

Меченные стабильными изотопами азолоазины. Синтез обогащенного изотопами ^{13}C и ^{15}N производного пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина – потенциального антидиабетического агента

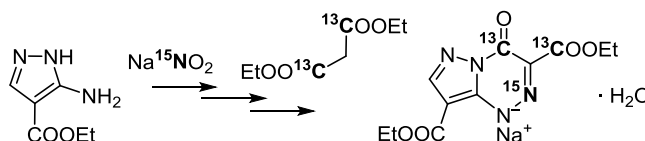
Татьяна С. Шестакова¹, Олег С. Ельцов¹, Юлия А. Яковлева¹,
Сергей Л. Деев^{1*}, Вадим А. Шевырин¹, Владимир Л. Русинов^{1,2},
Валерий Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: deevsl@yandex.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: chupakhin@ios.uran.ru

Поступило 4.07.2019

Принято 22.07.2019



Разработан простой и селективный метод введения стабильных изотопов ^{13}C и ^{15}N в структуру натриевой соли диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, потенциального антигликирующего агента. В качестве донора изотопов ^{13}C был использован меченый $[1,3\text{-}^{13}\text{C}_2]$ -малоновый эфир (99% ^{13}C). Включение атома ^{15}N проведено с помощью обогащенного нитрита натрия (98% ^{15}N). Полученный меченный изотопами $^{13}\text{C}_2$ и ^{15}N аналог перспективного противодиабетического соединения ряда пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновых кислот охарактеризован методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Ключевые слова: азолоазины, пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, изотопные метки ^{13}C и ^{15}N , константы спин-спиновой взаимодействия (КССВ), масс-спектр ДИС, стабильные изотопы, соединения с противодиабетической активностью, спектры ЯМР, эксперименты МС/МС.

Структурная близость азолоазинов и производных пуринов (аденина, гуанина и гипоксантина) обуславливает постоянный интерес к этому классу соединений. В ряду азоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онов обнаружены соединения, обладающие широким спектром биологической активности,^{1,2} в том числе структуры с высоким противовирусным действием. Например, натриевая соль 2-метилсульфанил-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-она (рис. 1), препарат Тризаваирин (Riamilovir®), используется в медицинской практике для лечения гриппа.^{3–5} Особое место занимают пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины, которые оказались эффективными лигандами рецепторов ГАМК^{6,7} и проявили потенциальное антидиабетическое действие. Диэтиловый эфир 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновой кислоты (**1**) (рис. 1) проявил

перспективную антигликирующую активность,⁸ превышающую действие аминоксантина, являющегося признанным стандартом при оценке ингибирования неферментативного взаимодействия белков с глюкозой (реакция Майера).⁹ Именно данный процесс приводит к образованию конечных продуктов гликирования, которые играют существенную негативную роль в развитии сахарного диабета и сопутствующих осложнений.^{10,11}

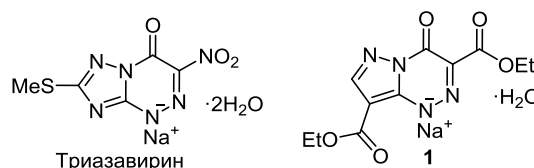


Рисунок 1. Биологически активные азоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-оны.

В настоящее время соединение **1** проходит цикл доклинических исследований как средство для лечения диабета и его осложнений.

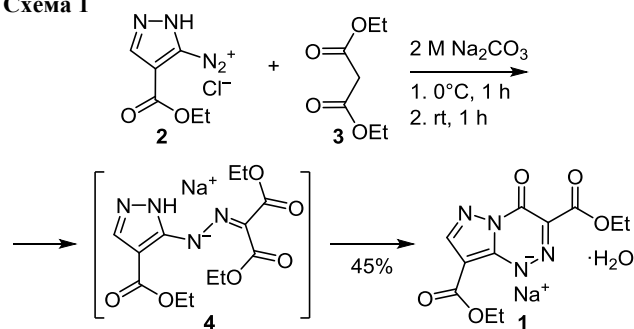
Включение стабильных изотопов (^2H , ^{13}C , ^{15}N) в биологически активные молекулы является одним из приемов, который используется для изучения фармакокинетики и метаболизма соединений на различных этапах разработки лекарственных препаратов.^{12–16} Кроме того, введение атомов ^{13}C и ^{15}N в структуры азотсодержащих гетероциклов представляет несомненный интерес с точки зрения установления методом спектроскопии ЯМР особенностей строения и поведения в растворе различных конденсированных азолазинов.^{17–26} Специфической характеристикой этих полиазотистых систем является пониженное содержание атомов углерода и водорода. Это снижает эффективность использования данных одномерных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и двумерных экспериментов ЯМР (^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{15}N HMBC) для структурных исследований. Кроме того, азотсодержащие гетероциклы склонны к кольчато-цепным и таутомерным превращениям, что дополнительно усложняет исследование их структуры. Введение меченых атомов азота и углерода приводит к появлению дополнительных спин-спиновых взаимодействий, что значительно расширяет возможности спектроскопии ЯМР. Таким образом, присутствие меченых атомов ^{13}C и ^{15}N способствует решению проблем по установлению структурных особенностей азогетероциклов.

В данной работе реализован синтез меченного изотопами $^{13}\text{C}_2$, ^{15}N соединения **1**, которое содержит одновременно несколько типов стабильных изотопов. Наличие в структуре **1** трех меченых атомов позволило изучить характеристики масс-спектрометрического распада и получить данные по отнесению спин-спинового взаимодействия ^{13}C - ^{13}C и ^{13}C - ^{15}N . Важно отметить, что такая комбинация меченых атомов ^{13}C и ^{15}N позволяет расширить возможности масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР в изучении фармакокинетики соли **1**, а также создать оптимальные процедуры для определения ее концентрации в крови и распределения по органам в опытах на животных.

Метод получения соединения **1**, представленный в литературе,⁸ основан на взаимодействии соли диазония **2** с малоновым эфиром **3** в присутствии Na_2CO_3 и включает спонтанную циклизацию гидразона **4** (схема 1).

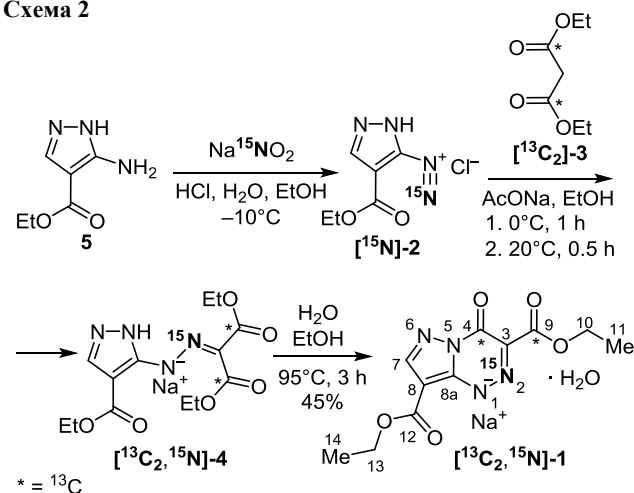
Соль диазония **2** была получена из соответствующего аминопиразола **5**. Для синтеза соли $^{13}\text{C}_2$, ^{15}N -**1** нами была модифицирована ранее описанная процедура получения немеченого соединения **1**,⁸ а в качестве доноров обогащенных соединений были использованы меченые $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ (98% ^{15}N) и малоновый эфир $^{13}\text{C}_2$ -**3** (99% ^{13}C) (схема 2). Модификация метода синтеза пиразолотриазина $^{13}\text{C}_2$, ^{15}N -**1** основана на использовании AcONa при азосочетании соли ^{15}N -**2** с соединением $^{13}\text{C}_2$ -**3** и термической циклизацией гидразона $^{13}\text{C}_2$, ^{15}N -**4**. Введение атома ^{15}N было реализовано на стадии диазотирования аминопиразола **5**, который был

Схема 1



превращен в соль диазония ^{15}N -**2** под действием $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ в кислой среде. Соль диазония в виде полученного на предыдущей стадии раствора использовалась в реакции азосочетания с диэтилмалонатом $^{13}\text{C}_2$ -**3**. Этот процесс протекал в присутствии AcONa и приводил к гидразону $^{13}\text{C}_2$, ^{15}N -**4**, который подвергался внутримолекулярной циклизации в натриевую соль пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина $^{13}\text{C}_2$, ^{15}N -**1** при нагревании в водном EtOH (схема 2). Выход соединения $^{13}\text{C}_2$, ^{15}N -**1** составил 45%.

Схема 2



Обогащенный стабильными изотопами образец $^{13}\text{C}_2$, ^{15}N -**1** был охарактеризован данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N (табл. 1). Отнесение сигналов меченых и немеченых атомов в протонных и углеродных спектрах ЯМР проведено на основании значений химических сдвигов, мультиплетности и интенсивности сигналов, анализа КССВ ^{13}C - ^{13}C и ^{13}C - ^{15}N , а также с учетом данных корреляционных экспериментов ЯМР ^1H - ^{13}C HMBC и HSQC. Измерение констант ^{13}C - ^{13}C и ^{13}C - ^{15}N проведено с использованием одномерных экспериментов ЯМР ^{13}C , зарегистрированных с селективной развязкой от меченых ядер ^{13}C -**4** и ^{13}C -**9** и без нее.

Два обогащенных атома углерода ^{13}C -**4** и ^{13}C -**9** регистрировались в виде мощных сигналов, которые характеризовались КССВ ^{13}C - ^{13}C (J_{CC}) и ^{13}C - ^{15}N (J_{CN}) (табл. 1). Так, сигнал атома ^{13}C -**4** характеризовался одной геминальной константой $^2J_{\text{CC}9} = 8.8$ Гц, в то

Таблица 1. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N соединения $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$

Атом/группа	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
Спектр ЯМР ^1H	
H-7	8.18 ($^4J_{\text{HC4}} = 0.8$)
10-CH ₂ и 13-CH ₂	4.25 ($^3J_{\text{HN}} = 7.1$, $^3J_{\text{HC9}} = 3.1$)
11-CH ₃ и 14-CH ₃	1.29 ($^3J_{\text{HN}} = 7.1$) и 1.30 ($^3J_{\text{HN}} = 7.1$)
Спектр ЯМР ^{13}C	
C-3	129.5 ($^1J_{\text{CC}} = 91.7$, $^1J_{\text{CC}} = 71.6$, $^1J_{\text{CN2}} = 5.9$)
C-4	147.9 ($^2J_{\text{CC9}} = 8.8$)
C-7	145.2 ($^3J_{\text{CC4}} = 5.1$)
C-8	99.9*
C-8a	151.1*
C-9	164.8 ($^2J_{\text{CC4}} = 8.8$, $^2J_{\text{CN2}} = 9.2$)
C-10	59.7 ($^2J_{\text{CC9}} = 2.3$)
C-11	14.5 ($^3J_{\text{CC9}} = 2.1$)
C-12	162.2
C-13	59.3
C-14	14.6
Спектр ЯМР ^{15}N	
N-2	415.88 ($^2J_{\text{CN9}} = 9.4$, $^2J_{\text{CN4}} \approx 0.3$)

* КССВ $^{13}\text{C}\text{-}^{15}\text{N}$ и $^{13}\text{C}\text{-}^{13}\text{C}$ измерить не удалось из-за уширения сигнала.

время как для углерода $^{13}\text{C}\text{-}9$ наблюдалось спин-спиновое взаимодействие с атомами $^{13}\text{C}\text{-}4$ и $^{15}\text{N}\text{-}2$ с КССВ $^2J_{\text{CC4}} = 8.8$ и $^2J_{\text{CN2}} = 9.2$ Гц соответственно. Важно отметить, что J_{CN2} зафиксировать в углеродных спектрах не удалось из-за ее малой амплитуды.

Несмотря на то, что положение изотопных меток в структуре $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$ предопределено методом синтеза, позиции атомов $^{13}\text{C}\text{-}4$, $^{13}\text{C}\text{-}9$ и $^{15}\text{N}\text{-}2$ дополнительно подтверждены значениями КССВ $^{13}\text{C}\text{-}^{13}\text{C}$ и $^{13}\text{C}\text{-}^{15}\text{N}$ для немеченого сигнала атома C-3 триазинового фрагмента. Для этого углеродного атома наблюдались три прямые константы ССВ со значениями 91.7, 71.6 и 5.9 Гц (табл. 1). Такая картина обусловлена спин-спиновым взаимодействием атома C-3 с двумя мечеными атомами углерода и атомом азота $^{15}\text{N}\text{-}2$. Таким образом, сигнал атома C-3 в углеродном спектре проявлялся в виде дублета дублетов дублетов (рис. 2a).

Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C соединения $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$ спин-спиновое взаимодействие $^{13}\text{C}\text{-}^{13}\text{C}$ было зафиксировано у немеченых атомов C-10 ($^2J_{\text{C10C9}} = 2.3$ Гц), C-11 ($^3J_{\text{C11C9}} = 2.1$ Гц) и C-7 ($^3J_{\text{C7C4}} = 5.1$ Гц). Для атомов углерода C-8 и C-8а КССВ $^{13}\text{C}\text{-}^{13}\text{C}$ и $^{13}\text{C}\text{-}^{15}\text{N}$ измерить прямым методом не удалось из-за уширенной формы сигналов и малых значений констант J_{CC} и J_{CN} .

Наличие меченого атома азота в структуре $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$ подтверждается присутствием в спектре ЯМР ^{15}N дублета дублетов (415.88 м. д., $^2J_{\text{CN9}} = 9.4$, $^2J_{\text{CN4}} \approx 0.3$ Гц) (табл. 1, рис. 2b). Важно отметить, что анализ мультиплетности сигнала меченого атома азота показал наличие ССВ между атомами C-4 и $^{15}\text{N}\text{-}2$. Однако уширение сигнала $^{15}\text{N}\text{-}2$ позволило оценить значение константы $^{13}\text{C}\text{-}^{15}\text{N}\text{-}2$ только примерно. Кроме того, на основании значения химического сдвига атома $^{15}\text{N}\text{-}2$ и литературных данных, полученных для 6-нитропроизводных 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онов,²⁶

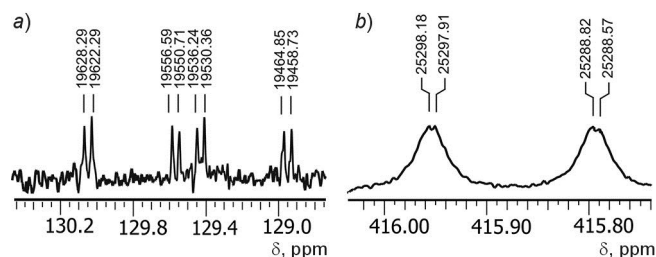


Рисунок 2. Сигналы атома углерода C-3 (a) и меченого атома азота $^{15}\text{N}\text{-}2$ (b) в одномерных спектрах ЯМР ^{13}C и ^{15}N , зарегистрированных в растворе ДМСО- d_6 при частоте 150 и 61 МГц соответственно.

установлено, что азолазион $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$ существует в виде соли.

Характерной чертой протонного спектра ЯМР соединения $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$ является наличие спин-спиновых взаимодействий $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}\text{-}4/{}^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}\text{-}9$ для сигналов атомов H-7 ($^4J_{\text{HC4}} = 0.8$ Гц) и H-10 ($^3J_{\text{HC9}} = 3.1$ Гц) соответственно (табл. 1). Эти значения являются дополнительными аргументами, которые подтверждают положение меченых атомов углерода.

Получение соединения с тремя изотопными метками $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$ подтверждено также методом масс-спектрометрии высокого разрешения, включая проведение тандемных экспериментов. Масс-спектр соединения $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$ содержит сигналы протонированной молекулы $[\text{M}+\text{H}]^+$ с m/z 306.0744, а также ионов $[\text{M}+\text{Na}]^+$ с m/z 328.0557, $[\text{M}+\text{K}]^+$ с m/z 344.0292 и $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$ с m/z 284.0923. Измеренные значения точных масс ионов соответствуют брутто-формуле соединения $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$.

Тандемные эксперименты, проведенные для протонированной молекулы H-формы соединения $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$ (m/z 284.0918) в режиме диссоциации, индуцируемой соударениями (ДИС), показали (рис. 3), что фрагментация молекулы протекает, прежде всего, с последовательным элиминированием молекул этилена и воды или молекулы этанола из сложноэфирных групп (ионы с m/z 256.0605, 238.0499, 210.0186, 192.0081). Возмож-

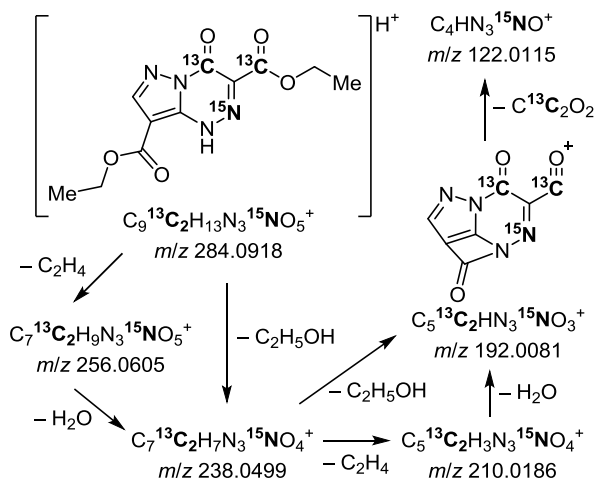


Рисунок 3. Основные направления фрагментации протонированной молекулы H-формы соединения $[^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}]\text{-1}$ в условиях ДИС (указаны расчетные значения m/z).

ность потери молекулы воды для ионов с m/z 256.0605 и 210.0186 подтверждена с помощью экспериментов псевдо-МС³. Образующийся в результате масс-спектрометрического распада сложноэфирных групп катион с m/z 192.0081 элиминирует молекулу диоксида триуглерода, содержащую оба атома ¹³C, с разрушением триазинового цикла. Полученные спектральные данные подтверждают структуру синтезированного соединения и в дальнейшем могут быть полезны при изучении метаболизма, фармакокинетики и биодоступности в организме соединения 1.

Таким образом, в результате проведенной работы разработан метод селективного включения изотопов ¹³C и ¹⁵N в структуру натриевой соли диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, которая проходит доклинические исследования, как потенциальный препарат для лечения диабета и его осложнений. Полученный обогащенный изотопами ¹³C и ¹⁵N образец (99% ¹³C и 98% ¹⁵N) охарактеризован методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N (600, 150 и 61 МГц соответственно) соединения [¹³C₂,¹⁵N]-1, а также ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC и ¹H–¹⁵N HMBC записаны в растворе ДМСО-*d*₆ на приборе Bruker Avance NEO 600, укомплектованном широкополосным градиентным криодатчиком Prodigy, в качестве стандарта использованы сигналы растворителя, а также внутренний стандарт – ТМС (для ядер ¹³C, ¹H), и внешний стандарт – жидкий аммиак (для ядер ¹⁵N). Измерение КССВ ¹H–¹³C, ¹³C–¹³C и ¹³C–¹⁵N проведено из анализа форм линии соответствующих сигналов в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N. Анализ констант ¹³C–¹³C и ¹³C–¹⁵N в углеродном спектре проведен с учетом одномерных экспериментов ЯМР ¹³C, зарегистрированных с селективной развязкой от ядер ¹³C-4 и ¹³C-9. Для селективной развязки от ядер ¹³C использована импульсная программа zghdig (мощность импульса 25 dB). Масс-спектрометрические исследования проведены на квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре Agilent 6545 Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, США) с источником ионизации электрораспылением в режиме регистрации положительно заряженных ионов. В режиме МС/МС при изоляции иона-предшественника полоса пропускания – $\Delta m/z$ 1.3. Спектр ДИС записан при столкновении иона-предшественника с молекулами азота (99.999%) с энергией столкновений 10 эВ при напряжении на фрагменторе 100 В. При проведении экспериментов псевдо-МС³ напряжение на фрагменторе – 180 В при энергии столкновений 10 эВ. Для ввода пробы использована хроматографическая система Agilent 1290 Infinity II.

Na¹⁵NO₂ (обогащение по ¹⁵N 98%) и ¹³C₂-малоновый эфир [¹³C₂]-3 (обогащение по каждому ¹³C 99%) получены от фирмы ISOTECH. 5-Амино-4-этоксикарбонилпиразол (5) синтезирован по описанной ранее методике.²⁷

Натриевая соль диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,8-дикарбоновой кислоты ([¹³C₂,¹⁵N]-1). К 225 мг (1.45 ммоль) 5-амино-4-этоксикарбонилпиразола (5) приливают 0.150 мл H₂O и к полученной суспензии постепенно при охлаждении добавляют 0.3 мл HCl и 0.6 мл EtOH так, чтобы температура смеси находилась в пределах 20–23 °С. Полученный раствор охлаждают до температуры –10 °С и к нему по каплям добавляют раствор 110 мг (1.6 ммоль) Na¹⁵NO₂ в 0.3 мл H₂O. Образовавшуюся соль диазония приливают к охлажденной до 0 °С смеси 0.250 мл (1.54 ммоль) 1,3-¹³C₂-диэтилового эфира малоновой кислоты [¹³C₂]-3, 1.3 мл 3 М раствора AcONa и 0.3 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре 0 °С, в течение 30 мин при 20 °С, после чего смесь выдерживают при 95 °С в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения образовавшийся оранжевый осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–H₂O, 2:1. Выход 211 мг (45%), т. пл. 208–210 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, ³J_{HH} = 7.1, OCH₂CH₃); 1.30 (3H, т, ³J_{HH} = 7.1, OCH₂CH₃); 4.25 (4H, к. т, ³J_{HH} = 7.1, ³J_{HC9} = 3.1, 2OCH₂CH₃); 8.18 (1H, д, ⁴J_{HC4} = 0.8, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 14.5 (д, ³J_{CC9} = 2.1, C-11); 14.6 (C-14); 59.3 (C-13); 59.7 (д, ²J_{CC9} = 2.3, C-10); 99.9 (C-8); 129.5 (д. д. д, ¹J_{CC} = 91.7, ¹J_{CC} = 71.6, ¹J_{CN2} = 5.9, C-3); 145.2 (д, ³J_{CC4} = 5.1, C-7); 147.9 (д, ²J_{CC9} = 8.8, C-4); 151.1 (C-8a); 162.2 (C-12); 164.8 (д. д, ²J_{CN2} = 9.2, ²J_{CC4} = 8.8, C-9). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ , м. д. (*J*, Гц): 415.88 (д. д, ²J_{C9N} = 9.4, ²J_{C4N} ≈ 0.3, N-2). Найдено, m/z : 306.0744 [M+H]⁺. C₉¹³C₂H₁₂N₃¹⁵NNaO₅. Вычислено, m/z : 306.0737. Найдено, m/z : 328.0557 [M+Na]⁺. C₉¹³C₂H₁₁N₃¹⁵NNa₂O₅. Вычислено, m/z : 328.0557. Найдено, m/z : 344.0292 [M+K]⁺. C₉¹³C₂H₁₁KN₃¹⁵NNaO₅. Вычислено, m/z : 344.0296. Найдено, m/z : 284.0923 [M–Na+2H]⁺. C₉¹³C₂H₁₃N₃¹⁵NO₅. Вычислено, m/z : 284.0918. Масс-спектр (МС/МС ДИС, 10 эВ) иона [M–Na+2H]⁺, m/z (*I*_{отн.}, %): 284.0914 (18), 256.0596 (4), 238.0495 (100), 210.0180 (2), 192.0078 (33), 122.0113 (2), 65.0129 (2).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединения [¹³C₂,¹⁵N]-1, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (4.6351.2017/8.9) и при финансовой поддержке РФФИ (грант 17-03-01029).

Список литературы

- Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 985. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 967.]
- Rusinov, V. L.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, *67*, 573. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, 573.]
- Karpenko, I.; Deev, S.; Kiselev, O.; Charushin, V.; Rusinov, V.; Ulomsky, E.; Deeva, E.; Yanvarev, D.; Ivanov, A.; Smirnova, O.; Kochetkov, S.; Chupakhin, O.; Kukhanova, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 2017.
- Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, V. L. *Herald Russ. Acad. Sci.* **2016**, *86*, 206. [*Вестн. РАН* **2016**, *86*, 546.]

5. Киселев, О. И.; Деева, Е. Г.; Мельникова, Т. И.; Козелецкая, К. Н.; Киселев, А. С.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н. *Вопросы вирусологии* **2012**, 57, 9.
6. Guerrini, G.; Ciciani, G.; Daniele, S.; Martini, C.; Costagli, C.; Guarino, C.; Sella, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 2475.
7. Li, M.; Zhao, B.-X. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 311.
8. Rusinov, V. L.; Sapozhnikova, I. M.; Bliznik, A. M.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Spasov, A. A.; Vassiliev, P. M.; Kuznetsova, V. A.; Rashchenko, A. I.; Babkov, D. A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2017**, 350, e1600361.
9. Thornalley, P. J. *Arch. Biochem. Biophys.* **2003**, 419, 31.
10. Ramasamy, R.; Yan, S. F.; Schmidt, A. M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2011**, 1243, 88.
11. Goh, S.-Y.; Coope, M. E. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2008**, 93, 1143.
12. Knebel, N. G.; Sharp, S. R.; Madigan, M. J. *J. Mass Spectrom.* **1995**, 30, 1149.
13. Khojasteh, S. C.; Yue, Q.; Ma, S.; Castanedo, G.; Chen, J. Z.; Lyssikatos, J.; Mulder, T.; Takahashi, R.; Ly, J.; Messick, K.; Jia, W.; Liu, L.; Hop, C. E. C. A.; Wong, H. *Drug Metab. Dispos.* **2014**, 42, 343.
14. Nakagawa, A.; Nakamura, K.; Maeda, K.; Kamataki, T.; Kato, R. *Life Sci.* **1987**, 41, 133.
15. Hesk, D.; McNamara, P. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, 50, 875.
16. Artemov, D.; Bhujwala, Z. M.; Maxwell, R. J.; Griffiths, J. R.; Judson, I. R.; Leach, M. O.; Glickson, J. D. *Magn. Reson. Med.* **1995**, 34, 338.
17. Spinelli, D.; Zanirato, P.; Miceli, E. D.; Lamartina, L.; Guerrero, F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4921.
18. Deev, S. L.; Shenkarev, Z. O.; Shestakova, T. S.; Chupakin, O. N.; Rusinov, V. L.; Arseniev, A. S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8487.
19. van Linden, O. P. J.; Wijtmans, M.; Roumen, L.; Rotteveel, L.; Leurs, R.; de Esch, I. J. P. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7355.
20. Deev, S. L.; Paramonov, A. S.; Shestakova, T. S.; Khalymbadzha, I. A.; Chupakhin, O. N.; Subbotina, J. O.; Eltsov, O. S.; Slepukhin, P. A.; Rusinov, V. L.; Arseniev, A. S.; Shenkarev, Z. O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2535.
21. Khalymbadzha, I. A.; Shestakova, T. S.; Deev, S. L.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Shenkarev, Z. O.; Arseniev, A. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, 62, 521. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2013**, 519.]
22. Ryabokon', I. G.; Kalinin, V. N.; Polumbrik, O. M.; Markovskii, L. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, 21, 1175. [*Химия гетероцикл. соединений* **1985**, 1425.]
23. Lyčka, A.; Fryšova, I.; Slouka, J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, 45, 46.
24. Farras, J.; Fos, E.; Ramos, R.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 887.
25. Chatzopoulou, M.; Martínez, R. F.; Willis, N. J.; Claridge, T. D. W.; Wilson, F. X.; Wynne, G. M.; Davies, S. G.; Russell, A. J. *Tetrahedron* **2018**, 74, 5280.
26. Shestakova, T. S.; Deev, S. L.; Ulomskii, E. N.; Rusinov, V. L.; Kodess, M. I.; Chupakhin, O. N. *ARKIVOC* **2009**, (ix), 69.
27. Kumar, A. A. K.; Bodke, Y. D.; Lakra, P. S.; Sambasivam, G.; Bhat, K. G. *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 714.