

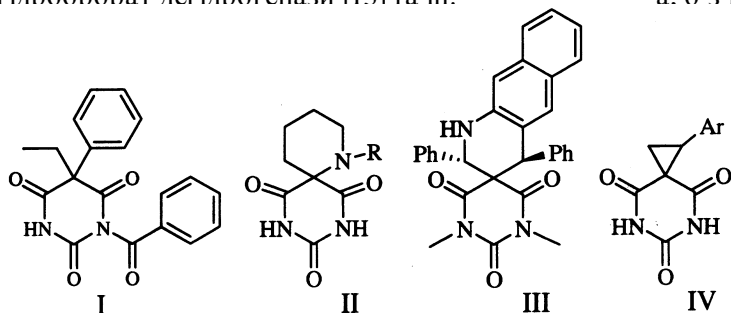
УДК 547.854.5+54.057

Н.І.Кобижча, В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.І.Кашковський

## СПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ НОВИХ СПІРОЦИКЛОАЛКЕНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ N-АРИЛ-N'-АЛКІЛ-2,4,6-ПІРИМІДИНТРІОНІВ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ ІЗ ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ

Реакціями метатезису із закриттям циклу синтезовано нові 5-спіро-N-арил-N'-алкіл-2,4,6-піримідинтриони. Згідно із прогнозом біологічної активності сполук, зробленим за допомогою програми Prediction of Activity Spectra for Substances, одержані речовини з високою ймовірністю можуть виявитися інгібіторами тестостерон-17**бета**-дегідрогенази (НАДФ+), стимуляторами функції нирок, інгібіторами АТФази протеасоми та протиекземними засобами.

**ВСТУП.** Ефективним підходом до пошуку нових біологічно активних речовин є стратегія спрямованого синтезу, яка передбачає вибір базового структурного блоку та його наступну оптимізацію [1]. В якості такого структурного блоку нами було обрано піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріоновий цикл, на основі якого синтезовано чимало відомих лікарських препаратів, наприклад сполука I [2–4]. Зокрема, нас зацікавили 5-спіропіримідинтриони, які останнім часом досить інтенсивно досліджуються [5–7]. Низка сполук типу II запатентована в якості інгібіторів металопротейназ [8–10], піримідинспірохінолін (III) проявляє антибактеріальні властивості [11, 12], серед похідних загальної формули (IV) є інгібітори дигліпоопат легітмогенази [13] та ін.



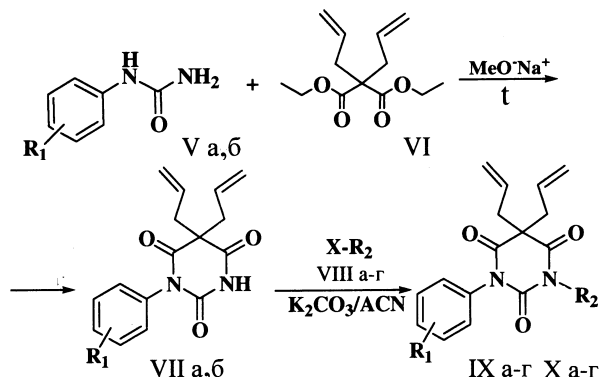
Реакції метатезису із закриттям циклу (RCM), як унікальний сучасний інструмент конструювання органічних молекул, дозволяють синтезувати нові 5-спіропіримідинтриони з високими виходами [14, 15]. Крім того, сполуки, що утворюються в подальшому, можуть бути функціоналізовані різними групами, оскільки в молекулі за-

лишається подвійний зв'язок. Нещодавно ми повідомляли про одержання сульфоланільмісних 5-спіропіримідинтрионів [16], проте за даними комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) сполуки з арильними замісниками більш перспективні з точки зору біологічної активності. Тому метою нашого дослідження було вивчення можливостей синтезу низки N-арил-N'-алкіл 5-спіро-2,4,6-піримідинтрионів.

**ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ.** Нові 5,5-діалілпіримідинтриони (вихідні речовини для проведення реакцій RCM) було отримано конденсацією відповідних сечовин (V а, б) з діалілмалоновим естером (VI) у присутності алкоголяту натрію. Взаємодією сполук VII а, б з відповідними алкілюючими агентами (VIII а–г) в сухому ацетонітрилі з еквімолярною кількістю  $K_2CO_3$  синтезовано N,N'-дизаміщені похідні 5,5-діалілпіримідинтрионів (IX а–г, X а–г) (схема 1) з виходами в межах 75–80 %.

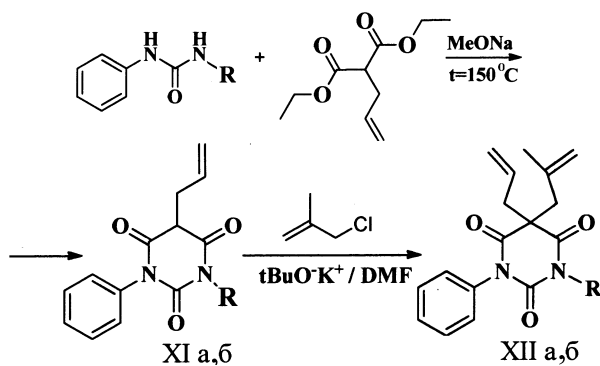
5-Аліл-5-металілпіримідинтриони (XII а, б) отримано алкілюванням відповідних 5-аліл-2,4,6-піримідинтрионів (XI а, б) 3-хлоро-2-метил-1-пропеном у присутності еквівалентної кількості калій третбутоксиду в абсолютному диметилформаміді протягом 4–5 год при температурі 60 °С (схема 2). Вихідні 5-аліл-2,4,6-піримідинтриони (XI а, б) синтезовано конденсацією відповідних сечовин з моноалілмалоновим естером у присутності алкоголяту натрію при температурі 150 °С в запаяній ампулі.

© Н.І.Кобижча, В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.І.Кашковський, 2015



V, VII: R<sub>1</sub> = H (а); -CH<sub>3</sub> (б);  
 IX: R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = -CH<sub>3</sub> (а); -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б); -CH<sub>2</sub>-CN (в); -Bn (г)  
 X: R<sub>1</sub> = -CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = -CH<sub>3</sub> (а); -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б); -CH<sub>2</sub>-CN (в); -Bn (г)  
 VIII: R<sub>2</sub> = -CH<sub>3</sub> (а); -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б); -CH<sub>2</sub>-CN (в); -Bn (г);  
 X = -Cl, -O-S(=O)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>; -O-S(=O)<sub>2</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Схема 1.



R = CH<sub>3</sub> (а); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O (б)

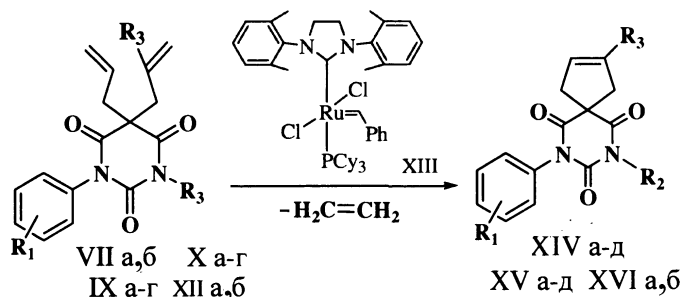
Схема 2.

Продукти (VII а, б, IX а-г, X а-г та XI а, б) без подальшої додаткової очистки вводили в реакцію метатезису із закриттям циклу (схема 3).

У попередній роботі [16] ми зазначали, що для проведення реакції метатезису із закриттям циклу необхідно застосування рутенійкарбенового комплексу Граббса-Ховейди III покоління. Однак у роботі [14] повідомляється про можливість таких перетворень за допомогою фосфіновмісних каталізаторів Граббса I та II покоління. Тому нами здійснені дослідження, спрямовані на підбір оптимальних умов проведення RCM з використанням рутенієвого комплексу Граббса II покоління, оскільки він є доступнішим та дешевшим за бесфосфіновий каталізатор. Встановлено, що про-

ведення реакції протягом 12 год з використанням 3 % мол. каталізатора (XIII) в системі розчинників толуен—дихлороетан (1:1) в атмосфері сухого аргону за нормальних умов з подальшим підігріванням реакційної суміші протягом 2—3 год при температурі 60 °С дозволяє одержати нові 5-спіро-2,4,6-піримідинтріони (XIV а-д, XV а-д, XVI а, б) з виходами 81—91 % (схема 2, таблиця). Згідно із прогнозом біологічної активності, отриманим за допомогою програми Prediction of Activity Spectra for Substances, одержані сполуки можуть бути інгібіторами тестостерон-17бета-дегідрогенази (НАДФ+), стимуляторами функції нирок, інгібіторами АТФази протеасоми, протиекземними засобами та використовуватися в офтальмології (фосфатидилхолін—ретинол О—ацилтрансфераза) (таблиця).

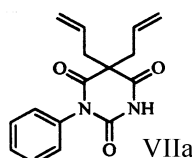
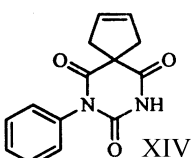
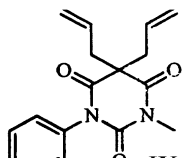
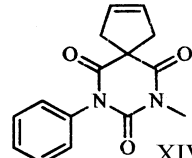
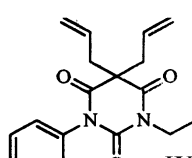
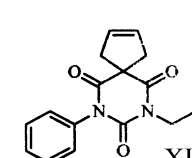
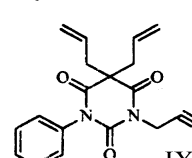
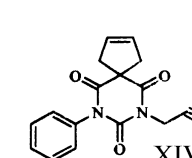
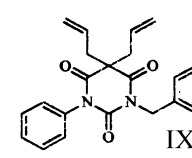
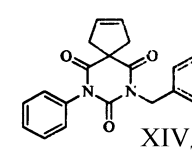
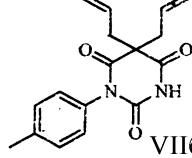
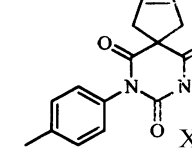
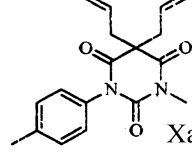
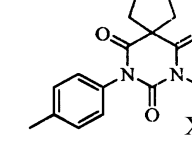
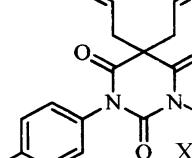
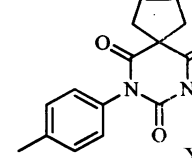
Будова та чистота проміжних (VII а,б, IX а-г, X а-г, XII а,б) та кінцевих продуктів (XIV а-д, XV а-д, XVI а,б) підтверджені даними спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H та елементного аналізу. На утворення спіроциклічних похідних (XIV а-д, XV а-д, XVI а,б) вказує зникнення сигналів протонів, характерних для діалкенільних похідних (VII а, б, IX а-г, X а-г, XII а, б) та поява нових сигналів протонів циклопентенового кільця. Характер зміни вигляду спектрів проілюстровано на прикладі сполук IX а та XIV а. Зокрема, в ЯМР <sup>1</sup>H спектрі вихідної сполуки IX а присутні характеристичні сигнали двох протонів кінцевих CH<sub>2</sub>= в області 5.68 і чотирьох протонів в області 5.17 м.ч. (рис. 1), а в спектрах спіроциклічної сполуки XIV а (рис. 2) дані зсуви зникають і з'яв-

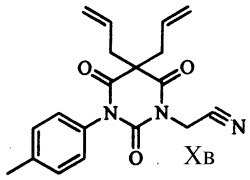
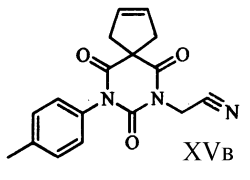
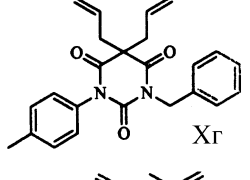
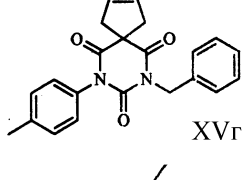
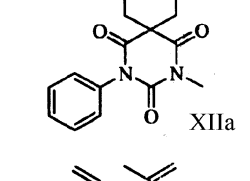
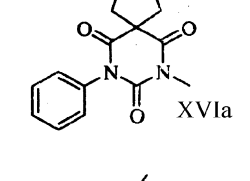
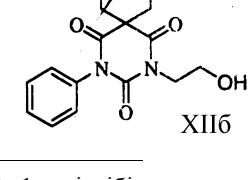
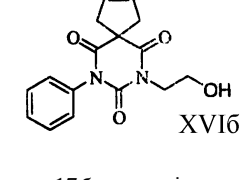


IX; XIV: R<sub>1</sub> = H; R<sub>3</sub> = H;  
 R<sub>2</sub> = -CH<sub>3</sub> (а); -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б); -CH<sub>2</sub>CN (в); -Bn (г); -H (д);  
 X; XV: R<sub>1</sub> = -CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = H;  
 R<sub>2</sub> = -CH<sub>3</sub> (а); -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б); -CH<sub>2</sub>CN (в); -Bn (г); -H (д);  
 XVI: R<sub>1</sub> = -CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = -CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>2</sub> = -CH<sub>3</sub> (а); -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O (б).

Схема 3.

Імовірна біологічна активність продуктів метатезису за розрахунками програми PASS

Вихідна речовина	Продукт метатезису	Вихід, %	$T_{\text{топл}}, ^\circ\text{C}$	Вид біологічної дії (РА), % *				
				1	2	3	4	5
 VIIa	 XIVд	83	193–195	84.8	31.3	65.8	56.0	48.5
 IXa	 XIVa	84	135–136	72.3	—	69.5	—	—
 IXб	 XIVб	85	129–130	70.8	80.3	69.0	—	73.5
 IXв	 XIVв	81	196–197	57.7	30.7	62.3	34.2	44.4
 IXг	 XIVд	91	149–150	70.2	—	67.6	41.5	51.5
 VIIб	 XVд	88	175–180	84.7	—	64.9	66.7	49.6
 Xa	 XVa	90	151–152	72.0	—	68.8	56.3	49.6
 Xб	 XVб	84	97–99	69.5	76.7	68.0	63.6	73.6

Вихідна речовина	Продукт метатезису	Вихід, %	$T_{\text{топл}}, ^\circ\text{C}$	Вид біологічної дії (РА), % *				
				1	2	3	4	5
		85	200–201	57.3	—	61.4	52.8	45.4
		81	169–170	65.3	—	67.2	55.6	50.5
		84	Масло	64.5	—	66.6	64.1	45.0
		85	Масло	54.4	40.8	60.6	69.3	51.5

\* 1 — інгібітор тестостерон-17 $\beta$ -дегідрогенази (НАДФ+); 2 — інгібітор АТФази протеасоми; 3 — стимулятор функції нирок; 4 — протиекземна дія; 5 — фосфатидилхолін-ретинол О-ацилтрансфераза.

ляються нові сигнали двох протонів, розташованих біля подвійного зв'язку циклопентенового кільця при 5.64 м.ч. (у випадку сполук XVI а та XVI б з'являється сигнал одного протона в області 5.22 м.ч.)

Спектри ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  зняті на приладі Varian Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц у розчинах  $\text{DMSO}-d_6$  або  $\text{CDCl}_3$ , внутрішній стандарт — ТМС.

Сполуки V а,б та VI синтезовані за описаними раніше в літературі методиками [17, 18].

5,5-Діаліл-1-фенілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (VII а). У попередньо приготований розчин метилату натрію (0.072 моль металічного натрію та 22 г метанолу) додавали 8.82 г діалілмалонового естеру (0.036 моль) та 5 г сечовини (0.036 моль). Реакційну масу нагрівали з поступовою

відгонкою спирту до 80–85  $^\circ\text{C}$ . Коли температура реакційної маси досягне 85–86  $^\circ\text{C}$ , відгонку припиняли та продовжували кип'ятіння суміші із холодильником протягом 4 год при температурі 85–90  $^\circ\text{C}$ . Після цього в охолоджену до кімнатної температури реакційну масу додавали 25 мл води. Осад, що не розчинився, відфільтровували, фільтрат підкислювали 10%-м розчином соляної кислоти до рН 4. Кристали продукту, що утворилися, відфільтровували, промивали невеликою кількістю холодного спирту і висушували на повітрі при 20–25  $^\circ\text{C}$ . Вихід продукту складав 7.6 г (75 %). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.81 м (4H), 5.30 м (4H), 5.78 м (2H), 7.14 д (2H), 7.54 м (3H), 7.99 с (1H).

Знайдено, %: С 67.50; Н 5.00;  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ . Розраховано, %: С 67.59; Н 5.67.

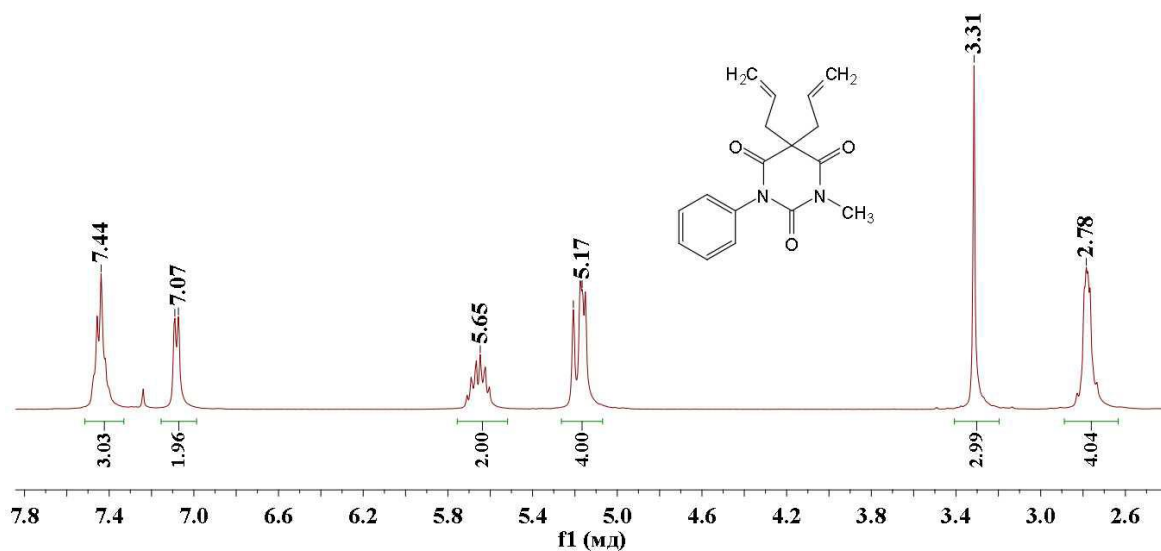


Рис. 1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  вихідного 5,5-діаліл-1-фенілпіримідин-2,4,6(1Н,3Н,5Р)-тріону IX а.

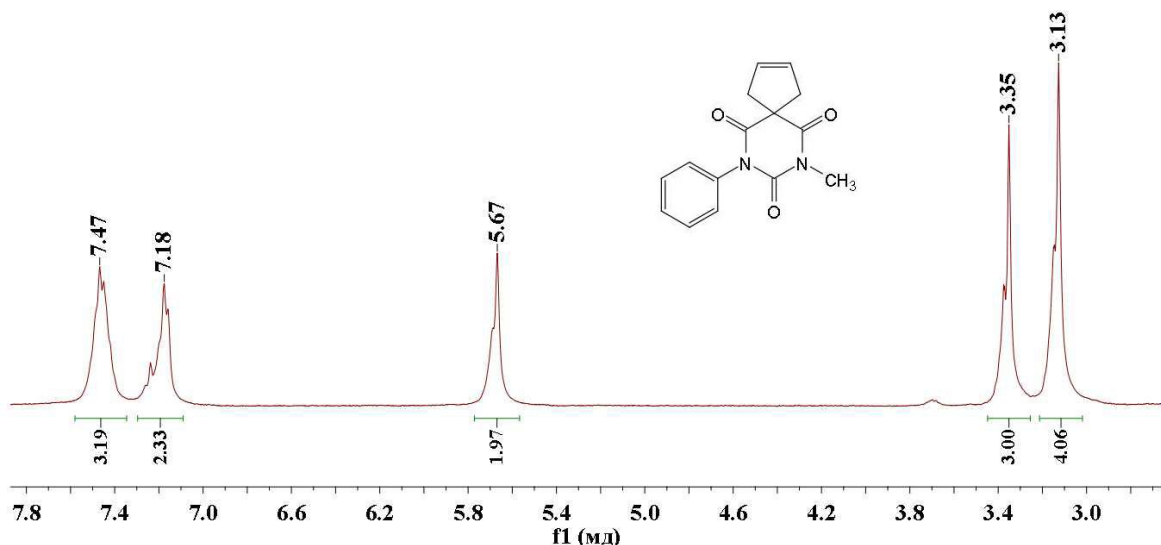


Рис. 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  7-метил-9-феніл-7,9-діазспіро[4,5]ден-2-ун-6,8,10-тріону XIV а.

5,5-Діаліл-1-(4-метилфеніл)піримідин-2,4,6-(1Н,3Н,5Н)-тріон (VII б). Отримано аналогічно сполуці VII а. Вихід 86%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.38 с (3Н), 2.78 м (4Н), 5.08 м (4Н), 5.56 м (2Н), 6.98 д (2Н), 7.25 д (2Н), 7.95 с (1Н).

Знайдено, %: С 68.25; Н 5.59.  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Розраховано, % : С 68.44; Н 6.08.

Загальна методика синтезу сполук IX а–г та X а–г. До розчину 0.01 моль сполуки VII а або VII б в сухому ацетонітрилі додавали 0.01 моль свіжопрокаленого  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Суміш перемішували 10

хв, після чого додавали 0.01 моль відповідного алкілюючого агента і кип'ятили протягом 5 год. Потім реакційну суміш відфільтровували від неорганічних солей, розчинник випаровували при пониженому тиску. Отримане масло без додаткової очистки вводили в реакцію метатезису з закриттям циклу.

Загальна методика синтезу сполук XIV а–д, XIV а,г. До розчину 0.0012 моль відповідного 5,5-діалілпіримідинтріону в системі розчинників толуол—дихлороетан (1:1) додавали 2.5 %

мол. каталізатора XIII, колбу продували аргонном та залишали при кімнатній температурі на 12 год. Потім до реакційної маси додавали ще 0.5 % мол. каталізатора (XIII) та нагрівали суміш протягом 2—3 год при 60 °С. Після закінчення реакції розчин упарювали при пониженому тиску (20—25 мм рт.ст.), отримане масло розчиняли в 2—3 мл дихлорометану та піддавали хроматографічному очищенню (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, елюент — дихлорометан). Елюат упарювали, отримане масло перекристалізували з гексану.

7-Метил-9-феніл-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XIV a). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 3.00 д (4H), 3.17 с (3H), 5.64 м (2H), 7.29 д (2H), 7.44 м (3H).

Знайдено, %: С 66.69; Н 5.00. С<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 66.66; Н 5.22.

7-Етил-9-феніл-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XIV б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 1.23 т (3H), 3.12 д (4H), 3.98 к (2H), 5.66 м (2H), 7.18 д (2H), 7.45 м (3H).

Знайдено, %: С 67.09; Н 4.99. С<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 67.59; Н 5.67.

(6,8,10-Триоксо-9-феніл-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-7-іл)ацетонітрил (XIV в). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 3.15 д (4H), 4.79 с (2H), 5.67 м (2H), 7.19 д (2H), 7.47 м (3H).

Знайдено, %: С 65.08; Н 4.44. С<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 65.08; Н 4.44.

7-Бензил-9-феніл-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XIV г). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 3.09 д (4H), 5.07 с (2H), 5.65 м (2H), 7.14 д (2H), 7.29 м (4H), 7.44 м (4H).

Знайдено, %: С 72.00; Н 5.11. С<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 72.82; Н 5.24.

7-Феніл-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XIV д). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 3.35 д (4H), 5.90 м (2H), 7.36 д (2H), 7.68 м (3H), 7.96 с (1H).

Знайдено, %: С 65.02; Н 4.22. С<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 65.62; Н 4.72.

7-Метил-9-(4-метилфеніл)-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XV a). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2.38 с (3H), 3.12 д (4H), 3.35 с (3H), 5.66 м (2H), 7.04 д (2H), 2.26 д (2H).

Знайдено, %: С 67.03; Н 5.00. С<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 67.59; Н 5.67.

7-Етил-9-(4-метилфеніл)-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XV б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 1.22 т (3H), 2.37 с (3H), 3.11 д (4H), 3.96 к (2H), 5.66 м (2H), 7.04 д (2H), 7.25 д (2H).

Знайдено, %: С 68.04; Н 6.01. С<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 68.44; Н 6.08.

[9-(4-Метилфеніл)-6,8,10-триоксо-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-7-іл]ацетонітрил (XV в). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2.39 с (3H), 3.14 д (4H), 4.79 с (2H), 5.67 м (2H), 7.05 д (2H), 7.29 д (2H).

Знайдено, %: С 66.00; Н 4.01. С<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 66.01; Н 4.89.

7-Бензил-9-(4-метилфеніл)-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XV г). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2.66 с (3H), 3.24 д (4H), 5.24 с (2H), 5.84 м (2H), 7.18 д (2H), 7.45–7.51 м (5H), 7.65 д (2H).

Знайдено, %: С 73.02; Н 4.99. С<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 73.32; Н 5.59.

7-(4-Метилфеніл)-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XV д). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2.40 с (3H), 3.15 д (4H), 5.68 м (2H), 7.71 д (2H), 7.84 д (2H), 8.42 с (1H).

Знайдено, %: С 66.00; Н 5.02. С<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 66.66; Н 5.22.

2,7-Диметил-9-феніл-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XVI a). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 1.76 с (3H), 3.01 с (2H), 3.06 с (2H), 3.34 с (3H), 5.22 м (1H), 7.17 д (2H), 7.46 м (3H).

Знайдено, %: С 67.55; Н 5.02. С<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 67.59; Н 5.67.

7-(2-Гідроксоетил)-2-метил-9-феніл-7,9-діазаспіро[4,5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (XVI б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 1.23 м (3H), 1.76 с (3H), 3.01 с (2H), 3.06 м (2H), 3.97 к (2H), 5.22 м (1H), 7.17 д (2H), 7.43 м (3H).

Знайдено, %: С 64.00; Н 5.02. С<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 64.96; Н 5.77.

**ВИСНОВКИ.** Реакцією метатезису із закриттям циклу в присутності рутенійкарбенового каталізатора Граббса другого покоління (XIII) синтезовано низку нових спіроциклоалкенільних похідних N-арил-N'-алкіл-2,4,6-піримідинтріонів. Згідно із прогнозом біологічної активності, зробленим за допомогою програми Prediction of Activity Spectra for Substances, одержані сполуки можуть бути інгібіторами тестостерон-17β-дегідрогенази (НАДФ+), стимуляторами функції нирок, інгібіторами АТФази протеасоми та проти-екземними засобами.

**РЕЗЮМЕ.** Реакциями метатезиса с закрытием цикла синтезированы новые 5-спиро-N-арил-N'-алкил-2,4,6-пиримидинтрионы. Согласно прогнозу биологи-

ческой активности соединений, сделанным с помощью программы Prediction of Activity Spectra for Substances, полученные вещества могут оказаться ингибиторами тестостерон-17β-дегидрогеназы (НАДФ+), стимуляторами функции почек, ингибиторами АТФазы протеасомы и противоэпиземными средствами.

SUMMARY. New N,N-disubstituted 5-spirocyclopenten-3-yl-2,4,6-trioxohexohydropyrimidines have been synthesized by ring-closing metathesis reactions. Obtaining compounds may be testosterone 17β-dehydrogenase (NADP+) inhibitors, kidney function stimulant, proteasome ATPase inhibitor and antiepileptic substances according to prognosis of biological activity via Prediction of Activity Spectra for Substances program.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Лесник Р.Б., Громовик Б.П., Атаманюк Д.В. та інші. // Фармацевт. журн. -2002. -**2**. -С. 33—39.
2. Loscher W., Rogawski M.A. // *Epilepsia*. -2012. -**53**, № 8. -P. 12—25.
3. Smith M.C., Riskin B.J. // *Drugs*. -1991. -**42**, № 3. -P. 365—378.
4. Yamamoto I. // *Yakugaku Zasshi*. -2005. -**125**, № 1. -P. 73—120.
5. Padmaja A., Payani T., Muralikrishna A., Padmavathi V. // *ChemInform*. -2011. -**42**, № 10.
6. Sadikov N., Nasibov Ю., Ogretir C. et al. // *Molecules*. -2004. -**9**. -P. 922—938.
7. Singh P., Paul K. // *Indian J. chem.* -2006. -**45B**, № 1. -P. 247—251
8. *Pat. 2004/0024001A1 United States*. -Publ. 05.02.2004. -Режим доступу до інтернет-ресурсу <https://www.google.com/patents/US20040024001?dq=2004/+0024001A1+us&hl=ru&sa=X&ei=WBNDU--IF4Pk4wSgoYDoAg&ved=0CD4Q6AEwAQ>
9. *Pat. 3714093 A United States*. -Publ. 30.01.1973. -Режим доступу до інтернет-ресурсу <http://www.google.com/patents/US3714093>.
10. *Pat. WO2003091258 A1 United States*. -Publ. 06.11.2003. -Режим доступу до інтернет-ресурсу <http://www.google.com/patents/WO2003091258A1?cl=ru>
11. Miller A.A., Bundy G.L., Mott J.E. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* -2008. -**52**, № 8. -P. 2806—2812.
12. Wang X.-S., Zhang M.-M., Jiang H. et al. // *J. Chem. Lett.* -2007. -**36**, № 3. -P. 450—451
13. Fraser W., Suckling C.J., Wood H.C.S. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans-I*. -1990. -P. 113—137.
14. Kotha S., Deb A.C., Kumar R.V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2005. -**15**. -P. 1039—1043.
15. Kotha S., Deb A.C. // *Ind. J. Chem.* -2008. -**47 B**. -P. 1120—1134.
16. Кобижча Н.І., Головатюк В.М., Безуглий Ю.В., Кашиковський В.І. // Журн. орган. та фармацевт. хімії . -2013. -**11**, Вип. 4. -С. 42—47.
17. Gottfried Heinisch, Barbara Matuszczak, Dietmar Rakowitz et al. // *Archiv der Pharmazie*. -1997. -**330**, № 7. -P. 207—210.
18. Tundo P., Venturello P., Angeletti E. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. -1987. -P. 2159—2162.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії  
НАН України, Київ

Надійшла 26.09.2014