Journal of the Korean Chemical Society
1997, *Vol. 41, No. 7*
Printed in the Republic of Korea

8-Azaxanthine과 그 유도체의 합성 및 시험관내 항암 활성

李奉憲* · 辛貞姬 · 張太植 · 朴章洙 · 姜信源
부산대학교 자연과학대학 화학과
(1997. 2. 17 접수)

Syntheses and *in vitro* Antitumor Activities of 8-Azaxanthine and Its Derivatives

Bong-Hun Lee*, Jung-Hee Shin, Tae-Sik Jang, Jang-Su Park, and Shin-Won Kang
Department of Chemistry, College of Natural Science, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea
(Received February 17, 1997)

요 약. 8-Azaxanthine(**1**), 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine(**2**), 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-monophosphate(**3**), 그리고 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-(3-pyridinylcarbonyl)monophosphate(**4**)를 합성한 후 *Mouse leukemia P388, Murine mammary carcinoma FM3A, Human histiocytic lymphoma U937* 암세포들에 대해 시험관내 항암활성을 MTT를 이용한 방법으로 예측하고 IC_{50}(μmol/mL)으로 나타내었다. 그 결과, 비정상적인 염기의 N-3와 당의 C-1' glycoside 결합을 가진 **2**는 세가지의 암세포에 대해 감수성이 좋아 IC_{50}이 각각 0.05, 0.06, 0.06 μmol/mL이었으나 항세균 활성 예측에서는 감수성을 보이지 않았다. *Human histiocytic lymphoma U937* 세포에 대한 IC_{50}은 **1**이 0.33, **2**는 0.06, **3**은 0.25, 그리고 **4**는 0.33 μmol/mL로 구조 변화에 따라 서로 다른 값을 보였다.

ABSTRACT. 8-Azaxanthine (**1**), 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine (**2**), 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-monophosphate (**3**), and 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-(3-pyridinylcarbonyl)monophosphate (**4**) were synthesized. The *in vitro* antitumor activities of the synthesized compounds against *P388 mouse leukemia, FM3A mammary carcinoma,* and *U937 human histiocytic lymphoma cells* were determined by MTT assay. **2** with unnatural N-3 and C-1' glycoside bond had activity against three tumor cell lines and IC_{50}s of these compounds were 0.05, 0.06, and 0.06 μmol/mL against three tumor cell lines, respectively. But these compounds had no antibacterial activity. IC_{50}s against *U937 human histiocytic lymphoma cells* were verified with the structural modification : IC_{50}s of **1**, **2**, **3**, and **4** were 0.33, 0.06, 0.25, and 0.33 μmol/mL, respectively.

서 론

페니실린의 발견이후 계속 발견된 각종 항생물질들이 갖가지 미생물에 의한 질병을 점차 정복해 왔지만 바이러스병 및 암에 유효한 화학요법제의 개발은 좀처럼 진전되지 못했다. 그 이유들 중 하나는 이들 병원체들의 생체반응이 숙주세포와의 밀접한 관련속에서 진행되기 때문이며, 특히 DNA로 부터 RNA의 전사과정에는 거의 차이가 없다. 현시점에서 바이러스병 및 암에 유효한 화학요법제 개발에 대한 연구는 정상세포에는 영향을 주지 않고, 바이러스 및 암세포의 증식만을 특이적으로 저해하는, 즉 선택성이 우수한 물질의 개발이라는 방향으로 전개되고 있다.

8-Azapurine 유도체들의 항암활성은 많은 연구자들의 꾸준한 관심을 끌어왔는데,[1] 8-azaadenosine은 *L1210*과 *P388* 세포, 그리고 *adenocarcinoma 755* 세포 등에 대하여 시험관내에서 활성을 보였다.[2-4] 이 화합물들은 모두 8-azaadenosine과 8-azainosine의 nucleotide 형태로 활성화되어 RNA에 회합되므로 활성을 나타낸다고 알려졌다. 본 연구에서는 base-nu-

cleoside-nucleotide에로의 구조변화에 따른 생물활성의 변화, 그리고 nucleotide의 음전하가 생물활성에 미치는 영향을 연구하고자 5-nitrouracil과 5-nitrouridine으로부터 8-azaxanthine(1)과 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine(2)을 합성하였다. 2는 천연의 purine nucleoside들이 N-9과 C-1'간의 glycoside 결합을 가진 것과는 달리 N-3과 C-1' 사이에 glycoside 결합을 가진 흥미있는 화합물이다. 그리고 2의 5' 위치를 인산화한 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-monophosphate(3)을 합성하고 연이어 인산의 음전하를 nicotinic acid로 마스크한 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-(3-pyridinylcarbonyl)monophosphate(4)를 합성하였다. 합성된 화합물들을 *Mouse leukemia P388, Murine mammary carcinoma FM3A, Human histiocytic lymphoma U937* 암세포들에 대해 MTT assay로 항암활성을 예측하고 50% 성장 억제량(IC_{50}, μmol/mL)으로 나타내었다.

실 험

시약 및 기기. Uracil, uridine, 0.5 M nitronium-tetrafluoroboric acid sulforane 용액, nicotinic acid 등은 Aldrich사(미국)의 것을 사용했고, 1,2,3,5-*tetra*-O-acetyl-β-D-ribose, 무수 $SnCl_4$, hexamethyl disilagene, trimethylsilyl chloride 등은 Fluka사(스위스)에서 구입해서 사용했으며 MTT(3-[4,5-dimethylthiazole-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide)는 Sigma사(미국)에서 구입해서 사용하였다. NaOH, $NaHCO_3$, DMF, 기타의 특급 유기용매들은 Junsei사(일본)에서 구입해서 사용했다. 합성한 각 화합물의 녹는점은 electrothermal capillary 녹는점 측정기로 측정하였다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 Varian EM-360 A(60 MHz)와 Bruker AM 300(300 MHz) 분광광도기로 tetramethylsilane을 내부 표준 물질로하여 측정했다. ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker AM 300 분광광도기로 tetramethylsilane을 내부 표준 물질로하여 측정했다. 그리고 적외선 스펙트럼은 Bomen 분광광도기로 KBr 펠렛을 만들어 측정했다. 항암활성 측정시 흡광도의 측정은 ELISA Processor II Microplate reader를 사용했다.

합성의 일반적 과정. 사용한 모든 용매는 일반적인 과정에 따라 정제하여 사용하였으며[1,2] 반응의 진행정도를 TLC로 확인했다. TLC용 silica gel은 silica gel 60 F_{254}(Merck)를 사용했고, TLC를 전개한 후 UV(254 nm)를 사용하거나 필요에 따라 anisaldehyde 용액에 적신 후 가열하는 방법을 썼다.[5] 전개용매로는 (i) chloroform : MeOH (19 : 1) (ii) chloroform : MeOH : H_2O (65 : 25 : 4) (iii) isopropanol : NH_4OH : H_2O (7 : 2 : 1) 등을 기본으로 하고 각 성분의 비율을 조정하여 사용했다. 감압증류 과정은 진공하에서 30 °C 이하를 유지하면서 회전 증발기를 사용하거나 회수용기를 dryice-acetone으로 냉각시킨 short-path distillation 과정으로 수행했다. 그리고 column chromatography에는 silica gel 60(70-320 mesh, Merck사, 독일)을 사용했으며 PLC판은 PLC용 silica gel 60 PF_{254}(Merck사, 독일) 200 g을 증류수 480 mL에 섞어 교반하고 크기 20×20 cm 두께 2 mm인 유리판에 입힌 후 2일간 그늘에서 자연 건조한 뒤 사용하였다.

5-Nitrouracil의 합성. 2 mmol의 uracil(0.224 g)에 mild nitration reagent인 NO_2BF_4의 0.5 M sulforane 시약을 8 mL (4 mmol) 첨가한 후 21시간 교반시켰다. 8 mL의 chloroform을 첨가하여 생긴 흰색 침전을 여과하고 diethyl ether로 씻었다. MeOH로 재결정하여 0.093 g(59%)의 5-nitrouracil을 얻었다. mp>320 °C(lit.[6]> 300 °C), ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 8.7(s, 1H, H-6), IR (KBr): 3150, 3100, 1740, 1700, 1640, 1330, 1250 cm^{-1}.

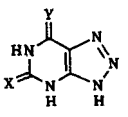
2',3',5'-O-Triacetyl-5-nitrouridine의 합성. 1 mmol의 5-nitrouracil(0.157 g)에 2 mmol의 1,2,3,5-tetra-O-acetyl-β-D-ribose(0.318 g)를 첨가하고 acetonitrile(5 mL)에 용해시킨 다음 hexamethyldisliagene(HMDS, 0.8 mmol, 0.1 mL), trimethylsilyl chloride(0.8 mmol, 0.1 mL)를 첨가하였다. 곧이어 tin(IV) chloride(1.1 mmol, 0.129 mL)를 첨가하면 맑은 용액이 되었다. 용매와 과량의 hexamethyldisilagene을 감압 농축한 뒤 chloroform을 30 mL 첨가한 다음 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 씻었다. Chloroform층을 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 뒤 감압건조하여 2',3',5'-O-triacetyl-5-nitrouridine(63%)을 얻었다. mp 60-65 °C, ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.02(s, NH), 7.23(s, 1H, H-6), 6.35(d, 1H, H-1'), 6.12(t, 2H, H-5'), 5.63(m, 2H, H-2', H-3'), 4.46(m), 2.06(t, 9H, $(CH_3)_3$), IR(KBr): 1650, 1700(amide C=O), 1400 cm^{-1}(-NO_2).

8-Azaxanthine(1)의 합성. 1 mmol의 5-nitrouracil(0.157 g)에 잘 건조된 sodium azide(4 mmol, 0.260 g)과 NH_4Cl(5 mmol, 0.267 g)을 첨가하고 DMF(10 mL)하에서 환류시켰다. 용매를 진공농축한 뒤 뜨거

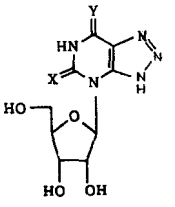
운 물(10 mL)을 첨가하고 교반시켰다. 6 M HCl로 산성화하고 물을 감압 건조시켜 흰색 고체를 얻었다. 증류수로 재결정화하여 1(0.135 g, 88%)을 얻었다. mp 310 °C(lit.[7] >320 °C), ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 11.16(s, 1H, N-H), ^{13}C NMR(DMSO-d_6): δ 157.08(C-4), 151.23(C-2), 148.78(C-6), 124.24(C-5), IR(KBr): 3487, 3043, 1669, 1434, 1285, 1161, 536 cm^{-1}.

2',3',5'-O-Triacetyl-3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine의 합성. 2',3',5'-O-triacetyl-5-nitrouridine (0.335g, 0.81 mmol)을 sodium azide(0.845 g, 1.3 mmol)와 DMF(3 mL)하에 상온에서 18시간 반응시켰다. 분리는 우선 감압 농축하고 뜨거운 물에 용해시킨 다음 6 M HCl로 산성화하였다. 용액을 식힌 다음 chloroform으로 추출하고 감압건조하여 생성된 고체(0.334 g, 82%)를 증류수로 재결정하였다. mp 100~101 °C, ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ 10.49(br, NH), 7.93(s), 7.27~7.19(br, 1H, H-1'), 6.15~6.12(s, s, 2H, H-5'), 5.11(m, 2H, H-2', H-3'), 4.90(m), 1.74(t, 9H, $(CH_3)_3$), IR(KBr): 3248, 1964, 1533, 1404, 1300, 1078 cm^{-1}.

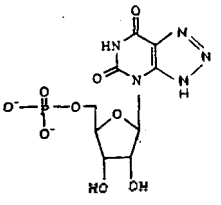
3-β-D-Ribofuranosyl-8-azaxanthine(2)의 합성. 2',3',5'-O-Triacetyl-3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine을 무수 MeOH에 용해시킨 뒤 NaOMe를 첨가하였다. 반응이 완결되면 Dowex 50 H^+ 수지를 첨가해 교반시키고 여과시켰다. 수지를 MeOH로 씻어주고 여액을 감압농축한 후에 증류수를 첨가하였다. CH_2Cl_2로써 반응 부산물인 acetylamide와 methylacetate를 추출, 제거한 다음 수용액층을 감압 건조시키고 EtOH로 결정화하여 2를 얻었다. mp 165-168 °C(lit.[7] 163-166 °C), ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 10.49(br, NH), 7.93(s), 7.27-7.19(br, 1H, H-1'), 6.15-6.12(s, 2H, H-5'), 5.11(m, 2H, H-2', H-3'), 4.90(m). IR(KBr): 3248, 1964, 1533, 1404, 1300, 1078 cm^{-1}.



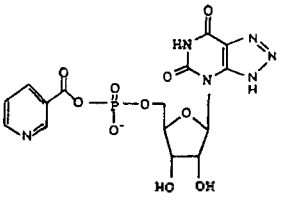
1 X=Y=O



2 X=Y=O



3



4

3-β-D-Ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-monophosphate(3)의 합성. Barium oxide상에서 재증류한 $(EtO)_3PO$에 $POCl_3$(7.42 mmol)을 −5~0 °C에서 첨가한 다음 110 °C에서 건조시킨 2를 4 mmol씩 첨가하고 3시간 교반시켰다. 차가운 증류수를 20 mL ice-bath상에서 서서히 첨가한 뒤 diethylether로 triethylphosphate를 추출, 제거한 후 물층을 NaCl 포화수용액으로 pH 7까지 중화시켰다. 물층을 진공 건조시켜 얻은 흰색 고체를 최소량의 물에 용해시키고 silica gel column(chloroform : MeOH : H_2O=65 : 25 : 4)으로 분리한 뒤 EtOH로 재결정하여 3을 얻었다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6): 10.49(br, NH), 7.93(s), 7.27-7.19 (br, 1H, H-1'), 6.15(s, s, 2H, H-5'), 5.11(m, 2H, H-2', H-3'), 4.90(m). IR(KBr): 3248, 1964, 1533, 1404, 1300, 1078 cm^{-1}.

3-β-D-Ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-(3-pyridinylcarbonyl)monophosphate(4)의 합성. Barium oxide상에서 재증류한$(EtO)_3PO$에 $POCl_3$(2.4 mmol)을 −5~0 °C에서 첨가한 다음 2 mmol의 nicotinic acid(0.246 g)을 반응 용기에 첨가하고 3시간 교반시켰다. 용액이 맑아지면 uridine(0.293 g, 1.2 mmol)을 첨가하고 5~0 °C에서 10시간 교반시켰다. 차가운 증류수를 20 mL ice-bath상에서 서서히 첨가한 뒤 NaCl 포화 수용액으로 pH 7까지 중화시켰다. Diethylether로 triethylphosphate를 추출, 제거한 후 물층을 진공 건조시켜 얻은 흰색 고체를 최소량의 증류수에 용해시키고 silica gel column(chloroform : MeOH : H_2O=65 : 25 : 4)으로 분리한 뒤 EtOH로 재결정하여 4를 얻었다. ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 10.49(br, NH), 9.08(s, 1H, pyridine H-2), 8.83(d, 1H, pyridine H-6), 8.31(d, 1H, pyridine H-4), 8.27(s, 1H, H-6), 7.65(m, 1H, pyridine H-5), 7.93(s), 7.27-7.19(br, 1H, H-1'), 6.15(s, s, 2H, H-5'), 5.11(m, 2H, H-2', H-3'), 4.90(m). IR(KBr): 3248, 1964, 1533, 1404, 1300, 1078 cm^{-1}.

항암활성 측정. *Mouse leukemia P388, Murine mammary carcinoma FM3A, human histiocytic lym-*

phoma U937 세포들에 대해 Mosmann 등의 MTT를 이용한 방법을 적절히 변형하여 합성된 화합물들의 시험관내 항암활성을 IC_{50}으로 예측하였다.[8]

결과 및 고찰

Uracil의 C-5 위치의 nitration 반응. Uracil의 C-5 위치는 친핵반응보다는 친전자반응이 유리하게 되는데 이것은 N-1 위치의 전자쌍이 C-5 위치의 친핵성을 증가시키기 때문인 것으로 생각된다. 5-Nitrouridine은 Wempen 등[9]에 의해 2', 3', 5'-triacetyl-O-(3,5-dinitrobenzoyl)uridine과 HNO_3을 반응시켜 최초로 합성되어 니트로기의 전자끌기 성질로 인해 생물활성을 보임에 따라 이후 많은 연구자들에 의해 합성법이 개발되었다. 본 실험에서는 Huang[6] 등이 uracil과 1-methyluracil, 1,3-dimethyluracil을 니트로화하면서 사용한 방법을 이용하여, *mild nitration reagent* 인 NO_2BF_4의 0.5 M sulforane 시약으로 간단하게 합성하고 ^{1}H NMR상의 δ 8.7 위치의 H-6 단일 peak로 니트로화 되었음을 확인하였다. Uridine을 이 시약으로 니트로화할 경우에는 5-nitrouracil만을 얻을 수 있고 5-nitrouridine은 얻을 수 없었는데, 그 이유는 반응의 결과 생성되는 HBF_4가 반응조건을 산성으로 만들어 당과 염기의 산촉매 가수분해 반응이 진행되기 때문으로 생각된다.[10]

5-Nitrouracil과 당의 축합반응에 의한 5-nitrouridine의 합성. 각각의 변형된 염기와 당을 결합시켜 nucleoside를 합성하는 방법들 가운데 Vorbrüggen 등의 방법을[11] 약간 변형하여 앞에서 합성된 thiouracil과 5-nitrouracil 염기들을 acetyl group으로 보호된 당과 $SnCl_4$ 촉매(Friedel-Craft type)하에 hexa-dimethylsilagene과 trimethylchlorosilane과 축합하여 nucleoside 유도체를 합성하였다. Vorbrüggen 등의 방법은 한 반응 용기속에서 일단계로 이루어지는 반응으로서 열역학적으로 안정된 β-nucleoside만을 얻을 수 있는데 nucleoside와 같은 습기에 민감한 물질을 다루는데 익숙하지 않은 사람들도 쉽게 사용할 수 있으며, 순수물을 얻는 과정도 추출, 재결정으로 간단하다. 단 한가지, 최근에는 MeOH 용액형태로 시판되는 제품이 있지만 무수 $SnCl_4$는 공기와 접하면 매우 자극성이 있는 가스(HCl)와 열이 발생하므로 주의해야 한다.

8-Azaxanthine(1) 유도체의 합성반응. 이 반응은 Fox 등의 반응[12]을 응용한 것으로 5-nitrouracil과 sodium azide를 pyridine하에서 환류하면, 먼저 5-nitrouracil의 C-5 위치로 NaN_3가 제공한 azide기의 분자내 첨가반응이 일어나고, 이어 분자내 고리화가 진행되어 5-위치의 nitro기가 제거되면서 sodium salt 형태의 8-azaxanthine이 얻어진다. 이것을 6 M HCl로 산성화하면 1이 얻어진다. Azide기의 제공원으로 trimethylsilyl azide를 사용해 보았으나 2- 또는 4-산소 원자의 실릴화만 진행되고 아지드의 분자내 첨가반응은 진행되지 않았다. 이것은 N_3가 N-1과 N-3의 H와 결합하여 반응성을 잃었기 때문으로 생각되었다. 5-Nitrouracil의 ^{1}H NMR상의 δ 8.7 위치의 H-6 단일 peak가 사라지고 δ 11.16 위치의 N-H peak와 ^{13}C NMR상의 C 4개, 그리고 1434 cm^{-1}에 나타나는 IR spectrum상의 N=N 신축진동 peak로 1이 합성되었음을 확인하였다. 이 반응의 출발물질을 5-nitrouridine 또는 2',3',5'-O-triacetyluridine으로 하면 상온에서 purine base의 N-3와 C-1'간의 glycoside 결합을 가진 8-azaxanthosine을 합성할 수 있다.

3-β-D-Ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-monophosphate(3)와 3-β-D-ribofuranosyl-8-azaxanthine-5'-(3-pyridinylcarbonyl)monophosphate(4)의 합성. Hong 등이 nucleoside에 steroid와 alcohol 유도체를 coupling하는 과정에서 이용했던 방법을[13-15] 응용하여 3과 4를 합성하였다. 이 반응은 별도로 coupling 시약이나 효소를 사용하지 않고 $(EtO)_3PO$ 용매하에서 nicotinic acid와 $POCl_3$ 반응시 생성되는 3-pyridinyl carbonylphosphoric dichloride 중간체에 2를 첨가하는 한 단계반응으로 4를 합성할 수 있다. 산성조건이고 발열반응이어서 염기와 당의 산촉매 가수분해가 진행되므로[10] 짧은 시간내에 반응을 종결해야 하며 중화과정에서도 특히 주의해야 한다. Nucleotide 유도체들은 ^{1}H NMR, ^{13}C NMR spectrum에 나타나는 특성 peak와 IR spectrum상에서 1094, 1091 cm^{-1} 위치에 강한 P=O의 peak로 확인하였다.

배양세포에서의 항암활성. *Mouse leukemia P388, Murine mammary carcinoma FM3A, Human histiocytic lymphoma U937* 세포들에 대해 합성된 화합물들의 시험관내 항암활성을 IC_{50}으로 예측한 결과를 *Table 1*에 정리하였다. 2는 세가지의 암세포에 대해 감수성이 좋아 IC_{50}이 각각 0.05, 0.06, 0.06 μmol/mL로 가장 우수한 활성을 보였다. 다음으로 염기인 1이

Table 1. IC_{50}s[a](μmol/mL) of the synthesized compounds

Compound's No.	IC_{50} (μmol/mL)		
	P388[b]	*FM3A*[c]	*U937*[d]
(1)	0.15	0.25	0.33
(2)	0.05	0.06	0.06
(3)	0.25	0.25	0.25
(4)	0.25	0.25	0.33

[a] Concentration of drug resulting in 50% growth inhibition of cell. Determined by MTT assay described in ref. 10. [b] *Mouse leukemia P388 cell.* [c] *Murine mammary carcinoma FM3A cell.* [d] *Human histiocytic lymphoma U 937 cell.*

P388 세포에 감수성을 보였지만 3과 4는 모두 IC_{50} 값이 0.25 μmol/mL 이상이었다.

인 용 문 헌

1. Montgomery, J. A.; Shortnacy, A. T.; Secrist, J. A. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1483.
2. Montgomery, J. A.; Elliott, R. D.; Thomas, H. *J. Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1975**, *255*, 292.
3. Elliott, R. D.; Montgomery, J. A. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 116.
4. Bennett, Jr. L. L.; Vail, M. H.; Allan, P. W.; Laster, Jr. W. R. *Cancer Res.* **1973**, *33*, 465.
5. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed.; Pergamon Press: Oxford, U.K. 1988.
6. Huang, G. F.; Torrence, P. F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*(24), 3821.
7. Blank, H. U.; Wempen, I.; Fox, J. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*(4), 1131.
8. Mosmann, T. *J. Immunol. Method.* **1983**, *65*, 55.
9. Wempen, I.; Doerr, I. L.; Kaplan, L.; Fox, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1624.
10. Stanley, H. P. *Organic Chemistry*, 5th Ed.; McGraw-Hill: 1988; p 797.
11. Vorbrüggen, H.; Bennua, *B. Tetrahedron Lett.* 1978; 1339.
12. Fox, J. J.; Pragg, D. V.; Doerr, I. L.; Cheong, L.; Knoll, J. E., Eidenoff, M. L.; Brown, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 178.
13. Hong, C. I.; Nechaev, A.; West, C. R. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*(11), 1428.
14. Ryu, E. K.; Ross, R. J.; Matushita, J.; MacCoss, M.; Homg, C. I.; West, C. R. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1322.
15. Hong, C. I.; Nechaev, A.; Kirisits, J.; Buchheit, D. J.; West, C. R. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1343.