

М. С. Новиков, А. А. Озеров, О. Г. Сим, Р. У. Букхайт<sup>а</sup>

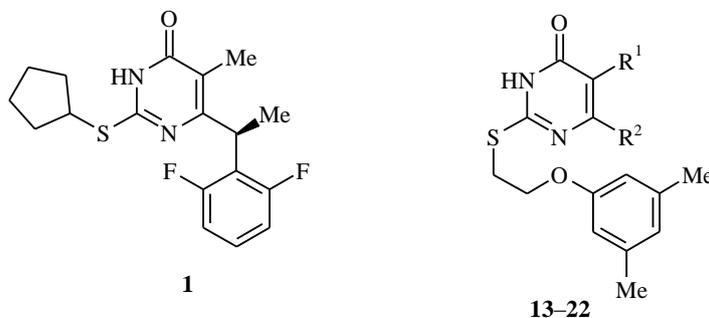
### СИНТЕЗ И АНТИ-ВИЧ-1 АКТИВНОСТЬ 2-[[2-(3,5-ДИМЕТИЛФЕНОКСИ)ЭТИЛ]ТИО]ПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНОВ

Синтезированы новые 2-[[2-(3,5-диметилфенокси)этил]тио]производные пиримидин-4(3Н)-она, содержащие различные заместители в положениях 5 и 6 пиримидинового цикла. Показано, что алкилирование 2-тиоурацилов 1-бром-2-(3,5-диметилфенокси)этаном в ДМФА происходит исключительно по атому серы. Полученные 6-бензил- и 6-(2,6-дифторбензил)производные обладают выраженными вирусингибирующими свойствами в отношении вируса иммунодефицита человека типа 1 *in vitro* и подавляют его репродукцию на 50% в концентрациях 1.3 и 11.2 мкМ соответственно.

**Ключевые слова:** 2-[[2-(3,5-диметилфенокси)этил]тио]пиримидин-4(3Н)-оны, S-алкилирование, анти-ВИЧ-1 активность.

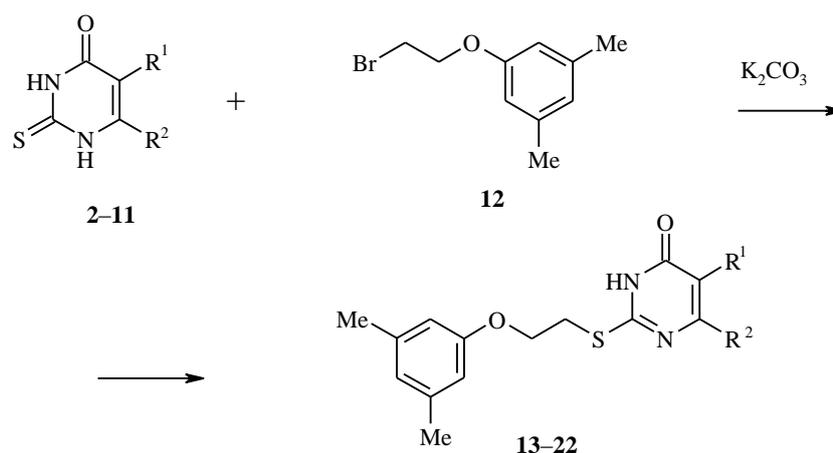
Поиск новых эффективных ингибиторов репродукции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) является важнейшей проблемой современной медицины. Несколько лет назад ежедневно устанавливалось свыше 15 тысяч новых случаев ВИЧ-инфекции, и в настоящее время наблюдается прогрессирующий рост заболеваемости [1]. Одной из наиболее изученных мишеней химиотерапевтического воздействия на ВИЧ является обратная транскриптаза (ОТ), которая превращает вирусную РНК в провирусную ДНК. Блокирование ее активности нарушает репликативный цикл ВИЧ [2]. Однако используемые для лечения ВИЧ-инфекции ингибиторы ОТ имеют ряд серьезных побочных эффектов, которые ограничивают их клиническое применение. Кроме того, продолжительная терапия приводит к установлению резистентности ВИЧ к нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам ОТ, что вызывает необходимость изыскания новых, более селективных и безопасных лекарственных средств [3].

Ранее было установлено, что некоторые 2-(алкилтио)- и 2-(циклоалкилтио)пиримидин-4(3Н)-оны проявляют заметную противовирусную активность [4–8] в отношении ВИЧ-1. Например, (R)-энантиомер 5-метил-6-( $\alpha$ -метил-2,6-дифторбензил)-2-(циклопентилтио)пиримидин-4(3Н)-она (**1**)



ингибирует на 50% репродукцию ВИЧ-1 *in vitro* в концентрации всего 0.002 мкМ [9]. Однако соединения этого ряда, содержащие в составе S-алкильного заместителя ароматический фрагмент, ранее описаны не были. В связи с этим нами был осуществлен синтез и изучена анти-ВИЧ-1 активность *in vitro* новых производных пиримидин-4(3H)-она, содержащих в положении 2 арилоксиэтилтиозаместитель, способный конформационно имитировать бензильный фрагмент высокоактивного соединения **1** и его аналогов.

Известно, что для S-алкилирования 2-тиоурацилов применяются несколько методов: (а) обработка щелочного водного раствора 2-тиоурацила метилиодидом приводит к целевому 2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-ону с выходом 88% [10]; (б) обработка щелочного водно-спиртового раствора 2-тиоурацила метилиодидом ведет к образованию преимущественно 2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-она с выходом 38% и побочного 2-(метилтио)-3-метилпиримидин-4(3H)-она с выходом 8% [11]; (в) алкилирование алкилгалогенидами 2-тиоурацилов в среде абсолютного метанола в присутствии метилата натрия дает соответствующие 2-(алкилтио)производные с выходом в пределах 50–78% [7, 12]; (г) алкилирование алкилгалогенидами в среде полярного растворителя ДМФА [12] или ДМСО [13] в присутствии карбоната калия зачастую приводит к образованию сложной смеси S-моно-, S,N<sub>(1)</sub>- и N<sub>(3)</sub>,S-диалкилированных соединений.



2, 5–11, 13, 16–22 R<sup>1</sup> = H; 3, 14 R<sup>1</sup> = Me; 4, 15 R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>Ph; 2–4, 13–15 R<sup>2</sup> = Me;  
 5, 16 R<sup>2</sup> = Ph; 6, 17 R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ph; 7, 18 R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>(1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>); 8, 19 R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>(2,6-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>);  
 9, 20 R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>O(4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 10, 21 R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>O(4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 11, 22 R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>O(2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>)

Мы обнаружили, что обработка исходных 6-метил- (**2**), 5,6-диметил- (**3**), 5-бензил-6-метил- (**4**), 6-фенил- (**5**), 6-бензил- (**6**), 6-(1-нафтилметил)- (**7**), 6-(2,6-дифторбензил)- (**8**), 6-[(4-метилфенокс)метил]- (**9**), 6-[(4-хлорфенокс)метил]- (**10**) и 6-[(2-нафтокс)метил]- (**11**) 2-тиоурацилов, синтез которых был осуществлен по описанным методикам [14, 15], в растворе ДМФА эквимольным количеством 1-бром-2-(3,5-диметилфенокс)этана (**12**) в присутствии карбоната калия 70–80 °С ведет к образованию исключительно S-алкилированных 2-[[2-(3,5-диметилфенокс)этил]тио]произ-

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	R <sub>f</sub>	Выход, %
		C	H	N			
<b>13</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>62.19</u>	<u>6.39</u>	<u>9.36</u>	167–169	0.37	61
		62.04	6.25	9.65			
<b>14</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>63.38</u>	<u>6.44</u>	<u>9.01</u>	180–181	0.22	72
		63.13	6.62	9.20			
<b>15</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>69.75</u>	<u>6.10</u>	<u>7.07</u>	168–169	0.72	63
		69.44	6.36	7.36			
<b>16</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>68.28</u>	<u>5.89</u>	<u>7.77</u>	174–176	0.46	58
		68.16	5.72	7.95			
<b>17</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>68.67</u>	<u>5.83</u>	<u>7.90</u>	153–155	0.48	75
		68.83	6.05	7.64			
<b>18</b>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>71.82</u>	<u>5.59</u>	<u>6.94</u>	174–175	0.40	61
		72.09	5.81	6.73			
<b>19</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>62.95</u>	<u>5.11</u>	<u>7.21</u>	168–169	0.52	71
		62.67	5.01	6.96			
<b>20</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>66.83</u>	<u>6.33</u>	<u>6.87</u>	192–194	0.32	61
		66.64	6.10	7.06			
<b>21</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>60.27</u>	<u>5.30</u>	<u>6.50</u>	163–164	0.24	52
		60.50	5.08	6.72			
<b>22</b>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>69.56</u>	<u>5.80</u>	<u>6.77</u>	190–192	0.18	33
		69.42	5.59	6.48			

водных пиримидин-4(3Н)-она **13–22**. Согласно ТСХ, образования побочных продуктов S,N-диалкилирования обнаружено не было. По-видимому, объемный 2-(3,5-диметилфенокс)этильный заместитель при атоме серы экранирует атомы азота пиримидинового цикла и препятствует процессу дальнейшего N-алкилирования в указанных условиях.

Физико-химические свойства соединений **13–22** представлены в табл. 1.

Противовирусные свойства синтезированных соединений *in vitro* в отношении ВИЧ-1 были изучены в *TherImmune Research Corporation* (Мериленд, США) в соответствии с ранее описанным методом [16]. Исследования показали, что некоторые из новых соединений **13–22** проявляют заметную вирусингибиторную активность. Наиболее высокую активность продемонстрировали 2-[[2-(3,5-диметилфенокс)этил]тио]производные 6-бензилпиримидин-4(3Н)-она (**17**) и 6-(2,6-дифторбензил)пиримидин-4(3Н)-она (**19**), которые ингибировали на 50% репродукцию ВИЧ-1 в концентрации 1.3 и 11.2 мкМ и имели индекс селективности 58.0 и 8.1 соответственно. Соединения, содержащие в положении 6 нафталиновый фрагмент, оказались слабоактивными. В концентрациях 40.8 и 123.0 мкМ производные 6-(1-нафтилметил)пиримидин-4(3Н)-она (**18**) и 6-(2-нафт-оксиметил)пиримидин-4(3Н)-она (**22**) только на 25% блокировали репродукцию вируса (табл. 2).

**Анти-ВИЧ-1 активность синтезированных соединений  
в культуре СЕМ-SS клеток *in vitro*\***

Соединение	Противовирусная активность, $EC_{50}$ ( $EC_{25}$ ), мкМ	Цитотоксичность, $TC_{50}$ , мкМ	Терапевтический индекс, $TC_{50} / EC_{50}$
<b>13</b>	> 200.0	39.4	–
<b>14</b>	> 200.0	46.2	–
<b>15</b>	> 100.0	> 100.0	–
<b>16</b>	> 100.0	> 100.0	–
<b>17</b>	1.3	72.9	58.0
<b>18</b>	(40.8)	61.7	–
<b>19</b>	11.2	90.0	8.1
<b>20</b>	> 100.0	92.7	–
<b>21</b>	> 100.0	> 100.0	–
<b>22</b>	(123.0)	> 200.0	–

\* $EC_{50}$  – эффективная концентрация, обеспечивающая защиту клеток от цитопатического эффекта вируса на 50%;  $TC_{50}$  – цитотоксическая концентрация, уменьшающая выживаемость неинфицированных клеток на 50 %.

Исследование соотношения структура–активность показало, что соединения, содержащие в качестве заместителя в положении 6 пиримидинового кольца метильную (**13–15**) или фенильную (**16**) группу, не обладают вирусингибиторными свойствами. В то же время, увеличение размеров и конформационной подвижности заместителя до бензила (**17**) ведет к существенному усилению анти-ВИЧ активности. Дальнейшее увеличение объема заместителя до 1-нафтилметильного **18** приводит к уменьшению активности соединений. На порядок уменьшаются вирусингибиторные свойства при симметричном введении в *o*-положения бензильного заместителя атомов фтора **19**. 6-(Арилоксиметил)производные **20–22**, имеющие дополнительный атом кислорода в составе заместителя, значительно менее активны, чем их 6-арилметильные аналоги. Перемещение бензильного фрагмента из положения 6 в положение 5 (**15**) ведет к полной потере анти-ВИЧ-1 активности.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Tesla BS-567A (100 МГц) в смеси ДМСО- $d_6$ –ацетон- $d_6$ , 1:1, внутренний стандарт ГМДС. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Масс-спектры регистрировали на спектрометре Varian MAT-111 (прямой ввод, ионизация методом электронного удара, 70 эВ). Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах Silufol UV-254 в системе этилацетат–гексан, 1 : 1, проявление в парах иода. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-6-метилпиримидин-4(3H)-он (13)**. Смесь 2.3 г (16.18 ммоль) 6-метил-2-тиоурацила и 2.3 г (16.64 ммоль) карбоната калия в 40 мл ДМФА перемешивают 1 ч при 70–80 °С, добавляют раствор 3.7 г (16.15 ммоль) 1-бром-2-(3,5-диметилфенокси)этана **11** в 20 мл ДМФА и перемешивают при той же температуре еще 4 ч.

Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток промывают 100 мл холодной воды, нерастворившийся твердый остаток отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из 80 мл этанола. Получают 2.6 г (61%) белого кристаллического вещества, Т. пл. 167–169 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.15 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.20 (6H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.45 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.16 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 5.95 (1H, с, 5-H); 6.54 (3H, с, H аром.). Масс-спектр,  $m/z$ : 290  $[\text{M}]^+$ .

Соединения **14–22** получают аналогично.

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-5,6-диметилпиримидин-4(3H)-он (14).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.16 (6H, с, 3-, 5- $\text{CH}_3$  аром.); 2.18 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2.32 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ); 2.34 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.46 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.17 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 6.58 (3H, с, H аром.). Масс-спектр,  $m/z$ : 304  $[\text{M}]^+$ .

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-5-бензил-6-метилпиримидин-4(3H)-он (15).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.14 (6H, с,  $\text{CH}_3$  аром.); 2.32 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.44 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.71 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.15 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 6.60 (3H, с, H аром.); 7.01–7.56 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 380  $[\text{M}]^+$ .

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-6-фенилпиримидин-4(3H)-он (16).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.09 (6H, с,  $\text{CH}_3$  аром.); 3.44 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.17 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 6.12 (1H, с, 5-H); 6.56 (3H, с, H аром.); 7.14–7.69 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 352  $[\text{M}]^+$ .

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-6-бензилпиримидин-4(3H)-он (17).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.10 (6H, с,  $\text{CH}_3$  аром.); 3.48 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.08 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.18 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 5.93 (1H, с, 5-H); 6.54 (3H, с, H аром.); 6.96–7.54 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 366  $[\text{M}]^+$ .

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-6-(1-нафтилметил)пиримидин-4(3H)-он (18).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.10 (6H, с,  $\text{CH}_3$  аром.); 3.46 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.11 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4.34 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 5.98 (1H, с, 5-H); 6.60 (3H, с, H аром.); 6.78–7.82 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 416  $[\text{M}]^+$ .

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-6-(2,6-дифторбензил)пиримидин-4(3H)-он (19).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.11 (6H, с,  $\text{CH}_3$  аром.); 3.45 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.12 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 4.20 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 5.98 (1H, с, 5-H); 6.54–7.12 (5H, м, H аром.). Масс-спектр,  $m/z$ : 402  $[\text{M}]^+$ .

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-6-[(4-метилфенокси)метил]пиримидин-4(3H)-он (20).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.10 (6H, с,  $\text{CH}_3$  аром.); 2.06 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.44 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.18 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 5.12 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 5.84 (1H, с, 5-H); 6.50–6.87 (7H, м, H аром.). Масс-спектр,  $m/z$ : 396  $[\text{M}]^+$ .

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-6-[(4-хлорфенокси)метил]пиримидин-4(3H)-он (21).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.12 (6H, с,  $\text{CH}_3$  аром.); 3.46 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.19 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 5.10 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 5.82 (1H, с, 5-H); 6.55 (3H, с, H аром.); 6.61–7.21 (4H, м, H аром.). Масс-спектр,  $m/z$ : 416  $[\text{M}]^+$ .

**2-[[2-(3,5-Диметилфенокси)этил]тио]-6-[(2-нафтокси)метил]пиримидин-4(3H)-он (22).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.11 (6H, с,  $\text{CH}_3$  аром.); 3.46 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 4.18 (2H, т,  $J = 7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 5.08 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{OAr}$ ); 5.81 (1H, с, 5-H); 6.54 (3H, с, H аром.); 6.90–7.72 (7H, м, H аром.). Масс-спектр,  $m/z$ : 432  $[\text{M}]^+$ .

**Исследование анти-ВИЧ-1 активности.** СЕМ-SS-клетки суспендировались в культуральной среде в количестве  $10^5$  клеток/мл и инфицировались ВИЧ-1 (штамм HTLV-III<sub>B</sub>) при мультипликации инфекции, равной 0.2. Немедленно после инфицирования добавлялись растворы, содержащие различные концентрации исследуемого вещества в ДМСО, и осуществлялось инкубирование в течение 4 сут при 37 °С. Число живых клеток определялось с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий-бромидом, при этом устанавливалась концентрация вещества, которая на 50% защищала СЕМ-SS-клетки от цитопатического эффекта ВИЧ-1 ( $EC_{50}$ ).

Цитотоксичность тестируемых соединений определялась параллельно, при этом устанавливалась концентрация вещества, которая на 50% уменьшала количество выживших СЕМ-SS-клеток ( $TC_{50}$ ). Расчетным путем определялся терапевтический индекс, являющийся отношением цитотоксической концентрации к ингибиторной концентрации ( $TC_{50}/EC_{50}$ ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. O. Kahn, B. D. Walker, *New Engl. J. Med.*, **339**, 33 (1998).
2. W. C. Green, *New Engl. J. Med.*, **324**, 308 (1991).
3. J. A. Levy, *Microbiol. Rev.*, **57**, 183 (1993).
4. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, A. G. Loi, E. Tramontano, P. Scano, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **38**, 3258 (1995).
5. 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).
6. A. Mai, G. Sbardella, M. Artico, R. Ragno, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. Lavacchia, C. Musiu, M. La Colla, M. E. Marongiu, P. La Colla, R. Loddo, *J. Med. Chem.*, **44**, 2544 (2001).
7. O. S. Pedersen, L. Petersen, M. Brandt, E. B. Nielsen, E. B. Pedersen, *Monatsh. Chem.*, **130**, 1499 (1999).
8. E. A. Sudbeck, C. Mao, T. K. Venkatachalam, L. Tuel-Angren, F. M. Uckun, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 3225 (1998).
9. M. Quaglia, A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, R. Ragno, S. Massa, D. del Piano, G. Setzu, S. Doratiotto, V. Cotichini, *Chirality*, **13**, 75 (2001).
10. J. Spsychala, *Synth. Commun.*, **27**, 1943 (1997).
11. A. R. Katrytzky, G. Baykut, S. Rachwal, M. Szafran, K. C. Caster, J. Eyler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1499 (1989).
12. K. Danel, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Med. Chem.*, **41**, 191 (1998).
13. H. Todoriki, Y. Nishimura, S. Higuchi, A. Y. Hirakawa, M. Tsuboi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1881 (1980).
14. W. H. Miller, A. M. Dessert, G. W. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 500 (1948).
15. C. K. Chu, I. Wepmen, K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **41**, 2793 (1976).
16. R. W. Buckheit, E. L. White, V. Fliakas-Boltz, J. Russell, T. L. Stup, T. L. Kinjerski, M. C. Osterling, A. Weigand, J. P. Bader, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 1827 (1999).

Научно-исследовательский институт  
фармакологии Волгоградского  
государственного медицинского  
университета,  
Волгоград 400131, Россия  
e-mail: ozerov@vlink.ru

Поступило в редакцию 01.08.2003

<sup>a</sup> TherImmune Research Corp.,  
Meriland, USA