

Посвящается проф. А. А. Потехину
в связи с его 65-летием

Г. Вейнберг, Р. Бокалдере, К. Диковская, М. Ворона, И. Канепе,
И. Шестакова, Э. Ященко, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ 1,3,4-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ АЗЕТИДИНОВ-2

Синтезирован ряд 1,3,4-тризамещенных и 3,4-дизамещенных 2-азетидинов для изучения взаимосвязи между их структурой и биологическими свойствами. Изучение цитотоксической активности этих соединений выявило противораковый эффект (3*S*,4*S*)-3-метил-1-(4-метоксифенил)-азетидинов-2, содержащих в положении 4 2-ацетоксибензоилоксиметильный и 2,2-дициановинильный заместители, в отношении широкого диапазона монослойных культур раковых клеток *in vitro*.

Ключевые слова: 4-замещенные (3*S*,4*S*)- 3-метил-1-(4-метоксифенил)-азетидиноны-2, цитотоксическая активность.

Исследования последних 15 лет убедительно свидетельствуют о перспективности структурного модифицирования заместителей в моноциклических β-лактамах как эффективного методологического приема, который приводит к выявлению и усилению фармакологических эффектов, не относящихся к антибактериальным свойствам. Получены разнообразные 1,3,4-тризамещенные азетидиноны-2, обладающие противовоспалительным, антикоагуляционным, противораковым и противовирусным свойствами, которые обусловлены способностью этих соединений ингибировать серинсодержащие протеазы: эластазу [1–3], тромбин [4], специфический антиген простаты [5] и протеазу цитомегаловируса человека [6, 7].

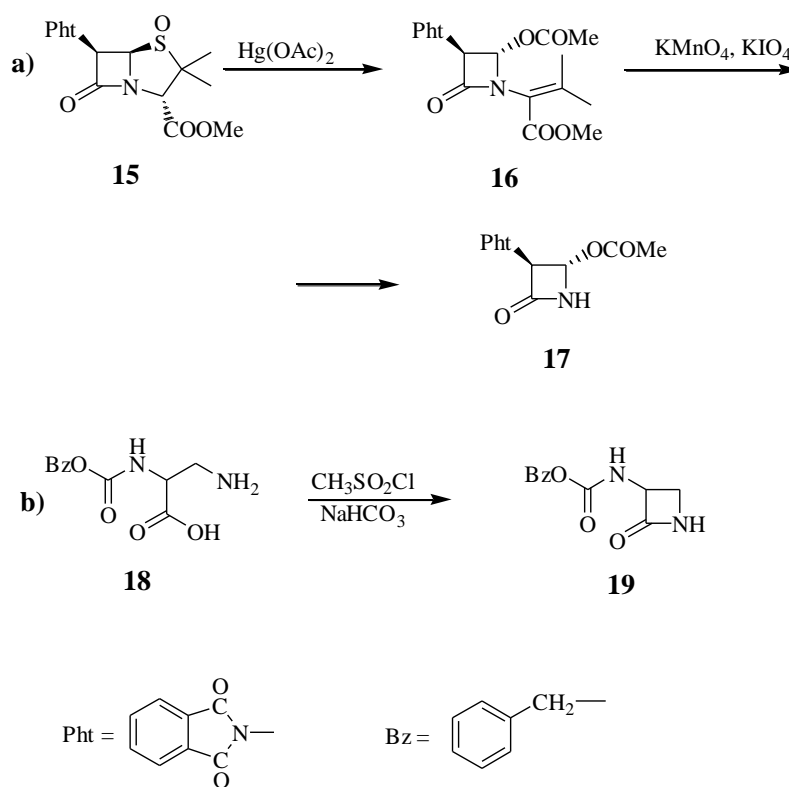
Ранее нами были приведены данные о наличии противораковых свойств у 4-гетерилдитиозамещенных азетидинов-2, полученных взаимодействием гетероциклических тиолов с сульфоксидами 6,6-дигидро- и 6α-хлорпеницилланатов [8]. В продолжение исследования взаимосвязи между структурой и цитотоксическими свойствами моноциклических β-лактамов в настоящей работе в качестве объекта структурной модификации нами был выбран *цис*-3-метил-1-(4-метоксифенил)-4-формилазетидион-2 (**1**), получаемый [9] циклоконденсацией глиоксальдиимина (**2**) с хлорангидридом пропионовой кислоты (**3**) (схема 1).

Окислительная и восстановительная трансформация формильной группы в этом соединении позволила получить его карбоксильный и гидроксиметильный аналоги **4** и **5**. Действием хлорангидрида 2-ацетоксибензойной кислоты (**6**) в присутствии основания на **5** синтезирован соответствующий эфир **7**. Замещенные 4-винил-3-метил-(1-*n*-метоксифенил)азетидиноны-2 **9**, **12a,b** и **14a,b** синтезированы конденсацией **1** с динитрилом малоновой кислоты (**8**) или фосфоранами **11** и **13**.

4-(2,2-Дицианоэтил)азетидинон-2 **10** получен каталитическим гидрированием двойной связи в соединении **9**.

С целью изучения влияния природы заместителей, их размера и конфигурации на биологические свойства моноциклических β-лактамов были дополнительно синтезированы (схема 2) а) 4-ацетокси-1-(2-метил-1-метоксикарбонил-1-пропенил)-3-фталимидоазетидинон-2 (**16**) и *транс*-4-ацетокси-3-фталимидоазетидинон-2 (**17**) [10]; б) 3-бензоилоксихидроксибензилоксикарбонил-аминоазетидинон-2 (**19**) [11] получен оригинальной циклизацией 3-амино-2-бензилоксикарбонил-аминопропионовой кислоты (**18**).

Схема 2



**Биологическая активность производных 1,3,4-тризамещенных азетидинов-2
in vitro в отношении опухолевых клеток фибросаркомы человека
и мышинной гепатомы**

№	Соединение	Цитотоксический эффект (мкг/мл) и специфическая NO-генерирующая способность					
		HT-1080			MG-22A		
		TD ₅₀ (CV)*	TD ₅₀ (MTT)**	TG ₁₀₀ ***	TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (MTT)	TG ₁₀₀
1	4	>100	100	2	>100	100	6
2	5	>100	>100	8	>100	>100	7
3	12b	>100	>100	4	>100	>100	8
4	14a	>100	>100	7	>100	>100	9
5	14b	>100	>100	2	>100	>100	6
6	16	>100	>100	13	>100	>100	12
7	17	>100	>100	5	>100	>100	4
8	19	>100	>100	7	>100	>100	7
9	1	7	9.6	100	42	60	42
10	10	5	5	200	5.3	4.4	200
11	12a	51	41	18	46	53	12
12	7	1	2	250	13	27	250
13	9	1.5	8.4	150	0.5	4	200

* Концентрация, обеспечивающая 50% гибель клеток (окрашивание CV – кристаллический фиолетовый).

** Концентрация, обеспечивающая 50% гибель клеток (окрашивание MTT – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия).

*** Специфическая NO- генерирующая способность [13].

Индивидуальность и строение новых и ресинтезированных соединений подтверждены элементным анализом, ВЭЖХ и спектрами ЯМР ¹H.

Биологическая часть исследований *in vitro* включала определение цитотоксических свойств синтезированных веществ в отношении моно-слойных раковых клеток, а также их способности инициировать биосинтез радикалов окиси азота (TG₁₀₀), высокая реакционная способность которых является важной составляющей цитотоксического эффекта [12, 13].

Концентрации веществ, приводящие к 50% гибели 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) [13].

По биологическому эффекту, синтезированные соединения можно разделить на три группы. Первую составляют вещества, не обладающие цитотоксическими свойствами в концентрациях до 100 мкг/мл (см. табл. 1, № 1–8). К ним относятся соединения **4** и **5**, образующиеся в результате окисления и восстановления формильной группы в **1**, а также азетидиноны **12b** и **14**, содержащие в положении 4 *cis*-4-нитрофенилвинильный и метоксикарбонилвинильный заместители. Отсутствие цитотоксического эффекта продемонстрировали также азетидиноны **16** и **17**, имеющие объемный заместитель в положении 3, а также N-защищенный 3-аминоазетидинон-2 **19**.

Вторая группа, характеризующаяся умеренным цитотоксическим эффектом (см. табл. 1, № 9–11), представлена β-лактамами **1**, **10**, **12a**, содержащими в положении 4 полярные формильную, дицианоэтильную и (4-нитрофенил)винильную группы.

В третью группу наиболее активных соединений, цитотоксическое действие которых распространяется на широкий диапазон опухолевых клеток (см. табл. 1 и 2), вошли соединения **7** и **9**, содержащие в положении 4 β-лактаманного цикла 2-ацетоксибензоилоксиметильный и 2,2-дициановинильный заместители. При этом, как и в предыдущем исследовании [8], для всех трех групп веществ наблюдается хорошая корреляция величин цитотоксических концентраций и интенсивности внутриклеточной генерации радикалов окиси азота, свидетельствующая о взаимосвязи этих двух биологических эффектов.

Т а б л и ц а 2

Биологическая активность производных 1,3,4-тризамещенных азетидинов-2 *in vitro* в отношении опухолевых клеток мышинной меланомы и мышинной нейробластомы

№	Соединение	Цитотоксический эффект (мкг/мл) и специфическая NO-генерирующая способность					
		В 16			Neuro 2A		
		TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (MTT)	TG ₁₀₀	TD ₅₀ (CV)	TD ₅₀ (MTT)	TG ₁₀₀
1	7	64	60	250	6.6	9	67
2	9	<1	<1	200	25	10	57

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в CDCl_3 или DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС (δ м. д., J Гц). Микроаналитические данные получены с помощью анализатора Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel, с УФ проявлением. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Merck Kieselgel (0.063–0.230 мм). В экспериментах применялись реагенты и материалы фирм Aldrich, Acros и Sigma.

(3S,4S)-3-Метил-1-(4-метоксифенил)-4-формилазетидион-2 (1) синтезирован согласно методу [9]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.33 (3H, д, $J = 6$, CH_3); 3.66 (1H, д, $J = 6$, 3-H); 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.46 (1H, к, $J = 3$, $J = 6$, 4-H); 6.84 и 7.24 (4H, д, д, $J = 7$, C_6H_4); 9.78 (1H, д, $J = 3$, CHO).

(3S,4S)-3-Метил-1-(4-метоксифенил)-4-карбоксиязетидион-2 (4) синтезирован окислением **1** (110 мг, 0.5 ммоль) реагентом Джонса (0.53 ммоль CrO_3) в 5 мл ацетона при 0 °С в течение 10 мин (контроль ТСХ). Реакционную смесь разбавляют 0.25 мл 2-пропанола, фильтруют через слой целита и фильтрат упаривают. Остаток растворяют в 10 мл хлороформа. Полученный раствор промывают (2×10 мл) 5% раствором NaCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем в системе этилацетат–хлороформ–метанол–уксусная кислота (100 : 60 : 20 : 1). Фракции с R_f 0.33 объединяют и упаривают. Получают 45 мг кристаллического вещества (38%) с т. пл. 120–122 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.31 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 3.55–3.93 (1H, м, 3-H); 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.84 (1H, д, $J = 7$, 4-H); 6.84 и 7.26 (4H, дю д, $J = 7$, C_6H_4); 8.73 (1H, с, COOH). Найдено, %: С 59.77; Н 5.83; N 5.57. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.89; Н 5.70; N 5.82.

(3S,4S)-4-Гидрокси-3-метил-1-(4-метоксифенил)-метилазетидион-2 (5) синтезирован восстановлением **1** (55 мг, 0.25 ммоль) боргидридом натрия (9.5 мг, 0.25 ммоль) в смеси, состоящей из 0.6 мл хлороформа и 0.6 мл этанола при комнатной температуре в течение 15 мин (контроль ТСХ). Остаток растворяют в 10 мл этилацетата. Полученный раствор промывают (2×10 мл) 5% раствором NaCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем в системе этилацетат–гексан (2 : 3). Фракции с R_f 0.73 объединяют и упаривают. Получают 40 мг кристаллического вещества (72%) с т. пл. 75–76 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.37 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 1.93 (1H, с, OH); 3.08–3.66 (1H, м, 3-H); 3.77 (3H, с, OCH_3); 3.91–4.33 (3H, м, CH_2 , 4-H); 6.86 и 7.24 (4H, д, д, $J = 7$, C_6H_4). Найдено, %: С 65.26; Н 6.87; N 6.26. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.14; Н 6.83; N 6.33.

(3S,4S)-4-(2-Ацетоксибензоил)оксиметил-3-метил-1-(4-метоксифенил)азетидион-2 (7) синтезирован взаимодействием **5** (88 мг, 0.4 ммоль) с хлорангидридом 2-ацетоксибензойной кислоты (**6**) (100 мг, 0.5 ммоль) в 3 мл дихлорметана и 0.1 мл (0.75 ммоль) триэтиламина при комнатной температуре в течение 6 дней. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 10 мл этилацетата. Полученный раствор промывают 10 мл 5% раствора HCl, 10 мл 5% раствора NaCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем в системе этилацетат–гексан (2 : 3). Фракции с R_f 0.43 объединяют и упаривают. Получают 100 мг кристаллического вещества (65%) с т. пл. 91–92 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.37 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 2.33 (3H, с, OCOCH_3); 3.35–3.71 (1H, м, 3-H); 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.26–4.84 (3H, м, CH_2 , 4-H); 6.66–8.04 (8H, м, $2\text{C}_6\text{H}_4$). Найдено, %: С 65.80; Н 5.60; N 3.59. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 65.79; Н 5.52; N 3.65.

(3S,4S)-4-(2,2-Дициановинил)-3-метил-1-(4-метоксифенил)азетидион-2 (9) синтезирован взаимодействием **1** (44 мг, 0.20 ммоль) с динитрилом малоновой кислоты (**8**) (15 мг, 0.22 ммоль) в 1 мл смеси вода–этанол (1 : 4) в присутствии диизопропиламина (0.05 мл) в течение 1 ч при ~20 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этилацетат–гексан (1:2). Получают 35 мг кристаллического вещества (65%) с т. пл. 134–135 °С (R_f 0.43 этилацетат–гексан 2 : 3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.33 (3H, д, $J = 9$, CH_3); 3.73–4.07 (1H, м, 3-H); 3.80 (3H, с, OCH_3); 5.04 (1H, к, $J = 6$, $J = 9$, 4-H); 6.86, 7.20 (4H, д, д, $J = 9$, C_6H_4); 7.40 (1H, д, $J = 9$, $-\text{CH}=\text{N}$). Найдено, %: С 67.55; Н 4.81; N 15.72. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 67.41; Н 4.90; N 15.72.

(3S,4R)-4-(2,2-Дицианоэтил)-3-метил-1-(4-метоксифенил)азетидинон-2 (10) синтезирован восстановлением **9** (210 мг, 0.78 ммоль) боргидридом натрия (35 мг, 0.92 ммоль) в смеси, состоящей из 1 мл хлороформа и 1 мл этанола при комнатной температуре в течение 30 мин (контроль ТСХ). Реакционную смесь разбавляют водой и упаривают. Остаток растворяют в 10 мл этилацетата. Полученный раствор промывают 2 × 10 мл 5% раствором NaCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем в системе этилацетат–гексан (2 : 3). Фракции с R_f 0.65 объединяют и упаривают. Получают 40 мг кристаллического вещества (40%) с т. пл. 96–97 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.33 (3H, д, $J = 9$, CH_3); 2.26–2.55 (2H, м, 4- CH_2); 3.40–3.93 (2H, м, $\text{CH}(\text{CN})_2$, 3-Н); 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.20–4.48 (1H, м, 4-Н); 6.88 и 7.22 (4H, д, д, $J = 9$, C_6H_4). Найдено, %: С 67.22; Н 5.69; N 15.45. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 66.90; Н 5.61; N 15.60.

(3S,4S)-3-Метил-1-(4-метоксифенил)-4-транс-[2-(4-нитрофенил)винил]азетидинон-2 (12a) и **(3S,4S)-3-метил-1-(4-метоксифенил)-4-цис-[2-(4-нитрофенил)винил]азетидинон-2 (12b)** синтезированы взаимодействием **1** (66 мг, 0.30 ммоль) с 4-нитробензилтрифенилфосфонийбромидом (144 мг, 0.30 ммоль) и K_2CO_3 (42 мг, 0.30 ммоль) в 4 мл дихлорметана в присутствии 3 мг 18-краун-6 в течение суток при ~20 °С. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 10 мл этилацетата. Полученный раствор промывают 10 мл 5% раствора HCl, 10 мл 5% раствора NaCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем в системе этилацетат–гексан (2 : 3).

Фракции с R_f 0.33 объединяют и упаривают. Получают 56 мг **12a** в виде кристаллического вещества (55%) с т. пл. 144–146 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.28 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 3.48–3.82 (1H, м, 3-Н); 3.77 (3H, с, OCH_3); 4.66 (1H, к, $J = 6$, $J = 8$, 4-Н); 6.48 и 6.80 (2H, д, д, $J = 15$, $\text{CH}=\text{CH}$ транс); 6.86 и 7.40 (4H, д, д, $J = 9$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.53 и 8.22 (4H, д, д, $J = 9$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). Найдено, %: С 67.31; Н 5.45; N 8.32. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.45; Н 5.36; N 8.28.

Фракции с R_f 0.50 объединяют и упаривают. Получают 30 мг **12b** в виде кристаллического вещества (20%) с т. пл. 141–143 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.33 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 3.48–3.75 (1H, м, 3-Н); 3.75 (3H, с, OCH_3); 4.77–5.04 (1H, м, 4-Н); 6.91 и 7.04 (2H, д, д, $J = 9$, $\text{CH}=\text{CH}$ цис); 6.82 и 7.22 (4H, д, д, $J = 9$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7.44 и 8.31 (4H, д, д, $J = 9$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). Найдено, %: С 67.28; Н 5.49; N 8.22. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.45; Н 5.36; N 8.28.

(3S,4S)-3-Метил-4-транс-[2-(метоксикарбонил)винил]-1-(4-метоксифенил)азетидинон-2 (14a) и **(3S,4S)-3-метил-4-цис-[2-(метоксикарбонил)винил]-1-(4-метоксифенил)азетидинон-2 (14b)** синтезированы взаимодействием **1** (70 мг, 0.32 ммоль) с метоксикарбонилметилтрифенилфосфораном (**13**) (110 мг, 0.32 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 (1 ч, ~20 °С). Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 10 мл этилацетата. Полученный раствор промывают 10 мл 5% раствора NaCl и упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем в системе этилацетат–гексан (2 : 3).

Фракции с R_f 0.20 объединяют и упаривают. Получают 65 мг **14a** в виде кристаллического вещества (74%) с т. пл. 78–79 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.20 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 3.37–3.80 (1H, м, 3-Н); 3.72 и 3.73 (6H, с, 2 OCH_3); 4.69 (1H, к, $J = 6$, $J = 8$, 4-Н); 6.04 (1H, д, $J = 16$, $=\text{CHCO}$ транс); 6.93 (1H, к, $J = 7$, $J = 16$, 4- $\text{CH}=\text{C}$); 6.82 и 7.24 (4H, д, д, $J = 9$, C_6H_4). Найдено, %: С 65.50; Н 6.27; N 5.06. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.22; N 5.09.

Фракции с R_f 0.60 объединяют и упаривают. Получают 10 мг (11%) **14b** в виде масла. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 1.20 (3H, д, $J = 7$, CH_3); 3.44–3.86 (1H, м, 3-Н); 3.77 (6H, с, 2 OCH_3); 5.57 (1H, к, $J = 6$, $J = 8$, 4-Н); 6.08 (1H, д, $J = 12$, $=\text{CHCO}$ цис); 6.30 (1H, к, $J = 7$, $J = 12$, 4- $\text{CH}=\text{C}$); 6.84 и 7.26 (4H, д, д, $J = 9$, C_6H_4). Найдено, %: С 65.25; Н 6.37; N 5.16. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.22; N 5.09.

(3S,4S)-4-Ацетокси-1-(2-метил-1-метоксикарбонил-1-пропенил)-3-фталимидоазетидинон-2 (16) синтезирован согласно методу [10]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), м. д.: 2.11 (6H, с, CH_3 , COCH_3); 2.22 (3H, с, CH_3); 3.84 (3H, с, OCH_3); 5.40 (1H, д, $J = 1$, 3-Н); 6.53 (1H, д, $J = 1$, 4-Н); 6.66–7.95 (4H, м, C_6H_4).

(3S,4S)-4-Ацетокси-3-фталимидоазетидинон-2 (17) синтезирован согласно методу [10]. Т. пл. 183–185 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), м. д.: 2.04 (3H, с, COCH_3); 5.20 (1H, д, $J = 1$, 3-Н); 6.04 (1H, д, $J = 1$, 4-Н); 8.11 (4H, с, C_6H_4); 9.55 (1H, с, NH).

3-(Бензилоксикарбониламино)азетидин-2 (19) в отличие от метода, приведенного в работе [11], синтезирован циклизацией 3-амино-2-(бензилоксикарбониламино)пропионовой кислоты (**18**) (300 мг, 1.2 ммоль) добавлением последней при интенсивном перемешивании в течение 2 ч к предварительно нагретой до 80 °С суспензии метансульфонилхлорида (0.1 мл, 1.3 ммоль) и NaHCO₃ (0.63 г, 7.5 ммоль) в 12 мл ацетонитрила. Смесь дополнительно перемешивают при указанной температуре 2 ч, охлаждают, фильтруют и осадок помывают 12 мл ацетонитрила. Фильтрат упаривают при пониженном давлении. Остаток фракционируют на хроматографической колонке с силикагелем в системе хлороформ–ацетон (3 : 1). Фракции с R_f 0.35 объединяют и упаривают. Получают 40 мг кристаллического вещества (15%) с т. пл. 163–164 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), м. д.: 2.04 (3H, с, COCH₃); 3.02–3.51 (2H, м, 4-H₂); 4.55–4.82 (1H, м, 3-H); 5.88 (2H, с, CH₂); 7.40 (5H, с, C₆H₅); 7.80–8.08 (2H, м, NH, NHCO). Найдено, %: С 59.83; Н 5.63; N 12.34. С₁₁H₁₂N₂O₃. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.49; N 12.72. ИК спектр (нуйол): 3300, 1730, 1700 см⁻¹.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. A. Firestone, P. L. Barker, J. M. Pisano, B. M. Ashe, M. E. Dahlgren, *Tetrahedron*, **46**, 2255 (1990).
2. S. K. Shah, C. P. Dorn, P. E. Finke, J. J. Hale, W. K. Hagmann, K. A. Brause, G. O. Chandler, A. L. Kissinger, B. M. Ashe, H. Weston, W. B. Knight, A. L. Maycock, P. S. Dell ea, D. S. Fletcher, K. M. Hand, R. A. Mumford, D. J. Underwood, J. B. Doherty, *J. Med. Chem.*, **35**, 3745 (1992).
3. W. B. Knight, B. G. Green, R. M. Chabin, P. Gale, A. L. Maycock, H. Weston, D. W. Kuo, W. M. Westler, C. P. Dorn, P. E. Finke, W. K. Hagmann, J. J. Hale, J. Liesch M. MacCoss, M. A. Navia, S. K. Shah, D. Underwood, J. B. Doherty, *Biochemistry*, **31**, 8160 (1992).
4. W. T. Han, A. K. Trehan, J. J. K. Wright, M. E. Federici, S. M. Seiler, N. A. Meanwell, *Bioorg. Med. Chem.*, **3**, 1123 (1995).
5. R. M. Aldington, J. E. Baldwin, B. Chen, S. L. Cooper, W. M^cCoull, G. J. Pritchard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 1689 (1997).
6. W. W. Ogilvie, C., Do, F. Yoakim, B. Hache, L. Lagace, J. Naud, J. A. O'Meara, R. Deziel, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 1521 (1999).
7. P. R. Bonneau, F. Hasani, C. Plouffe, E. Malenfant, S. R. LaPlane, I. Guse, W. W. Ogilvie, R. Plante, W. C. Dvidson, J. L. Hopkins, M. M. Morelock, M. G. Cordingley, R. Deziel, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2965 (1999).
8. Г. Вейнберг, Р. Бокалдере, К. Диковская, М. Ворона, Д. Мусель, Х. Кажока, И. Туровскис, И. Шестакова, И. Канепе, И. Домрачева, Э. Лукевиц, *XTC*, 1494 (1998).
9. B. Alcaide, Y. Martin-Cantaletto, J. Perez-Castells, J. Rodriguez-Lopez, M. A. Sierra, A. Monge, V. Perez-Garcia, *J. Org. Chem.*, **57**, 5921 (1992).
10. T. Konosu, S. Oida, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2212 (1991).
11. M. J. Miller, A. Biswas, M. A. Krook, *Tetrahedron*, **39**, 2571 (1983).
12. J. F. Jr. Kerwin, F. R. Jr. Lancaster, P. L. Feldman, *J. Med. Chem.*, **38**, 4343 (1995).
13. G. A. Veinberg, I. Shestakova, N. Grigan, D. Musel, I. Kanepе, 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,
Puņa LV 1006
e-mail: veinberg@osi.lv

Поступило в редакцию 7.12.02