

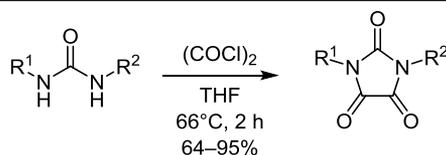
Синтез и ингибиторная активность 1,3-(адамantan-1(2)-ил)имидазолидин-2,4,5-трионов и 3,3'-(адамantan-1-ил)бис(1-алкилимидазолидин-2,4,5-трионов)

Владимир С. Дьяченко¹, Владимир В. Бурмистров¹,
Коске Ниши², Ин-Ха Ким², Геннадий М. Бутов^{1*}

¹ Волжский политехнический институт (филиал)
Волгоградского государственного технического университета,
ул. Энгельса, 42а, Волжский 404121, Россия; e-mail: butov@volpi.ru.

² Департамент биологии научного факультета университета Эхиме,
3-5-7 Таруми, Матсуяма, Эхиме 790-8566, Япония; e-mail: nishi.kosuke.mx@ehime-u.ac.jp

Поступило 5.06.2017
Принято 15.07.2017



Синтезирована серия 1,3-(адамantan-1(2)-ил)имидазолидин-2,4,5-трионов и 1,1'-(алкан-1,п-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-имидазолидин-2,4,5-трионов] циклизацией 1,3-бис[адамantan-1(2)-илмочевин] и 1,1'-(алкил-1,п-диил)бис[3-(адамantan-1-ил)-мочевин] оксалилхлоридом в мягких условиях и с высокими выходами. Все синтезированные соединения были испытаны *in vitro* как ингибиторы растворимой эпоксигидролазы человека. Для ряда соединений установлена высокая ингибиторная активность (IC₅₀ 1.6–650 нмоль/л), что делает их перспективными ингибиторами растворимой эпоксигидролазы.

Ключевые слова: адамantan, имидазолидин-2,4,5-трион, оксалилмочевина, парабановая кислота, растворимая эпокси-гидролаза, ингибитор.

В последнее время большое внимание уделяется 1,3-дизамещенным мочевинам, содержащим в своем составе одну или две адамантильные группы.^{1–4} Интерес к подобным соединениям вызван благодаря их высокой активности в качестве ингибиторов растворимой эпоксигидролазы (sEH, E.C. 3.3.2.10).^{5,6} Ингибирование sEH *in vivo* при помощи высокоселективных ингибиторов приводит к нормализации кровяного давления, снимает воспаление и боль.^{7,8} Все это делает sEH перспективной мишенью в борьбе с различными воспалительными процессами, сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонией, туберкулезом, болезнями почек.^{9,10} Библиотека из 1600 адамантилсодержащих мочевины испытана *in vitro* в отношении sEH и эпокси-гидролазы *Mycobacterium tuberculosis*, среди которых выделены структуры, эффективные в ингибировании обеих гидролаз.¹¹ Однако подходы к структурам ингибиторов, разработанные для sEH, не были пригодны для эпоксигидролазы *Mycobacterium tuberculosis*.

Сведения о химических превращениях адамантилсодержащих мочевины в литературе практически отсутствуют. В основном это реакции, которые не затрагивали уреидную группу и проводились с целью изменения структуры заместителя, связанного с

атомом азота. Однако синтез новых соединений, в основу которого будут положены другие реакции мочевины, может иметь практическое значение. К таким соединениям относятся адамантилсодержащие производные имидазолидин-2,4,5-триона (производные парабановой кислоты, рис. 1).

В литературе описано небольшое количество производных имидазолидин-2,4,5-триона, содержащих адамантильную группу. Это 1-(адамantan-1-ил)-имидазолидин-2,4,5-трион, из которого последующими превращениями получали его 3-метил- и 3-(морфолин-4-метил)производные. Синтез 1-(адамantan-1-ил)-имидазолидин-2,4,5-триона осуществляли по реакции труднодоступного 1-адамантилцианамиды с оксалилхлоридом с образованием промежуточного 1-(1-адамантил)-2,2-дихлоримидазолидин-4,5-диона и его последующего гидролиза.¹²

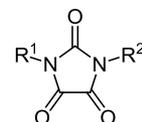
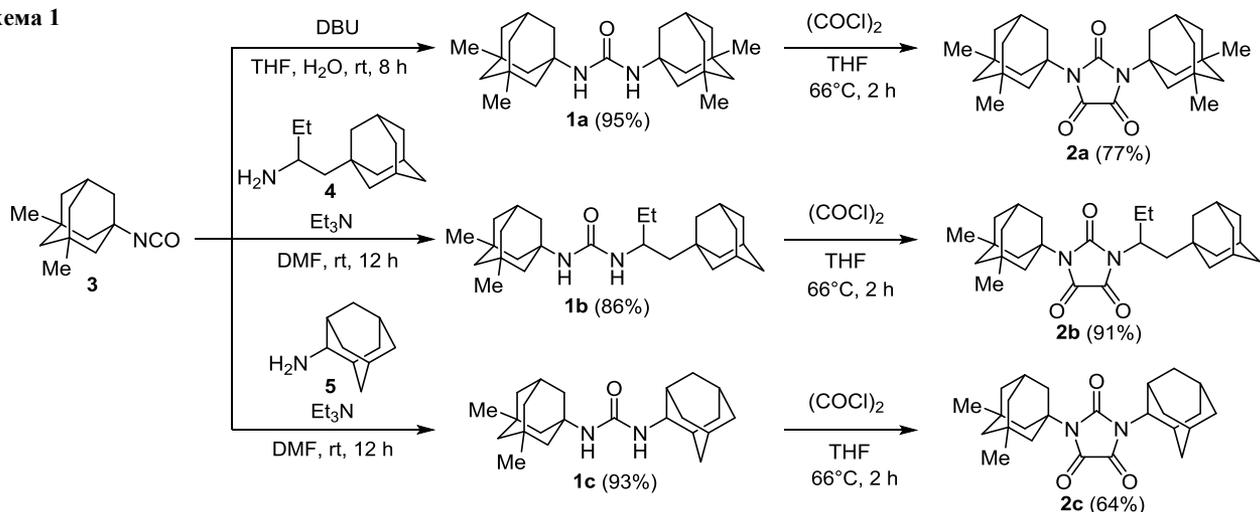


Рисунок 1. Общая структура 1,3-дизамещенного имидазолидин-2,4,5-триона.

Схема 1



Одним из путей получения 1,3-дизамещенных имидазолидин-2,4,5-трионов, является циклизация уреидной группы оксалилхлоридом. Описан синтез 1-(адамант-1-ил)имидазолидин-2,4,5-триона, содержащего в положении 3 сульфонамидную группу, двухстадийным методом. Соединения были испытаны *in vitro* и показали активность против ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, микобактерий туберкулеза и атипичных микобактерий.¹³

На первом этапе наших исследований был осуществлен синтез адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевины **1a–c** (схема 1). Симметричная 1,3-бис-(3,5-диметиладамантан-1-ил)мочевина (**1a**) получена с выходом 95% гидролизом в течение 8 ч при комнатной температуре соответствующего 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана (**3**) в среде водного тетрагидрофурана (ТГФ) в присутствии DBU. Несимметричные 1-(адамантан-1-ил)бутан-2-ил-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)мочевина (**1b**) (выход 86%) и 1-(адамантан-2-ил)-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)мочевина (**1c**) (выход 93%) получены реакцией в течение 12 ч при комнатной температуре 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана (**3**) с 1-(адамантан-1-ил)бутан-2-амином (**4**) и (адамантан-2-ил)амином (**5**) соответственно в среде безводного ДМФА в присутствии Et₃N.

На втором этапе полученные мочевины вводились в реакцию с оксалилхлоридом. Взаимодействие мочевины **1a–c** с оксалилхлоридом проводили в безводном ТГФ при мольном соотношении реагентов 1:1.2. Выходы конечных имидазолидин-2,4,5-трионов **2a–c** составили от 64 до 91%.

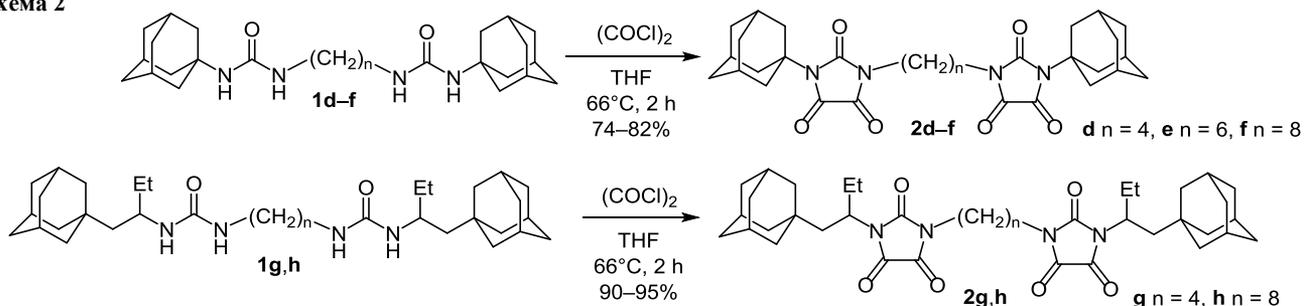
Полученные соединения представляли собой твердые вещества. Сдвиги сигналов адамантильного фрагмента в спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–c** находятся в диапазоне 1.46–2.50 м. д. В масс-спектрах наблюдаются сигналы с *m/z* 163, соответствующие 1,3-диметиладамантальному иону, и характерный пик с *m/z* 135, соответствующий фрагменту 1-адамантила.

В качестве исходных соединений для синтеза 1,1'-(алкан-1,п-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)имидазолидин-2,4,5-трионов] **2d–f** использовали описанные нами ранее адамантилсодержащие димочевины **1d–f**.¹⁴ Димочевины получали взаимодействием алифатических диизоцианатов с 1-аминоадамантаном в соотношении 1:2 в ДМФА при комнатной температуре. Симметричные 1,1'-(алкан-1,п-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)имидазолидин-2,4,5-трионы] **2d–f** получали взаимодействием соответствующих адамантилсодержащих димочевин **1d–f** с оксалилхлоридом (схема 2). Реакции проводили в безводном ТГФ при мольном соотношении реагентов 1:2.4. Выходы продуктов **2d–f** составили 74–82%.

Исходные димочевины **1g,h** были получены по разработанной нами ранее реакции диизоцианатов с адамантилсодержащими аминами в тех же условиях, что и димочевины **1d–f**.¹⁵ В аналогичных условиях протекала реакция оксалилхлорида с 1,1'-(алкил-1,п-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)мочевинами] **1g,h** (схема 2). Выходы продуктов реакции 90% (соединение **2g**) и 95% (соединение **2h**).

Анализ температур плавления замещенных имидазолидин-2,4,5-трионов **2a–h** показал, что они обладают более низкой температурой плавления, чем

Схема 2



исходные мочевины. В целом снижение температуры плавления составило от 5 до 125 °С.

Полученные имидазолидин-2,4,5-трионы **2a–h** были исследованы в качестве ингибиторов растворимой эпокси-гидролазы человека на кафедре Энтомологии и нематологии Калифорнийского университета в Дейвисе, США. Установлено, что IC₅₀ для полученных соединений находится в пределах от 1.6 до 650 нмоль/л. Сравнение ингибиторной активности IC₅₀ исходных мочевины и имидазолидин-2,4,5-трионов на их основе, показало, что замена уреидной группы на имидазолидин-2,4,5-трионовую приводит к некоторому снижению активности у большинства полученных соединений. Однако, несмотря на снижение, активность остается достаточно высокой по сравнению с существующими ингибиторами, что в совокупности с пониженной температурой плавления делает эти соединения перспективными в дальнейших исследованиях.

Таким образом, имидазолидин-2,4,5-трион, содержащий адамантильный цикл, является перспективным фармакофорным элементом для ингибиторов эпокси-гидролазы с новыми свойствами и механизмом связывания в активном центре фермента.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометрах Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Agilent GC 5975/MSD 7820, ионизация электронным ударом (70эВ). Капиллярная кварцевая колонка HP-5MS длиной 30 м, газ-носитель – гелий. Программируемый нагрев колонки от 80 до 280 °С, температура испарителя 250 °С. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer Series II 2400. Температуры плавления определены на столике Voetius и не исправлены.

1-Изоцианато-3,5-диметиладамантан (**3**) получен по методике,¹⁶ а 1-(адамantan-1-ил)бутан-2-амин (**4**) – по методике.¹⁷ Исходные (адамantan-2-ил)амин (**5**), DBU и оксалилхлорид производства фирмы Aldrich использованы без очистки. Растворители и Et₃N очищены общеизвестными методами.

1,3-Бис(3,5-диметиладамантан-1-ил)мочевина (1a). К раствору 1330 мг (6.48 ммоль) 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана (**3**) в 20 мл влажного ТГФ добавляют 50 мг (0.32 ммоль) 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. После добавления 1 н. HCl и воды выпавший белый осадок отфильтровывают. Перекристаллизовывают из этанола. Выход 1260 мг (95%). Твердое вещество белого цвета. Т. пл. 277–278 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.35 (2H, с, 2NH); 2.03–1.56 (26H, м, H Ad); 0.79 (12H, с, 4CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 384 [M]⁺ (7.8), 205 [(CH₃)₂AdNCO]⁺ (2.5), 179 [(CH₃)₂AdNH₂]⁺ (28.4), 163 [(CH₃)₂Ad]⁺ (57.8). Найдено, %: C 78.09; H 10.51; N 7.26. C₂₅H₄₀N₂O. Вычислено, % C 78.07; H 10.48; N 7.28.

1-(Адамantan-1-ил)бутан-2-ил-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)мочевина (1b). К раствору 990 мг (4.83 ммоль) 1-изоцианато-3,5-диметиладамантана (**3**) в 5 мл без-

водного ДМФА при 0 °С добавляют 1000 мг (4.83 ммоль) 1-(адамantan-1-ил)бутан-2-амин (**4**) в присутствии 490 мг (4.83 ммоль) Et₃N. Смесь выдерживают в течение 12 ч при комнатной температуре. Выпавшие белые кристаллы отфильтровывают, промывают 10 мл EtOAc, 10 мл 1 н. HCl и 10 мл H₂O. Перекристаллизовывают из этанола. Выход 860 мг (86%). Твердое вещество белого цвета. Т. пл. 240–243 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.32 (1H, д, *J* = 8.8, NH); 5.29 (1H, с, NH); 3.55 (1H, т, *J* = 6.3, CH); 2.73 (2H, д, *J* = 4.7, AdCH₂); 2.04 (2H, м, CH₃CH₂); 1.88–1.21 (28H, м, H Ad); 0.79 (6H, с, 2CH₃); 0.76 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 383 [M–C₂H₅]⁺ (7.6), 263 [M–AdCH₂]⁺ (5.2), 178 [(CH₃)₂AdNH₂]⁺ (100), 163 [(CH₃)₂Ad]⁺ (23.5), 135 [Ad]⁺ (64.7). Найдено, %: C 78.60; H 10.76; N 6.77. C₂₇H₄₄N₂O. Вычислено, %: C 78.59; H 10.75; N 6.79.

1-(Адамantan-2-ил)-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)мочевину (1c) получают из 1150 мг (7.61 ммоль) (адамantan-2-ил)амин (**5**) по методике получения соединения **1b**. Выход 1070 мг (93%). Твердое вещество белого цвета. Т. пл. 266–268 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5.93 (1H, д, *J* = 8.2, NH); 5.60 (1H, с, NH); 3.60 (1H, д, *J* = 7.5, CHNH); 2.05–1.07 (28H, м, H Ad); 0.79 (6H, с, 2CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 356 [M]⁺ (6.7), 193 [AdNHCO(NH)₂]⁺ (37.5), 163 [(CH₃)₂Ad]⁺ (47.9), 150 [AdNH]⁺ (100), 135 [Ad]⁺ (20.8). Найдено, %: C 77.49; H 10.16; N 7.89. C₂₃H₃₆N₂O. Вычислено, %: C 77.48; H 10.18; N 7.86.

1,3-Бис(3,5-диметиладамантан-1-ил)имидазолидин-2,4,5-трион (2a). К раствору 200 мг (0.52 ммоль) 1,3-бис(3,5-диметиладамантан-1-ил)мочевины (**1a**) в 5 мл ТГФ при комнатной температуре добавляют 80 мг (0.62 ммоль) оксалилхлорида. Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч в колбе с обратным холодильником, после окончания кипячения растворитель упаривают. Кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством дихлорметана. Перекристаллизовывают из этанола. Выход 155 мг (77%). Твердое вещество белого цвета. Т. пл. 229–232 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.11–1.56 (26H, м, H Ad); 0.81 (12H, с, 4CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 438 [M]⁺ (30.7), 163 (100), 135 [Ad]⁺ (6). Найдено, %: C 73.92; H 8.75; N 6.42. C₂₇H₃₈N₂O₃. Вычислено, %: C 73.94; H 8.73; N 6.39.

1-(Адамantan-1-ил)бутан-2-ил-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)имидазолидин-2,4,5-трион (2b) получают из 475 мг (1.15 ммоль) 1-(адамantan-1-ил)бутан-2-ил-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)мочевины (**1b**) аналогично методике получения соединения **2a**. Выход 430 мг (91%). Твердое вещество белого цвета. Т. пл. 153–155 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.54 (1H, т, *J* = 6.2, CH); 2.73 (2H, д, *J* = 4.6, AdCH₂); 2.03–2.00 (2H, м, CH₃CH₂); 1.97–1.46 (15H, м, H Ad); 0.79 (6H, с, 2CH₃ Ad); 0.75 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 466 [M]⁺ (0.3), 178 (100), 135 [Ad]⁺ (35.2). Найдено, %: C 74.65; H 9.05; N 6.04. C₂₉H₄₂N₂O₃. Вычислено, %: C 74.64; H 9.07; N 6.00.

1-(Адамantan-2-ил)-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)имидазолидин-2,4,5-трион (2c) получают из 565 мг (1.58 ммоль) 1-(адамantan-2-ил)-3-(3,5-диметиладамантан-1-ил)мочевины (**1c**) аналогично методике получения соединения **2a**. Выход 360 мг (64%). Твердое

вещество белого цвета. Т. пл. 260–263 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.50–1.71 (28H, м, H Ad); 0.84 (6H, с, 2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 410 [$\text{M}]^+$ (100), 248 (80.7), 163 [$(\text{CH}_3)_2\text{Ad}]^+$ (90.9). Найдено, %: C 73.65; H 8.33; N 6.84. $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 73.14; H 8.35; N 6.82.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)имидазолдин-2,4,5-трион] (2d). К раствору 500 мг (1.13 ммоль) 1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)мочевин] (**1d**) в 5 мл ТГФ при комнатной температуре добавляют 345 мг (2.71 ммоль) оксалилхлорида. Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч в колбе с обратным холодильником, после окончания кипячения растворитель упаривают. Кристаллы отфильтровывают и промывают небольшим количеством дихлорметана. Выход 370 мг (74%). Твердое вещество белого цвета. Т. пл. 205–207 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.44 (4H, т, $J = 3.0$, 2NCH_2); 1.98 (4H, уш. с, 2CH_2); 1.93–1.25 (28H, м, H Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 550 [$\text{M}]^+$ (10.6), 135 [$\text{Ad}]^+$ (100). Найдено, %: C 65.40; H 6.98; N 10.15. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 65.44; H 6.96; N 10.17.

1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)имидазолдин-2,4,5-трион] (2e) получают из 500 мг (1.06 ммоль) 1,1'-(гексан-1,6-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)мочевин] (**1e**) аналогично методике получения соединения **2d**. Выход 390 мг (78%). Твердое вещество белого цвета. Т. пл. 217–220 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.39 (4H, т, $J = 6.3$, 2NCH_2); 2.53–2.47 (4H, м, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 2.08 (4H, уш. с, 2CH_2); 1.98–1.59 (28H, м, H Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 578 [$\text{M}]^+$ (4.2), 263 (11.4), 135 [$\text{Ad}]^+$ (100). Найдено, %: C 66.40; H 7.37; N 9.63. $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 66.42; H 7.32; N 9.68.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)имидазолдин-2,4,5-трион] (2f) получают из 500 мг (1 ммоль) 1,1'-(октан-1,8-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)мочевин] (**1f**) аналогично методике получения соединения **2d**. Выход 410 мг (82%). Твердое вещество белого цвета. Т. пл. 127–130 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.64 (4H, т, $J = 6.7$, 2NCH_2); 2.54–2.48 (4H, м, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 2.08 (8H, уш. с, 4CH_2); 1.97–1.50 (28H, м, H Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 606 [$\text{M}]^+$ (5.8), 135 [$\text{Ad}]^+$ (5). Найдено, %: C 67.33; H 7.67; N 9.21. $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 67.30; H 7.64; N 9.23.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)бутил-2-ил]имидазолдин-2,4,5-трион} (2g) получают из 235 мг (0.42 ммоль) 1,1'-(бутан-1,4-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)бутил-2-ил]мочевин] (**1g**) аналогично методике получения соединения **2d**. Выход 211 мг (90%). Твердое вещество коричневого цвета. Т. пл. 118–121 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.14 (4H, т, $J = 6.6$, $2-\text{CH}_2$); 3.63 (2H, т, $J = 6.6$, 2CH); 2.72 (4H, д, $J = 5.0$, 2AdCH_2); 2.52–2.46 (4H, м, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 2.06–2.02 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.88–1.45 (28H, м, H Ad); 0.76 (6H, т, $J = 7.2$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 662 [$\text{M}]^+$ (36), 579 (80), 135 [$\text{Ad}]^+$ (100). Найдено, %: C 68.83; H 8.24; N 8.47. $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 68.85; H 8.21; N 8.45.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)бутил-2-ил]имидазолдин-2,4,5-трион} (2h) получают из 610 мг (1 ммоль) 1,1'-(октан-1,8-диил)бис[3-(адамантан-1-ил)бутил-2-ил]мочевин] (**1h**) аналогично методике получения соединения **2d**. Выход 580 мг (95%). Твердое вещество белого цвета. Т. пл. 122–125 °С. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.98 (4H, т, $J = 6.3$, 2NCH_2); 3.64 (2H, т, $J = 6.6$, 2CH); 2.74 (4H, д, $J = 4.6$, 2AdCH_2); 2.53–2.47 (4H, м, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$); 2.07–2.01 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.87–1.54 (28H, м, H Ad); 1.07 (8H, уш. с, 4CH_2); 0.76 (8H, т, $J = 7.3$, 3CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 719 [$\text{M}]^+$ (38), 135 [$\text{Ad}]^+$ (100). Найдено, %: C 70.13; H 8.71; N 7.80. $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 70.16; H 8.69; N 7.79.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ – Регионы (грант 16-43-340116, p_a) и Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания на 2017–2019 гг. (проект 4.7491.2017/БЧ) на оборудовании, приобретенном по программе стратегического развития ВолгГТУ на 2012–2016 гг.

Список литературы

- Burmistrov, V. V.; Butov, G. M.; Dyachenko, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 582. [*Журн. орган. химии* **2016**, 52, 594.]
- Burmistrov, V.; Morisseau, C.; Danilov, D.; Harris, T. R.; Dalinger, I.; Vatsadze, I.; Shkineva, T.; Butov, G. M.; Hammock, B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 5514.
- Burmistrov, V. V.; Butov, G. M.; Karlov, D. S.; Palyulin, V. A.; Zefirov, N. S.; Morisseau, C.; Hammock, B. D. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2016**, 42, 404. [*Биоорган. химия* **2016**, 42, 448.]
- Butov, G. M.; Burmistrov, V. V.; Danilov, D. V.; Averin, A. D.; Morisseau, C.; Kodani, S.; Hammock, B. D. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, 65, 2299. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, 2299.]
- Morisseau, C.; Goodrow, M. H.; Dowdy, D.; Zheng, J.; Greene, J. F.; Sanborn, J. R.; Hammock, B. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, 96, 8849.
- Schmelzer, K. R.; Kubala, L.; Newman, J. W.; Kim, I. H.; Eiserich, J. P.; Hammock, B. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, 102, 9772.
- Fleming, I.; Rueben, A.; Popp, R.; Fisslthaler, B.; Schrodt, S.; Sander, A.; Haendeler, J.; Falck, J. R.; Morisseau, C.; Hammock, B. D.; Busse, R. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* **2007**, 27, 2612.
- Yu, Z.; Xu, F.; Huse, L. M.; Morisseau, C.; Draper, A. J.; Newman, J. W.; Parker, C.; Graham, L.; Engler, M. M.; Hammock, B. D.; Zeldin, D. C.; Kroetz, D. L. *Circ. Res.* **2000**, 87, 992.
- Imig, J. D.; Zhao, X.; Capdevilla, J. H.; Morisseau, C.; Hammock, B. D. *Hypertension* **2002**, 39, 690.
- Imig, J. D.; Zhao, X.; Zaharis, C. Z.; Olearczyk, J. J.; Pollock, D. M.; Newman, J. W.; Kim, I. H.; Watanabe, T.; Hammock, B. D. *Hypertension* **2005**, 46, 975.
- Scherman, M. S.; North, E. J.; Jones, V.; Hess, T. N.; Grzegorzewicz, A. E.; Kasagami, T.; Kim, I.-H.; Merzlikin, O.; Lenaerts, A. J.; Lee, R. E.; Jackson, M.; Morisseau, C.; McNeil, M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3255.
- Zinner, G.; Gross, H. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 1714.
- Kratky, M.; Mandikova, J.; Trejtnar, F.; Buchta, V.; Stolařikova, J.; Vinšova, J. *Chem. Pap.* **2015**, 69, 1108.
- Butov, G. M.; Burmistrov, V. V.; Danilov, D. V.; Pitushkin, D. A.; Morisseau, C.; Hammock, B. D. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64, 1569. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, 1569.]
- Burmistrov, V.; Morisseau, C.; Lee, K. S. S.; Shihadih, D. S.; Harris, T. R.; Butov, G. M.; Hammock, B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2193.
- Burmistrov, V. V.; Pershin, V. V.; Butov, G. M. *Изв. ВолгГТУ* **2012**, 9, 62.
- Averin, A. D.; Ranyuk, E. R.; Golub, S. L.; Buryak, A. K.; Savelyev, E. N.; Orlinson, B. S.; Novakov, I. A.; Beletskaya, I. P. *Synthesis* **2007**, 14, 2215.