

Козьминых В.О., Гончаров В.И.\*, Козьминых Е.Н.\*\*

Оренбургский государственный университет, \*Ставропольская государственная медицинская академия, \*\*Пермский филиал Московского государственного университета технологий и управления

## КОНДЕНСАЦИЯ КЛАЙЗЕНА МЕТИЛКЕТОНОВ С ДИАЛКИЛОКСАЛАТАМИ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ОБЗОР. ЧАСТЬ 2\*)

Обобщены литературные данные и приводятся новые сведения о биологической активности продуктов сложноэфирной конденсации Клайзена метилкетоноров с диалкилоксалатами – ацилпировиноградных кислот и их производных.

Продолжая обзор по сложноэфирной реакции Клайзена метилкетоноров с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений, во второй части работы мы обобщаем известные сведения и обсуждаем современные данные по биологической активности продуктов конденсации – ацилпировиноградных (2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых) кислот (АПК) и их ближайших производных (I: прототропные формы IA и IB), содержащих сближенные 1,2-( $\alpha$ -) и 1,3-( $\beta$ -)дикарбонильные звенья (схема 1). Напомним, что первая часть обзора [1] посвящена традиционным методам синтеза этих соединений (реакциям Гейтера – Клайзена – Дикмана).

Отдельные предварительные результаты изучения биологической активности АПК, их эфиров и, отчасти, амидов, гидразидов и ряда других производных приведены в обзорных работах [2, 3]. Подробные сведения о биологическом действии гетероциклических производных и продуктов нуклеофильных превращений АПК содержатся в публикациях [2, 4–8]. В данной части обзора мы дополняем известные данные и приводим новые результаты биологических исследований АПК, некоторых их производных и структурно родственных соединений. Кстати, следует использовать удачное использование терминологии «структурное родство» в рамках концепции молекулярного подобия химических соединений [9].

Ацилпировиноградные кислоты (II: таутомеры IA и IB) и ацилпировинаты (III: формы IIIA и IIIB) (схема 1), так же как и другие 1,3-диоксо-соединения, – продукты метаболизма природных веществ, в частности аминокислот, подвергаются воздействию специ-

фических ферментов  $\beta$ -кетолаз. Среди них отмечена ацетопировинат-гидролаза, подвергающая гидролитическому расщеплению ацетилпировиноградную кислоту II ( $R = Me, R' = H$ ) и ее гомологи до пировиноградной и уксусной кислот [10, 11]. Таким образом, АПК как источники важнейших метаболитов являются физиологически значимыми.

Ацилпировинаты III обладают широким спектром биологического действия: антибактериальной, противогрибковой, противовирусной, противовоспалительной, анальгетической активностью, и эти сведения содержатся в обзоре [2].

$R = Alk, \text{цикло-Alk}, Ar, Alk_2C=CH, ArCH=CH, HetCH=CH, C_6F_5, Het; R' = H, Hal, Alk, Ar; R \gg H, Alk, Ar, Het, NHA r; Alk = Me, Et, Pr, Bu \text{ и др.}; X = O, NAlk, NAr, NHet, NNHAr \text{ и др.}; Y = OH, OAlk, NH_2, NHA r, NHNHAr \text{ и др.}$

В сравнении с хорошо известными биологически активными эфирами III и амидами ацилпировиноградных кислот (IV: формы IVA и IVB) [2, 3] у многих простых по структуре кислот II до конца прошлого столетия не находили выраженного фармакологического действия [3]. Так, ароилпировиноградные кислоты II ( $R = Ar, R' = H$ ) не обладают противомикробной, противовоспалительной (на модели формалинового воспаления) и противосудорожной активностью. Вместе с тем пермскими фармакологами было отмечено, что бензоилпировиноградная кислота II ( $R = Ph, R' = H$ ) и *n*-метоксибензоилпировиноградная кислота ( $R = 4-MeOC_6H_4, R' = H$ ) проявляют слабое анальгетическое действие (по методу «горячей пластинки») [3]. Установлено, что кислоты II являются среднетоксичными [12] или малотоксичными веществами [13, 14]. Ацетилпировиноградная кислота II ( $R = Me,$

\* Часть 1 обзора – см. [1].

R' = H) не обладает фунгицидной активностью [15], но у эфиров 3-галогенпроизводных ацилпировиноградных кислот III (R = Me, Ar; R' = Hal) этот вид действия отчетливо выражен [2, 15, 16] (схема 1).

Для большинства соединений II без заместителя в β-положении (R' = H) не характерно ни противомикробное, ни анальгетическое действие, но у 3-галогензамещенных кислот II (R = *трет*-Bu, Ar; R' = Br, Cl) появляется значительная бактериостатическая активность по отношению к штаммам золотистого стафилококка и кишечной палочки [17, 18], а также обнаружен выраженный анальгетический эффект [18] (см. табл.). Отметим, что аналогично кислотам II (R' = Hal), у эфиров 3-галоген-АПК III (R' = Hal) также проявляется близкое по величине эффекта бактериостатическое и анальгетическое действие [2, 16, 19].

В связи с появлением противомикробной и анальгетической активности у 3-галогенпроизводных кислот II (R' = Hal) и эфиров III (R' = Hal) по сравнению с незамещенными в β-положении соединениями II и III (R' = H) обратим внимание на характер изменения этих видов действия у близких по строению амидов IV и 2-амино-4-оксо-2-бутенамидов (V) (схема 1).

Так, амиды пивалоилпировиноградной кислоты IV (R = *трет*-Bu; R' = H; R» = Alk, *цикло*-Alk, Ar, Het) [20 – 22], аминопроизводные IV (R = Ar; R' = H; R» = Alk, *цикло*-Alk, Ar, Het) [22 – 24] и V (R = *трет*-Bu, Ar; R' = H; R» = PhCH<sub>2</sub>, Ar, Het) [21, 25] обычно прояв-

ляют слабое, реже умеренное противомикробное действие или не активны. По сравнению с ними бактериостатическая активность 3-галогензамещенных амидов IV (R = Ar; R' = Hal; R» = *цикло*-Alk, Ar, Het) значительно возрастает, доходя до уровня действия, сопоставимого по величине с лекарственными препаратами [19]. Выраженная анальгетическая активность 2-амино-4-оксо-2-бутеновых кислот (VI) [18, 26 – 28] находится примерно на одном уровне с амидами IV, V [21 – 23, 25]

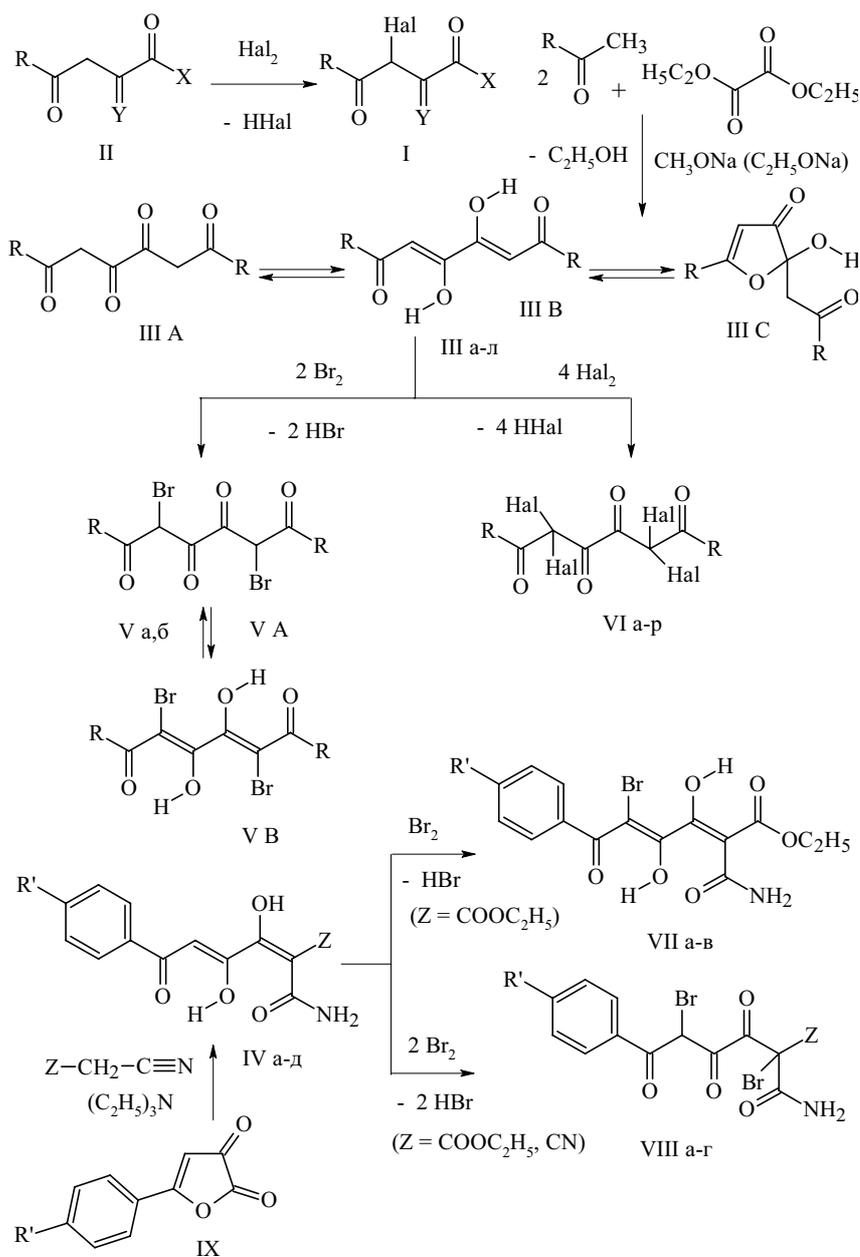


Схема 1. Галогенирование три- и тетракарбонильных соединений

и также сравнима по эффекту с действием лекарственных средств (схема 1).

Среди ацилпировиноградных кислот биологически активной является *n*-фенилбензоилпировиноградная кислота II ( $R = 4-C_6H_5C_6H_4$ ,  $R' = H$ ), у которой обнаружен невысокий противовоспалительный эффект [29]. Установлено также, что 5,6-дибром-2,4-диоксо-6-фенилгексановая кислота II ( $R = PhCH(Br)CH(Br)$ ,  $R' = H$ ) имеет значительную бактериостатическую активность, по-видимому, обусловленную присутствием атомов галогена [3]. В ходе фармакологического скрининга обнаружено, что некоторые гетероилпировиноградные кислоты II ( $R = Het$ ,  $R' = H$ ) и их соли обладают слабой противомикробной активностью и проявляют антиагрегационное действие по отношению к тромбоцитам [2, 12].

Согласно прогнозу биологической активности по расчетам, выполненным в рамках программы В. В. Поройкова PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – <http://www.ibm.msk.ru/PASS/>) [30, 31], у пивалоилпировиноградной кислоты II ( $R = трет-Бу$ ,  $R' = H$ ) и ароилпировиноградных кислот II ( $R = Ar$ ,  $R' = H, Hal$ ) с высокой вероятностью ( $P_a 0,69 - 0,96$ ) ожидается проявление антиишемического и фибринолитического действия, а у ацилпируватов III ( $R = Alk$ ) и их металл-енолятов – противовирусного эффекта.

Опубликованы данные о биологическом действии аминокислот VI, у которых найдена слабо или умеренно выраженная бактериостатическая активность по отношению к штаммам золотистого стафилококка и кишечной палочки [18, 26, 28, 32, 33], а также обнаружено небольшое противолейкемическое [33], выраженное анальгетическое [18, 26 – 28, 33, 34] и противовоспалительное действие [27, 34] (см. табл.). Установлено, что кислоты VI практически не токсичны [28, 32]. Отметим, что по сравнению с соединениями VI, эфиры 2-амино- и 2-гидразинопроизводных кислот (VII) проявляют умеренную противовоспалительную [29], а также антитромбиновую и противотуберкулезную активность [35] (схема 1).

При расширенном биологическом скрининге больших рядов ацилпировиноградных кислот II ( $R = Alk, Ar, Het$ ,  $R' = H$ ; более 300

соединений) у пиперидил-производных (IIa) – (IIв) (схема 2), а также некоторых индолил- и других 4-R-замещенных кислот II обнаружено специфическое противовирусное действие на вирусы гриппа А и В [3, 36, 37]. Установлено, что соединения II являются высокоселективными ингибиторами репликации вирусов гриппа, а также избирательно блокируют интегразу и «cap-dependent» эндонуклеазу вирусов как *in vitro*, так и *in vivo* [36, 37].

В последнее десятилетие появилось много новых сведений о выраженной анти-ВИЧ активности АПК II; часть литературных данных, опубликованных до 2003 года, включена в наш обзор [3]. Среди наиболее активных ингибиторов ВИЧ-1 интегразы отмечена 4-[1-(4-фторбензил)-1*H*-пиррол-2-ил]-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновая кислота (IIг) [38 – 40], которая эффективно подавляет репликацию вируса иммунодефицита в клеточных культурах (схема 2). Более 350 кислот, содержащих в положении 4 тиенильное (IIд) – (IIж), 1,3-тиазольное (IIз), (IIи), пиррольное, индольное и другие гетероциклические звенья, а также замещенные бензольные кольца, являются ингибиторами репликации ВИЧ, ингибиторами ВИЧ-интегразы и вирусных полимераз в химиотерапии гепатитов В и С, полиомиелита, а также заболеваний, вызванных ВИЧ [3].

Установлено, что 4-(5-бензоиламино-2-тиенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновая кислота (IIд;  $R = PhCONH$ ) (схема 2) является селективным ингибитором ВИЧ-1 рибонуклеазы Н [41].

Как и эфиры фторсодержащих ароилпировиноградных кислот III ( $R = Ar_f$ ), предлагаемые для лечения рака легких [3], этим же видом действия обладает включенная в патент США 2-гидрокси-4-оксо-4-(2,3,5,6-тетрафтор-4-метоксифенил)-2-бутеновая кислота (IIк) [42] (схема 2).

Обосновано выделение отдельного класса эффективных ингибиторов ВИЧ-1 интегразы и цикла репликации вируса иммунодефицита на основе разнообразных ацилпировиноградных кислот II и их производных, совершенствуются методы получения этих соединений, предложен механизм их действия, изучаются многие другие проблемы (например, связывание с катионами

металлов в исследовании механизма подавления активности интегразы), проводится поиск препаратов для лечения заболеваний, вызванных иммунодефицитом [43 – 73]. С помощью спектральных методов изучены реакции катионов двухзарядных металлов с β-дикетокислотами, в частности, бензоилпировиноградной кислотой II (R = Ph, R' = H) – фармакофорным звеном ингибиторов ВИЧ-1 интегразы [74]. Установлено, что кислоты II являются эффективными ингибиторами эндонуклеазы вирусов [75].

Ацилпировиноградные кислоты II (R = Alk, Ar, Het) и их производные используются как селективные и обратимые ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы различных штаммов вирусов гепатита С [76 – 79]. Установлена взаимосвязь между отдельными структурными характеристиками (дескрипторы межатомных расстояний, соседства, молекулярной связности) и противовирусной активностью кислот II [79].

Водорастворимый платиновый(II) комплекс с двумя лигандами: 1,2-циклогександиамином и ацетилпировиноградной кислотой II (R = Me, R' = H) обладает средневыраженным противолейкемическим действием [80].

Производные 2,4-диоксо-5-гексеновых кислот II (R = HetCH=CH) являются селективными ингибиторами дезокси-нуклеотидилтрансфераз и обладают сильным цитотоксическим эффектом по отношению к лейкемии [81].

Ароилпировиноградные кислоты II (R = Ar, R' = H), их эфиры и другие производные могут применяться как нейропротекторные средства, подавляющие активность фермента кинуренин-3-гидроксилазы [82].

4-Гетерилпроизводные АПК II (R = Het) используются как антагонисты эндотелина – средства для подавления выработки этого пептида и проявления его физиологических эффектов [3].

Недавно была обнаружена значительная гипертензивная активность у разнообразных

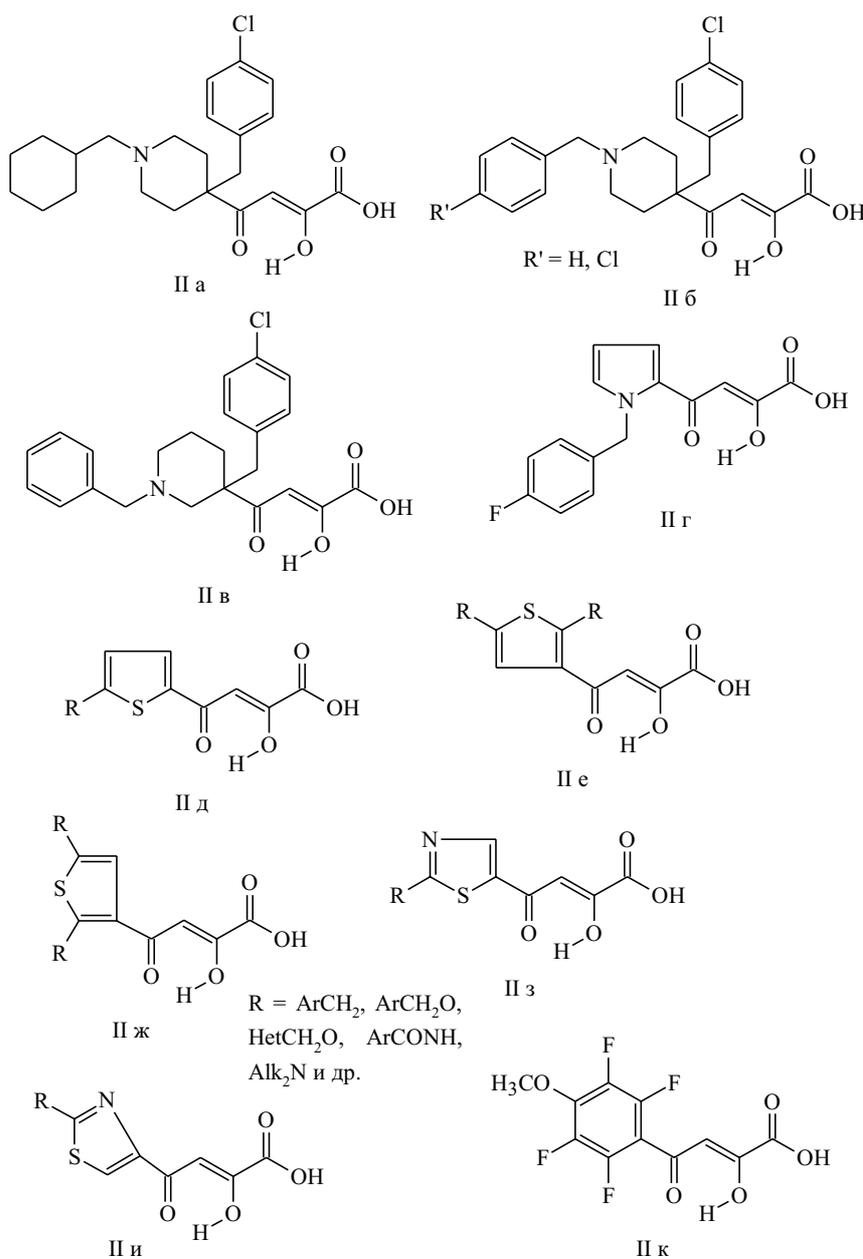


Схема 2

пиридиламинопроизводных АПК IV и VI ( $R = Ar, R' = H, R'' = C_5H_4N$ ) [83, 84].

Опубликованы сведения о том, что 4-арил- и 4-гетерилзамещенные кислоты II ( $R = Ar, Het$ ) активно участвуют в биохимических процессах, подавляя действие оксидазы гликолевой кислоты [85], и применяются как средства для эффективного лечения почечного оксалат-кальциевого литиаза (мочекаменной болезни) [86, 87]. Среди широкого круга соединений II, являющихся ингибиторами фермента уреидогликолят-лиазы, катализирующей распад уреидогликолятов до глиоксилатов и мочевины, наибольшей активностью обладает бензоилпировиноградная кислота II ( $R = Ph, R' = H$ ) [88].

Ацилпировиноградные кислоты, содержащие 4-алкильные или циклоалкильные звенья II ( $R = Alk, \text{цикло-Alk}$ ), под действием ацетопируват-гидролазы легко гидролизуются по связи C(2)-C(3) с образованием пировиноградной и соответствующих карбоновых кислот [10, 11]. Кроме гидролитического расщепления одним из важнейших путей метаболизма АПК является их ферментативное восстановление. Так, катализируемое лактатдегидрогеназами энантиоселективное восстановление соединений II приводит к

образованию (*S*)- и (*R*)-2-гидрокси-4-оксобутановых кислот [89].

Приводим также некоторые данные о метаболизме ацилпировиноградных кислот, отсутствующие в обзоре [3]. Так, ацетилпировиноградная кислота II ( $R = Me, R' = H$ ) быстро превращается при метаболизме в пировиноградную кислоту и глюкозу, оказывает защитное действие при инсулиновой гипогликемии и не токсична в умеренных дозах [90]. В клетках печени при распаде ацетилпировиноградной кислоты обнаружены ацетоуксусная кислота и  $\beta$ -гидроксимасляная кислота (в анаэробных условиях) [91].

Натриевые еноляты эфиров III ( $R = Alk, Me_2C=CH, Ar; R' = H$ ), кислота II [ $R = H_2C=C(Me); R' = H$ ] и некоторые их производные обладают выраженной бактериостатической активностью по отношению к штаммам золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* и кишечной палочки *Escherichia coli* [92]. Ранее выдвинутое предположение о том, что антибактериальная активность обусловлена присутствием в молекулах енольных форм АПК  $\alpha$ -оксоэтиленового звена [92] впоследствии было подтверждено на примере разнообразных цепных и кольчатых соединений, имеющих 1,3-оксадиеновый фрагмент [3, 93 – 95].

В последнее время ежегодно появляются новые работы, посвященные биологической активности продуктов нуклеофильных реакций АПК. На некоторые из них мы обратим внимание. Продолжаются многолетние исследования, посвященные поиску биологически активных соединений среди 3-гидроксипроизводных 2,5-дигидрофуран-2-онов (VIII) и 2,5-дигидропиррол-2-онов (IX) – продуктов конденсации эфиров ацилпировиноградных кислот III ( $R' = H$ ) с альдегидами, кетонами или с альдегидами и аминами, или непосредственно с основаниями Шиффа. Среди этих соединений найдены новые вещества, обладающие противомикробной [96, 97], а также противовоспалительной и анальгетической активностью [98]. Образующиеся при взаимодействии 2-аминофенола, 1,2-диаминобензола и их производ-

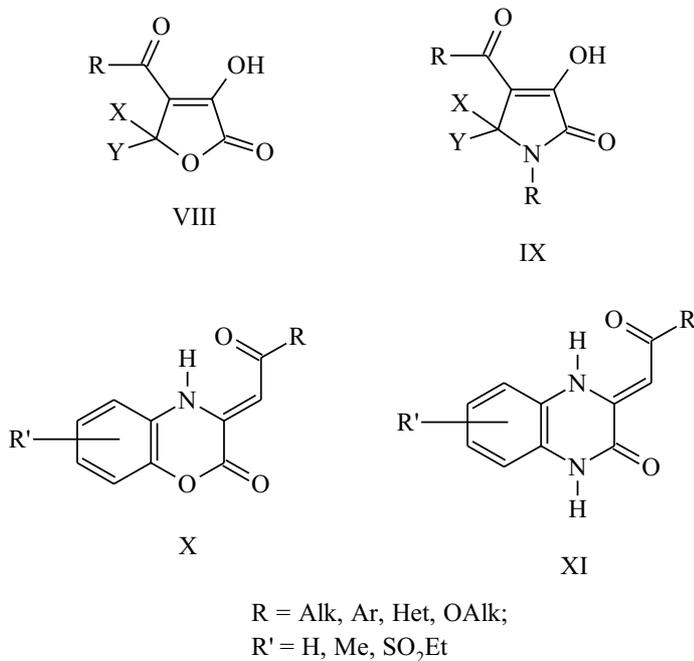


Схема 3

ных с ацилпироватами III ( $R' = H$ ) и структурно родственными эфирами щавелевоуксусной кислоты 3-(2-оксоилиден)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазин-2-оны (X) и 3-(2-оксоилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны (XI) обладают заметной бактериостатической активностью [99, 100] (схема 3).

Таким образом, АПК и их производные, образующиеся в результате сложноэ-

фирной конденсации Клайзена, а также продукты их химических превращений являются перспективными и доступными объектами для изучения физико-химических свойств и биологической активности. Исследование этих объектов продолжается, и мы надеемся, что настоящий обзор послужит стимулом для развития данной области химии и медицины.

**Список использованной литературы:**

1. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Ноздрин И.Н. Конденсация Клайзена метилкетонс с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (Обзор. Часть 1) // Вестник Оренбургского гос. ун-та. – Оренбург. – 2007. – №3. С. 112 – 122.
2. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза // Успехи химии. 2001. Т. 70. №11. С. 1039-1058.
3. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Синтез, строение и биологическая активность ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных (обзор) // Хим.-фарм. журнал. 2004. Т. 38. №2. С. 10-20.
4. Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Залесов В.В., Козлов А.П., Колленц Г., Масливец А.Н., Пименова Е.В., Шуров С.Н. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов. Под ред. проф. Ю.С. Андрейчикова. Пермь: изд-во Пермского гос. ун-та, 1994. 211 с.
5. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Ацилпировиноградные кислоты в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Под ред. В.Г. Карцева. Москва: изд-во IBS PRESS, 2003. Т. 1. С. 255-278.
6. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Ацилпировиноградные кислоты в синтезе кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Под ред. В.Г. Карцева. Москва: IBS PRESS, 2003. Т. 2. С. 241-257.
7. Некрасов Д.Д., Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Залесов В.В., Пулина Н.А., Рубцов А.Е. Пятичленные гетероциклы с вицинальными диоксогруппами. Пермь: изд-во Пермского гос. ун-та, 2004. 183 с.
8. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Синтез гетероциклических соединений на основе ацилпировиноградных кислот // Региональный компонент в преподавании биологии, валеологии, химии. Межвузовский сборник науч. и науч.-метод. работ. Вып. 3. Пермь: Пермский гос. пед. ун-т, 2004. С. 187-192.
9. Скворцова М.И., Станкевич И.В., Палюлин В.А., Зефирова Н.С. Концепция молекулярного подобия и ее использование для прогнозирования свойств химических соединений // Успехи химии. 2006. Т. 75. №11. С. 1074-1093.
10. Meister A., Greenstein J.P. Enzymic hydrolysis of 2,4-diketo acids // J. Biol. Chem. 1948. Vol. 175. P. 573-588. – Chem. Abstr. 1949. Vol. 43. N 2. 705g. – www.jbc.org/cgi/reprint/175/2/573.pdf
11. Pokorny D., Brecker L., Pogorevc M., Steiner W., Griengl H., Kappe Th., Ribbons D.W. Proton-nuclear magnetic resonance analyses of the substrate specificity of a b-ketolase from *Pseudomonas putida*, acetylpyruvate hydrolase // J. Bacteriol. 1999. Vol. 181. N 16. P. 5051-5059. – Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. N 22. 296961y.
12. Янборисов Т.Н., Жикина И.А., Андрейчиков Ю.С., Милотин А.В., Плаксина А.Н. Синтез и фармакологическая активность гетероилпировиноградных кислот и их производных // Хим.-фарм. журнал. 1998. Т. 32. №9. С. 26-28.
13. Рубцов А.Е., Махмудов Р.Р., Залесов В.В. Синтез биологически активных производных 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот // Молодежная научная школа по органической химии. Тез. пленарных и стендовых докл. Екатеринбург: изд-во УрО РАН, 2000. С. 201.
14. Махмудов Р.Р. Сравнительная противовоспалительная активность производных 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот и гетероциклических соединений, полученных на их основе // Перспективы развития естеств. наук в высшей школе. Труды Междунар. науч. конф. Том I. Органическая химия. Биологически активные вещества. Новые материалы. Пермь: изд-во Пермского гос. ун-та, 2001. С. 158-162.
15. Burch H.A., Gray J.E. Acylpyruvates as potential antifungal agents // J. Med. Chem. 1972. Vol. 15. N 4. P. 429-431. – РЖ Химия. 1972. 21Ж 172.
16. Андрейчиков Ю.С., Плахина Г.Д., Питиримова С.Г. Эфиры b-хлорароилпировиноградных кислот и их антибактериальная и фунгицидная активность // Хим.-фарм. журн. 1978. Т. 12. №1. С. 76-78.
17. Беляев А.О., Новикова В.В., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О., Одегова Т.Ф. Синтез и противомикробная активность 4-арил-3-галоген-4-оксо-2-бутеновых кислот // Клинические исследования лекарственных средств. Материалы второй международной конф. РАМН, МЗ РФ, Москва, 20-22 ноября 2002 г. Москва: изд-во ИПЦ «Святигор», 2002. С. 30-31. – РЖ Химия. 2004. №9. С. 22. Реф. 04.09-19Ж.131.
18. Козьминых Е.Н., Беляев А.О., Козьминых В.О., Махмудов Р.Р., Одегова Т.Ф. Синтез и биологическая активность 3-галогензамещенных 2,4-диоксобутановых и 2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот // Хим.-фарм. журнал. 2003. Т. 37. №2. С. 21-24.
19. Козьминых Е.Н., Беляев А.О., Березина Е.С., Козьминых В.О., Махмудов Р.Р., Одегова Т.Ф. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. Сообщение 9. Синтез, антимикробная и анальгетическая активность замещенных амидов 4-арил-3-галоген-2,4-диоксобутановых кислот // Хим.-фарм. журнал. 2002. Т. 36. №12. С. 9-11.
20. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Березина Е.С., Козьминых Е.Н., Касаткина Ю.С. Пивалоилпировиноградная кислота – новый реагент для ацилирования аминов // Известия Акад. Наук. Серия хим. 2000. №9. С. 1564-1568.
21. Березина Е.С., Козьминых В.О., Игидов Н.М., Ширинкина С.С., Козьминых Е.Н., Махмудов Р.Р., Буканова Е.В. Амиды и гидразиды ацилпировиноградных кислот. VIII. Синтез амидов пивалоилпировиноградной кислоты и их взаимодействие с бензиламином и ариламинами // Журн. орган. химии. 2001. Т. 37. №4. С. 574-581.
22. Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Милотин А.В., Березина Е.С., Шавкунова Г.А., Яковлев И.Б., Шеленкова С.А., Колла В.Э., Воронина Э.В., Козьминых В.О. Амиды и гидразиды ароилпировиноградных кислот. 4. Синтез и фарма-

- кологическая активность некоторых амидов ароил- и пивалоилпировиноградных кислот // Хим.-фарм. журнал. 1996. Т. 30. №11. С. 21-25.
23. Козьминых Е.Н., Игидов Н.М., Шавкунова Г.А., Яковлев И.Б., Шеленкова С.А., Колла В.Э., Воронина Э.В., Козьминых В.О. 1,3,4,6-Тетракарбонильные соединения. 2. Синтез биологически активных 2-гидрокси-2,3-дигидро-3-пиролонов и замещенных амидов ароилпировиноградных кислот. // Хим.-фарм. журнал. 1996. Т. 30. №7. С. 31-35.
24. Милютин А.В., Амирова Л.Р., Крылова И.В., Назметдинов Ф.Я., Новоселова Г.Н., Андрейчиков Ю.С., Колла В.Э. Синтез, свойства и биологическая активность 3-пиридиламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот // Хим.-фарм. журн. 1997. Т. 31. №1. С. 32-35.
25. Беляев А.О., Захматов А.В., Козьминых Е.Н., Махмудов Р.Р., Березина Е.С., Козьминых В.О. Синтез и анальгетическая активность амидов 2-аминозамещенных 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот // Химия в технологии и медицине. Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. Махачкала, сентябрь 2002 г. Махачкала: изд-во Дагестанского гос. ун-та, 2002. С. 96-98.
26. Козьминых Е.Н., Беляев А.О., Козьминых В.О., Махмудов Р.Р., Одегова Т.Ф. Синтез, противомикробная и анальгетическая активность N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот // Хим.-фарм. журнал. 2002. Т. 36. №11. С. 28-30.
27. Рубцов А.Е., Махмудов Р.Р., Ковыляева Н.В., Просяник Н.И., Бобров А.В., Залесов В.В. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность производных 4-аминоантипирина // Хим.-фарм. журн. 2002. Т. 36. №11. С. 31-35.
28. Козьминых В.О., Беляев А.О., Козьминых Е.Н., Махмудов Р.Р., Одегова Т.Ф. Синтез, противомикробная и анальгетическая активность 4-арил-2-N-морфолино-4-оксо-2-бутеновых кислот // Хим.-фарм. журнал. 2004. Т. 38. №8. С. 25-26.
29. Гаврилова Н.Е., Глебова Е.А., Залесов В.В., Ковыляева Н.В., Махмудов Р.Р., Некрасов Д.Д., Скворцов В.А. Биологически активные соединения, полученные на основе производных 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот // Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов. Материалы Всероссийской науч. конф., посвященной 95-летию Уфимского НИИВС им. И.И. Мечникова гос. унитарного предприятия «Иммунопрепарат», 5-7 июня 2000 г. Ч. 2. Уфа: РИО ГУП «Иммунопрепарат», 2000. С. 48-51. – РЖ Химия. 2003. №21. С. 4. Реф. 03.21-190.30.
30. Глоризова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений // Хим.-фарм. журнал. 1998. Т. 32. №12. С. 33-39.
31. Садым А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений // Хим.-фарм. журнал. 2002. Т. 36. №10. С. 21-26.
32. Колотова Н.В., Козьминых В.О., Долбилкина Э.В., Козьминых Е.Н., Колла В.Э., Шеленкова С.А. Реакции ароилпировиноградных кислот и их производных с орто-аминофенилдицилметанолом в синтезе фармакологически активных соединений // Хим.-фарм. журнал. 1998. Т. 32. №9. С. 32-35.
33. Широкина Т.М., Козьминых В.О., Игидов Н.М., Березина Е.С., Козьминых Е.Н. Синтез, строение и биологическая активность продуктов взаимодействия пивалоилпировиноградной кислоты с гидразонами кетонов // Актуальные проблемы органической химии. Молодежная науч. школа-конф. Тез. докл. Новосибирск, 2-6 апреля 2001 г. Екатеринбург: изд-во УрО РАН, 2001. С. 327-328.
34. Рубцов А.Е., Ковыляева Н.В., Залесов В.В. Синтез и свойства гетериламидов  $\alpha$ -оксокарбонных кислот, обладающих биологической активностью // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Материалы Первой Международной конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». Москва, 9-12 октября 2001 г. Москва: изд-во «Иридиум – пресс», 2001. Т. 2. С. 257.
35. Солодников С.Ю., Майлс Г.Д., Красных О.П., Гун Е.А., Насер С.А., Конюхова Н.А., Денисов В.Е., Шилов Ю.И. Синтез, антигемблиновая и противотуберкулезная активность 2-гидразинопровиноградных метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот // Хим.-фарм. журнал. 2002. Т. 36. №5. С. 10-11.
36. Tomassini J.E., Selnick H., Davies M.E., Armstrong M.E., Baldwin J., Bourgeois M., Hastings J.C., Hazuda D., Lewis J., McClements W., Ponticello G., Radzilowski E., Smith G., Tebben A., Wolfe A. Inhibition of cap (m<sup>7</sup>GpppXm)-dependent endonuclease of influenza virus by 4-substituted 2,4-dioxobutanoic acid compounds // Antimicrob. Agents Chemother. 1994. Vol. 38. N 12. P. 2827-2837. – Chem. Abstr. 1995. Vol. 122. 71411h.
37. Hastings J.C., Selnick H., Wolanski B., Tomassini J.E. Anti-influenza virus activities of 4-substituted 2,4-dioxobutanoic acid inhibitors // Antimicrob. Agents Chemother. 1996. Vol. 40. N 5. P. 1304-1307.
38. Wai J.S., Egbertson M.S., Payne L.S., Fisher T.E., Embrey M.W., Tran L.O., Melamed J.Y., Langford H.M., Guare J.P., Zhuang L., Grey V.E., Vacca J.P., Holloway M.K., Naylor-Olsen A.M., Hazuda D.J., Felock P.J., Wolfe A.L., Stillmock K.A., Schleif W.A., Gabryelski L.J., Young S.D. 4-Aryl-2,4-dioxobutanoic acid inhibitors of HIV-1 integrase and viral replication in cells // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. N 26. P. 4923-4926.
39. De Clercq E. New developments in anti-HIV chemotherapy // Biochim. et Biophys. Acta. 2002. N 1587. P. 258-275.
40. De Clercq E. New anti-HIV agents and targets // Med. Res. Reviews. 2002. Vol. 22. N 6. P. 531-565.
41. Shaw-Reid C.A., Munshi V., Graham P., Wolfe A., Witmer M., Danzeisen R., Olsen D.B., Carroll S.S., Embrey M., Wai J.S., Miller M.D., Cole J.L., Hazuda D.J. Inhibition of HIV-1 ribonuclease H by a novel diketo acid, 4-[5-(benzoylamino)thien-2-yl]-2,4-dioxobutanoic acid // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. N 5. P. 2777-2780.
42. Pat. USA 6602907 (2003) / Miles H., Solodnikov S.Y., Krasnykh O.P., Pimenova E.V., Goun E.A. Preparation of 4-oxobutenoic acids and related compounds for the treatment of breast cancer. – Chem. Abstr. 2003. Vol. 139. N 10. 149330d.
43. Pat. USA PCT Int. Appl. WO 0349695 (2003) / Burke T.R., Zhang X., Pais G.C.G., Svarovskaia E., Pathak V.K., Marchand C., Pommier Y. – Chem. Abstr. 2003. Vol. 139. N 3. 36342r.
44. Maurin C., Bailly F., Cotelle Ph. Improved preparation and structural investigation of 4-aryl-4-oxo-2-hydroxy-2-butenoic acids and methyl esters // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. N 31. P. 6479-6486. – Chem. Abstr. 2004. Vol. 141. N 17. 277318j.
45. Marchand C., Zhang X., Pais G.C.G., Cowansage K., Neamati N., Burke T.R., Pommier Y. Structural determinants for HIV-1 integrase inhibition by 2-diketo acids // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. N 15. P. 12596-12603.
46. Pannecouque C., Pluymers W., Van Maele B., Tetz V., Cherepanov P., De Clercq E., Witvrouw M., Debyser Z. New class of HIV integrase inhibitors that block viral replication in cell culture // Current Biology. 2002. Vol. 12. P. 1169-1177.
47. Pluymers W., Pais G., Van Maele B., Pannecouque C., Fikkert V., Burke T.R., De Clercq E., Witvrouw M., Neamati N., Debyser Z. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 integration by diketo derivatives // Antimicrob. Agents and Chemother. 2002. Vol. 46. N 10. P. 3292-3297.
48. Grobler J.A., Stillmock K., Hu B., Witmer M., Felock P., Espeseth A.S., Wolfe A., Egbertson M., Bourgeois M., Melamed J., Wai J.S., Young S., Vacca J., Hazuda D.J. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal

- binding in the active site of phosphotransferase enzymes // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*. 2002. Vol. 99. N 10. P. 6661-6666. – [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.092056199](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.092056199)
49. Maurin C., Bailly F., Cotelle P. Structure – activity relationships of HIV-1 integrase inhibitors – enzyme – ligand interactions // *Current Med. Chem.* 2003. Vol. 10. N 18. P. 1795-1810. – *Chem. Abstr.* 2004. Vol. 140. N 7. 86809q.
  50. Di Santo R., Costi R., Artico M., Tramontano E., La Colla P., Pani A. HIV-1 integrase inhibitors that block HIV-1 replication in infected cells. Planning synthetic derivatives from natural products // *Pure Appl. Chem.* 2003. Vol. 75. N 2-3. P. 195-206.
  51. Marchand C., Johnson A.A., Karki R.G., Pais G.C.G., Zhang X., Cowsavage K., Patel T.A., Nicklaus M.C., Burke T.R., Pommier Y. Metal-dependent inhibition of HIV-1 integrase by  $\beta$ -diketo acids and resistance of the soluble double-mutant (F185K/C280S) // *Molecular Pharmacol.* 2003. Vol. 64. N 3. P. 600-609.
  52. Ferro S., Rao A., Zappala M., Chimirri A., Barreca M.L., Witvrouw M., Debysers Z., Monforte P. Synthesis of new potential HIV-1 integrase inhibitors // *Heterocycles*. 2004. Vol. 63. N 12. P. 2727-2734.
  53. Svarovskaia E.S., Barr R., Zhang X., Pais G.C.G., Marchand C., Pommier Y., Burke T.R., Pathak V.K. Azido containing diketo acid derivatives inhibit human immunodeficiency virus type 1 integrase in vivo and influence the frequency of deletions at two-long-terminal-repeat-circle junctions // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. N 7. P. 3210-3222.
  54. Lee D.J., Robinson W.E. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase: resistance to diketo acid integrase inhibitors impairs HIV-1 replication and integration and confers cross-resistance to L-chicoric acid // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. N 11. P. 5835-5847.
  55. Zhang X., Marchand C., Pommier Y., Burke T.R. Design and synthesis of photoactivatable aryl diketo acid containing HIV-1 integrase inhibitors as potential affinity probes // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2004. Vol. 14. N 5. P. 1205-1207.
  56. Long Y.Q., Jiang X.H., Dayam R., Sanchez T., Shoemaker R., Sei S., Neamati N. Rational design and synthesis of novel dimeric diketoacid-containing inhibitors of HIV-1 integrase: implication for binding to two metal ions on the active site of integrase // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. N 10. P. 2561-2573.
  57. Sechi M., Derudas M., Dallochio R., Dessi A., Bacchi A., Sannia L., Carta F., Palomba M., Ragab O., Chan C., Shoemaker R., Sei S., Dayam R., Neamati N. Design and synthesis of novel indole beta-diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. N 21. P. 5298-5310.
  58. Zhang X., Marchand C., Pommier Y., Burke T.R. Design and synthesis of photoactivatable aryl diketo acid-containing HIV-1 integrase inhibitors as potential affinity probes // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2004. Vol. 14. N 5. P. 1205-1207.
  59. Costi R., Di Santo R., Artico M., Roux A., Ragno R., Massa S., Tramontano E., La Colla M., Loddo R., Marongiu M.E., Pani A., La Colla P. 6-Aryl-2,4-dioxo-5-hexenoic acids, novel integrase inhibitors active against HIV-1 multiplication in cell-based assays // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2004. Vol. 14. N 7. P. 1745-1749.
  60. Nielsen M.H., Pedersen F.S., Kjems J. Molecular strategies to inhibit HIV-1 replication // *Retrovirology*. 2005. Vol. 2. N 1. P. 1-20. – <http://www.retrovirology.com/content/2/1/10>
  61. Pommier Y., Johnson A.A., Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS // *Drug Discovery*. 2005. Vol. 4. P. 236-248. – [www.nature.com/review/drugdisc](http://www.nature.com/review/drugdisc)
  62. Brigo A., Lee K.W., Fogolari F., Mustata G.I., Briggs J.M. Comparative molecular dynamics simulations of HIV-1 integrase and the T66I/M154I mutant: binding modes and drug resistance to a diketo acid inhibitor // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2005. Vol. 59. P. 723-741.
  63. Dayam R., Sanchez T., Neamati N. Diketo acid pharmacophore. 2. Discovery of structurally diverse inhibitors of HIV-1 integrase // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. N 25. P. 8009-8015.
  64. Sechi M., Sannia L., Carta F., Palomba M., Dallochio R., Dessi A., Derudas M., Zawahir Z., Neamati N. Design of novel bioisosteres of beta-diketo acid inhibitors of HIV-1 integrase // *Antivir. Chem. Chemotherap.* 2005. Vol. 16. N 1. P. 41-61.
  65. Di Santo R., Costi R., Roux A., Forte M., Artico M., Lavecchia A., Novellino E., Palmisano L., Galluzzo C., Andreotti M., Vella S., Nencioni L., Palamara A., Marchand C., Pommier Y. Docking studies on bifunctional quinolinyl diketo acids as HIV-1 integrase inhibitors // *Joint Meeting on Medicinal Chemistry. Book of Abstracts. Austria, Vienna, June 20-23, 2005. Abstr. PO-57.* – [www.jmmc.goech.at/abstracts/PO-57.pdf](http://www.jmmc.goech.at/abstracts/PO-57.pdf)
  66. Di Santo R., Costi R., Roux A., Forte M., Artico M., Lavecchia A., Novellino E., Palmisano L., Galluzzo C., Andreotti M., Vella S., Nencioni L., Palamara A., Marchand C., Pommier Y. SAR studies on quinolinyl-2,4-dioxobutanoic acids, HIV-1 integrase inhibitors that block HIV-1 replication in infected cells // *Joint Meeting on Medicinal Chemistry. Book of Abstracts. Austria, Vienna, June 20-23, 2005. Abstr. PO-58.* – [www.jmmc.goech.at/abstracts/PO-58.pdf](http://www.jmmc.goech.at/abstracts/PO-58.pdf)
  67. Nunthaboot N., Tonmuphean S., Parasuk V., Kokpol S. Conformation of derivatives of 4-aryl-2,4-dioxobutanoic acid: a class of HIV-1 integrase inhibitors // *2 Asian Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry. Book of Abstracts. Thailand, Bangkok, May 2-6, 2005. Abstr. P48.*
  68. Nunthaboot N., Tonmuphean S., Parasuk V., Kokpol S. Docking calculations on HIV-1 integrase inhibitors: insight into the binding modes of diketo acids // *31 Congress on Science and Technology of Thailand at Suranaree University of Technology. Thailand, October 18-20, 2005.*
  69. Li X., Vince R. Conformationally restrained carbazolone-containing  $\beta$ -diketo acids as inhibitors of HIV integrase // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. N 9. P. 2942-2955.
  70. Zhao X.Z., Semenova E.A., Liao C., Nicklaus M., Pommier Y., Burke T.R. Biotinylated biphenyl ketone-containing 2,4-dioxobutanoic acids designed as HIV-1 integrase photoaffinity ligands // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. N 23. P. 7816-7825.
  71. Di Santo R., Costi R., Roux A., Artico M., Lavecchia A., Marinelli L., Novellino E., Palmisano L., Andreotti M., Amici R., Galluzzo C.M., Nencioni L., Palamara A.T., Pommier Y., Marchand C. Novel bifunctional quinolinyl diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors: design, synthesis, biological activities, and mechanism of action // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. N 6. P. 1939-1945. – <http://pubs.acs.org/cgi-bin/article.cgi/jmcmr/2006/49/i06/pdf/jm0511583.pdf>
  72. Walker M.A., Johnson T., Ma Z., Banville J., Remillard R., Kim O., Zhang Y., Staab A., Wong H., Torri A., Samanta H., Lin Z., Deminie C., Terry B., Krystal M., Meanwell N. Triketoacid inhibitors of HIV-integrase: a new chemotype useful for probing the integrase pharmacophore // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2006. Vol. 16. N 11. P. 2920-2924.
  73. Walker M.A., Johnson T., Ma Z., Zhang Y., Banville J., Remillard R., Plamondon S., Pendri A., Wong H., Smith D., Torri A., Samanta H., Lin Z., Deminie C., Terry B., Krystal M., Meanwell N. Exploration of the diketoacid integrase inhibitor chemotype leading to the discovery of the anilide – ketoacids chemotype // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2006. Vol. 16. N 22. P. 5818-5821.
  74. Maurin C., Bailly F., Buisine E., Vezin H., Mbemba G., Mouscadet J.F., Cotelle P. Spectroscopic studies of diketoacids – metal interactions. A probing tool for the pharmacophoric intermetallic distance in the HIV-1 integrase active site // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. N 22. P. 5583-5586. – *Chem. Abstr.* 2004. Vol. 141. N 16. 253804p.
  75. Tumey L.N., Huck B., Gleason E., Wang J., Silver D., Brunden K., Boozer S., Rundlett S., Sherf B., Murphy S., Bailey A.,

- Dent T., Leventhal C., Harrington J., Bennani Y.L. The identification and optimization of 2,4-diketobutyric acids as flap endonuclease I inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2004. Vol. 14. N 19. P. 4915-4918. – Chem. Abstr. 2004. Vol. 141. N 20. 325167h.
76. Summa V., Petrocchi A., Pace P., Matassa V.G., De Francesco R., Altamura S., Tomei L., Koch U., Neuner P. Discovery of  $\alpha$ ,  $\gamma$ -diketoacids as potent selective and reversible inhibitors of hepatitis C virus NS5b RNA-dependent RNA polymerase // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. N 1. P. 14-17. – Chem. Abstr. 2004. Vol. 140. N 11. 156740m.
77. Di Santo R., Costi R., Artico M., Roux A., Forte M., Longo L.M., Maga G., Tardif K., Siddiqui A., Fermeglia M., Ferrone M., Paneni M.S., Priel S. SAR studies on indolyl diketo acid derivatives as HCV RNA-dependent RNA polymerase inhibitors // *Joint Meeting on Medicinal Chemistry. Book of Abstracts. Austria, Vienna, June 20-23, 2005. Abstr. PO-61.* – www.jmmc.goech.at/abstracts/PO-61.pdf
78. Pat. USA 7022736 (2006) / Neuner P.J.S., Summa V. Enzyme inhibitors. – <http://www.freepatentsonline.com/7022736.html>
79. Bajaj S., Sambhi S.S., Madan A.K. Topochemical models for predicting the activity of  $\alpha,\gamma$ -diketo acids as inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase // *Хим.-фарм. журнал*. 2006. Т. 40. №12. С. 13-17.
80. Kawai H., Kitano Y., Mutoh M., Hata G. Synthesis, structure and antitumor activity of a new water-soluble platinum complex, (1R,2R-cyclohexanediamine-N,N')[2-hydroxy-4-oxo-2-pentenoato(2-)-O2] platinum(II) // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 1993. Vol. 41. N 2. P. 357-361.
81. Di Santo R., Costi R., Roux A., Forte M., Artico M., Crespan E., Locatelli G.A., Hubscher U., Ramadan K., Shevelev I., Spadari S., Maga G. 2,4-Dioxo-5-hexenoic acid derivatives are novel selective non-nucleoside inhibitors of mammalian terminal deoxynucleotidyl transferases, with potent cytotoxic effect against leukemic cells // *Joint Meeting on Medicinal Chemistry. Book of Abstracts. Austria, Vienna, June 20-23, 2005. Abstr. PO-60.* – www.jmmc.goech.at/abstracts/PO-60.pdf
82. Drysdale M.J., Hind S.L., Jansen M., Reinhard J.F. Synthesis and SAR of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids and esters and 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic acids and esters: potent inhibitors of kynurenine-3-hydroxylase as potential neuroprotective agents // *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43. N 1. P. 123-127. – Chem. Abstr. 2000. Vol. 132. N 16. 208100j.
83. Захматов А.В., Бородин А.Ю., Повольских А.А., Буканова Е.В., Сыропятов Б.Я., Беляев А.О., Сыропятов Е.Н., Козьминых В.О. Гипертензивная активность 2-пиридиламинопроизводных ацилпировиноградных кислот // *Вопросы теоретической и практической медицины. Материалы 68-й Республиканской итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием, посвященной Году Спорта и Здорового Образа Жизни. Уфа: изд-во Башкирского гос. мед. ун-та, 2003. С. 150-151.*
84. Захматов А.В., Бородин А.Ю., Повольских А.А., Буканова Е.В., Сыропятов Б.Я., Козьминых В.О. 2'-Пиридиламиды 2-аминозамещенных 5,5-диметил-4-оксо-2-гексеновых кислот как гипертензивные агенты // *Здоровье и образование в XXI веке. Материалы четвертой международной науч.-практ. конф. Москва: изд-во Российского ун-та дружбы народов, 2003. С. 246-247.* – <http://medplus.org/russian/full-index.htm>
85. Williams H.W.R., Eichler E., Randall W.C., Rooney C.S., Cragoe E.J., Streeter K.V., Schwam H., Michelson S.R., Patchett A.A., Taub D. Inhibitors of glycollic acid oxidase. 4-Substituted-2,4-dioxobutanoic acid derivatives // *J. Med. Chem.* 1983. Vol. 26. N 8. P. 1196-1200.
86. Pat. USA 4337258 (1982) / Rooney C.S., Williams H.W.R., Cragoe E.J., Patchett A.A. 2,4-Dioxo-4-substituted-1-butanoic acid derivatives useful in treating urinary track calcium oxalate lithiasis. – *РЖ Химия*. 1983. 40 9П.
87. Pat. USA 4423063 (1983) / Rooney C.S., Williams H.W.R., Cragoe E.J., Patchett A.A. 2,4-Dioxo-4-substituted-1-butanoic acid derivatives useful in treating urinary track calcium oxalate lithiasis. – *РЖ Химия*. 1984. 210 60П.
88. McIninch J.K., McIninch J.D., May S.W. Catalysis, stereochemistry, and inhibition of ureidoglycolate lyase // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. N 50. P. 50091-50100. – Chem. Abstr. 2004. Vol. 140. N 12. 177189d.
89. Casy G. Stereoselective routes to chiral 2-hydroxy-4-oxo acids and substituted 2-hydroxybutyrolactones using lactate dehydrogenases // *Tetrahedron Letters*. 1992. Vol. 33. N 52. P. 8159-8162.
90. Lehninger A.L. The metabolism of acetylpyruvic acid // *J. Biol. Chem.* 1943. Vol. 148. P. 393-404. – Chem. Abstr. 1943. Vol. 37. N 14. 4123<sup>3</sup>.
91. Krebs H.A., Johnson W.A. CII. Acetylpyruvic acid ( $\alpha,\gamma$ -diketovaleric acid) as an intermediate metabolite in animal tissues // *Biochem. J.* 1937. Vol. 31. P. 772-779. – [www.biochemj.org/bj/031/0772/0310772.pdf](http://www.biochemj.org/bj/031/0772/0310772.pdf)
92. Rinderknecht H., Ward J.L., Bergel F., Morrison A.L. Studies on antibiotics. 2. Bacteriological activity and possible mode of action of certain non-nitrogenous natural and synthetic antibiotics // *Biochem. J.* 1947. Vol. 41. P. 463-469. – [www.biochemj.org/bj/041/0463/0410463.pdf](http://www.biochemj.org/bj/041/0463/0410463.pdf)
93. Козьминых Е.Н. Синтез, строение, нуклеофильные превращения и биологическая активность пятичленных 2,3-дигидро-2-метилен-3-оксогетероциклов и близких по структуре соединений. Автореф. дис. докт. фарм. наук. Пермская гос. фарм. академия, Пермь, 1999. 44 с.
94. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Березина Е.С. 1,3,4,6-Тетракарбонильные системы и родственные структуры со сближенными  $\alpha$ - и  $\beta$ -диоксофрагментами: синтез, строение, реакции с нуклеофилами и биологическая активность // *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Москва: изд-во «Иридиум – пресс», 2001. Т. 1. С. 345-349.*
95. Игидов Н.М. Синтез биологически активных веществ на основе взаимодействия 1,3,4,6-тетракарбонильных и некоторых 1,2,4-трикарбонильных систем с нуклеофильными реагентами. Автореф. дис. докт. фарм. наук. Пермская гос. фарм. академия, Пермь, 2003. 46 с.
96. Гейн В.Л., Платонов В.С., Воронина Э.В. Синтез и противомикробная активность 1,5-диарил-4-гетероил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов // *Хим.-фарм. журнал*. 2004. Т. 38. №6. С. 31-32.
97. Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Шептуха М.А., Воронина Э.В. Синтез и противомикробная активность 4-ацил-3-гидроксипиро-[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-трионов // *Хим.-фарм. журнал*. 2005. Т. 39. №10. С. 30-31.
98. Гейн В.Л., Юшков В.В., Касимова Н.Н., Шуклина Н.С., Васильева М.Ю., Губанова М.В. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность 1-(2-аминоэтил)-5-арил-4-ацил-3-окси-3-пирролин-2-онов // *Хим.-фарм. журнал*. 2005. Т. 39. №9. С. 33-36.
99. Гейн В.Л., Рассудихина Н.А., Воронина Э.В. Синтез и противомикробная активность 6-этилсульфонил-3-ацилметил-1,4-бензоксазин-2-онов // *Хим.-фарм. журнал*. 2006. Т. 40. №10. С. 32-33.
100. Бабеншышева А.В., Лисовская Н.А., Белевич И.О., Лисовенко Н.Ю. Синтез и антимикробная активность замещенных бензоксазинов и хиноксалинов // *Хим.-фарм. журнал*. 2006. Т. 40. №11. С. 31-32.

Статья рекомендована к публикации 27.02.07