

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.854.4

ПРИРОДНЫЙ АНТИБИОТИК СПАРСОМИЦИН  
И ЕГО СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

А. А. АРУТЮНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армении

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

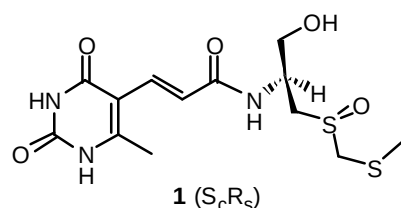
Поступило 23 VII 2012

В обзоре обобщены и систематизированы синтетические аналоги природного антибиотика спарсомицина. Рассмотрены молекулярные механизмы действия спарсомицина и его аналогов в качестве ингибиторов биосинтеза белка. Освещены противораковые, цитотоксические и некоторые биологические свойства спарсомицина и его аналогов и обсуждены корреляции между строением и биологической активностью соединений.

Обзор может быть полезен химикам-синтетикам, биоорганикам, фармакологам и специалистам смежных направлений, работающим в области целенаправленного синтеза и химической модификации биологически активных соединений.

Библ. ссылок 126.

Спарсомицин **1** – пиримидинсодержащий антибиотик природного происхождения, впервые был выделен в 1962 г. из культур *Streptomyces sparsogenes* [1,2] и *Streptomyces cuspidosporus*, выращенных на питательном бульоне [3-6], а недавно также из культуры *Pseudomonas aeruginosa* (штамм AZ-SH-B8), выращенной на отходах полимеров в качестве ферментативного субстрата [7]. На основании данных УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии, кругового дихроизма, рентгеноструктурного анализа, а также химическим расщеплением были установлены его структура и абсолютная конфигурация [8-10].

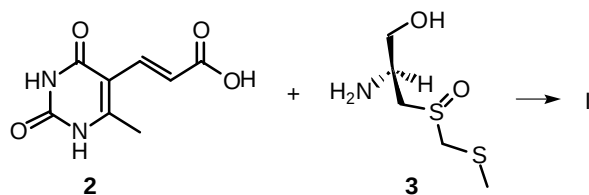


Показано, что биосинтетически пиримидиновый фрагмент спарсомицина происходит из аминокислоты триптофана, а аминокислотный – из S-метилцистеина [11-13].

Спарсомицин проявляет широкий спектр биологической активности – противоопухолевую [14,15], антибактериальную [2,14,16,17], фунгицидную [14], противовирусную [18], а также способность ингибировать биосинтез белка в клетках про- и эукариот *in vitro* [19]. Вместе с тем из-за высокой токсичности (преимущественно ретинопатии), установленной у антибиотика экспериментально и при клиническом исследовании в США [20-22], спарсомицин не нашел практического применения. Позднее, однако, появились сообщения о возможной переоценке токсического действия спарсомицина [23].

Синтезу спарсомицина и его аналогов, молекулярно-биологическим и клиническим аспектам их действия и установлению взаимосвязей структура-активность посвящена обзорная статья [24]. Последующие исследования по синтезу и изучению аналогов спарсомицина на ряде экспериментальных моделей обозначили необходимость некоторой корректировки и дальнейших обобщений в плане строения-биологическая активность, что могло бы быть полезным при получении более активных и селективных производных антибиотика.

Не останавливаясь подробно на синтезах спарсомицина и его аналогов, отметим, что, несмотря на принципиальные различия в подходах, все они осуществлены по нижеприведенной ретросинтетической схеме, включающей синтез пиримидинового и аминокислотного фрагментов **2** и **3** с последующим объединением фрагментов в единую молекулу [24]:



**Механизм действия и биологические свойства спарсомицина.** Антибиотик спарсомицин – универсальный и сильный ингибитор биосинтеза белка на рибосомах про- и эукариот. Спарсомицин тормозит биосинтез белка на стадии транспептидации, взаимодействуя с большой (50S) субъединицей рибосомы и блокируя пуромидиновую реакцию. Этот эффект спарсомицина является следствием сильного дезактивирования

фермента (рибозима) пептидилтрансферазы и ингибирующим действием на присоединение aa-тРНК к А-сайту рибосомы [25-35]. На основе методов аффинного мечения (образование шивок между антибиотиком и его аналогами и ближайшим молекулярным окружением под действием УФ-облучения) [36], генетического и биохимического анализов устойчивых к спарсомицину мутантов [31,37,38] и рентгеноструктурного анализа кристаллических комплексов спарсомицин – большая субъединица (рибосомы *H. marismortui* и *E.coli*, разрешение 0,3 нм) [39,40] была установлена точная молекулярная топография взаимодействия спарсомицин – рибосома. Показано, что спарсомицин своим планарным пиримидин-акрилоильным фрагментом посредством стэкинг-взаимодействий внедряется между ССА-концом субстрата в Р-сайте и ключевым нуклеотидом A2637 (*H. marismortui*) или A2602 (*E.coli*) по типу сэндвича и удерживается за счет водородных связей с установленными атомами из ближайшего окружения (т-РНК, 23S р-РНК и катионом  $Mg^{2+}$ ). 6-Метильная группа пиримидинового фрагмента также принимает участие в связывании за счет сил Ван-дер-Ваальса с основаниями субстрата Р-сайта. В свою очередь монооксидитиоацетальный фрагмент внедряется в полость активного центра пептидилтрансферазы, расположенную между Р- и А-сайтами, и за счет гидрофобных сил вносит дополнительный вклад во взаимодействие спарсомицина с рибосомой. Результатом этих взаимодействий является изменение конформации пептидилтрансферазного центра и блокирование образования пептидных связей [41,42]. Рассчитаны энергетические параметры образования комплекса между спарсомицином и некоторыми его аналогами и 50S-субъединицей рибосомы [43,44].

Обсуждался вопрос о возможном необратимом инактивировании пептидилтрансферазы спарсомицином (по реакции Пумеррера с участием сульфоксидной группы антибиотика) и изучалась кинетика взаимодействия спарсомицина с рибосомой [33, 34, 45-52]. Обнаружено также, что спарсомицин катализирует процесс транслокации на рибосоме в отсутствие фактора элонгации EF-G и ГТФ [53,54].

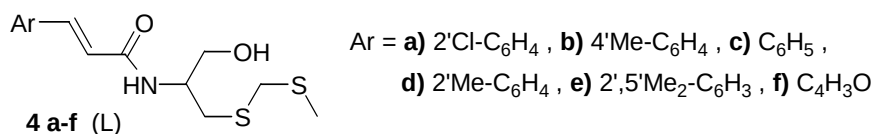
Обобщая вышеизложенное, отметим, что изучение ингибирующего эффекта спарсомицина (и некоторых других антибиотиков) на функционирование рибосомы, в свою очередь, дало мощный импульс к установлению тонкой архитектоники пептидилтрансферазного центра и пониманию молекулярных механизмов биосинтеза белка [55-61].

В химиотерапевтических исследованиях спарсомицин выявил сильные противораковые свойства как *in vivo*, связанные с ингибированием роста 11 из 20 тестируемых опухолей, включая асцитные и солидные опухоли, в дозах 0,25-0,5 мг/кг [14-17, 24], так и на моделях опухолевых ксенографтов человека, мышинных опухолях и клетках костного мозга человека [62]. Спарсомицин вызывает фенотипическую реверсию кле-

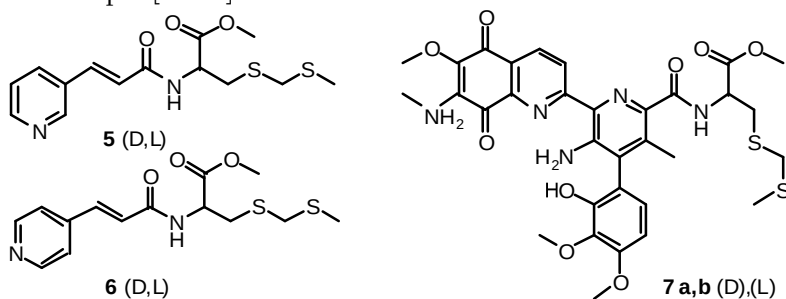
ток NRK крысы, трансформированных температурочувствительным вирусом саркомы Рауса (клетки src<sup>ts</sup>-NRK) в концентрации 6,5  $\mu$ M [63,64]. Спарсомицин также усиливает действие бактериальных эндотоксинов [65,66], ионизирующей радиации [67], влияет на регуляцию генной активности [68,69] и ингибирует вирусную м-РНК [70]. В последнее время появилось сообщение о способности спарсомицина ускорять репликацию вируса HIV-1 в Т-клетках человека, не влияя при этом на активность антиретровирусных (HIV-1) препаратов [71]. Изучены влияние спарсомицина на активность ряда противораковых препаратов [72-75], его фармакокинетика и токсикология [76].

**Синтетические аналоги спарсомицина.** В связи с тем, что наибольший интерес среди биологических эффектов спарсомицина представляют его противоопухолевые свойства, с целью установления связей между строением и активностью и получения соединений с улучшенными химиотерапевтическими свойствами были синтезированы аналоги спарсомицина по пиримидиновому и аминокислотному фрагментам и изучены их биологические свойства.

R.J.Dubois с соотр.[77] впервые осуществили синтез непиримидиновых аналогов спарсомицина **4 a-f**:



Синтезированы также пиридиновые аналоги S-дезоксоспарсомицина **5**, **6** [78], гибрид антибиотика брунеомицина и аминного компонента метилового эфира (L) и (D)-S-дезоксоспарсомицина **7 a,b** [79], соединения **8 a-c**, **9a**, **10b**, соответственно спарсофеникол **8a** [80], спарсолинкомицин **9 a** и спарсопуромицин **9 b** [81], в которых в качестве аминного фрагмента выступают антибиотики – ингибиторы функции бактериальных рибосом: хлорамфеникол, линкомицин и пурамицин и антибиотики **10 a-c**, сочетающие пиримидиновый фрагмент спарсомицина и оксазолидиноновый антибиотик линезолид, соединенные посредством линкеров [82-87].

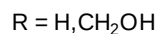


Cc1c[nH]c(=O)[nH]c1=O/C=C/C(=O)NCC(O)CS(=O)(=O)R

R= C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>

Cc1c(C(=O)Nc2c(C)nc(=O)[nH]2)C(=O)C=C(C)C(=O)N[C@@H](R)C[R1]

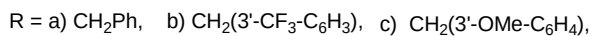
**12**


$$R^1 = C_6H_4X, CONHCH_2C_6H_4X$$

X = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Br, 3,4-Cl<sub>2</sub>

Cc1c(C(=O)Nc2c(C)nc(=O)c2C=C/C(=O)NCC(O)CS(=O)R)c(=O)[nH]1

**13 a-k**

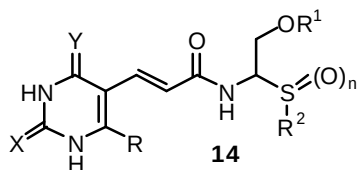


d)  $\text{CH}_2(2'\text{-Cl-}4',5'\text{-O}_2\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_2)$ , e)  $\text{CH}_2(4'\text{-OMe-C}_6\text{H}_4)$ ,

f)  $\text{CH}_2(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})$ , g) Ph, h)  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHMe}$ ,

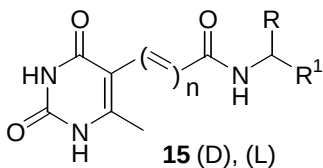
i)  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , j)  $4\text{'-OH-C}_6\text{H}_4$ , k)  $3',5\text{'-I}_2\text{-4'-OH-C}_6\text{H}_2$

Ими же запатентован ряд производных спарсомицина с общей формулой **14** [95], в которых



$n = 0, 1, 2$ ;  $X, Y = O, NH$ ;  $R, R^1 = H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -алкильные или ацильные группы;  $R_2 = C_1$ - $C_6$  – алкильные, алкенильные группы, замещенные гетероциклы.

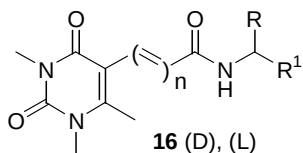
S.Kanatomo (Япония) были синтезированы и изучены новые аналоги антибиотика, модифицированные по аминному и пиримидиновому фрагментам **15-19** [96-100].



$n = 0, 1$

$R = COOH, COOMe, CH_2OH$

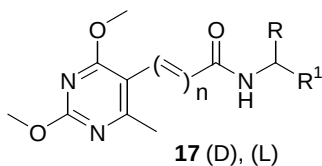
$R^1 = H, Me, CH_2OH, CH_2CH_2SCH_3, CH_2SCH_3$



$n = 0, 1$

$R = COOH, COOMe, CH_2OH$

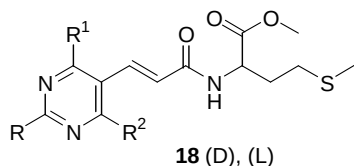
$R^1 = H, Me, CHMe_2, CH_2CH_2SCH_3$



$n = 0, 1$

$R = COOH, COOMe, CH_2OH$

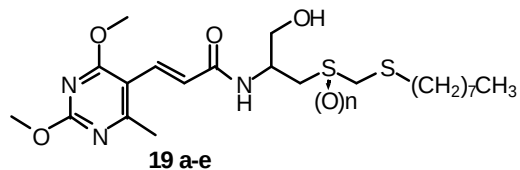
$R^1 = H, Me, CHMe_2, CH_2CH_2SCH_3$



$R = H, Me, OMe, OEt, OPr$

$R^1 = OMe, OEt, OPr$

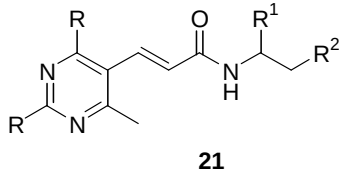
$R^2 = H, Me$



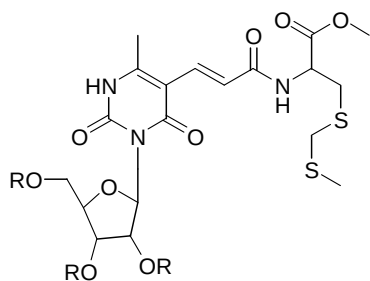
a)  $R_cR_s, n=1$ ; b)  $R_cS_s, n=1$ ; c)  $S_cR_s, n=1$ ;

d)  $S_cS_s, n=1$ ; e)  $R_c, n=0$

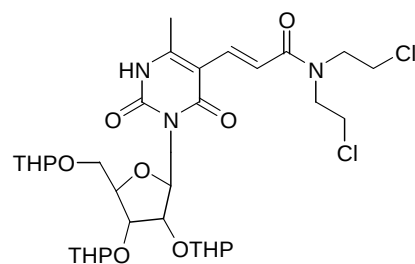
В ряду 2,4-диалкокси-6-метилпиримидин-5-илакриловых кислот были синтезированы амиды **20** [101] и **21a-j** [102-104] а также впервые получены нуклеозидный аналог метилового эфира S-дезокспарсомицина **22** и бис-β-хлорэтиламид **23** [104,105].



|    | R=                             | R <sup>1</sup> =   | R <sup>2</sup> =                                     |
|----|--------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------|
| a) | OCH <sub>3</sub>               | COOCH <sub>3</sub> | SCH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> (D,L)              |
| b) | OCH <sub>3</sub>               | COOCH <sub>3</sub> | Ph (D,L)                                             |
| c) | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | COOCH <sub>3</sub> | SCH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> (D,L)              |
| d) | OCH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> OH | SCH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> (D,L)              |
| e) | OCH <sub>3</sub>               | CH <sub>2</sub> OH | Ph (D,L)                                             |
| f) | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>2</sub> OH | SCH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub> (D,L)              |
| g) | OCH <sub>3</sub>               | H                  | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>     |
| h) | OCH <sub>3</sub>               | H                  | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>  |
| i) | OCH <sub>3</sub>               | H                  | S(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> CH <sub>3</sub>    |
| j) | OCH <sub>3</sub>               | H                  | S(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> CH <sub>3</sub> |

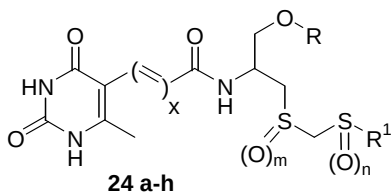


**22 a,b** (L) , R = THP, H



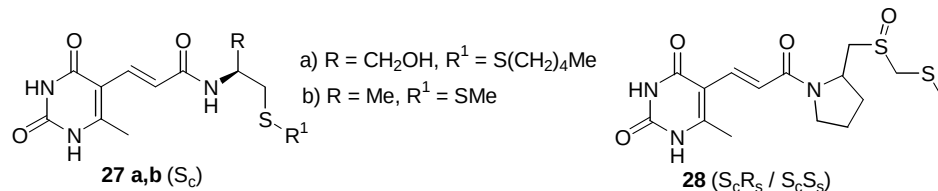
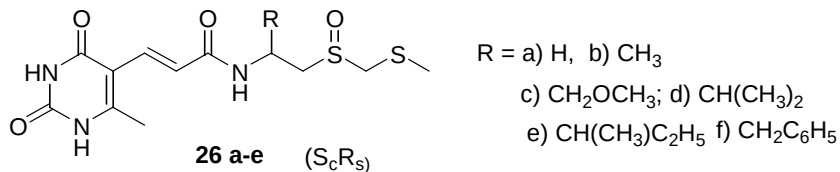
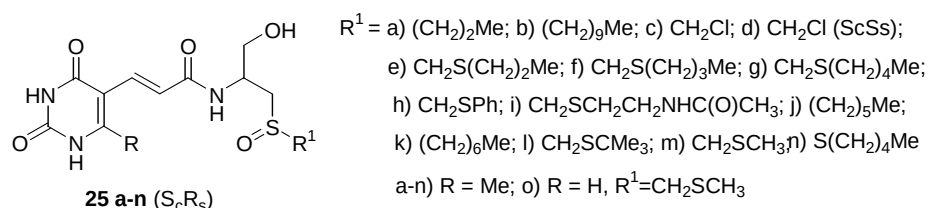
23

Исследовательской группой Н.Ottenheijm (Нидерланды) синтезирован и изучен большой ряд липофильных аналогов спарсомицина **24**, **25**, аналоги спарсомицина **26**, в которых гидроксиметильная группа замещена на водород и различные алкильные радикалы, выделены дисульфиды **27** и пирролидиновое производное **28** и получены дезгидроксианалоги спарсомицина с алкильными заместителями при  $\beta$ -атоме серы **29** [106-113].

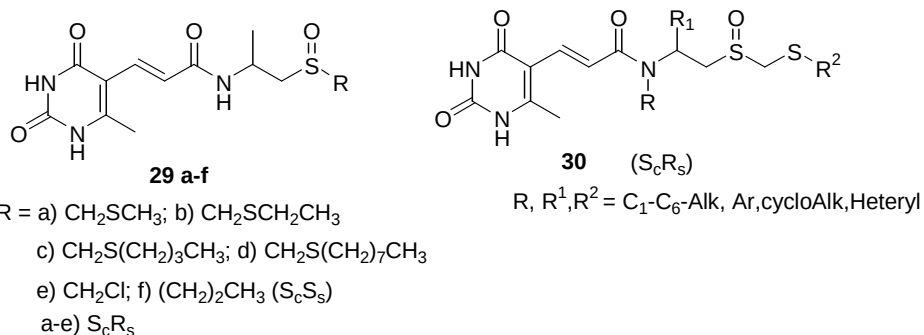


**24 a-h**

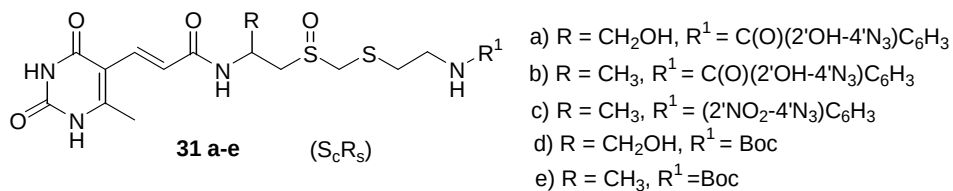
|    | R      | R <sup>1</sup>                     | X     | m | n                                                                  |
|----|--------|------------------------------------|-------|---|--------------------------------------------------------------------|
| a) | H      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> Me | trans | 1 | 0 (S <sub>C</sub> R <sub>S</sub> )                                 |
| b) | H      | CH <sub>2</sub> Ph                 | trans | 1 | 0 (S <sub>C</sub> R <sub>S</sub> )                                 |
| c) | C(O)Me | Me                                 | trans | 1 | 0 (S <sub>C</sub> R <sub>S</sub> )                                 |
| d) | H      | Me                                 | cis   | 1 | 0 (S <sub>C</sub> R <sub>S</sub> )                                 |
| e) | H      | Me                                 | trans | 0 | 1 (S <sub>C</sub> R <sub>S</sub> / S <sub>C</sub> S <sub>S</sub> ) |
| f) | H      | Me                                 | trans | 0 | 1 (R <sub>C</sub> R <sub>S</sub> / R <sub>C</sub> S <sub>S</sub> ) |
| g) | H      | Me                                 | trans | 0 | 0 (Sc)                                                             |
| h) | H      | Me                                 | trans | 0 | 0 (Rc)                                                             |



В патентной работе описан большой ряд дезгидроксиспарсомицинов **30** [114].

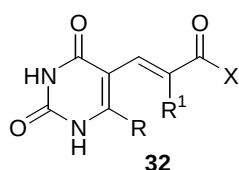


В качестве потенциальных препаратов для фотодинамической терапии рака синтезированы аналоги спарсомицина с фотореактивной азидной группой **31 a-e** [115].



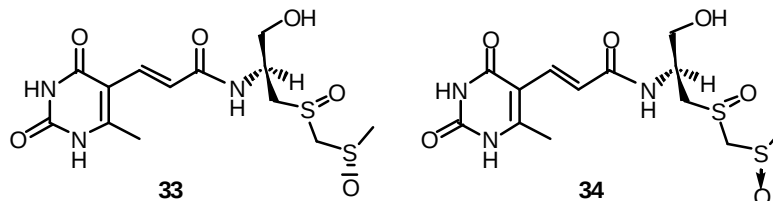
Описаны производные спарсомицина – модуляторы противоракового действия 5-фторурацила **32** [116].



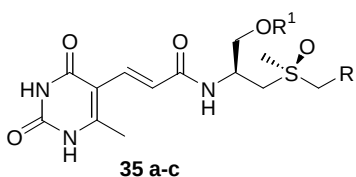


$R, R^1 = H, Me$   
 $X = NHCHR^2CH_2S(O)R^3$   
 $R^2 = Me, CH_2OH$   
 $R^3 = CH_2S(CH_2)_nMe, CH_2SCH_2Ph, CH_2CH=CH_2,$   
 $CH_2CH=CHMe, CH_2Ph, furfuryl$   
 $n = 0-7$

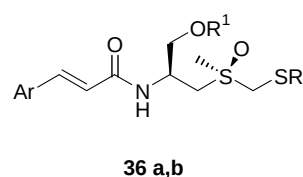
В 1996 г. из ферментативного бульона и мицелия *S. sparsogenes* штамм SN-2325 были выделены два новых антибиотика – производные спарсомицина с окисленным β-атомом серы: спароксомицин A1 **33** и спароксомицин A2 **34** [117,118].



Японскими исследователями были синтезированы аналоги спарсомицина **35** и **36** и изучены их биологические свойства [119,63,64].

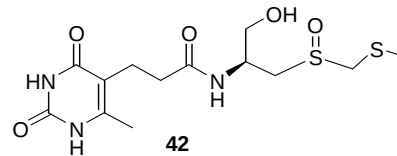
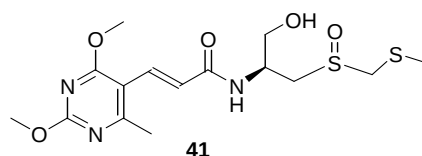
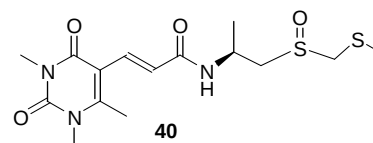
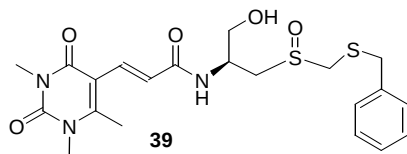
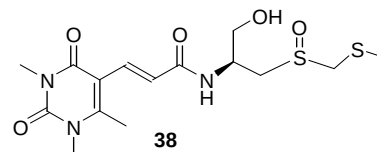
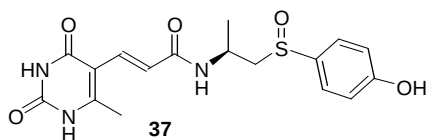


a)  $R = SCH_3, R^1 = H, CH_2OCH_3$   
 b)  $R = SCH(CH_3)CH_2CH_3, R^1 = H$   
 c)  $R = SCH_2CH_3, R^1 = H$   
 d)  $R = R^1 = H$



Ar = a) Ph, b) (3,4-(OH)<sub>2</sub>Ph

Рассчитаны энергетические параметры взаимодействия спарсомицина и его аналогов **37-42** с 50S-субъединицей рибосомы бактерий [44].



**Биологические свойства аналогов спарсомицина.** Изучение биологических свойств аналогов спарсомицина на различных экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*, включая бесклеточные системы биосинтеза белка, опухолевые и бактериальные штаммы, послужило основой для установления взаимосвязей и выведения общих закономерностей между строением, противоопухолевой активностью и токсичностью соединений.

Непиримидиновые аналоги спарсомицина **4 a-f** [77], **5**, **6** [78] и гибридные антибиотики **7 a,b** [79] обладают только слабыми противоопухолевыми свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*. Изучение серии аналогов **8 a-c** указало на важность пиримидинакрилоильного фрагмента спарсомицина, поскольку указанные соединения, лишенные аминокислотного фрагмента, тем не менее ингибируют пурамициновую реакцию, хотя при испытании на клетках L1210 *in vitro* не проявляют активности.

Антибиотики **10 a-c**, синтезы которых осуществлены на основе комбинированного подхода (рентгеноструктурное изучение сайтов присоединения и комплексов 50S-субъединица – антибиотики, компьютерный дизайн, химический синтез и микробиологический скрининг), обладают высокой селективностью в отношении рибосом прокариот и эффективны при лечении бактериальных инфекций, устойчивых к другим химиопрепаратам [82-87].

Биологическое изучение большого ряда более близких аналогов спарсомицина **11-18** позволило определить необходимый минимальный набор структурных требований, определяющих цитотоксические и противоопухолевые свойства антибиотика [24, 96, 97]. Так, была установлена важность 6-метилпиримидин-5-акрилоильного фрагмента, сульфокислотной функции, S-конфигурации и  $\text{CH}_2\text{SCH}_3$ - группы для проявления цитотоксических свойств и способности ингибировать биосинтез белка аналогами спарсомицина.

Соединения **13**, **14** являются ингибиторами пурамициновой реакции в концентрациях 1-5  $\mu\text{M}$  (спарсомицин 0,5  $\mu\text{M}$ ), однако малоактивны в отношении клеток HeLa *in vitro* (наиболее активное соединение этого ряда **13 i**) и проявляют некоторые антибактериальные и антипротозойные свойства.

Установленные в результате более ранних работ взаимосвязи между строением и стереохимией аналогов спарсомицина и их биологической активностью нашли дальнейшее подтверждение и развитие при изучении большой серии аналогов **24-30**, испытанных *in vitro* (ингибирование в жидкой среде роста культур клеток E.coli, и на 8 различных штаммах опухолей мышей и *in vivo* (острая токсичность и торможение роста мышечной лейкемии L1210), а также в качестве ингибиторов синтеза белка (на модели синтеза полифенилаланина, модифицированной фрагментной реакции и пурамициновой реакции).

Было обнаружено, что замена метилтиогруппы на ряд алкилтиогрупп и оксиметильной группы на алкильные приводит к значительному усилению цитотоксических свойств аналогов спарсомицина. При этом в ряду сульфоксидов большой алкильный заместитель (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) может эффективно компенсировать отсутствие β-атома серы. Также была установлена важность R<sub>s</sub> конфигурации асимметрического атома серы и 6-CH<sub>3</sub>-группы пиримидинового кольца спарсомицина (низкая цитотоксичность урацилспарсомицина **25 o**).

Подробно изучена фармакокинетика наиболее перспективных аналогов спарсомицина – *н*-пентилспарсомицина **25 g**, дезгидрокси- и этилдезгидрокси-спарсомицинов **26 b** и **29 b** [24,75,120-126].

Однако результаты, полученные позднее при изучении S-октильных аналогов **19** (клетки мышинной лимфомы L 5178 Y *in vitro*) [100], несколько противоречат ранее сделанным выводам о связях структура–активность в аналогах спарсомицина. Так, показано, что конфигурация асимметрического атома углерода не влияет на цитотоксичность соединений (равная активность аналогов **19 a** и **19 c**), в то время как конфигурация асимметрического атома серы имеет больший эффект (**19 c** в 1,5 раза активнее **19 d**). Более того, установлено, что в данном ряду сульфоксидная функция также не является необходимой. Так, аналоги **19 a,c,e** обладают практически одинаковой цитотоксичностью.

В ряду аналогов **20 a,d**, **21 a-f**, **22**, **23** только соединение **21 d** оказывает определенное противоопухолевое действие в отношении саркомы 45, карциносаркомы Уокера и гемоцитобластоза La, а диэтоксианалог **21f** проявляет умеренную цитотоксичность в отношении культуры клеток меланомы B 16 *in vitro* (EC<sub>50</sub>=18 мкг/мл) и антибактериальное действие [104]. Фотореактивные аналоги **31a-e** слабо ингибируют синтез полифенилаланина и пуромидиновую реакцию на рибосомах *E.coli* и *S.cerevisiae* и слабо угнетают рост культуры *E.coli* и образование колоний клетками L1210 *in vitro*.

Модифицированные по пиримидиновому фрагменту аналоги **38-41** и восстановленное производное **42** не ингибируют синтез белка *in vitro* на рибосомах *E.coli* и *S.cerevisiae* и лишены цитотоксических (клетки L1210) и антибактериальных (*E.coli*) свойств.

Исследования по фенотипической реверсии трансформированных температурочувствительным мутантом вируса саркомы Рауса клеток NRK (src<sup>ts</sup>NRK), вызываемой спарсомицином и аналогами **25 f**, **33**, **34**, **35 a-d** и **36 a,b**, показали, что наибольший эффект в этом отношении проявляет спарсомицин, в то время как спароксомицины **33** и **34** и алкильные аналоги **25 f**, **35 a-c** значительно менее активны, а **35 d** и **36 a,b** вообще лишены активности. Эти данные ясно указывали на необходимость присутствия пиримидинакрилоильного фрагмента и монооксидитиоацеталь-

ной группы для индуцирования морфологической реверсии опухолевого фенотипа к нормальному.

Обобщая данные по биологической активности аналогов спарсомицина, можно выделить необходимые структурные требования, предъявляемые к активным производным антибиотика – наличие 6-метилпиримидинил-5-акрилоильного фрагмента и аминного фрагмента с алкилсульфинильной группой с  $S_cR_s$ -конфигурацией, ответственных за связывание и инактивирование пептидилтрансферазы рибосомы, цитотоксические свойства и реверсию опухолевого фенотипа.

Вместе с тем, оксиметильная группа и сульфидный атом серы могут быть замещены алкильными радикалами с сохранением или даже усилением противораковых свойств аналогов, а влияние заместителей в пиримидиновом кольце требует дальнейшего изучения. Необходимо также отметить, что результаты изучения фенотипической реверсии опухолевого фенотипа, индуцированной спарсомицином и некоторыми его аналогами, указывают на то, что противораковые свойства спарсомицина могут быть обусловлены не только торможением синтеза белка, но и воздействием на другие клеточные мишени.

Таким образом, из приведенного обзора можно заключить, что спарсомицин и его синтетические аналоги представляют значительный интерес в качестве биологически активных соединений, обладающих противоопухолевыми, противовирусными, антибактериальными, антипротозойными свойствами, а также в качестве модификаторов биологических реакций. Вместе с тем, вопросы взаимосвязи между строением и биологической активностью в ряду аналогов спарсомицина далеко не исчерпаны и нуждаются в дальнейшем изучении.

## ԲՆԱԿԱՆ ՀԱՎԱԲԻՈՏԻՎ ՄՊԱՌՍՈՄԻՑԻՆ

### ԵՎ ՆՐԱ ՄԻՆԹԵՏԻՎ ԱՆԱՆՈՉՆԵՐԸ

#### Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Ակնարկում ընդհանրացված և դասակարգված են բնական հակաբիոտիկ սպառոտմիցինի սինթետիկ անալոգները և սեղմ ուսումնասիրած է մոլեկուլյար մեխանիզմի ազդեցությունը սպառոտմիցինի և նրա անալոգների վրա՝ որպես սպիտակուցների կենսասինթեզի ինհիբիտոր:

Բերված են սպառոտմիցինի և նրա անալոգների հակաուռուցքային, ցիտոտոքսիկ և որոշ կենսաբանական հատկությունները և քննարկված է կառուցվածքային և միացության կենսաբանական ակտիվության կապը:

Ակնարկը կարող է օգտակար լինել քիմիկոսներին, կենսաօրգանիկներին, դեղաբաններին, որոնք աշխատում են նպատակաուղղված կենսաբանական ակտիվ նյութերի սինթեզի և մոդիֆիկացիայի ուղիով:

## NATURAL ANTIBIOTIC SPARSOMYCIN AND ITS SYNTHETIC ANALOGS

A. A. HARUTYUNYAN

The Scientific and Technological Centre of Organic  
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry  
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia  
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

The analogs of the natural antibiotic sparsomycin are compiled and summarized and molecular mechanisms of action of the sparsomycin and its analogs as protein synthesis inhibitors are briefly viewed in the article.

Antitumor, cytotoxic and certain relevant biological properties of the sparsomycin and its analogs are elucidated and structure – activity correlations of the compounds are discussed.

The review may be useful for the synthetic chemists, bioorganics, pharmacologists and related scientists, working in the field of synthesis and chemical modification of the biologically active compounds.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Argoudelis A.D, Herr R.R.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1962, p. 780. // Chem. Abstrs., 1963, 59, 15919d.
- [2] Патент Великобритании 974,541 // Chem. Abstrs., 1965, 62, 5855d.
- [3] *Higashide E., Hasegawa T., Shibata M., Mizuno K., Akaïke H.* // Takeda Kenkyusho Nempo, 1966, v. 25, p.1 // Chem. Abstrs., 1967, 66, 54238q.
- [4] Патент Японии 7134,196 // Chem. Abstrs., 1972,76, 2549.
- [5] *Poehland B.L., Chan J.A.* // J.Chromatogr.,1988, v. 439, №2, p.459.
- [6] *Atta H.M., Dabour S.M., Desoukey S.G.* // Am.-Eur.J.Agric.Envirion.Sci., 2009, v.5, №3, p.368.
- [7] *Atta H.M., Radvan H.G.* // J.Saudi Chem.Soc., 2012, v. 16, p.35.
- [8] *Wiley P.F, McKellar F.A.* // J.Am.Chem. Soc., 1970, v.92, p. 417.
- [9] *Wiley P.F, McKellar F.A.* // J. Org. Chem., 1976, v. 41, №10, p.1858.
- [10] *Ottenheijm H.C.J., Liskamp R.M.J., Helquist P., Lauher J.W., Shekhani M.S.* // J. Am. Chem. Soc., 1981, v.103, N7, p.1720.
- [11] *Parry R.J., Eudy M.E.* // J. Am. Chem. Soc., 1988, v. 110, №7, p.2316.
- [12] *Eudy M.E.* // Dissert. Abstr. Int. B., 1989, v.49, №10, p. 4317 // Chem. Abstrs., 1989,111, 228711d
- [13] *Parry R.J., Hoyt J.C.* // J. Bacteriol., 1997, v. 19, №4, p.1385.
- [14] *Owen S.P., Dietz A., Camiener A.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1962, p.772. // Chem. Abstrs., 1963, 59, 15919d.
- [15] *Zylicz Z., Wagener D.J.T., Van Rennes H., Van der Kleijn E., Lelieveld P., Van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.C.J.* // Inv. New. Drugs, 1988, v.6, №4, p. 285.
- [16] *Price K.E., Buck R.E., Lein J.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1964, p.505.
- [17] *Slechta L.* // Antibiotics, 1967, v. 1, p. 410.
- [18] *Thiry L.* // J. Gen. Virol.,1968, v.2, p.143.
- [19] *Goldberg I.H.* // Cancer Chemother. Rep., 1974, Part 1, v.58, №4, p. 479.
- [20] *Close H.P., McFarlane J.R.* // Cancer Chemother. Rep.,1964, v. 43, p.29.

- [21] *McFarlane J.R., Yanoff M., Scheie H.G.* // Arch. Ophthalmol. USA, 1966, v.76, №4, p.532.
- [22] *Zylicz Z., Wagener D. J.T., Fernandez del Moral P., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Winograd B., Van der Kleijn E., Vree T.B., Van Haelst U.* // Pancer Phemother. Pharmacol., 1987, v.20, №2, p.115.
- [23] *Zylicz Z., de Grip W.J., Wagener D.J.T., Van Rennes H.* // Anticancer Res., 1989, v. 9, №4, p. 923.
- [24] *Ottenheijm H.P.J., Van den Broek L.A.G.M., Ballesta J.P.G., Zylicz Z.* // Progress Med. Phem., 1986, v.23, p.216..
- [25] *Trakatellis A.P.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1968, v.59, №3, p. 854.
- [26] *Lee P.K., Vince R.* // J. Med. Phem., 1978, v. 21, №2, p. 176.
- [27] *Hornig H., Wooley P., Luhrmann R.* // Biochimie, 1987, v. 69, №8, p. 803.
- [28] *Van den Broek L.A.G.M., Liskamp R.M.J., Polstee J.H., Lelieveld P., Remacha M., Vasques D., Ballesta J.P.G., Ottenheijm H.P.J.* // J. Med. Phem., 1987, v.30, №2, p.325.
- [29] *Van den Broek L.A.G.M., Lazaro E., Zylicz Z., Fennis P.J., Missler F.A.N., Lelieveld P., Garzotto M., Wagener D.J.T., Ballesta J.P.G., Ottenheijm H.P.J.* // J. Med. Phem., 1989, v.32, №8, p. 2002.
- [30] *Lazaro E., Van den Broek L.A.G.M., San Felix A.* // Biochemistry, 1991, v.30, №40, p. 9642.
- [31] *Lazaro E., Rodriguez-Fonseca P., Porse B., Urena D., Garrett R.A., Ballesta J.P.* // J. Mol. Biol., 1996, v. 261, №2, p.231.
- [32] *Tan G.T., DeBlasio A., Mankin A.S.* // J. Mol. Biol., 1996, v. 261, №2, p. 222.
- [33] *Kallia-Raftopoulos S., Synetos D., Ottenheijm H.P.J., Van den Broek L.A.G.M., Poutsogeorgopoulos P.* // Mol. Pharmacol., 1996, v. 49, №6, p.1085.
- [34] *Ioannou M.,Poutsogeorgopoulos P., Synetos D.* // Mol. Pharmacol, 1996, v.53, №6, p.1089.
- [35] *Monro R.E., Pelma M.L., Vazques D.* // Nature, 1969, №222, p. 356.
- [36] *Porse B.T., Kirillov S.V., Awayez M.J., Ottenheijm H.P.J., Garrett R.A.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, v.96, №16, p.9003.
- [37] *Lazaro E., Van den Broek L.A.G.M., San Felix A., Ottenheijm H.P.J., Ballesta J.P.* // Biochimie, 1991, v. 73, №7-8, p. 1137.
- [38] *N. Polacek, M.J. Gomez, K. Ito, Xiong L., Nakamura Y., Mankin A.* // Molecular Pell., 2003, v.11, №1, p. 103.
- [39] *Hansen J.L., Moore P.B., Steitz T.A.* // J. Mol. Biol., 2003, v.330, №5, p. 1061.
- [40] *Bashan A., Agmon I., Zarivach R., Schlutzenzen F., Harms J., Berisio R., Bartels H., Franceschi F., Auerbach T., Hansen H.A.S, Kossoy E., Kessler M., Yonath A.* // Molecular Pell., 2003, v.11, №1, p. 91.
- [41] *Yonath A.* // Annu. Rev. Biochem., 2005, v.74, p. 649.
- [42] *David-Eden H., Mankin A.S., Mandel-Gutfreund Y.* // Nucleic Acid Research, 2010, v.38, №18, p.5982.
- [43] *Ge X., Roux B.* // J.Mol.Recognition., 2010, v.23, №2, p. 128.
- [44] *Ge X., Roux B.* // J.Phys.Phem.B., 2010, v.114, №29, p. 9525.
- [45] *Poutsogeorgopoulos P., Miller J.T.,Hann D.M.* // Nucleic Acid Res., 1975, v.2, №7, p.1053.
- [46] *Vince R., Brownell J, Lee P.K.* // Biochem. Biophys. Res. Pommun.,1977, v.75, №3, p. 563.
- [47] *Lee P.K., Vince R.* // J. Med. Phem., 1978, v. 21, №2, p. 176.
- [48] *Flynn G.A., Ash R.J.* // Biochem. Biophys. Res. Pommun., 1983, v.114, №1, p.1.
- [49] *Ash R.J., Fite L.D., Beight D.W., Flynn G.A.* // Antimicrob. Agents Phemother., 1984, v.25, №4, p. 443.

- [50] *Flynn G.A., Ash R.J.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, v. 166, №2, p. 673.
- [51] *Van den Broek L.A.G.M.* // Ph.D. Thesis. "Synthetic endeavours involving sparsomycin: the development of an antitumor antibiotic "Nijmegen, University of Nijmegen, 1988, p.23.
- [52] *Lazaro E., San Felix A., Van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.P.J., Ballesta J.P.G.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1991, v. 35, №1, p. 10.
- [53] *Fredrick K., Noller H.F.* // Science, 2003, v. 300, N 5622, p. 1159.
- [54] *Southworth D.R., Green R.* // Current Biology, 2003, v.13, №16, p.652.
- [55] *Takyar S., Hickerson R.P., Noller H.F.* // Cell., 2005, v.120, №1, p.49.
- [56] *Baxter-Roshek J.L., Petrov A.N., Dinman J.D.* // PLoS ONE, 2007, v. 2, №1, e 174.
- [57] *Russ J.R.* // PhD Thesis. " Characterization of ribosomal protein L2 and analysis of missense codon discrimination in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*". College Park, University of Maryland, 2007, p. 20.
- [58] *Starck S.R., Ow Y., Jiang V., Tokuyama M., Rivera M., Qi X., Roberts R.W., Shastri N.* // PLoS ONE, 2008, v.3, №10, e3460.
- [59] *Yang R., Pruz-Vera L.R., Yanofsky P.* // J. Bacteriology, 2009, v.191, №11, p. 3445.
- [60] *Wilson D.N.* // Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2009, v. 44, №6, p. 393.
- [61] *Seidelt B.* // PhD Thesis. "Structural studies of ribosome stalling and translocation complexes". Munchen, Ludwig-Maximilians University, Munchen, 2010, p.92.
- [62] *Fiebig H.H., Berger D.P., Kopping K., Ottenheijm H.P.J., Zylicz Z.* // J. Pancer Res. Clin. Oncol., 1990, v. 116, №6, p.550.
- [63] *Nakajima N., Enomoto T., Matsuura N., Ubukata M.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, v. 8, №23, p. 3331.
- [64] *Nakajima N., Enomoto T., Watanabe T., Matsuura N. Ubukata M.* // Biosci. Biotechnol. Biochem., 2003, v.67, 12, p.2556.
- [65] *Marecki N.M., Bradley S.G.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1973, v.3, №3, p. 306.
- [66] *Marecki N.M., Bradley S.G.* // Antimicrob. Agents Chemother., 1973, v.3, №5, p. 599.
- [67] *Pitillo R.F., Wooley M.L.P., Blackwell R.T., Moncrief P.* // Nature, 1965, v. 205, №4973, p. 773.
- [68] *Aaronson S.A., Dann P.Y.* // Science, 1974, v.183, №4123, p. 422.
- [69] *Dinman J.D., Ruiz-Echevarria M.J., Pzapinski K., Peltz S.W.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, v. 94, №13, p. 6606.
- [70] *Smith A.E.* // Eur. J. Biochem., 1973, v.33, №2, p. 301.
- [71] *Miyauchi K., Komano J., Myint L., Futahashi Y., Urano E., Matsuda Z., Phiba T., Miura H., Sugiura W., Yamamoto N.* // Antiviral Chem. Chemother., 2006, v.17, p.167.
- [72] *Zylicz Z., Wagener D.J.T., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Van der Kleijn E., De Grip W.J., Ottenheijm H.P.J., Van den Broek L.A.G.M.* // Pancer Letters, 1986, v. 32, №1, p. 53.
- [73] *Zylicz Z., Wagener D.J.T., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Van der Kleijn E., De Grip W.J., Van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.P.J.* // J. Natl. Pancer Inst., 1987, v.78, №4, p. 701.
- [74] *Zylicz Z., Hofs H.P., Wagener D.J.T., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.P.J.* // Anticancer Res., 1989, v.9, №6, p. 1835.
- [75] *Zylicz Z.* // Pharm. weekbl. Sci. Ed., 1989, v. 11, №2, p. 64.
- [76] *Zylicz Z., Wagener D.J.T., Fernandez del Moral P., Van Rennes H., Wessels J.M.P., Winograd B., Van der Kleijn E. Vree T.B., Van Haelst U.* // Pancer Chemother. Pharmacol., 1987, v. 20, №2, p. 115.

- [77] *Dubois R.J., Lin P.P.L., Michel B.L.* // J. Pharm. Sci., 1975, v. 64, №5, p. 825.
- [78] *Арутюнян А.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Степанян Г.М. Арсенян Ф.Г., Пароникян Г.М., Саркисян Т.П., Самвелян В.М., Джанполадян Е.Г.* // Хим. ж. Армении, 1995, т. 48, №1-3, с.70.
- [79] *Толстикова В.В., Козлова Н.В., Ярцева И.В., Добрынин Я.В., Синягина Е.А., Николаева Т.Г., Финько В.Е., Арутюнян А.А., Мелик-Оганджян Р.Г., Преображенская М.Н.* // Хим.-фарм. ж., 1990, т.24, №2, с.130.
- [80] *Zemlicka J., Bhuta A.* // J. Med. Chem., 1982, v.25, №10, p.1123 (1982).
- [81] *Zemlicka J., Fernandez-Moyano M.P., Ariatti M., Zurenko G.E., Grady J.E., Ballesta J.P.G.* // J. Med. Chem., 1993, v. 36, №9, p. 1239.
- [82] *Zhou J., Bhattacharjee A., Phen S., Phen Y., Duffy E., Farmer J., Goldberg J., Hanselmann R., Ippolito J., Lou R., Orbin A., Oyelere A., Salvino J., Springer D., Tran J., Wang D., Wu Y.* // 45 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (IPAAAP). Washington. DC. USA, 2005. Poster F-1252.
- [83] *Zhou J., Bhattacharjee A., Phen S., Phen Y., Duffy E., Farmer J., Goldberg J., Hanselmann R., Ippolito J., Lou R., Orbin A., Oyelere A., Salvino J., Springer D., Tran J., Wang D., Wu Y., Johnson G.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, v. 18, №23, p. 6175.
- [84] *Zhou J., Bhattacharjee A., Phen S., Phen Y., Duffy E., Farmer J., Goldberg J., Hanselmann R., Ippolito J., Lou R., Orbin A., Oyelere A., Salvino J., Springer D., Tran J., Wang D., Wu Y., Johnson G.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, v. 18, №23, p. 6179.
- [85] *Pharifson P.S., Grossman T.H., Mueller P.* // Anti-Infective Agents Med. Chem., 2009, v. 8, p. 73.
- [86] *Steitz T.A.* // Angew. Chem. Int. Ed., 2010, v. 49, №26, p. 4381.
- [87] *Li S., Pheng X., Zhou Y., Xi Z.* // ChemBioChem., 2011, v. 12, №18, p. 2801.
- [88] *Lin P.P.L., Dubois R.J.* // J. Med. Chem., 1977, v.20, №3, p. 337.
- [89] *Vince R., Brownell J., Lee P.K.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1977, v.75, №3, p. 563.
- [90] *Duke S.S., Boots M.R.* // J. Med. Chem., 1983, v. 26, №11, p.1556.
- [91] *Flynn G.A., Ash R.J.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1983, v.114, №1, p.1.
- [92] *Ash R.J., Flynn G.A., Liskamp R.M.J., Ottenheijm H.P.J.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984, v. 125, №2, p.784.
- [93] *Flynn G.A., Beight D.W.* // Tetrahedron Lett., 1984, v. 25, №25, p. 2655.
- [94] *Flynn G.A., Ash R.J.* // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, v.166, №2, p. 673.
- [95] Патент США 4,595,687 // Chem. Abstr. 105, P114838w (1986).
- [96] *Kanatomo S., Nagai S., Hase T., Ohki K., Nomura P., Okezaki E.* // Pharm. Pharm. Bull., 1983, v.31, №1, p. 135.
- [97] *Kanatomo S., Nagai S., Ohki K., Hase T., Nomura P., Okezaki E.* // Pharm. Pharm. Bull., 1984, v. 32, №11, p. 4625.
- [98] *Kanatomo S., Wada A., Yomei M., Hase T., Nagai S., Fukuda S., Tanaka M., Sasaki T.* // Pharm. Pharm. Bull., 1988, v.36, №6, p. 2042.
- [99] *Kanatomo S., Wada A., Hamaoka Y., Nagai S., Fukuda S., Tanaka M., Sasaki T.* // Pharm. Pharm. Bull., 1988, v. 36, №11, p. 4421.
- [100] *Kanatomo S., Hase T., Wada A., Ohki K., Nagai S., Tanaka M., Sasaki T.* // Pharm. Pharm. Bull., 1989, v. 37, №3, p. 688.
- [101] *Мелик-Оганджян Р.Г., Фаградян С.А., Мирзоян В.С., Лусарарян К.С., Степанян Г.М.* // Арм. хим. ж., 1988, т. 41, №7, с. 416.
- [102] *Мелик-Оганджян Р.Г., Арутюнян А.А., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т., Казарян Э.В., Тер-Захарян Ю.З., Пароникян Г.М., Саркисян Т.П.* // Хим.-фарм.ж., 1988, т. 22, №9, с. 1095.



- [103] *Melik-Ohanjanian R.G., Harutyunian A.A., Stepanian H.M., Arsenian F.H., Garibjanian B.T.* // FEPS Fifth Int. conference of Phemistry and biotechnology of biological active natural products. Varna, Bulgaria, 1989, v. 2, p.348.
- [104] *Арутюнян А.А.* Автореф. дисс. "Синтез новых производных природного антибиотика спарсомидина" канд. хим. наук, Ереван, ИТОХ НАН РА, 1994.
- [105] *Мелик-Оганджанян Р.Г., Арутюнян А.А.* // Хим. ж. Армении, 1998, т. 51, №1, с.42.
- [106] *Ottenheijm H.P.J., Van Nispen S.P.J.M., Sinnige M.J.* // Tetrahedron Lett., 1976, v.22, p.1899.
- [107] *Liskamp R.M.J., Polstee J.H., Ottenheijm H.P.J., Lelieveld P., Akkerman W.* // J. Med. Phem., 1984, v.27, №3, p. 301.
- [108] Патент Нидерландов 0108455 // Phem. Abstr., 101, 130522n (1984).
- [109] *Ottenheijm H.P.J., Willems J.* // Nat. Technol., 1984, v. 52, №8, p. 68. // Phem. Abstrs., 1985, 102, 16987n.
- [110] *Van den Broek L.A.G.M., Liskamp R.M.J., Polstee J.H., Lelieveld P., Remacha M., Vasques D., Ballesta J.P.G., Ottenheijm H.P.J.* // J. Med. Phem., 1987, v. 30, №2, p. 325.
- [111] *Ottenheijm H.P.J., Van den Broek L.A.G.M.* // Anti-Pancer Drug Des., 1988, v. 2, №4, p. 333.
- [112] *Van den Broek L.A.G.M., Fenis P.J., Arevalo M.A., Lazaro E., Ballesta J.P.G., Lelieveld P., Ottenheijm H.P.J.* // Eur. J. Med. Phem., 1989, v.24, №5, p. 503.
- [113] *Van den Broek L.A.G.M., Lazaro E., Zylicz Z., Fennis P.J., Missler F.A.N., Lelieveld P., Garzotto M., Wagener D.J.T., Ballesta J.P.G., Ottenheijm H.P.J.* // J. Med. Phem., 1989, v.32, №8, p. 2002.
- [114] Патент США 4,820,712 // Phem. Abstrs., 1989, 111, P153533n.
- [115] *Van den Broek L.A.G.M., Antonisse A.J.J., Ottenheijm H.P.J., San Felix A., Lazaro E., Ballesta J.P.G., Lelieveld P.* // Rec. Trav. Phim. Pays-Bas., 1992, v. 111, №4, p. 163.
- [116] Патент Германии DE 4,442,257 // Phem. Abstr., 1996, 125, 49271c.
- [117] *Ubukata M., Morita T.I., Uramoto M., Osada H.* // J. Antibiot., 1996, v.49, №1, p. 65.
- [118] *Makoto U., Morita T.I., Kakeya H., Kobinata K., Kudo T., Osada H.* // J. Antibiot., 1996, v. 49, №1, p. 1096.
- [119] Патент Японии 08,176,116 // Phem. Abstrs., 1996,125, 219781 p.
- [120] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., Ottenheijm H.P.J.* // Eur. J. Pharmacol., 1990, v.183, №5, p. 1716.
- [121] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., de Valk-Bakker V., van Rennes H., van Zeist A.J., van den Broek L.A.G.M., Ottenheijm H.P.J.* // Pancer Phemother. Pharmacol., 1993, v.31, №4, p. 289.
- [122] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., de Valk-Bakker V., Van Rennes H., Ottenheijm H.P.J., de Grip W.J.* // Anticancer Drugs, 1994, v. 5, №1, p. 35.
- [123] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., De Vos D., Ottenheijm H.P.J., Winkens H.J., Bovee P.H., De Grip W.J.* // Eur. J. Pancer, 1995, v.31A, №9, p. 1526.
- [124] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., De Valk-Bakker V., Van Rennes H., De Vos D., Doesburg W.H., Ottenheijm H.P.J., De Grip W.J.* // Invest. New Drugs, 1995, v.13, №1, p. 23.
- [125] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., De Valk-Bakker V., Van Rennes H., De Vos D., Doesburg W.H., Ottenheijm H.P.J., De Grip W.J.* // Anticancer Drugs, 1995, v.6, №2, p. 277.
- [126] *Hofs H.P., Wagener D.J.T., De Valk-Bakker V., Van Rennes H., Doesburg W.H., Ottenheijm H.P.J., De Grip W.J.* // Anticancer Drugs, 1997, v. 8, №4, p. 349.