = PhCH₂OCONH, R¹ = H; **2 a** 4-ClC₆H₄; **b** R² = 4-NCC₆H₄; **c** R² = 3-O₂NC₆H₄; **d** R² = 1-нафтил; **e** R² = 2,4-Cl(O₂N)C₆H₃; **3 a** R³ = C₆H₁₁, **b** R³ = SO₂C₆H₄Me-4; **4 a-e, j** R = H; **f** R = PhCH₂OCONH; **g-i** R = BocNH; **4 a** R¹ = CO₂CH₂Ph, R² = 4-ClC₆H₄; **b** R¹ = CO₂CH₂Ph, R² = 4-NCC₆H₄; **c** R¹ = CO₂CH₂Ph, R² = 1-нафтил; **d** R¹ = Ph, R² = 4-ClC₆H₄; **e** R¹ = Ph, R² = 4-NCC₆H₄; **f** R¹ = H, R² = 4-ClC₆H₄; **g** R¹ = H, R² = 4-NCC₆H₄; **h** R¹ = H, R² = 3-O₂NC₆H₄; **i** R¹ = H, R² = 1-нафтил; **j** R¹ = H, R² = 2,4-Cl(O₂N)C₆H₃; **a-i** R³ = C₆H₁₁; **j** R³ = SO₂C₆H₄Me-4.

Дополнительные хиральные центры образуются на атомах С-3 и С-4 **4a-i** благодаря наличию заместителей в α- или β-положениях исходных аминокислот **1b-e**. Теоретически это должно приводить к получению конечного продукта в виде сложной диастереоизомерной смеси. Однако, судя по данным ВЭЖХ и спектров ЯМР ¹H, большинство выделенных продуктов представлено равновесной смесью только двух изомеров. В случае азетидинона **4f** их соотношение оказалось сдвинутым в сторону одного представителя (1:4), а азетидиноны **4h** и **4j** оказались диастереоизомерными продуктами.

Биологическая часть исследований *in vitro* (табл. 1) включала определение цитотоксических свойств синтезированных веществ в отношении монослойных раковых клеток, а также их способности инициировать биосинтез радикалов оксида азота (TG₁₀₀), высокая реакционная способность которых является важной составляющей цитотоксического эффекта [8, 9].

Концентрации веществ, приводящие к гибели 50% клеток (TD₅₀) определялись по стандартной методологии на четырех линиях опухолевых клеток: HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (мышинная гепатома), В 16 (мышинная меланома) и Neuro 2A (мышинная нейробластома) [9].

Согласно проявленному биологическому эффекту, синтезированные соединения можно разделить на две группы. К первой относятся соединения **4b, c, e, g, h** и **j**, характеризующиеся отсутствием цитотоксического эффекта или его слабым проявлением в отношении культур HT-1080 и MG-22A.

Таблица 1

Биологические свойства производных 1,3,4-тризамещенных азетидинов-2

Соединение	Цитотоксический эффект (мкг/мл) и специфическая NO-генерирующая способность в отношении опухолевых клеток					
	HT-1080*			MG-22A*		
	TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (МТТ)	TG ₁₀₀	TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (МТТ)	TG ₁₀₀
4a	0.9	0.6	150	55	51	100
4b	>100	>100	8	>100	>100	9
4c	44	45	250	60	59	250
4d	0.9	0.7	250	39	35	125
4e	39	33	13	>100	>100	6
4f	5.4	6.5	350	8.8	41	50
4g	47	58	200	81	83	15
4h	52	51	89	44	55	160
4i	8.3	8.3	500	9.6	24	550
4j	73	73	125	54.5	49	200

*TD₅₀ – концентрация, обеспечивающая 50% гибель клеток (окрашивание CV – кристаллический фиолетовый, окрашивание МТТ – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия); TG₁₀₀ – специфическая NO-генерирующая способность [9]

Вторая группа, состоящая из азетидинов **4a,d,f**, и **i**, проявила высокую цитотоксическую активность в отношении клеток фибросаркомы человека и более умеренную в отношении раковых клеток мышинной гепатомы (табл. 2). Дополнительное тестирование выявило хорошую активность соединения **4f** в отношении мышинной нейробластомы.

Т а б л и ц а 2

Биологические свойства производных 1,3,4-тризамещенных азетидинов-2

Соединение	Цитотоксический эффект (мкг/мл) и специфическая NO-генерирующая способность в отношении опухолевых клеток					
	B 16			Neuro 2A		
	TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (МТТ)	TG ₁₀₀	TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (МТТ)	TG ₁₀₀
4a	71	71	21	67	31	13
4d	44	52.3	44	32	43.4	250
4f	7.4	7.3	67	29	38	56
4i	29	32	300	18	32	250

В отличие от предыдущих исследований [1–3], сравнительный анализ интенсивности внутриклеточной генерации радикалов оксида азота и цитотоксических свойств синтезированных соединений позволил выявить взаимосвязь между этими показателями лишь для отдельных типов раковых клеток.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в CDCl_3 , DMCO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Микроаналитические данные определены с помощью анализатора Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel с УФ проявлением. Данные ВЭЖХ получены на приборе Du-Pont Model 8800, снабженном УФ детектором ($\lambda = 254$ нм) и колонкой (4.6 × 250 мм), заполненной фазой Symmetry C_{18} или Ultrasphere octyl в системе ацетонитрил – вода или ацетонитрил – 0.1 н фосфатный буфер с pH 2.5 (60:40), скорость 0.8–1.5 мл/мин. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Merck Kieselgel (0.063–0.230 мм). В экспериментах использовались реагенты и материалы фирм Aldrich, Acros, Sigma и SIA VAPEKS.

Синтез 2-оксоазетидинил-1-ацетамидов 4a–j (общая методика). К суспензии 1 ммоль β -аланина **1a–e** и 1 ммоль альдегида **2a–e** в 4 мл метанола добавляют 1.2 ммоль изонитрила **3a,b**. Смесь перемешивают при комнатной температуре до завершения реакции (3–5 дней), согласно данным ТСХ. Растворитель упаривают. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем системой этилацетат–петролейный эфир (1:2). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют и упаривают.

(3S,R)-N-Циклогексил- α -(2-оксо-4-бензилоксикарбонилазетидинил-1)- α -(4-хлорфенил)-ацетамид (4a) получают конденсацией α -бензилового эфира *D,L*-аспарагиновой кислоты **1b**, 4-хлорбензальдегида **2a** и циклогексизонитрила **3a**. Целевой продукт, выделенный из фракций с R_f 0.27 в виде аморфного вещества, по данным ВЭЖХ, является смесью изомеров (1:1) с суммарным содержанием >98%. Выход 32%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.78–2.04 (10H, м, циклогексил); 2.80–3.48 (1H, м, H-3); 3.57–3.88 (1H, м, циклогексил); 3.82 и 4.44 (1H, д, д, $^3J_{\text{транс}} = 2$, $^3J_{\text{цис}} = 5$, H-4); 4.95 и 5.13 (2H, два с, CH_2); 5.24 и 5.31 (1H, два с, NCHCO); 6.08 (1H, д, $J = 8$, NH); 7.02–7.53 (10H, м, NH, C_6H_4 , C_6H_5). Найдено, %: C 66.13; H 6.18; N 6.06. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.00; H 5.98; N 6.16.

(3S,R)-N-Циклогексил- α -(2-оксо-4-бензилоксикарбонилазетидинил-1)- α -(4-цианофенил)ацетамид (4b) получают конденсацией соединения **1b**, 4-цианобензальдегида **2b** и соединения **3a**. Целевой продукт, выделенный из фракций с R_f 0.32 в виде аморфного вещества, по данным ВЭЖХ, является смесью изомеров (1:1) с суммарным содержанием >98%. Выход 37%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.73–2.08 (10H, м, циклогексил); 2.95 и 3.02 (1H, д, д, $^2J = 16$, $^3J_{\text{транс}} = 2$, H-3); 3.33 (1H, д, д, $^2J = 16$, $^3J_{\text{цис}} = 5$, H-3); 3.57–3.88 (1H, м, циклогексил); 3.91 и 4.46 (1H, д, д, $^3J_{\text{транс}} = 2$, $^3J_{\text{цис}} = 5$, H-4); 5.02 и 5.15 (2H, два с, CH_2); 5.24 и 5.33 (1H, два с, NCHCO); 6.35 (1H, д, $J = 8$, NH); 7.15–7.66 (10H, м, NH, C_6H_4 , C_6H_5). Найдено, %: C 69.70; H 6.13; N 9.28. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.10; H 6.11; N 9.43.

(3S,R)-N-Циклогексил- α -(2-оксо-4-бензилоксикарбонилазетидинил-1)- α -(1-нафтил)ацетамид (4c) получают конденсацией соединения **1b**, 1-нафтилальдегида **2d** и соединения **3a**. Целевой продукт, выделенный из фракций с R_f 0.35 в виде аморфного вещества, по данным ВЭЖХ, является смесью изомеров (45:55) с суммарным содержанием >97%. Выход 12%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.95–2.07 (10H, м, циклогексил); 2.73–3.40 (1H, м, H-3); 3.55–3.93 (2H, м, циклогексил, H-3); 4.51 (1H, уш. с, NCHCO); 5.07 и 5.49 (2H, два д, $J = 6$, CH_2); 6.28 (1H, д, $J = 8$, NH); 6.87–7.82 (13H, м, NH, C_{10}H_7 , C_6H_5). Найдено, %: C 73.80; H 6.55; N 5.70. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 74.02; H 6.43; N 5.95.

(3*S,R*)-N-Циклогексил- α -(2-оксо-4-фенилазетидинил-1)- α -(4-хлорфенил)ацетамид (4d) получают конденсацией *D,L*-3-амино-3-фенилпропионовой кислоты **1c**, 4-хлорбензальдегида **2a** и соединения **3a**. Целевой продукт, выделенный из фракций с R_f 0.45 в виде аморфного вещества, по данным ВЭЖХ, является смесью изомеров (1:1) с суммарным содержанием >99%. Выход 42%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.73–2.04 (10H, м, циклогексил); 2.93 и 3.02 (1H, д, д, $^2J = 15$, $^3J_{\text{транс}} = 2$, H-3); 3.42 и 3.48 (1H, д, д, $^2J = 15$, $^3J_{\text{цис}} = 5$, H-3); 3.68–3.95 (1H, м, циклогексил); 4.55 и 4.84 (1H, д, д, $^3J_{\text{транс}} = 2$, $^3J_{\text{цис}} = 5$, H-4); 4.91 и 4.93 (1H, два с, NCHCO); 6.46, 6.84 (1H, два д, $J = 8$, NH); 7.06–7.46 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5). Найдено, %: C 69.19; H 6.38; N 7.02. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2(0.1\text{H}_2\text{O})$. Вычислено, %: C 69.19; H 6.38; N 6.92.

(3*S,R*)-N-Циклогексил- α -(2-оксо-4-фенилазетидинил-1)- α -(4-цианофенил)ацетамид (4e) получают конденсацией соединения **1c**, 4-цианобензальдегида **2b** и соединения **3a**. Целевой продукт, выделенный из фракций с R_f 0.53 в виде аморфного вещества, по данным ВЭЖХ, является смесью изомеров (1:1) с суммарным содержанием >98%. Выход 38%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.73–2.00 (10H, м, циклогексил); 2.91 и 3.00 (1H, д, д, $^2J = 15$, $^3J_{\text{транс}} = 2$, H-3); 3.40 и 3.46 (1H, д, д, $^2J = 15$, $^3J_{\text{цис}} = 5$, H-3); 3.48–3.88 (1H, м, циклогексил); 4.55 и 4.77 (1H, д, д, $^3J_{\text{транс}} = 2$, $^3J_{\text{цис}} = 5$, H-4); 4.89 и 4.93 (1H, два с, NCHCO); 6.64 и 6.91 (1H, два д, $J = 8$, NH); 7.30 и 7.58 (4H, два д, $J = 9$, C_6H_4); 7.02–7.50 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: C 73.57; H 6.56; N 10.60. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2(0.25\text{H}_2\text{O})$. Вычислено, %: C 73.39; H 6.50; N 10.72.

(4*S,R*)-N-Циклогексил- α -(2-оксо-3-бензилоксикарбониламиноазетидинил-1)- α -(4-хлорфенил)ацетамид (4f) получают конденсацией соединения **1e**, 4-хлорбензальдегида **2a** и соединения **3a**. Целевой продукт выделяют из фракций с R_f 0.50 в виде кристаллического вещества с т. пл. 188–189 °С. По данным ВЭЖХ, он является смесью изомеров (1:4) с суммарным содержанием >99%. Выход 35%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.90–2.01 (10H, м, циклогексил); 3.27 (1H, м, циклогексил); 3.37–3.88 (H, м, H-4); 4.13–4.68 (1H, м, H-3); 5.03 (2H, с, CH_2); 5.06 и 5.09 (1H, два с, NCHCO); 5.26 и 5.42 (1H, два д, $J = 8$, NH); 6.41 (1H, м, OCONH); 7.01–7.57 (9H, м, C_6H_4 , C_6H_5). Найдено, %: C 63.88; H 6.00; N 8.88. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.89; H 6.01; N 8.94.

(4*S,R*)-N-Циклогексил- α -(2-оксо-3-трет-бутоксикарбониламиноазетидинил-1)- α -(4-цианофенил)ацетамид (4g) получают конденсацией *D*-2-трет-бутоксикарбониламино-3-аминопропионовой кислоты (**1d**) и соединений **2b** и **3a**. Целевой продукт выделяют из фракций с R_f 0.45 в виде кристаллического вещества с т. пл. 118–120 °С. По данным ВЭЖХ, он является смесью изомеров (56:44) с суммарным содержанием >97%. Выход 42%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.04–2.09 (10H, м, циклогексил); 1.44 (9H, с, C_4H_9); 3.11 (2H, два д, $J = 5$, H-4); 3.44–4.00 (2H, м, H-4, циклогексил); 4.13–4.60 (1H, м, H-3); 5.00 и 5.69 (1H, два с, NCHCO); 5.07–5.38 (1H, м, NH); 7.22–7.71 (4H, м, C_6H_4) 7.87 (1H, м, OCONH). Найдено, %: C 64.98; H 7.43; N 13.38. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.77; H 7.09; N 13.14.

N-Циклогексил- α -(2-оксо-3-трет-бутоксикарбониламиноазетидинил-1)- α -(3-нитрофенил)ацетамид (4h) получают конденсацией соединения **1d**, 3-нитробензальдегида **2c** и соединения **3a**. Целевой продукт, выделенный из фракций с R_f 0.40 в виде аморфного вещества, по данным ВЭЖХ, является одним из стереоизомеров. Выход 16%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.06–2.04 (10H, м, циклогексил); 1.49 (9H, с, C_4H_9); 3.11 (1H, д, д, $^2J = 5$, $^3J_{\text{цис}} = 5$, H-4); 3.67 (1H, д, д, $^2J = 5$, $^3J_{\text{транс}} = 2$, H-4); 3.75–4.08 (1H, м, циклогексил); 4.08–4.35 (1H, м, H-3); 5.05 (1H, д, $J = 7$, NH); 5.62 (1H, с, NCHCO); 7.42–7.67 (2H, м, C_6H_5); 7.87 (1H, д, $J = 7$, OCONH); 8.11–8.29 (2H, м, C_6H_5). Найдено, %: C 59.40; H 7.12; N 12.00. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6(0.1\text{EtOAc})$. Вычислено, %: C 59.09; H 6.82; N 12.31.

(4*S,R*)-N-Циклогексил- α -(2-оксо-3-трет-бутоксикарбониламиноазетидинил-1)- α -(1-нафтил)ацетамид (4i) получают конденсацией соединения **1d**, 1-нафталальдегида **2d** и соединения **3a**. Целевой продукт, выделенный из фракций с R_f 0.35 в виде аморфного вещества, по данным ВЭЖХ, является смесью изомеров (56:44) с суммарным содержанием >97%. Выход 42%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.11–2.04 (10H, м, циклогексил); 1.38 и 1.49 (9H, два с, C_4H_9); 3.07 (1H, д, д, $^2J = 5$, $^3J_{\text{цис}} = 5$, H-4); 3.60 (1H, д, д, $^2J = 5$, $^3J_{\text{транс}} = 2$, H-4); 3.70–4.04 (2H, м, H-4, циклогексил); 4.04–4.33 и 4.58–4.82 (1H, м, м, 3-H); 4.93–5.24 (1H, м, NH); 5.33 и 5.67 (1H, два с, NCHCO); 6.28–6.60 (1H, м, OCONH); 7.26–7.33 (7H, м, C_{10}H_7). Найдено, %: C 68.53; H 7.52; N 8.93. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4(0.25\text{H}_2\text{O})$. Вычислено, %: C 68.45; H 7.41; N 9.21.

N-Толлилсульфонил- α -(2-оксоазетидинил)-1- α -(4-нитро-2-хлорфенил)ацетамид (4j) получают конденсацией 3-аминопропионовой кислоты (**1a**), 4-нитро-2-хлорбензальдегида (**2e**) и толлилсульфонилизонитрила (**3b**). Целевой продукт, выделенный из фракций с R_f 0.36 в виде аморфного вещества, по данным ВЭЖХ, является одним из стереоизомеров. Выход 6%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (3H, с, CH_3); 2.80–3.04 (2H, м, H_{2-4}); 3.17 (1H, д. д., $^2J = 6$, $^3J_{\text{транс}} = 3$, H-3); 3.46 (1H, д. д., $^2J = 6$, $^3J_{\text{цис}} = 6$, H-3); 5.37 (2H, д, $J = 7$, CH_2SO_2); 5.62 (1H, с, NCHCO); 7.17–7.84 (7H, м, C_6H_3 , C_6H_4); 8.26 (1H, два д, $J = 7$, NH). Найдено, %: C 50.72; H 4.18; N 9.36. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 50.50; H 4.01; N 9.30.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Veinberg, R. Bokaldere, K. Dikovskaya, M. Vorona, D. Musel, H. Kazhoka, I. Turovsky, I. Shestakova, I. Kanepa, I. Domrachova, E. Lukevics, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 1266 (1998).
2. Г. Вейнберг, Р. Бокалдере, К. Диковская, М. Ворона, И. Шестакова, И. Канепа, Э. Лукевиц, ХГС, 680 (2003).
3. Г. Вейнберг, М. Ворона, Д. Мусел, Р. Бокалдере, И. Шестакова, И. Канепа, Э. Лукевиц, ХГС, 949 (2004).
4. R. Obrecht, S. Toure, I. Ugi, *Heterocycles*, **21**, 271 (1984).
5. K. Kehagia, I. Ugi, *Tetrahedron*, **51**, 9523 (1995).
6. R. Bossio, C.F. Marcos, S. Maraccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2519 (1997).
7. A. Domling, M. Starnecker, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 2238 (1995).
8. J. F. Jr. Kerwin, F. R. Jr. Lancaster, P. L. Feldman, *J. Med. Chem.*, **38**, 4343 (1995).
9. G. A. Veinberg, I. Shestakova, N. Grigan, D. Musel, I. Kanepa, I. Domrachova, V. Grigoryeva, O. Zharkova, I. Turovskis, I. Kalvinsh, A. Strakovs, E. Lukevics, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 755 (1998).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV 1006
e-mail: veinberg@osi.lv

Поступило в редакцию 10.01.2003