УДК 547.78

Синтез и исследование цитотоксичности новых диспиропроизводных 5-арилиденоксазолонов — потенциальных ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53—MDM2

А. А. Белоглазкина, Д. А. Скворцов, В. А. Тафеенко, А. Г. Мажуга, Н. В. Зык, Е. К. Белоглазкина*

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Российская Федерация, 119191 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3. Факс: (495) 939 4652. E-mail: bel@org.chem.msu.ru

Разработан метод региоселективного синтеза новых диспироиндолинонов, объединяющих в своей структуре индолиноновый и оксазолоновый фрагменты, реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых *in situ* из изатина и *N*-метилглицина, к 2-арил-5-арилметилидензамещенным 1,3-оксазол-5(4*H*)-онам. При наличии атомов галогена в *орто-* и *пара*-положениях ароматических заместителей исходного оксазолона в реакциях образуются сложные смеси, содержащие значительные количества продуктов раскрытия оксазолинового цикла исходных оксазолонов и их диспиропроизводных. Проведено тестирование цитотоксичности полученных соединений методом МТТ на клеточных линиях LNCaP, PC3, HCT116, MCF7, A549, HEK и VA13. Соединение, показавшее наилучшую цитотоксичность, имеет IC₅₀ = = $1.08\pm0.96 \, \text{мкM}$ по отношению к p53-экспрессирующим клеткам LNCaP и более низкую активность (IC₅₀ = $3.21\pm1.45 \, \text{мкM}$) по отношению к неэкспрессирующим белок p53 клеткам PC3, однако неактивно по отношению к клеткам HCT, как экспрессирующим (HCT+/+), так и не экспрессирующим (HCT-/-) p53.

Ключевые слова: оксазолоны, диспироиндолиноны, 1,3-диполярное циклоприсоединение, цитотоксичность.

Клеточный белок р53 представляет собой опухолевый супрессор, регулирующий баланс между пролиферацией и остановкой роста клеток или апоптозом. Белок MDM2 — внутриклеточный ингибитор p53, поддерживающий в здоровых клетках его низкую концентрацию. Однако в ответ на повреждение клеточной ДНК или на клеточный стресс (например, активацию онкогена) концентрация р53 в клетке повышается, что приводит к остановке роста или апоптозу; таким образом, р53 защищает организм от развития рака. Равновесная концентрация активного р53 может быть повышена за счет противодействия взаимодействию между MDM2 и p53¹. Это обстоятельство дает возможность создать методы противораковой химиотерапии за счет разработки соединений, селективно ингибирующих взаимодействие p53-MDM2. Разработка небольших молекул, которые могут блокировать взаимодействие р53-МDM2 и реактивировать функцию p53, является многообещающей стратегией терапии рака².

Известно, что соединения ряда спиро- и диспироиндолинонов проявляют высокую активность как ингибиторы взаимодействия p53—MDM2^{3–10}. Для некоторых из них проведены доклинические или клинические исследования в качестве противораковых препаратов^{11–14}. У наиболее активных спиропроизводных индолинонов IC₅₀ составляет 24.1 hM— 81 $m\kappa M^{15}$. Менее широко представленные в литературе диспиропроизводные ингибируют взаимодействие p53—MDM2 со значениями IC₅₀ 0.001—0.05 $m\kappa M$ (GI₅₀ <0.1 mM в MTT-тесте)¹⁶.

На кафедре органической химии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова в течение многих лет исследуются методы синтеза и биологическая активность пятичленных гетероциклов и их производных¹⁷. Недавно был разработан метод получения нового класса диспироиндолиноновых производных — 2-тиоксо-5*H*-диспиро[имидазолидин-4,3-пирролидин-2,3-индол]-2,5(1Н)-дионов¹⁰ и показана высокая активность полученных соединений в ингибировании взаимодействия белков р53-МDM2 по сравнению с другими известными ингибиторами, включая спироиндолиноны. Кроме того, ранее нами была синтезирована и исследована цитотоксическая активность серии 2-арил-5-арилметилидензаме-щенных 1,3-оксазол-5(4*H*)-онов^{18,19}, которые могут быть использованы в качестве легкодоступных синтетических предшественников для синтеза разнообразных более сложных соединений. Для соединений с оксазолоновым фрагментом, в частности индолсодержащих, также выявлена противоопухолевая активность²⁰⁻²² на различных линиях раковых клеток.

Ранее^{23,24} был предложен подход к синтезу диспиросоединений на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к 1,3-оксазолонам. В ходе опти-

 ^{*} Посвящается академику Российской академии наук Ирине Петровне Белецкой.

^{© 2018 «}Известия Академии наук. Серия химическая»

мизации реакции было доказано, что наилучшие выходы достигаются при использовании в качестве растворителя этанола. Однако в указанных работах для синтеза целевых диспиропроизводных в основном использованы изатины с арилированным атомом азота²³ или циклические аминокислоты, такие как пролин или 1,3-тиазолидин-4-карбоновая кислота²⁴, а диспиропроизводные, получаемые из незамещенного изатина и саркозина, представлены ограниченным числом примеров.

Цель настоящей работы — разработка региоселективного синтеза новых диспироиндолинонов, объединяющих в своей структуре индолиноновый и оксазолоновый фрагменты, реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 2-арил-5арилметилидензамещенным 1,3-оксазол-5(4*H*)-онам и тестирование цитотоксичности полученных соединений.

Синтез диспиропроизводных оксазолонов. Исходные 2-арил-5-арилметилиден-1,3-оксазол-5(4*H*)-оны 1а—е получали конденсацией производных гиппуровых кислот (*N*-ацилглицинов) с альдегидами^{18,19}. В свою очередь, гиппуровые кислоты получаются с высокими выходами при реакции галогенангидридов замещенных бензойных кислот с глицином в щелочной среде (схема 1). В спектрах ЯМР ¹Н выделенных оксазолонов наблюдается единственный сигнал винильного протона, что свидетельствует об образовании одного геометрического изомера целевых азалактонов, которому была приписана *Z*-конфигурация на основании данных статьи²⁵ по химическим сдвигам протонов H—C=C< в 5-арилиденимидазолонах (для *Z*-изомера сигнал винильного протона проявляется в диапазоне 7.1— 7.4 м.д.; а для *E*-изомера — 7.5—7.7 м.д.).

Целевые диспироиндолиноны **2а**—е получали реакцией 1,3-диполярного присоединения азометинилидов, генерируемых *in situ* конденсацией изатина и саркозина (*N*-метилзамещенный глицин) с последующим декарбоксилированием промежуточно образующегося лактона (схемы 2 и 3).

Выходы продуктов на стадии циклоприсоединения составили 55—89%. Выход реакции максимален при использовании двукратного избытка аминокислоты и изатина. В спектрах ЯМР ¹Н соединений **2а**—е характеристичными являются синглет группы NCH₃ в области 2.16—2.19 м.д., а также сигналы протонов тетрагидропиррольного цикла, проявляющиеся в виде дублетов дублетов или триплетов в области от 3.55 до 4.85 м.д., с константами спин-спинового взаимодействия, близкими к 10 Гц. В спектрах присутствуют также набор сигналов ароматических протонов при 6.75—7.66 м.д. и сигналы протонов NH-групп в об-



Схема 1



Рис. 1. Молекулярная структура соединения 2е.



Рис. 2. Фрагмент упаковки молекул в кристалле **2e**, демонстрирующий образование цепочек чередующихся посредством водородных связей молекул (водородные связи обозначены штриховыми линиями).

ласти 10.38—10.66 м.д. Во всех случаях целевой диспироиндолинон был выделен в виде единственного диастереомера, относительная конфигурация которого была подтверждена данными рентгеноструктурного исследования на примере соединения **2**е.

Молекулярная структура соединения **2e** приведена на рисунке 1. В кристалле молекулы **2e** сокристаллизуются с молекулами этанола в соотношении 1 : 1. Молекулы этанола посредством водородных связей N-H...O и O-H...N (O — атом кислорода этанола) образуют в кристалле бесконечные цепочки, чередуясь с молекулами **2e** вдоль кристаллографической оси *b* (рис. 2).

Механизм реакции, по-видимому, аналогичен описанному ранее механизму присоединения азометинилидов к 5-арилидентиогидантоинам¹⁰ и включает в себя последовательные стадии взаимодействия изатина с саркозином с образованием иминиевого интермедиата A и далее циклического оксазолинона, последующая потеря которым молекулы CO_2 дает диполь B (см. схему 3). Этот диполь региоселективно атакует двойную связь C=C арилиденоксазолона по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения, причем атака диполем может происходить как «сверху», так и «снизу» плоскости, содержащей двойную связь.

Продукты 1,3-диполярного присоединения не удалось выделить при проведении реакций с оксазолонами **1f—l**, содержащими $R^1 = F$, Cl и/или $R^2 = Cl$, Br в ароматических заместителях оксазолонового фрагмента. В этих реакциях образуются сложные смеси продуктов, содержащие желаемые диспироиндолиноны **2f—l** в количестве не более 5% по данным

хромато-масс-спектрометрического анализа. Основными продуктами в этих случаях являются соединения, молекулярные массы которых соответствуют аддуктам раскрытия оксазолинового цикла исходных оксазолонов **1f—l** и их диспиропроизводных **2f—l** присутствующими в реакционной смеси нуклеофилами — этанолом, водой и саркозином — с образованием бензамидных производных **3** и **4** (схема 4); реакции подобного типа описаны в литературе (см., например, работы^{26,27}). По-видимому, наличие акцепторных заместителей оксазолона облегчает атаку нуклеофила по карбонильному атому углерода с последующим раскрытием гетероцикла.

Исследование цитотоксичности диспироиндолинонов. Все полученные диспироиндолиноны были протестированы *in vitro* на наличие противоопухолевой активности на клеточных культурах рака предстательной железы человека LNCaP и PC3, колоректального рака HCT116^(+/+) и HCT116^(-/-), рака груди MCF7, карциномы легких человека A549, а также условно нормальной клеточной линии эмбриональных почек человека HEK и фибробластов легких (нераковых) VA13. Цитотоксичность синтезированных молекул была исследована с использованием стандартного метода MTT²⁸. Полученные результаты приведены в таблице 1. Для сравнения в таблице также приведены значения IC₅₀ для известного ингибитора взаимодействия p53—MDM2 препарата Нутлин-3а²⁹.

Как видно из данных таблицы 1, большая часть полученных соединений (**2а**—**c**) не показала активности по отношению к исследуемым клеточным линиям. В то же время наиболее эффективное соединение



Таблица 1. Значения IC₅₀ (*мкМ*), полученные в МТТ-тесте для спироиндолинонов 2а-е

| Соедине- ние | Клеточная линия | | | | | | | |
|-----------------|-----------------|-------------------|--------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| | PC3 | LNCaP | HCT wt | HCT -/- | MCF7 | A549 | HEK | VA13 |
| 2a | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 2b | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 2c | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 2d | 11.4 ± 4.4 | 13.8±6.1 | >100 | >100 | 49.4±13.9 | 47.7±15.4 | 67.5±29.9 | 25.6 ± 5.4 |
| 2e | 3.21±1.45 | 1.08 ± 0.96 | >100 | >100 | 74.6±12.7 | >100 | 32.41±7.5 | 55.7 ± 18.1 |
| Нутлин-3а* | 36.95±0.15 | $0.86 {\pm} 0.03$ | _ | — | _ | _ | _ | _ |

* По данным работы²⁹.

2е показало высокую активность ($IC_{50} = 1.08\pm0.96 \ mkM$) по отношению к p53-экспрессирующим клеткам LNCaP и более низкую активность ($IC_{50} = 3.21\pm1.45 \ mkM$) по отношению к не экспрессирующим белок p53 клеткам PC3, однако не показало никакой активности по отношению к клеткам HCT, как экспрессирующим (HCT+/+), так и не экспрессирующим (HCT-/-) p53. При сравнении данных по цитотоксичности диспирооксазолонов с предыдущими результатами для диспиротиоксоимидазолинонов¹⁰ можно сделать вывод, что изменение природы гетероцикла в исходном 1,3-диполярофиле приводит к получению класса соединений, лишь в отдельных случаях проявляющих выборочную активность к исследуемым клеточным культурам. По-видимому, активность определяется характером заместителей в бензольных кольцах получаемого диспиропроизводного. Селективность по отношению к клеточной линии, экспрессирующей р53, косвенно подтверждает предполагаемый механизм действия данного класса соединения как ингибитора взаимодействия p53—MDM2.

Таким образом, в работе синтезирован ряд новых оксазолонсодержащих диспироиндолинонов реакцией региоселективного 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилиденоксазолонам и протестирована цитотоксичность полученных соединений. Результаты свидетельствуют о том, что соединение **2e** перспективно для дальнейшей моди-

Схема 4

фикации и исследования как ингибитор взаимодействия белков p53 и MDM2, так как оказывает больший эффект на клеточную линию, экспрессирующую белок p53.

Экспериментальная часть

Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом TCX на пластинах «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля. Температуры плавления определяли в блоке с открытым капилляром. Приведены неисправленные величины температур плавления. Спектры ЯМР ¹Н записывали на приборе «Bruker Avance» с рабочей частотой 400 МГц. Химические сдвиги приведены относительно гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта. Жидкостной хромато-масс-спектральный (ЖХМС) анализ выполнен методом химической ионизации (LCMS) на хромато-масс-спектрометре «11000 LCMSD» («Ailent Technologies») с детектором масс «ELSD» (PL-ELS-1000). Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) регистрировали на приборе «Bruker microTOF II» методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполняли на положительных ионах (напряжение на капилляре — 4500 В). Диапазон сканирования масс — *m/z* 50—3000 Да, калибровка — внешняя или внутренняя («Electrospray Calibration Solution», «Fluka»). Вещества вводили в виде растворов в ацетонитриле, скорость потока — 3 мкл · мин⁻¹. Газраспылитель — азот (4 $\pi \cdot$ мин⁻¹), температура интерфейса 180 °C.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 2е проводили на дифрактометре «StadiVari Pilatus 100К» фирмы «STOE», Си-Ка-излучение (1.54186 Å, от генератора «GeniX3D Cu HF» с микрофокусной рентгеновской трубкой и многослойным тонкопленочным эллипсоидальным монохроматором «FOX3D HF» (Xenocs», Франция). Сбор данных и обработку зарегистрированных дифракционных пиков проводили с помощью пакета программ X-Area 1.67 (STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2013). Интенсивности рефлексов на фреймах, полученных с двумерного детектора, масштабировали с помощью программы LANA (входящей в пакет X-Area), которая при обработке дифракционных данных минимизирует разности интенсивностей симметрически эквивалентных рефлексов (метод multiscan). Структурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных, ССДС 1819366.

Структура решена прямым методом, реализованным в комплексе программ SHELXS-97³⁰. Уточнение позиционных и тепловых параметров неводородных атомов проведено в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода при гетероатомах (**N**,**O**) определяли из синтезов Фурье и уточняли свободно. Положения атомов водорода при углеродных атомах рассчитывали и уточняли в изотропном приближении по модели «наездника». Графические изображения молекулы в кристалле выполнены с использованием программы DIAMOND ³¹.

Оксазолоны **1а—d** синтезировали по методикам, описанным в литературе^{18,19}.

Цитотоксичность тестируемых веществ оценивали с помощью стандартного МТТ-теста с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромида²⁸. Рассевали 4000 клеток на лунку в 130 мкл среды DMEM в 96-луночном планшете и выдерживали в инкубаторе при температуре 37 °C с 5%-ным CO₂ в течение первых 24 ч без обработки. Затем в плашки к клеткам добавляли по 15 мкл растворов исследуемых соединений в среде (восемь разведений от 50 *нМ* до 100 *мкМ*) и инкубировали клетки 72 ч, используя в качестве контроля Nutlin-За (восемь разведений от 3 *нМ* до 6 *мкМ*). После этого добавляли раствор МТТ с концентрацией 0.5 мг · мл⁻¹ в среде, инкубировали клетки 2 ч с последующим удалением среды и добавлением 100 мкл ДМСО и измеряли пропускание при 565 нм с использованием планшетного ридера. IC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения «GraphPad Prism 6» (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Синтез диспиропроизводных (4Z)-1,3-оксазол-5(4H)-онов (общая методика). В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали 1 ммоль 5-арилиден-1,3-оксазолона (1 экв.) и 10—15 мл этанола. Смесь нагревали до кипячения, после чего порционно добавляли 2 ммоля саркозина (2 экв.) и 2 ммоля изатина (2 экв.) и перемешивали при кипячении около 5 ч (контроль по TCX, до исчезновения исходного оксазолона). Выпавший после охлаждения белый осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

4'-Фенил-1'-метил-2-фенилдиспиро[оксазолин-4,3'пирролидин-2',3"-индолин]-2",5-дион (2а). В результате реакции 0.26 г (1 ммоль) 1,3-оксазолона **1а**, 0.15 г (2 ммоля) изатина и 0.089 г (2 ммоля) саркозина получили 0.19 г (79%) соединения **2а** в виде белого порошка, т.пл. 206 °С. Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., *J*/Гц): 2.19 (с, 3 H, NMe); 3.55 (т, 1 H, CH₂, *J* = 8.1, *J* = 9.8); 4.12 (д.д, 1 H, CH₂, *J* = 7.8, *J* = 9.8); 4.20 (т, 1 H, CH, *J* = 7.8, *J* = 8.1); 6.68 (д, 1 H, CH_{arom}, *J* = 7.7); 6.99 (т, 1 H, CH_{arom}); 7.42 (т, 2 H, CH_{arom}, *J* = 7.7); 7.51—7.55 (м, 5 H, CH_{arom}); 10.38 (с, 1 H, NH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), *m/z*: вычислено [M + H]: 424.1658 423.1583; C₂₆H₂₁N₃O₃; найдено [M + H] 424.1656.

4'-Фенил-1'-метил-2-(4-фторфенил)диспиро[оксазолин-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2",5-дион (2b). В результате реакции 0.22 г (0.7 ммоля) 1,3-оксазолона **1b**, 0.21 г (1.6 ммоля) изатина и 0.13 г (0.7 ммоля) саркозина получили 0.14 г (64%) соединения **2b** в виде белого порошка, т.пл. 210 °С. Спектр ЯМР¹Н (δ, м.д., J/Γ ц): 2.18 (с, 3 H, NMe); 3.55 (т, 1 H, CH₂, J = 8.4); 4.12 (т, 1 H, CH₂, J = 8.4); 4.37 (т, 1 H, CH, J = 8.4); 6.75—6.78 (м, 1 H, CH_{arom}); 6.89—6.92 (м, 2 H, CH_{arom}); 7.15 (т, 1 H, CH_{arom}, J = 7.9); 7.24 (д, 2 H, CH_{arom}, J =7.8); 7.39—7.44 (м, 5 H, CH_{arom}); 7.66 (д, 2 H, CH_{arom}, J =7.8); 10.65 (с, 1 H, NH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z: вычислено [M + H]: 441.1489; C₂₆H₂₀FN₃O₃; найдено [M + H] 441.1491.

4'-Фенил-1'-метил-2-(4-метоксифенил)диспиро[оксазолин-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2",5-дион (2с). В результате реакции 0.28 г (1 ммоль) 1,3-оксазолона **1с**, 0.3 г (2 ммоля) изатина и 0.18 г (2 ммоля) саркозина получили 0.33 г (89%) соединения **2с** в виде белого порошка, т.пл. 202 °С. Спектр ЯМР ¹Н (8, м.д., *J*/Гц): 2.19 (с, 3 H, NMe); 3.26 (с, 3 H, OCH₃); 4.02 (т, 1 H, CH₂, *J* = 8.1); 4.62 (т, 1 H, CH, *J* = 8.1); 4.86 (т, 1 H, CH₂, *J* = 8.1); 6.70 (д, 1 H, CH_{arom}, *J* = 7.8); 7.19—7.30 (м, 7 H, CH_{arom}); 7.51 (т, 2 H, CH_{arom}, *J* = 7.5); 7.50—7.59 (м, 3 H, CH_{arom}); 10.38 (с, 1 H, NH). Массспектр высокого разрешения (ESI), *m/z*: вычислено [M + H] 453.1689; С₂₇H₂₃N₃O₄; найдено [M + H] 453.1690.

4'-(4-Метилфенил)-1'-метил-2-(4-фторфенил)диспиро-[оксазолин-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2",5-дион (2d). В результате реакции 0.2 г (0.7 ммоля) 1,3-оксазолона 1d, 0.21 г (1.4 ммоля) изатина и 0.13 г (1.4 ммоля) саркозина получили 0.22 г (82%) соединения 2d в виде белого порошка, т.пл. 213 °C. Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., *J*/Гц): 2.16 (с, 3 H, NMe); 2.33 (с, 3 H, CH₃); 3.58 (т, 1 H, CH₂, *J* = 8.4, *J* = 9.0); 3.72 (д.д, 1 H, CH₂, *J* = 8.5, *J* = 10.0); 4.85 (д.д, 1 H, CH, *J* = 9.0, *J* = = 10.0); 6.73—6.76 (м, 4 H, CH_{arom}); 7.13 (т, 1 H, CH_{arom}, *J* = 6.7); 7.19—7.25 (м, 3 H, CH_{arom}); 7.28, 7.66 (оба д, по 2 H, CH_{arom} , J = 7.8); 10.66 (с, 1 H, NH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z: вычислено [M + H] 455.1645; $C_{27}H_{22}FN_3O_3$; найдено [M + H] 455.1647.

4'-(4-Метилфенил)-1'-метил-2-(4-метоксифенил)диспиро-[оксазолин-4,3'-пирролидин-2',3"-индолин]-2",5-дион (2е). В результате реакции 0.33 г (1.1 ммоля) 1,3-оксазолона **1е**, 0.32 г (2.2 ммоля) изатина и 0.2 г (2.2 ммоля) саркозина получили 0.18 г (55%) соединения **2е** в виде белого порошка, т.пл. 207 °С. Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., *J*/Гц): 2.18 (с, 3 H, NMe); 2.30 (с, 3 H, CH₃); 3.35 (с, 3 H, OCH₃); 3.62, 4.02 (оба т, по 1 H, CH₂, *J* = 9.5); 4.14 (т, 1 H, CH, *J* = 9.5); 6.69 (д, 1 H, CH_{arom}, *J* = 8.1); 6.99 (т, 1 H, CH_{arom}, *J* = 8.8); 7.16–7.23 (м, 3 H, CH_{arom}); 7.43 (т, 2 H, CH_{arom}, *J* = 7.3); 7.55–7.62 (м, 3 H, CH_{arom}); 10.42 (с, 1 H, NH). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), *m/z*: вычислено [M + H] 467.1845; C₂₈H₂₅N₃O₄; найдено [M + H] 467.1843.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-33-60166). Рентгеноструктурные исследования выполнены с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского государственного университета. Авторы выражают благодарность фирмам «Thermo Fisher Scientific Inc.», «МС Аналитика» (Москва) и персонально профессору А. А. Макарову за предоставленное масс-спектро-метрическое оборудование, использованное при выполнении настоящей работы.

Список литературы

- 1. D. P. Lane, Nature, 1992, 358, 15.
- 2. K. H. Vousden, Cell, 2000, 103, 691.
- 3. M. M. M. Santos, *Tetrahedron*, 2014, 70, 9735.
- L. Shu, Z. Li, C. Gu, D. Fishlock, Org. Process Res. Dev., 2013, 17, 247.
- Z. Zhang, X.-J. Chu, J.-J. Liu, Q. Ding, J. Zhang, D. Bartkovitz, N. Jiang, P. Karnachi, S.-S. So, C. Tovar, Z. M. Filipovic, B. Higgins, K. Glenn, K. Packman, L. Vassilev, B. Graves, ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5, 124.
- A. Gollner, D. Rudolph, H. Arnhof, M. Bauer, S.M. Blake, G. Boehmelt, X.-L. Cockroft, G. Dahmann, P. Ettmayer, T. Gerstberger, J. Karolyi-Oezguer, D. Kessler, C. Kofink, J. Ramharter, J. Rinnenthal, A. Savchenko, R. Schnitzer, H. Weinstabl, U. Weyer-Czernilofsky, T. Wunberg, D. B. McConnell, J. Med. Chem., 2016, 59, 10147.
- Z. Zhang, Q. Ding, J.-J. Liu, J. Zhang, N. Jiang, X.-J. Chu, D. Bartkovitz, K.-C. Luk, C. Janson, C. Tovar, Z. M. Filipovic, B. Higgins, K. Glenn, K. Packman, L. T. Vassilev, B. Graves, *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, 22, 4001.
- K. Ding, Y. Lu, Z. Nikolovska-Coleska, S. Qiu, Y. Ding, W. Gao, J. Stuckey, K. Krajewski, P. P. Roller, Y. Tomita, D. A. Parrish, J. R. Deschamps, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, **127**, 10130.
- K. Ding, Y. Lu, Z. Nikolovska-Coleska, G. Wang, S. Qiu, S. Shangary, W. Gao, D. Qin, J. Stuckey, K. Krajewski, P. P. Roller, S. Wang, *J. Med. Chem.* 2006, 49, 3432.
- Y. A. Ivanenkov, S. V. Vasilevski, E. K. Beloglazkina, M. E. Kukushkin, A. E. Machulkin, M. S. Veselov, N. V. Chufarova, A. Vanzcool, N. V. Zyk, D. A. Skvortsov, A. A. Khutornenko, A. L. Rusanov, A. G. Tonevitsky, O. A. Dontsova, A. G. Majouga, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 404.
- I. Gomez-Monterrey, A. Bertamino, A. Porta, A. Carotenuto, S. Musella, C. Aquino, I. Granata, M. Sala, D. Brancaccio, D. Picone, C. Ercole, P. Stiuso, P. Campiglia, P. Grieco,

P. Ianelli, B. Maresca, E. Novellino, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 8319.

- K. Nakamaru, T. Seki, K. Tazaki, A. Tse, *Mol. Cancer Ther.*, 2015, 14, B5.
- S. Wang, W. Sun, Y. Zhao, D. McEachern, I. Meaux, C. Barriere, J. A. Stuckey, J. L. Meagher, L. Bai, L. Liu, C. G. Hoffman-Luca, J. Lu, S. Shangary, S. Yu, D. Bernard, A. Aguilar, O. Dos-Santos, L. Besret, S. Guerif, P. Pannier, D. Gorge-Bernat, L. Debussche, *Cancer Res.* 2014, 74, 5855.
- W. Huang, L. Cai, C. Chen, X. Xie, Q. Zhao, X. Zhao, H. Zhou, B. Han, C. Peng, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2016, 34, 341.
- Y. Zhao, L. Liu, W. Sun, J. Lu, D. McEachern, X. Li, S. Yu, D. Bernard, P. Ochsenbein, V. Ferey, J. C. Carry, J. R. Deschamps, D. Sun, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 7223.
- 16. Y. Sugimoto, U.S. Patent application 20130165424A9, 2012.
- 17. И. С. Антипин, М. А. Казымова, М. А. Кузнецов, А. В. Васильев, М. А. Ищенко, А. А. Кирюшкин, Л. М. Кузнецова, С. В. Макаренко, В. А. Островский, М. Л. Петров, О. В. Солод, Ю. Г. Тришин, И. П. Яковлев, В. Г. Ненайденко, Е. К. Белоглазкина, И. П. Белецкая, Ю. А. Устынюк, П. А. Соловьев, И. В. Иванов, Е. В. Малина, Н. В. Сивова, В. В. Негребецкий, Ю. И. Бауков, Н. А. Пожарская, В. Ф. Травень, А. Е. Щекотихин, А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, Ю. А. Лесина, Е. А. Краснокутская, С. И. Рогожников, С. Н. Шуров, Т. П. Кустова, М. В. Клюев, О. Г. Хелевина, П. А. Стужин, А. Ю. Федоров, А. В. Гущин, В. А. Додонов, А. В. Колобов, В. В. Плахтинский, В. Ю. Орлов, А. П. Кривенько, О. В. Федотова, Н. В. Пчелинцева, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, Ю. Н. Климочкин, А. Ю. Климочкина, В. Н. Курятников, Ю. А. Малиновская, А. С. Левина, О. Е. Журавлев, Л. И. Ворончихина, А. С. Фисюк, А. В. Аксенов, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, Журн. орган. химии, 2017, 53, 1257 [I. S. Antipin, М. А. Kazymova, M. A. Kuznetsov, A. V. Vasilyev, M. A. Ishchenko, A. A. Kiryushkin, L. M. Kuznetsova, S. V. Makarenko, V. A. Ostrovskii, M. L. Petrov, O. V. Solod, Yu. G. Trishin, I. P. Yakovlev, V. G. Nenaidenko, E. K. Beloglazkina, I. P. Beletskaya, Yu. A. Ustynyuk, P. A. Solov'ev, I. V. Ivanov, E. V. Malina, N. V. Sivova, V. V. Negrebetskii, Yu. I. Baukov, N. A. Pozharskaya, V. F. Traven', A. E. Shchekotikhin, A. V. Varlamov, T. N. Borisova, Yu. A. Lesina, E. A. Krasnokutskaya, S. I. Rogozhnikov, S. N. Shurov, T. P. Kustova, M. V. Klyuev, O. G. Khelevina, P. A. Stuzhin, A. Yu. Fedorov, A. V. Gushchin, V. A. Dodonov, A. V. Kolobov, V. V. Plakhtinskii, V. Yu. Orlov, A. P. Kriven'ko, O. V. Fedotova, N. V. Pchelintseva, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, Yu. N. Klimochkin, A. Yu. Klimochkina, V. N. Kuryatnikov, Yu. A. Malinovskaya, A. S. Levina, O. E. Zhuravlev, L. I. Voronchikhina, A. S. Fisyuk, A. V. Aksenov, N. A. Aksenov, I. V. Aksenova, Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.), 2017, 53, 1257].
- Е. С. Барская, А. А. Белоглазкина, Б. Вобит, Н. А. Зефиров, А. Г. Мажуга, Е. К. Белоглазкина, Н. В. Зык, С. А. Кузнецов, О. Н. Зефирова, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2015, 1560 [E. S. Barskaia, А. А. Beloglazkina, B. Wobith, N. A. Zefirov, A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, N. V. Zyk, S. A. Kuznetsov, O. N. Zefirova, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2015, **64**, 1560].
- A. A. Beloglazkina, B. Wobith, E. S. Barskaia, N. A. Zefirov,
 A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, N. V. Zyk, S. A. Kuznetsov, O. N. Zefirova, *Med. Chem. Res.*, 2016, 25, 1239.
- C. Gros, J. Fahy, L. Halby, I. Dufau, A. Erdmann, J. M. Gregoire, F. Ausseil, S. Vispé, P. B. Arimondo, *Biochimie*, 2012, 94, 2280.

- Q. Li, K. W. Woods, A. Claiborne, S. L. Gwaltney, K. J. Barr, G. Liu, L. Gehrke, R. B. Credo, Y. H. Hui, J. Lee, R. B. Warner, P. Kovar, M. A. Nukkala, N. A. Zielinski, S. K. Tahir, M. Fitzgerald, K. H. Kim, K. Marsh, D. Frost, S. C. Ng, S. R. Hing, L. Sham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 465.
- 22. T. Berranger, Y. Langlois, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5523.
- H. Dong, S. Song, J. Li, C. Xu, H.i Zhang, L. Ouyang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 3585.
- 24. J. M. Yang, Y. Hu, Q. Li, F. Yu, J. Cao, D. Fang, Z. B. Huang, D. Q. Shi, ACS Comb. Sci., 2014, 16, 139.
- 25. W. T. Chuang, C. C. Hsieh, C. C. Lai, C. H. Lai, C. W. Shih, K. Y. Chen, W. Y. Hung, Y. H. Hsu, P. T. Chou, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 8189.
- 26. S. C. Khadse, V. A. Chatpalliwar, Arab. J. Chem., 2017, 10, S859.

- 27. O. T. Gunkara, M. Guleli, S. A. Cevikkalp, K. Kaya, N. Ocal, *Current Organic Synthesis*, 2017, **14**, 283.
- 28. M. Ferrari, M. C. Fornasiero, A. M. Isetta, *J. Immunol. Meth.*, 1990, **131**, 165.
- L. T. Vassilev, B. T. Vu, B. Graves, D. Carvajal, F. Podlaski, Z. Filipovic, N. Kong, U. Kammlott, C. Lukacs, C. Klein, *Science*, 2004, 303, 844.
- 30. G. M. Sheldrick, Acta Crystallogr., 2008, A64, 112.
- 31. K. Brandenburg, DIAMOND, Release 2.1d; Crystal Impact GbR: Bonn, Germany, 2000.

Поступила в редакцию 18 января 2018; после доработки — 25 января 2018; принята к публикации 31 января 2018