

Синтез и цитотоксическая активность производных [бензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолин-2-ил]-1,3-трополонов

Зыонг Нгиа Банг^{1*}, Юрий А. Саяпин^{2,3}, Хоанг Лам¹,
Нгуен Данг Дык¹, Виталий Н. Комиссаров²

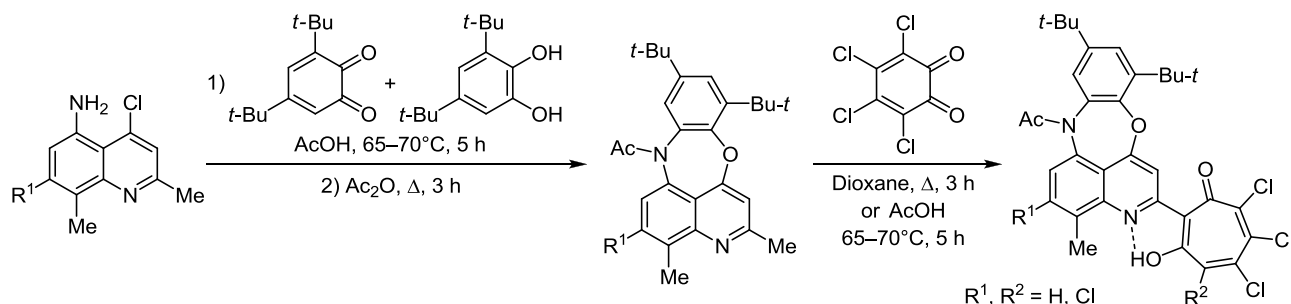
¹ Тхайнгуенский университет,
Тан Тхинь Уорд, Тхайнгуен, Социалистическая Республика Вьетнам;
e-mail: duongbang2009@gmail.com

² НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону 344090, Россия; e-mail: sayapin@ipoc.rsu.ru

³ Южный научный центр РАН,
ул. Чехова, 41, Ростов-на-Дону 344006, Россия

Поступило 4.12.2014

Принято 29.01.2015



Описан синтез ранее неизвестных галогенопроизводных 2-[бензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолин-2-ил]-1,3-трополона. МТТ-колориметрическим тестом установлено, что 9,11-ди(*трет*-бутил)-2,4-диметил-5-хлор-7*H*-бензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолин проявляет противораковую активность и ингибирует рост раковых эпителиальных клеток КВ (Human epidermic carcinoma) в концентрации IC₅₀ 93.7 мкг/мл, а 2-[7-ацетил-9,11-ди(*трет*-бутил)-4-метил-5-хлорбензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолин-2-ил]-5,6,7-трихлор-1,3-трополон ингибирует рост раковых клеток молочной железы MCF-7 (Human breast carcinoma) в концентрации IC₅₀ 12.96 мкг/мл.

Ключевые слова: бензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолины, [бензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолин-2-ил]-1,3-трополоны, галогенопроизводные, цитотоксичность.

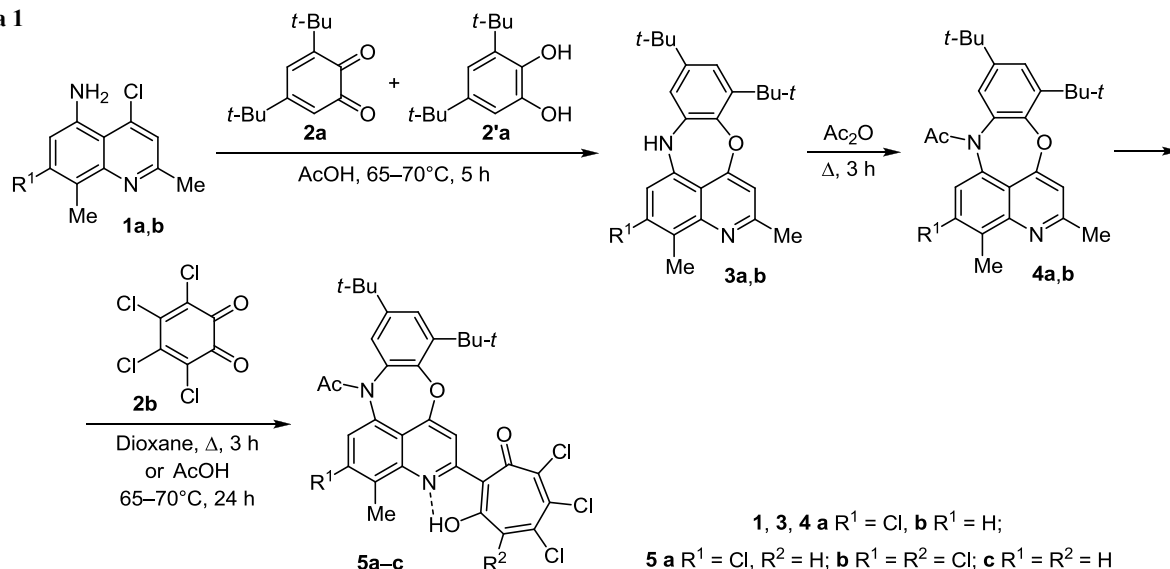
Соединения, в которых бензокс(ти)азепиновый фрагмент конденсирован с другим гетероциклом, являются перспективными объектами для изучения их биологических свойств и интенсивно исследуются в настоящее время. Производные пиперазинилдибензо[*b,f*][1,4]-окс(ти)азепинов эффективны в лечении психоневрологических нарушений (психоз, депрессия, шизофрения)¹ и, в сравнении с традиционными препаратами, реже вызывают экстрапиримидные побочные эффекты. Перспективные противораковые препараты обнаружены в ряду пирролобензоксазепинов.^{2,3} Умеренное антимикробное воздействие на бактерии *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella planticola* и *Candida albicans* показали соединения триазолобензоксазепинового ряда.⁴ В качестве эффективных ингибиторов тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста EGFR предложены производные пиримидо[4,5-*b*][1,4]оксазепинов.⁵ В связи с этим разработка новых методов получения

гетероциклических систем, конденсированных с бензокс(ти)азепиновым фрагментом, и исследование их биологической активности является актуальной задачей.

Ранее мы сообщали о синтезе бензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолинов^{6,7} и [бензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолинил]-1,3-трополонов, содержащих алкильные (Me, *t*-Bu) заместители в хинолиновом и трополиновом фрагментах.⁸ В настоящей работе мы сообщаем о синтезе ранее неизвестных полигалогенопроизводных соединений этого ряда и оценке их цитотоксической активности методом МТТ-теста. Выбор объектов исследования объясняется тем, что производные 7-хлорхинолина обладают выраженной противомаларийной активностью.⁹

Синтез галогенопроизводных [бензо[*b*][1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолинил]-1,3-трополонов **5a–c** был осуществлен в соответствии с ранее предложенным методом^{6–8} и включал три стадии (схема 1). На первой из них

Схема 1



взаимодействием 4,7-дихлор- и 4-хлорпроизводных 5-амино-2,8-диметилхинолина (**1a,b**) с 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохиноном (**2a**) были получены бензо[*b*]-[1,4]оксазепино[7,6,5-*de*]хинолины **3a** и **3b**⁶ с выходами 45 и 56% соответственно. Таким образом, введение атома хлора в положение 7 хинолинового цикла привело к некоторому снижению выхода.

Механизм образования соединений **3** подробно исследован нами в работах^{6,7}. Условием протекания реакции с максимальными выходами (50–60%) является использование наряду с 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохиноном (**2a**) эквивалентного количества 3,5-ди(*трет*-бутил)пирокатехина (**2'a**), необходимого для восстановления *o*-хинониминного интермедиата до *o*-аминофенола, внутримолекулярная циклизация которого приводит к соединениям **3**.⁶ Функционализация соединений **3** 1,3-трополоновым фрагментом протекает при их взаимодействии с *o*-хинонами.^{8,10}

Наличие незамещенной группы NH в соединениях **3** снижает выходы продуктов **5**,⁸ поэтому реакции расширения *o*-хинонового цикла предшествует ацилирование соединений **3**. *N*-Ацелирование бензоксаинохинолинов **3a,b** осуществлено с выходами 72–74% кипячением в избытке уксусного ангидрида. Нагревание уксуснокислого раствора полученного таким образом соединения **4a** с двукратным избытком 3,4,5,6-тетрахлор-1,2-бензохинона (**2b**) приводит к образованию тетрахлортрополона **5b** с выходом 18% и трихлортрополона **5a** в следовых количествах. Следует заметить, что взаимодействие 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохинона (**2a**) с 2-метилхинолинами в аналогичных условиях приводит к образованию 2-(хинолин-2-ил)-1,3-трополонов с выходами 60–70%.¹⁰

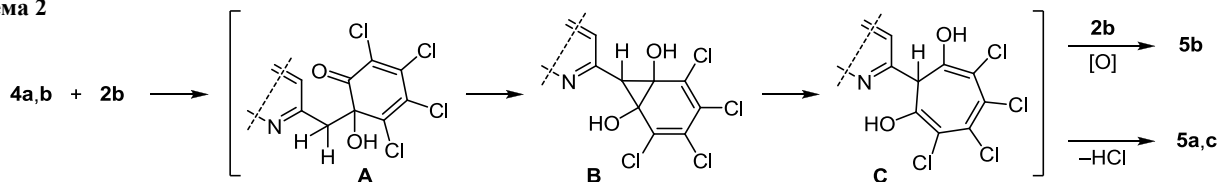
Трихлортрополоны **5a,c** получены с выходами 51–56% кипячением в диоксане эквивалентных количеств хинона **2b** и соединения **4a** или **4b**.⁷ В данных условиях даже применение двукратного избытка 3,4,5,6-тетрахлор-1,2-бензохинона (**2b**) не приводит к образованию тетрахлортрополона **5b**.

По аналогии с механизмом взаимодействия 2-метилхинолинов с 3,5-ди(*трет*-бутил)-1,2-бензохиноном (**2a**)^{8,10} мы полагаем, что интермедиат **A**, образующийся при взаимодействии соединения **4a,b** с тетрахлорбензохиноном **2b**, претерпевает циклизацию в производное норкарadiensина **B**, которое перегруппировывается в дигидротрополон **C** (схема 2). При избытке тетрахлорбензохинона **2b** интермедиат **C** может окисляться в тетрахлортрополон **5b**, при использовании эквимольных количеств реагентов может проходить элиминирование молекулы HCl с образованием трихлортрополонов **5a,c**.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5** сигнал протона гидроксильной группы наблюдается при 17.22–18.45 м. д. в виде уширенного синглета, что свидетельствует о наличии в этих молекулах прочной водородной связи между протоном гидроксильной группы и хинолиновым атомом азота.

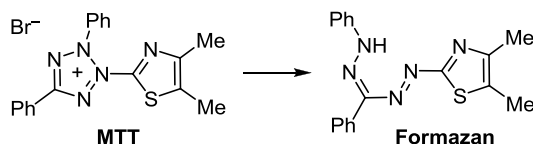
Для оценки клеточной цитотоксичности *in vitro* соединение **5a** исследовано МТТ-колориметрическим тестом против раковых эпителиальных клеток KB (Human epidermic carcinoma), раковых клеток легких Lu (Human lung carcinoma), раковых клеток печени Hep-G2 (Hepatocellular carcinoma) и раковых клеток молочной железы MCF-7 (Human breast carcinoma). Цитотоксиче-

Схема 2



ская активность соединения **3a** против эпителиальных раковых клеток KB и раковых клеток легких Lu была определена МТТ-тестом. МТТ-тест основан на способности митохондриальных дегидрогеназ конвертировать водорастворимый 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2H-тетразолия бромид (МТТ) в формазан (схема 3).^{11,12} Перевод формазана в раствор с помощью ДМСО и последующий фотометрический анализ раствора позволил сопоставить изменение оптической плотности и оценить специфическую гибель раковых клеток, индуцированную соединениями **3a** и **5a**.

Схема 3



Мы установили, что соединения **3a** и **5a** проявляют максимальный цитотоксический эффект против раковых эпителиальных клеток KB и раковых клеток молочной железы MCF-7 соответственно. Соединение **3a** ингибирует рост раковых эпителиальных клеток KB и раковых клеток легких Lu в концентрациях IC_{50} 93.7 и 128 $\mu\text{g}/\text{мл}$ соответственно. Наилучший результат показало соединение **5a**, которое ингибирует рост раковых клеток молочной железы MCF-7 в концентрации IC_{50} 12.96 $\mu\text{g}/\text{мл}$. Менее выраженную цитотоксическую активность соединение **5a** проявило в отношении раковых клеток KB, раковых клеток легких Lu и раковых клеток печени Нер-G2 в концентрациях $IC_{50} > 128 \mu\text{g}/\text{мл}$.

Таким образом, впервые синтезированы галогенопроизводные бензо[b][1,4]оксазепино[7,6,5-de]хинолина и [бензо[b][1,4]оксазепино[7,6,5-de]хинолинил]-1,3-трополона. Выявлена их способность подавлять рост раковых эпителиальных клеток и раковых клеток молочной железы.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Varian 3100 FT-IR Excalibur Series с использованием метода нарушенного полного внутреннего отражения. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 600 (600 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на масс-спектрометрах Finnigan MAT INCOS 50 (соединение **5c**) и Agilent 1260 LCMS single quadrupole (остальные соединения). Элементный анализ проведен на анализаторе Vario MICRO cube. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП и не исправлены. Для колоночной хроматографии использован silica gel 60 (0.063–0.200 мм).

9,11-Ди(трет-бутил)-2,4-диметил-5-хлор-7H-бензо[b][1,4]оксазепино[7,6,5-de]хинолин (3a). Раствор 1.10 г (5 ммоль) 3,5-ди(трет-бутил)-1,2-бензохинона (**2a**), 1.10 г (5 ммоль) 3,5-ди(трет-бутил)пирокатехина (**2'a**) и 1.20 г (5 ммоль) 2,8-диметил-4,7-дихлорхинолин-5-амина (**1a**) в 10 мл AcOH нагревают при 65–70 °С в течение 5 ч, после чего раствор охлаждают и разбав-

ляют H_2O . Водный раствор экстрагируют CHCl_3 . Экстракт упаривают и пропускают через хроматографическую колонку с SiO_2 (элюент петролейный эфир – CHCl_3 , 1:1). Собирают вторую ярко-желтую фракцию с R_f 0.7. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Выход 0.92 г (45%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 183–185 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3312 (NH), 2958, 1591, 1447, 1385, 1222, 1168, 1032, 858, 679. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.30 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.52 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.71 (3H, с, CH_3); 2.75 (3H, с, CH_3); 5.80 (1H, с, NH); 6.84 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 7.08 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 7.13 (1H, с, H Ar); 7.36 (1H, с, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 409 (100) $[\text{M}^{(35}\text{Cl})+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 73.38; H 7.16; Cl 8.62; N 6.81. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 73.42; H 7.15; Cl 8.67; N 6.85.

9,11-Ди(трет-бутил)-2,4-диметил-7H-бензо[b][1,4]оксазепино[7,6,5-de]хинолин (3b) получают по ранее описанному методу⁶.

7-Ацетил-9,11-ди(трет-бутил)-2,4-диметил-5-хлор-бензо[b][1,4]оксазепино[7,6,5-de]хинолин (4a). Раствор 1.87 г (5 ммоль) соединения **3a** в 15 мл Ac_2O кипятят в течение 3 ч, охлаждают, разбавляют H_2O и экстрагируют CHCl_3 . Экстракт упаривают, остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Выход 1.70 г (76%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 194–196 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1658, 1594, 1428, 1378, 1333, 1224, 1165, 1028, 860, 776, 672. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.48 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.01 (3H, с, CH_3); 2.71 (3H, с, CH_3); 2.80 (3H, с, CH_3); 7.15–7.50 (4H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 451 (100) $[\text{M}^{(35}\text{Cl})+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 71.85; H 6.88; Cl 7.82; N 6.25. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.90; H 6.93; Cl 7.86; N 6.21.

7-Ацетил-9,11-ди(трет-бутил)-2,4-диметилбензо[b][1,4]оксазепино[7,6,5-de]хинолин (4b) получают по ранее описанному методу⁷.

2-[7-Ацетил-9,11-ди(трет-бутил)-4-метил-5-хлор-бензо[b][1,4]оксазепино[7,6,5-de]хинолин-2-ил]-5,6,7-трихлор-1,3-трополон (5a). Раствор 0.31 г (1.25 ммоль) 3,4,5,6-тетрахлор-1,2-бензохинона (**2b**) и 0.56 г (1.25 ммоль) соединения **4a** в 10 мл диоксана кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. В ходе кипячения выпадает ярко-желтый осадок. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Осадок промывают диоксаном (10 мл), петролейным эфиром (20–30 мл), высушивают и перекристаллизовывают из 2-PrOH. Выход 0.46 г (56%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 237–239 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1628, 1595, 1431, 1372, 1306, 1161, 1061, 972, 891, 777, 660. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.35 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.52 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.78 (3H, с, CH_3); 7.08 (1H, с, H Ar); 7.30 (1H, с, H Ar); 7.47 (1H, с, H Ar); 7.66 (1H, с, H Ar); 8.29 (1H, с, H Ar); 17.24 (1H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 659 (100) $[\text{M}^{(35}\text{Cl})+\text{H}]^+$. Найдено, %: C 60.01; H 4.59; Cl 21.44; N 4.19. $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.02; H 4.58; Cl 21.47; N 4.24.

2-[7-Ацетил-9,11-ди(трет-бутил)-4-метил-5-хлор-бензо[b][1,4]оксазепино[7,6,5-de]хинолин-2-ил]-4,5,6,7-тетрахлор-1,3-трополон (5b). Раствор 0.62 г (2.50 ммоль) 3,4,5,6-тетрахлор-1,2-бензохинона (**2b**) и 0.56 г (1.25 ммоль) соединения **4a** в 10 мл AcOH нагревают при 65–70 °С в течение 24 ч. По охлаждению раствор

разбавляют H₂O, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и растворяют в смеси петролейный эфир – CHCl₃, 1:1. Раствор пропускают через хроматографическую колонку с SiO₂ (элюент петролейный эфир – CHCl₃, 1:1), собирают ярко-желтую фракцию с R_f 0.45. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из 2-PrOH. Выход 0.16 г (18%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 225–227 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1691, 1507, 1435, 1380, 1295, 1165, 1061, 871, 767, 676. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.33 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.49 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.04 (3H, с, CH₃); 2.79 (3H, с, CH₃); 7.29 (1H, д, J = 2.5, H Ar); 7.46 (1H, д, J = 2.5, H Ar); 7.65 (1H, с, H Ar); 8.23 (1H, с, H Ar); 17.22 (1H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z (I_{отн.} %): 693 (100) [M(³⁵Cl)+H]⁺. Найдено, %: C 57.01; H 4.25; Cl 25.48; N 3.98. C₃₃H₂₉Cl₃N₂O₄. Вычислено, %: C 57.04; H 4.21; Cl 25.51; N 4.03.

2-[7-Ацетил-9,11-ди(трет-бутил)-4-метилбензо[b]-[1,4]оксазепино[7,6,5-de]хинолин-2-ил]-5,6,7-трихлор-1,3-трополон (5c) получают аналогично трополону **5a** из соединений **2b** и **4b**. Выход 0.40 г (51%), желтые кристаллы, т. пл. 284–285 °С (PhH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1691, 1618, 1603, 1542, 1477, 1422, 1391, 1374, 1359, 1292, 1261, 1224, 1201, 1167, 1121, 1054, 1034, 951, 931, 879. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.31 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.48 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.02 (3H, с, CH₃); 2.70 (3H, с, CH₃); 7.02 (1H, с, H Ar); 7.24–7.63 (4H, м, H Ar); 8.34 (1H, с, H Ar); 18.45 (1H, уш. с, OH). Масс-спектр, m/z (I_{отн.} %): 624 (0.8) [M(³⁵Cl)]⁺, 596 (100), 554 (83), 539 (13), 483 (12), 455 (6), 57 (48). Найдено, %: C 63.18; H 4.82; Cl 16.84; N 4.28. C₃₃H₃₁Cl₃N₂O₄. Вычислено, %: C 63.32; H 4.99; Cl 16.99; N 4.48.

Исследование противораковой активности.

Образцы раковых эпителиальных клеток KB (Human epidermic carcinoma), раковых клеток легких Lu (Human lung carcinoma), раковых клеток печени Hep-G2 (Hepatocellular carcinoma) и раковых клеток молочной железы MCF-7 (Human breast carcinoma) из коллекции американских стандартов культивировали в соответствующей среде (с использованием среды RPMI 1640 для клеточных линий KB, HepG2, MCF7; среды DMEM для клеточной линии Lu) с содержанием 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS), 4 мМ L-глутамина, 1.5 г/л бикарбоната натрия, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина в стандартных условиях (5% CO₂, 37 °С, влажность 98%). Время культивирования зависело от исследуемого вида раковой клетки.^{13,14}

МТТ-колориметрический тест. В культуральные лунки вносили по 200 мкл раствора клетки с концентрацией 3·10⁴ кл/мл и исследуемые образцы соединений **3a**, **5a** в концентрациях 128, 32, 8, 2 и 0.5 мкг/мл. В платах сравнения находился только клеточный раствор без добавления препарата. Платы инкубировали в стандартных условиях 72 ч (5% CO₂, 37 °С, влажность 98%). В каждую лунку платы с клеточными суспензиями вносили 50 мкл раствора МТТ (1 мг/мл) и инкубировали на протяжении 4 ч при 37 °С в темноте во влажной атмосфере с 5% CO₂. По окончании инкубации супернатант осторожно удаляли, и в каждую лунку добавляли по 100 мкл ДМСО. Осадок ресуспен-

дировали и в течение 15 мин инкубировали в темноте при комнатной температуре. Показания оптической плотности измеряли на ИФА-ридере Tecan Genios при 450 нм.^{13,14}

Работа выполнена при финансовой поддержке Вьетнамского национального фонда для развития науки и технологий "NAFOSTED" (грант 104.01-2011.37), Минобрнауки РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности (проектная часть) № 4.1979.2014/К, Президиума РАН в рамках программы № 8 "Разработка методов получения химических веществ и создания новых материалов", РФФИ (грант 14-03-00672) и Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-274.2014.3).

Список литературы

1. Kapur, S.; McClelland, R. WO Patent 03000670.
2. Bright, S. A.; Greene, L. M.; Greene, T. F.; Campiani, G.; Butini, S.; Brindisi, M.; Lawler, M.; Meegan, M. J.; Williams, D. C.; Zisterer, D. M. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *77*, 310.
3. Lennon, J. C.; Bright, S. A.; Carroll, E.; Butini, S.; Campiani, G.; O'Meara, A.; William, D. C.; Zisterer, D. M. *Biochem. Pharmacol.* **2014**, *87*, 611.
4. Chandrasekhar, S.; Seenaiyah, M.; Kumar, A.; Reddy, C. R.; Mamidyala, S. K.; Kumar, C. G.; Balasubramanian, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 806.
5. Smith II, L.; Piatnitski, E. L.; Kiselyov, A. S.; Ouyang, X.; Chen, X.; Burdzovic-Wizemann, S.; Xu, Y.; Pan, W.; Chen, X.; Wang, Y.; Rosler, R. L.; Patel, S. N.; Chiang, H.-H.; Milligan, D. L.; Columbus, J.; Wong, W. C.; Doody, J. F.; Hadari Y. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1643.
6. Zyong Ngia Bang; Komissarov, V. N.; Sayapin, Yu. A.; Tkachev, V. V.; Shilov, G. V.; Aldoshin, S. M.; Minkin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 442. [*Журн. орган. химии* **2009**, *45*, 452.]
7. Tkachev, V. V.; Shilov, G. V.; Aldoshin, S. M.; Sayapin, Yu. A.; Zyong Ngia Bang; Komissarov, V. N.; Minkin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1329. [*Журн. орган. химии* **2011**, *47*, 1312.]
8. Aldoshin, S. M.; Sayapin, Yu. A.; Zyong Ngia Bang; Bondareva, I. O.; Komissarov, V. N.; Dorogan, I. V.; Tkachev, V. V.; Shilov, G. V.; Minkin, V. I. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 1372. [*Изв. АН, Сер. Хим.* **2011**, 1350.]
9. Raj, R.; Mehra, V.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Wicht, K. J.; Egan, T. J.; Hopper, M.; Wrischnik, L. A.; Land, K. M.; Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 425.
10. Minkin, V. I.; Aldoshin, S. M.; Komissarov, V. N.; Dorogan, I. V.; Sayapin, Yu. A.; Tkachev, V. V.; Starikov, A. G. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 2032. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, 1956.]
11. Черепович, В. С.; Шахлевич, Е. В.; Антоненко, Е. В.; Лоткова, Е. С.; Романовская, Т. В.; Гринев, В. В. *Медицинский журнал (Белоруссия)* **2006**, *16*, 106.
12. Niks, M.; Otto, M. *J. Immunol. Meth.* **1990**, *130*, 149.
13. Alley, M. C.; Scudiere, D. A.; Monks, A.; Czerwinski, M.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R. *Proc. Am. Assoc. Canc. Res.* **1986**, *27*, 389.
14. Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Kenneth, D. P.; Monks, A.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 4827.