

**И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Р. В. Брунилин, М. Б. Навроцкий\*,  
Е. А. Гордеева, Е. Н. Савельев, Е. Н. Герасимов**

### **ЭФФЕКТИВНЫЙ ТВЕРДОФАЗНЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОЦИТОЗИНА**

Исследована возможность успешного применения для получения новых производных 6-(арилметил)-5-метилизотиозина твердофазного синтеза, основанного на иммобилизации соответствующего производного 2-тиотимина на смоле Меррифилда, окислении иммобилизованной формы в сульфон и аминоллизе последнего в мягких условиях.

**Ключевые слова:** изоцитозины, механизм "присоединения–отщепления", противовирусная активность, твердофазный синтез.

Производные изоцитозина характеризуются комплексом практически полезных свойств, среди которых выдающееся место занимает противовирусная активность отдельных представителей этого ряда, содержащих различные углеводородные радикалы у атомов С-5 и С-6 пиримидинового цикла, а также у экзоциклического атома азота [1]. Соответствующие 2-N-незамещенные и дизамещенные [1, 2] производные могут быть легко получены путем конденсации соответствующих производных гуанидина с 3-оксоэфирами в основной среде. В то же время, синтез 2-N-монозамещенных производных этого ряда таким способом неизбежно приводит к образованию сложно разделяемых смесей продуктов конденсации [3]. В связи с этим для получения соответствующих производных широкое применение находят косвенные методы синтеза, основанные на аминоллизе соответствующих S-алкилированных производных 2-тиоурацила [1, 2, 4–6]. Этот процесс, как правило, протекает в жестких условиях и требует использования соразтворителя [2, 4–6]. Реакция в отсутствие последнего, как правило, приводит к снижению выхода целевых производных изоцитозина и осложнению их выделения и очистки [1].

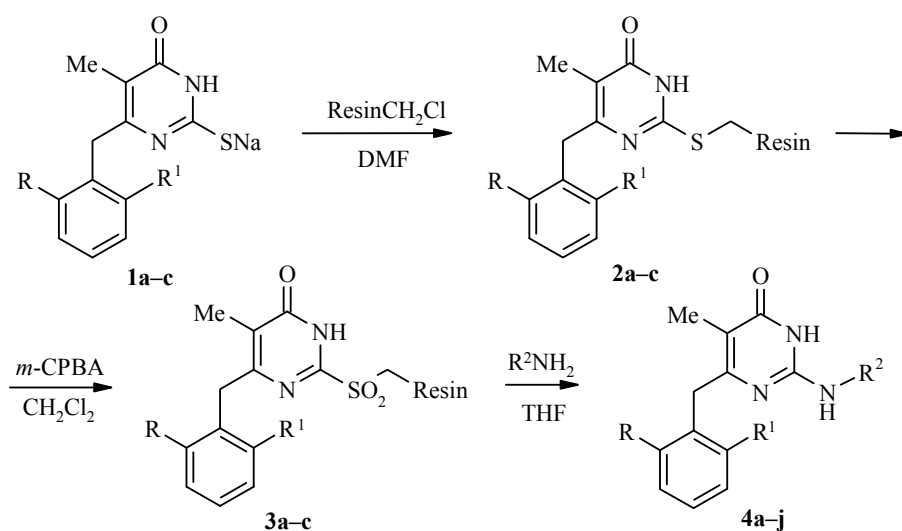
В связи с этим, нами было исследовано применение стратегии твердофазного синтеза, хорошо зарекомендовавшей себя в химии пептидов [7], для получения соответствующих производных изоцитозина. Следует отметить, что твердофазный синтез уже был с успехом применен в химии производных пиримидина [3, 8].

Выбор исходных соединений и целевых продуктов синтеза был осуществлен на основе ранее установленных взаимосвязей структуры и противовирусной активности в этом ряду соединений [1].

В качестве твердого носителя нами была применена смола Меррифилда, содержащая 1–1.3 экв хлорметильных групп на 1 г и 1% дивинилбензольных сшивок. Путем взаимодействия этой смолы с натриевыми солями соответствующих 2-тиотиминов **1a–c** в среде

безводного ДМФА гетероциклические соединения были привиты к смоле через атом серы. Полученные сульфиды **2a–c** были окислены *m*-хлорпербензойной кислотой [8, 9] в соответствующие сульфоны **3a–c**, при взаимодействии которых с избытком амина в среде безводного ТГФ с высокими выходами были получены целевые производные изоцитозина **4a–j** (схема). Выходы целевых продуктов представлены в таблице. Исходные 2-тиотимины **1a–c** были получены с использованием методик, описанных в литературе [10–12].

Разработанная схема синтеза характеризуется целым рядом преимуществ по сравнению с известными аналогами. Во-первых, для ее реализации не требуется жестких условий. Во-вторых, не используются *S*-метилированные производные 2-тиоурацилов, что позволяет избежать работы с иодметаном – токсичным и летучим соединением.



**4 a, d–j** R = R<sup>1</sup> = H; **b** R = R<sup>1</sup> = F, **c** R = F, R<sup>1</sup> = Cl; **a–c** R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
**d** R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, **e** R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, **f** R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
**g** R<sup>2</sup> = 1-AdCH<sub>2</sub>, **h** R<sup>2</sup> = 1-AdCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, **i** R<sup>2</sup> = 1-AdCH<sub>2</sub>CH(Me),  
**j** R<sup>2</sup> = 3-(1-нафтил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил; *m*-CPBA – *m*-хлоропероксибензойная кислота

Основная особенность предложенного метода заключается в использовании иммобилизованной формы 2-тиоурацила, что позволяет без потерь исходного соединения проводить ряд операций, связанных с удалением побочных продуктов реакции. Кроме этого, активация иммобилизованной формы 2-тиоурацила достигается путем окисления сульфидной группы в сульфонильную. Большая лабильность сульфона (по сравнению с исходным сульфидом) к нуклеофильной атаке достигается за счет наличия существенно большего положительного заряда

на атоме С-2 пиримидинового цикла, а также улучшения свойств уходящей группы. Ключевая реакция сольволиза, вероятно, реализуется по механизму "присоединения–отщепления".

Таким образом, можно заключить, что твердофазный синтез является удобным подходом к получению производных изоцитозина различной структуры. Целевые продукты образуются в мягких условиях, с хорошими выходами и чистотой.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  были записаны на приборе Varian-Mercury 300В (300 МГц), в  $\text{CDCl}_3$  (соединения **4a–j**), внутренний стандарт ГМДС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на приборе Cole–Palmer.

В синтезе были использованы реагенты фирм Alfa Aesar (2-фенилэтиламин, 99%; 2-(4-метоксифенил)этиламин, 98%; 3-фенилпропиламин, 98%; *m*-хлорпербензойная кислота, ~70%; смола Меррифилда), Acros Organics (2-(4-фторфенил)этиламин, 99%). Адамант-1-илметиламин [13], 2-адамант-1-илэтиламин [13], 1-адамант-1-илпропил-2-амин [14] и *транс*-[3-(1-нафтил)бицикло-[2.2.1]гепт-2-ил]амин [15] были получены по методикам, описанным ранее. Очистка и осушка растворителей проводились в соответствии со стандартными процедурами [16].

**6-Бензил-5-метил-2-[(2-фенилэтил)амино]пиримидин-4(3Н)-он (4a).** Размешивают 9 г смолы Меррифилда с 45 мл безводного ДМФА до набухания, декантируют избыток растворителя, прибавляют натриевую соль 6-бензил-2-тиотимина (**1a**) (получают, обрабатывая 2 г (8.6 ммоль) 6-бензил-2-тиотимина 380 мг (9.5 ммоль) спиртового раствора гидроксида натрия с последующим упариванием реакционной массы) и дополнительный объем безводного ДМФА (120 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре до полной конверсии исходного соединения (ТСХ-контроль подкисленной пробы в системе 3% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Растворитель декантируют, а остаток промывают ДМФА (3 × 100 мл), смесью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –EtOH (19:1 по объему, 3 × 100 мл),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 мл) и петролейным эфиром (40–70 °С, 3 × 100 мл). Имобилизованный на полимерной матрице 6-бензил-2-тиотимин вакуумируют, суспендируют в 25 мл безводного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и прибавляют раствор 6.4 г (25.8 ммоль) ~70% *m*-хлорпербензойной кислоты в 125 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 24 ч, декантируют растворитель, а остаток промывают *i*-PrOH (3 × 90 мл), петролейным эфиром (40–70 °С, 3 × 90 мл), эфиром (3 × 90 мл) и безводным ТГФ (3 × 90 мл). Промытый остаток вакуумируют и суспендируют в 75 мл безводного ТГФ, к полученной смеси прибавляют 3.2 мл (3.07 г, 25.3 ммоль) 2-фенилэтиламина и перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Раствор декантируют и упаривают, а остаток промывают смесью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –EtOH (19:1 по объему, 3 × 150 мл) и смешивают полученный раствор с остатком после упаривания ТГФ. Полученный раствор обрабатывают 10% водным раствором моногидрата лимонной кислоты (2 × 75 мл), водой (3 × 50 мл) и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . После фильтрования и упаривания растворителя остаток кристаллизуют. Выход 2.33 г (85%). Т. пл. 146–148 °С (MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.77 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.78 (2H, т, *J* = 7.3,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.49–3.56 (2H, м,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.77 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.33 (1H, уш. с, NH); 7.06–7.24 (10H, м,  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 11.55 (1H, уш. с, NH пиримидин). Найдено, %: С 74.90; Н 6.70; N 12.81.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 75.21; Н 6.63; N 13.16.

**6-(2,6-Дифторбензил)-5-метил-2-[(2-фенилэтил)амино]пиримидин-4(3Н)-он (4b)** получают аналогично соединению **4a**, за исключением использования 6-(2,6-дифторбензил)-2-тиотимина вместо 6-бензил-2-тиотимина. Выход 81%. Т. пл. 175–176 °С (MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.59 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.26–3.32 (2H, м,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.82 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.17 (1H, т,  $J = 6.2$ , NH); 6.79 (2H, т,  $J = 7.7$ , H-3,5 2,6- $\text{F}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ); 6.98 (2H, д,  $J = 7.3$ , H-2,6 Ph); 7.07–7.22 (4H, м, H-4 2,6- $\text{F}_2\text{C}_6\text{H}_3$ , H-3,4,5 Ph); 11.47 (1H, уш. с, NH пиримидин). Найдено, %: С 67.39; Н 5.20; F 10.69; N 12.20.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 67.59; Н 5.39; F 10.69; N 11.82.

**5-Метил-2-[(2-фенилэтил)амино]-6-(2-фтор-6-хлорбензил)пиримидин-4(3Н)-он (4c)** получают аналогично соединению **4a**, за исключением использования 6-(2-фтор-6-хлорбензил)-2-тиотимина вместо 6-бензил-2-тиотимина. Выход 84%. Т. пл. 160.5–161.5 °С (MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.54 (2H, т,  $J = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.20–3.26 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3.93 (2H, с, 2-F-6- $\text{ClC}_6\text{H}_3\text{CH}_2$ ); 6.27 (1H, уш. с, NH); 6.88–6.96 (3H, м, H-3,4 2-F-6- $\text{ClC}_6\text{H}_3$ , H-4 Ph); 7.03–7.20 (5H, м, H-5 2-F-6- $\text{ClC}_6\text{H}_3$ , H-2,3,5,6 Ph); 11.41 (1H, уш. с, NH пиримидин). Найдено, %: С 65.00; Н 4.99; Cl 9.53; F 5.11; N 10.92.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 64.60; Н 5.15; Cl 9.53; F 5.11; N 11.30.

**6-Бензил-5-метил-2-[(4-фторфенил)этил]амино}пиримидин-4(3Н)-он (4d)** получают аналогично соединению **4a**, вместо 2-фенилэтиламина используют 2-(4-фторфенил)этиламин. Выход 78%. Т. пл. 190–191 °С (MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.77 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.74 (2H, т,  $J = 7.3$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ); 3.49 (2H, м,  $\text{NHCH}_2$ ); 3.77 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6.24 (1H, уш. с, NH); 6.86 (2H, т,  $J = 8.8$ , H-3,5 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ ); 6.96–7.06 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.08–7.24 (5H, м, H-2,6 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , H-3,4,5 Ph); 11.54 (1H, уш. с, NH пиримидин). Найдено, %: С 71.01; Н 6.00; F 5.64; N 12.12.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 71.20; Н 5.97; F 5.63; N 12.45.

**6-Бензил-5-метил-2-[(2-(4-метоксифенил)этил)амино}пиримидин-4(3Н)-он (4e)** получают аналогично соединению **4a**, вместо 2-фенилэтиламина используют 2-(4-метоксифенил)этиламин. Выход 79%. Т. пл. 156–157 °С (MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.79 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.71 (2H, т,  $J = 7.7$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ); 3.48 (2H, м,  $\text{NHCH}_2$ ); 3.69 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.77 (H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  пиримидин); 6.20–6.31 (1H, м, NH); 6.73 (2H, д,  $J = 8.1$ , H-3,5 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ); 7.01 (2H, д,  $J = 8.1$ , H-2,6 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ); 7.10–7.27 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 11.56 (1H, уш. с, NH пиримидин). Найдено, %: С 72.20; Н 6.64; N 12.10.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 72.18; Н 6.63; N 12.03.

**6-Бензил-5-метил-2-[(3-фенилпропил)амино]пиримидин-4(3Н)-он (4f)** получают аналогично соединению **4a**, вместо 2-фенилэтиламина используют 3-фенилпропиламин. Выход 75%. Т. пл. 124–125 °С (MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.72–1.80 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 1.84 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.45–2.62 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3.21–3.37 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3.78 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  пиримидин); 7.03–7.19 (11H, м, 2 $\text{C}_6\text{H}_5$ , NH). Найдено, %: С 75.61; Н 6.89; N 12.74.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 75.65; Н 6.95; N 12.60.

**2-[(Адамант-1-илметил)амино]-6-бензил-5-метилпиримидин-4(3Н)-он (4g)** получают аналогично соединению **4a**, вместо 2-фенилэтиламина используют адамант-1-илметиламин. Выход 97%. Т. пл. 228–229 °С (MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.27–1.43 (6H, м,  $\text{CH}_2$  Ad); 1.46–1.62 (6H, м,  $\text{CH}_2$  Ad); 1.76–1.93 (6H, м,  $\text{CH}_3$ , H-3,5,7 Ad); 2.92–3.02 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 3.75 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 6.07–6.23 (1H, м, NH); 7.09–7.26 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 11.48 (1H, уш. с, NH пиримидин). Найдено, %: С 76.16; Н 8.04; N 11.96.  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 76.00; Н 8.04; N 11.56.

**2-[(2-Адамант-1-илэтил)амино]-6-бензил-5-метилпиримидин-4(3Н)-он (4h)** получают аналогично соединению **4a**, вместо 2-фенилэтиламина используют 2-адамант-1-илэтиламин. Выход 92%. Т. пл. 182–184 °С (MeCN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.23 (2H, д. д,  $J_1 = 8.4$ ,  $J_2 = 16.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Ad}$ ); 1.43 (6H, уш. с,

CH<sub>2</sub> Ad); 1.51–1.67 (6H, м, CH<sub>2</sub> Ad); 1.79–1.95 (6H, м, CH<sub>3</sub>, H-3,5,7 Ad); 3.21–3.37 (2H, м, CH<sub>2</sub>NH); 3.77 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 6.00 (1H, т,  $J = 5.5$ , NH); 7.09–7.26 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11.49 (1H, уш. с, NH пиримидин). Найдено, %: С 76.70; Н 8.28; N 10.75. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 76.35; Н 8.28; N 11.13.

**2-[(1-Адамант-1-илпроп-2-ил)амино]-6-бензил-5-метилпиримидин-4(3H)-он (4i)** получают аналогично соединению **4a**, вместо 2-фенилэтиламина используют 1-адамант-1-илпроп-2-иламин. Выход 97%. Т. пл. 228–229 °С (MeCN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.06 (4H, д,  $J = 6.8$ , CH<sub>2</sub> Ad); 1.12 (1H, д,  $J = 3.4$ , CH<sub>2</sub> Ad); 1.22 (1H, д,  $J = 8.5$ , CH<sub>2</sub> Ad); 1.27 (1H, д,  $J = 8.5$ , CH<sub>2</sub> Ad); 1.35–1.51 (8H, м, CH<sub>3</sub>CH, CH<sub>2</sub> Ad); 1.53–1.60 (2H, м, CHCH<sub>2</sub>Ad); 1.80–1.86 (3H, м, CH<sub>3</sub> пиримидин); 1.93 (3H, с, H-3,5,7 Ad); 3.70–3.87 (2H, м, CH<sub>2</sub>Ph); 4.16–4.32 (1H, м, CHNH); 5.87 (1H, д,  $J = 8.5$ , NH); 7.12 (1H, д,  $J = 6.8$ , H-4 Ph); 7.15–7.31 (4H, м, H-2,3,5,6 Ph); 11.23 (1H, уш. с, NH пиримидин). Найдено, %: С 77.00; Н 8.40; N 11.01. C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 76.69; Н 8.49; N 10.73.

**6-Бензил-5-метил-2-{[транс-3-(1-нафтил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]амино}пиримидин-4(3H)-он (4j)** получают аналогично соединению **4a**, вместо 2-фенилэтиламина используют *транс*-3-(1-нафтил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ил]амин. Выход 70%. Т. пл. 232.5–233.5 °С (MeCN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.11–1.19 (1H, м, H-7 бицикл); 1.27–1.31 (1H, м, H-6 бицикл); 1.34–1.49 (6H, м, CH<sub>3</sub>, H-5,6,7 бицикл); 1.56 (1H, уш. с, H-5 бицикл); 1.98–2.14 (1H, м, H-4 бицикл); 2.43 (1H, уш. с, H-1 бицикл); 3.34–3.48 (2H, м, CH<sub>2</sub>Ph); 3.88–4.04 (1H, м, H-2 бицикл); 4.19–4.35 (1H, м, H-3 бицикл); 6.80 (1H, уш. с, NH); 6.88–6.96 (3H, м, H-4 Ph, H-2,7 C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>); 6.98–7.10 (7H, м, H-2,3,5,6 Ph, H-3,4,6 C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>); 7.14–7.18 (1H, м, H-5 C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>); 7.58 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-8 C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>); 10.61 (1H, уш. с, NH пиримидин). Найдено, %: С 80.00; Н 6.72; N 10.02. C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 79.97; Н 6.71; N 9.65.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Mai, M. Artico, D. Rotili, D. Tarantino, I. Clotet-Codina, M. Armand-Ugón, R. Ragno, S. Simeoni, G. Sbardella, M. B. Nawrozkij, A. Samuele, G. Maga, J. A. Esté, *J. Med. Chem.*, **50**, 5412 (2007).
2. R. T. Nicholson, K. J. Rorig, US Pat. 2740785; *Chem. Abstr.*, **50**, 10801 (1956).
3. E. Nizi, M. Botta, F. Corelli, F. Manetti, F. Messina, G. Maga, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3307 (1998).
4. J. Szychala, *Synth. Commun.*, **27**, 1943 (1997).
5. И. А. Новаков, Б. С. Орлинсон, Р. В. Брунилин, М. Б. Навроцкий, Е. Н. Савельев, Г. А. Новикова, *XTC*, 1541 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1331 (2006)].
6. P. Manoury, J. Binet, G. Defosse, US Pat. 4912219; *Chem. Abstr.*, **107**, 7211 (1987).
7. А. А. Гершкович, В. К. Кибирев, *Синтез пептидов. Реагенты и методы*, Наукова думка, Киев, 1987.
8. D. Obrecht, C. Abrecht, A. Grieder, J. M. Villagordo, *Helv. Chim. Acta*, **80**, 65 (1997).
9. F. Manetti, J. A. Esté, I. Clotet-Codina, M. Armand-Ugón, G. Maga, E. Crespan, R. Cancio, C. Mugnaini, C. Bernardini, A. Togninelli, C. Carmi, M. Alongi, E. Petricci, S. Massa, F. Corelli, M. Botta, *J. Med. Chem.*, **48**, 8000 (2005).
10. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, A. G. Loi, E. Tramontano, P. Scano, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **38**, 3258 (1995).
11. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. G. Loi, E. Tramontano, M. E. Marongiu, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **42**, 619 (1999).

12. M. B. Nawrozkij, D. Rotili, D. Tarantino, G. Botta, A. S. Eremiychuk, I. Musmuca, R. Ragno, A. Samuele, S. Zanoli, M. Armand-Ugon, I. Clotet-Codina, I. A. Novakov, B. S. Orlinson, G. Maga, J. A. Este, M. Artico, A. Mai, *J. Med. Chem.*, **51**, 4641 (2008).
13. И. А. Новаков, И. А. Кулев, С. С. Радченко, К. А. Бирзниецс, Е. И. Бореко, Г. В. Владыко, Л. В. Коробченко, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 454 (1987).
14. A. D. Averin, E. R. Ranyuk, S. L. Golub, A. K. Buryak, E. N. Savelyev, B. S. Orlinson, I. A. Novakov, I. P. Beletskaya, *Synthesis*, 2215 (2007).
15. J. Thesing, G. Seitz, R. Hotovy, S. Sommer, DE Pat. 1110159; *Chem. Abstr.*, **56**, 2352h (1962).
16. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории*, Мир, Москва, 1999.

Волгоградский государственный  
технический университет,  
Волгоград 400131, Россия  
e-mail: kholstaedt@yandex.ru

Поступило 27.09.2008  
После доработки 11.03.2009