

В. Б. Соколов<sup>1\*</sup>, А. Ю. Аксиненко<sup>1</sup>, Т. А. Епишина<sup>1</sup>, Т. В. Горева<sup>1</sup>

***N*-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)ИМИНЫ МЕТИЛТРИФТОРПИРУВАТА  
В РЕАКЦИЯХ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ  
С 1,3-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

Изучены реакции циклоконденсации *N*-(пиримидин-2-ил)иминов метилтрифторпирувата с *N*-замещёнными мочевиными, *N*-бензилбензамидином, 2-аминотиазолином, метил-3-аминокротонатом, 6-аминоурацилами, приводящие к образованию имидазолидин-2,4-дионов, 3,5-дигидроимидазол-4-онов, 2,3-дигидроимидазо[2,1-*d*][1,3]-тиазол-5(6*H*)-она, 4,5-дигидро-1*H*-пирролов, 5,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4,6-трионов.

**Ключевые слова:** 2-аминотиазолин, 6-аминоурацилы, *N*-бензилбензамидин, 3,5-дигидроимидазол-4-оны, 2,3-дигидроимидазо[2,1-*d*][1,3]тиазол-5(6*H*)-он, 4,5-дигидро-1*H*-пирролы, 5,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4,6-трионы, *N*-замещённые мочевины, имидазолидин-2,4-дион, метил-3-аминокротонат, *N*-(пиримидин-2-ил)имины метилтрифторпирувата, циклоконденсация.

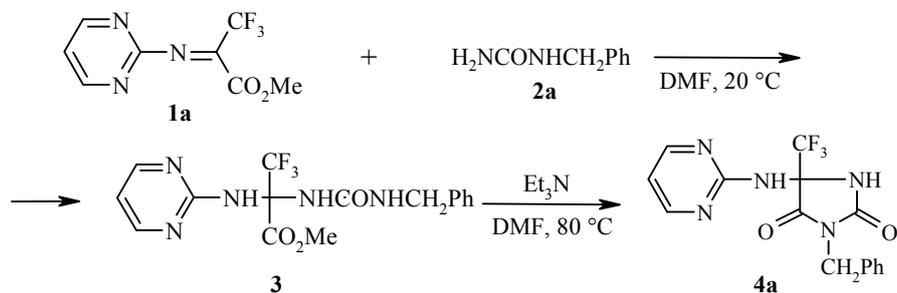
Модификация физиологически активных веществ (ФАВ) является одним из наиболее плодотворных направлений органической химии. Особенно привлекательна в этой связи задача функционализации ФАВ фторсодержащими, в том числе гетероциклическими, заместителями. Введение в молекулы ФАВ фторсодержащих фрагментов, как правило, не приводит к снижению биологической активности, а придаёт молекуле уникальные физико-химические свойства, которые, в свою очередь, вызывают улучшение, а в ряде случаев – контролируемое изменение фармакологических параметров [1–5].

Ранее мы изучили особенности поведения *N*-замещённых иминов метилтрифторпирувата (МТФП) и гексафторацетона в циклоконденсациях с 1,3-С,N-, 1,3-С,О- и 1,3-N,N-бинуклеофилами и установили синтетические возможности применения этих реакций для получения разнообразных трифторметилсодержащих пяти- и шестичленных гетероциклов [6–10]. Это позволило предложить оригинальный подход к молекулярному дизайну биологически активных амидов и аминов.

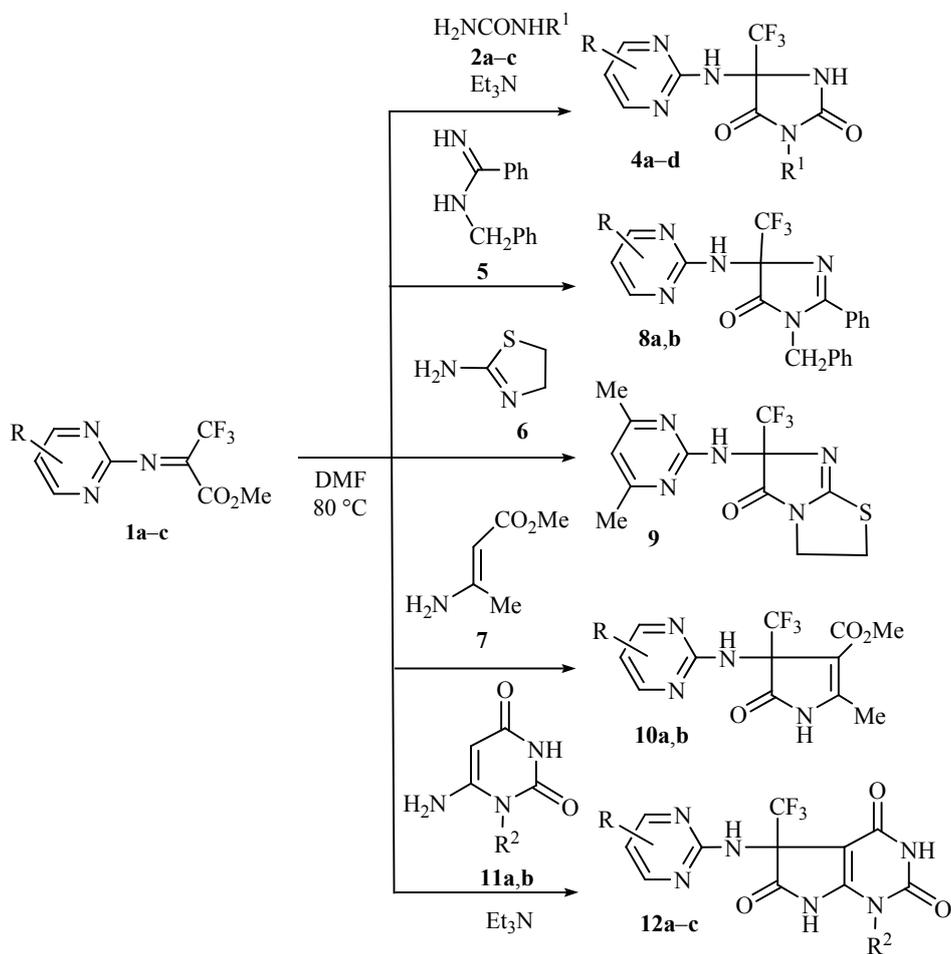
Целью настоящей работы является изучение поведения синтезированных нами ранее [11] *N*-(пиримидин-2-ил)иминов МТФП в циклоконденсациях с 1,3-бинуклеофильными реагентами: *N*-замещёнными мочевиными, *N*-бензилбензамидином, 2-аминотиазолином, метил-3-аминокротонатом, 6-аминоурацилами. Следует отметить, что 2-аминопиримидиновый заместитель в качестве фармакофорного фрагмента входит в структуры разнообразных биологически активных веществ, среди которых обнаружены, например, ингибиторы дигидрофолатредуктазы [12], тирозинкиназы [13], протеинкиназ [14].

Мы установили, что *N*-(пиримидин-2-ил)имины МТФП в изученных превращениях проявляют свойства 1,2-бизлектрофилов и взаимодействуют с вышеуказанными 1,3-N,N- и 1,3-С,N-бинуклеофилами по двустадийной схеме: присоединение бинуклеофила по С=N-связи и последующая гетероциклизация с элиминированием метанола. В случае взаимодействия *N*-(пиримидин-2-ил)иминов МТФП с бинуклеофилами, содержащими фтор, в результате реакции образуются фторсодержащие гетероциклы.

мидин-2-ил)имина МТФП (**1a**) и *N*-бензилмочевины (**2a**) нами выделен продукт присоединения – амид **3**, нагревание которого в ДМФА в течение 2 ч при 80 °С в присутствии каталитических количеств триэтиламина приводит к образованию имидазолидин-2,4-диона **4a**.



Имидазолидин-2,4-дионы **4b–d** получены без выделения промежуточных продуктов присоединения (амидов типа **3**) нагреванием эквимольных количеств реагентов в ДМФА в присутствии каталитических количеств  $\text{Et}_3\text{N}$ .



**1a, 4a,b, 8a, 10a, 12a,b** R = H, **1b, 4c, 8b, 10b, 12c** R = 4,6-Me<sub>2</sub>, **1c, 4d** R = 5-Br;  
**2a, 4a,c** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>Ph, **2b, 4d** R<sup>1</sup> = Me, **2c, 4b** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph;  
**11a, 12a** R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, **11b, 12b,c** R<sup>2</sup> = 2-фурилметил

*N*-Бензилбензамидин (**5**), 2-аминотиазолин **6**, метил-3-аминокротонат (**7**) экзотермично взаимодействуют с *N*-(пиримидин-2-ил)имидами МТФП **1a–c** в отсутствие катализатора, образуя 3,5-дигидроимидазол-4-оны **8a,b**, 2,3-дигидро-6*H*-имидазо[2,1-*d*]тиазол-5-он **9** и 4,5-дигидро-1*H*-пирролы **10a,b**, при этом для завершения гетероциклизации требуется нагревание 1 ч при 80 °С. Менее нуклеофильные 6-аминоурацилы **11a,b** взаимодействуют с *N*-(пиримидин-2-ил)имидами МТФП **1a,b** при нагревании в ДМФА в течение 2 ч при 80 °С в присутствии каталитических количеств Et<sub>3</sub>N, образуя 5,7-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4,6-трионы **12a–c**.

Синтезированные соединения **4a–d**, **8a,b**, **9**, **10a,b**, **12a–d** – твёрдые бесцветные кристаллы, состав и строение которых подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F.

Таким образом, изученные нами превращения *N*-(пиримидин-2-ил)иминов метилтрифторпирувата позволяют в реакциях циклоконденсации с 1,3-*N,N*- и 1,3-*C,N*-бинуклеофилами функционализировать трифторметилсодержащими пятичленными гетероциклами 2-аминопиримидины, которые входят в качестве субструктурного фрагмента в молекулы многих ФАВ.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F зарегистрированы на приборе Bruker DPX-200 (200 и 188 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> относительно ТМС (внутренний стандарт) и CF<sub>3</sub>COOH (внешний стандарт) соответственно. Элементный анализ выполнен на СНNS/O-анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на приборе Manual Mel-Temp в стеклянных капиллярах. *N*-(Пиримидин-2-ил)имины **1a–c** синтезировали по методике [11], *N*-замещённые мочевины **2a–c**, *N*-бензилбензамидин (**5**), 2-аминотиазолин **6**, метил-3-аминокротонат (**7**) и 6-аминоурацилы **11a,b** (Aldrich) использовали без предварительной очистки.

**Метилловый эфир 2-(3-бензилкарбамоиламино)-2-(пиримидин-2-иламино)-3,3,3-трифторпропионовой кислоты (3)**. К раствору 2.33 г (10 ммоль) имина **1a** в 20 мл ДМФА добавляют 1.50 г (10 ммоль) мочевины **2a**. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 20 °С, выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 3.50 г (90%), т. пл. 102–104 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.82 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.06–4.22 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 6.61 (1H, т, *J* = 4.7, H Ar); 7.20–7.41 (5H, м, H Ph); 7.89 (2H, д, *J* = 4.7, H Ar); 8.06 (1H, т, *J* = 5.1, NH); 8.79 (1H, с, NH); 9.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: 2.51 (с). Найдено, %: С 50.31; Н 4.39; N 18.42. С<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 50.13; Н 4.21; N 18.27.

**3-Бензил-5-(пиримидин-2-иламино)-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (4a)**. А. К раствору 1.9 г (5.0 ммоль) соединения **3** в 10 мл ДМФА добавляют 0.1 г (0.1 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Реакционную смесь нагревают при 80 °С в течение 2 ч, выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 1.5 г (85%).

Б. К раствору 1.17 г (5.0 ммоль) имина **1a** в 20 мл ДМФА добавляют 0.75 г (5.0 ммоль) мочевины **2a**. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 20 °С, добавляют 0.1 г (0.1 ммоль) Et<sub>3</sub>N, нагревают при 80 °С в течение 2 ч, выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 1.40 г (80%), т. пл. 134–135 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.67 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.67 (1H, т, *J* = 4.8, H Ar); 7.27–7.48 (5H, м, H Ph); 7.93 (2H, д, *J* = 4.8, H Ar); 8.79 (1H, с, NH); 9.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –0.11 (с). Найдено, %: С 51.10; Н 3.26; N 20.11. С<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 51.29; Н 3.44; N 19.94.

**5-(Пиримидин-2-иламино)-5-трифторметил-3-(2-фенилэтил)имидазолидин-2,4-дион (4b).** Получают аналогично соединению **4a** (метод Б) из 1.2 г (5 ммоль) имида **1a** и 0.8 г (5 ммоль) мочевины **2c**. Выход 1.6 г (88%), т. пл. 123–124 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.98 (2H, т,  $J = 7.7$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.65–3.75 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 6.80 (1H, т,  $J = 5.1$ , H Ar); 7.14–7.38 (5H, м, H Ph); 8.34 (2H, д,  $J = 5.1$ , H Ar); 8.82 (1H, с, NH); 9.08 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –0.22 (с). Найдено, %: C 52.40; H 3.68, N 19.33.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 52.61; H 3.86; N 19.17.

**3-Бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-иламино)-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (4c).** Получают аналогично соединению **4a** (метод Б) из 1.30 г (5 ммоль) имида **1b** и 0.75 г (5 ммоль) мочевины **2a**. Выход 1.50 г (79%), т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.19 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 4.67 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.52 (1H, с, H Ar); 7.25–7.41 (5H, м, H Ph); 8.48 (1H, с, NH); 9.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –0.27 (с). Найдено, %: C 53.66; H 4.42, N 18.29.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 53.83; H 4.25; N 18.46.

**5-(5-Бромпиримидин-2-иламино)-3-метил-5-(трифторметил)имидазолидин-2,4-дион (4d).** Получают аналогично соединению **4a** (метод Б) из 1.6 г (5 ммоль) имида **1c** и 0.37 г (5 ммоль) мочевины **2b**. Выход 1.4 г (79%), т. пл. 166–168 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.01 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 8.43 (2H, с, H Ar); 9.09 (1H, с, NH); 9.18 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –0.16 (с). Найдено, %: C 30.35; H 2.22, N 19.94.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 30.53; H 1.99; N 19.78.

**3-Бензил-5-(пиримидин-2-иламино)-5-трифторметил-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (8a).** К раствору 1.2 г (5 ммоль) имида **1a** в 20 мл ДМФА добавляют 1.05 г (5 ммоль) амидина **5**. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 20 °С, нагревают при 80 °С в течение 1 ч, выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 1.7 г (83%), т. пл. 177–179 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.77 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.69 (1H, т,  $J = 4.7$ , H Ar); 7.07–7.19 (2H, м, H Ph); 7.21–7.29 (3H, м, H Ph); 7.29–7.52 (5H, м, H Ph); 8.12 (2H, д,  $J = 7.3$ , H Ar) 8.80 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.83 (с). Найдено, %: C 61.13; H 3.71; N 17.23.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: C 61.31; H 3.92; N 17.02.

**3-Бензил-5-(4,6-диметилпиримидин-2-иламино)-5-трифторметил-2-фенил-3,5-дигидроимидазол-4-он (8b).** Получают аналогично соединению **8a** из 1.30 г (5 ммоль) имида **1b** и 1.05 г (5 ммоль) соединения **5**. Выход 1.70 г (77%), т. пл. 181–182 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.34 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 4.65 (1H, д,  $J = 15.1$ ) и 5.12 (1H, д,  $J = 15.1$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6.61 (1H, с, H Ar); 7.29 (2H, д,  $J = 7.3$ , H Ph); 7.41–7.49 (3H, м, H Ph); 7.52–7.60 (4H, м, H Ph); 7.63–7.71 (1H, м, H Ph); 8.67 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.92 (с). Найдено, %: C 62.66; H 4.41; N 16.15.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: C 62.87; H 4.59; N 15.94.

**6-(4,6-Диметилпиримидин-2-иламино)-6-трифторметил-2,3-дигидроимидазо-[2,1- $d$ ][1,3]тиазол-5(6H)-он (9).** Получают аналогично соединению **8a** из 1.2 г (5 ммоль) имида **1b** и 0.5 г (5 ммоль) соединения **6**. Выход 1.2 г (73%), т. пл. 145–147 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.27 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 3.09–3.21 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.56–3.74 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.78–3.88 (1H, м,  $\text{CH}_2$ ); 6.56 (1H, с, H Ar); 8.87 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.19 (с). Найдено, %: C 43.33; H 3.83; N 21.36.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$ . Вычислено, %: C 43.50; H 3.65; N 21.14.

**Метилловый эфир 2-метил-5-оксо-4-(пиримидин-2-иламино)-4-трифторметил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (10a).** Получают аналогично соединению **8a** из 1.2 г (5 ммоль) имида **1a** и 0.6 г (5 ммоль) соединения **7**. Выход 1.2 г (76%), т. пл. 163–164 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.37 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.60 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6.68 (1H, т,  $J = 5.4$ , H Ar); 7.56 (1H, с, NH); 8.25 (2H, д,  $J = 5.4$ , H Ar); 10.86 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.15 (с). Найдено, %: C 45.77; H 3.29; N 17.91.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 45.58; H 3.51; N 17.72.

**Метилловый эфир 4-(4,6-диметилпиримидин-2-иламино)-2-метил-5-оксо-4-трифторметил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (10b).** Получают аналогично соединению **8a** из 1.3 г (5 ммоль) имида **1b** и 0.6 г (5 ммоль) соединения **7**. Выход 1.2 г (76%), т. пл. 173–175 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.19 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.58 (3H, с, CH<sub>3</sub>O); 6.39 (1H, с, H Ar); 7.02 (1H, с, NH); 10.75 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: 3.25 (с). Найдено, %: С 48.66; Н 4.15; N 16.08. С<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 48.84; Н 4.39; N 16.27.

**5-(Пиримидин-2-иламино)-5-трифторметил-1-(2-фенилэтил)-5,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2,4,6(3H)-трион (12a).** К раствору 1.2 г (5 ммоль) имида **1a** в 20 мл ДМФА добавляют 1.16 г (5 ммоль) урацила **11a**. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 20 °С, добавляют 0.1 г (0.1 ммоль) Et<sub>3</sub>N, нагревают при 80 °С в течение 2 ч, выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 1.6 г (74%), т. пл. 211–213 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.89 (2H, т, J = 5.0, CH<sub>2</sub>); 3.98–4.12 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 6.65 (1H, т, J = 5.0, H Ar); 7.17–7.32 (5H, м, H Ph); 8.25 (2H, д, J = 5.2, H Ar); 8.4 (1H, с, NH); 10.87 (1H, с, NH); 12.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: 3.52 (с). Найдено, %: С 52.61; Н 3.69; N 19.25. С<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 52.78; Н 3.50; N 19.44.

**5-(Пиримидин-2-иламино)-5-трифторметил-1-(2-фурилметил)-5,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2,4,6(3H)-трион (12b).** Получают аналогично соединению **12a** из 1.2 г (5 ммоль) имида **1a** и 1.04 г (5 ммоль) урацила **11b**. Выход 1.5 г (78%), т. пл. 223–225 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 5.07 (2H, АВ-система, J = 18.4, CH<sub>2</sub>); 6.32–6.44 (2H, м, H фуран); 6.65 (1H, т, J = 5.0, H Ar); 7.50–7.62 (1H, м, H фуран); 8.18 (2H, д, J = 5.2, H Ar); 8.35 (1H, с, NH); 10.96 (1H, с, NH); 12.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: 3.61 (с). Найдено, %: С 47.25; Н 2.88; N 20.39. С<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 47.07; Н 2.72; N 20.58.

**5-(4,6-Диметилпиримидин-2-иламино)-5-трифторметил-1-(2-фурилметил)-5,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2,4,6(3H)-трион (12c).** Получают аналогично соединению **12a** из 1.30 г (5 ммоль) имида **1b** и 1.04 г (5 ммоль) урацила **11b**. Выход 1.65 г (73%), т. пл. 231–233 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.16 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 4.99–5.17 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 6.34–6.42 (2H, м, H фуран); 6.45–6.51 (1H, м, H фуран); 7.49 (1H, с, H Ar); 7.73 (1H, с, NH); 10.94 (1H, с, NH); 12.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: 3.64 (с). Найдено, %: С 49.34; Н 3.22; N 19.02. С<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 49.55; Н 3.46; N 19.26.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы РАН ОХНМ «Медицинская химия: молекулярный дизайн физиологически активных соединений и лекарственных препаратов».*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Соединения фтора. Синтез и применение*, под ред. Н. Исикава, Мир, Москва, 1990.
2. Г. Г. Фурин, *Фторсодержащие гетероциклические соединения: синтез и применение*, Наука, Новосибирск, 2001.
3. C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.*, **127**, 303 (2006).
4. U. Fuhrman, H. Hess-Stumpp, A. Cleve, G. Neef, W. Schwede, J. Hoffmann, K.-H. Fritze-meier, K. Chwalisz, *J. Med. Chem.*, **43**, 5010 (2000).
5. R. Pellicciari, G. Constantino, S. Fiorucci, *J. Med. Chem.*, **48**, 5383 (2005).
6. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2176 (2007).
7. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, Т. А. Епишина, Т. В. Горева, И. В. Мартынов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 188 (2010).

8. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, Т. А. Епишина, Т. В. Горева, И. В. Мартынов, *Изв. АН, Сер. хим*, 281 (2010).
9. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, *Журн. общ. химии*, **81**, 847 (2011).
10. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, Т. А. Епишина, Т. В. Горева, И. В. Мартынов, *Изв. АН, Сер. хим*, 693 (2011).
11. В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, *Изв. АН, Сер. хим*, 1433 (2009).
12. Е. В. Королева, К. Н. Гусак, Ж. В. Игнатович, *Успехи химии*, **79**, 720 (2010). [*Russ. Chem. Rev.*, **79**, 655 (2010).]
13. M. Glemovich, S. Verstovsek, F. Giles, J. Cortes, T. Manshour, P. W. Manley, J. Mestan, M. Dugan, L. Alland, J. D. Griffin, R. B. Arlinghaus, T. Sun, H. Kantarjian, M. Beran, *Clin. Cancer Res.*, 4941 (2005).
14. R. Akue-Gedu, E. Debiton, Y. Ferandin, L. Meijer, M. Prudhomme, F. Anison, P. Moreau, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 4420 (2009).

<sup>1</sup> *Институт физиологически активных веществ РАН,  
Северный проезд, 1, Черноголовка 142432, Россия  
e-mail: alaks@ipac.ac.ru*

*Поступило 23.04.2012*