

Синтез и свойства 1-[(адамантан-1-ил)метил]-3-пиразолилмочевин

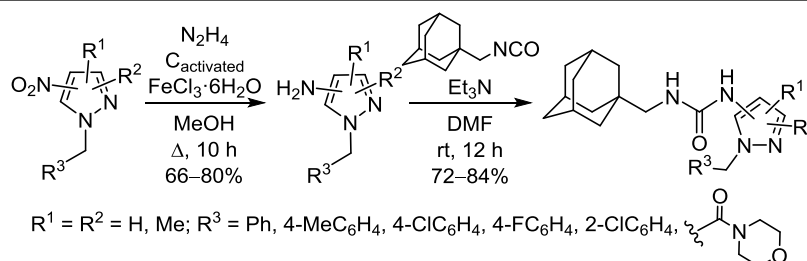
Владимир С. Дьяченко¹, Дмитрий В. Данилов¹, Татьяна К. Шкинева²,
Ирина А. Вацадзе², Владимир В. Бурмистров¹, Геннадий М. Бутов^{1*}

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

² Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: tanya_shkineva@mail.ru

Поступило 15.10.2018

Принято 21.12.2018



Реакцией 1-(изоцианометил)адамантана с 3- или 4-аминопиразолами в мягких условиях с выходами 67–92% синтезирован ряд 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих 1,3,5-тризамещенный пиразольный и (адамантан-1-ил)метильный фрагменты. Ингибиторная активность полученных соединений в отношении растворимой эпексидгидролазы (sEH) человека составила 16.2–50.2 нмоль/л, растворимость в воде – 45–85 мкмоль/л.

Ключевые слова: амины, 1,3-дизамещенные мочевины, изоцианаты, пиразолы, производные адамантана, растворимая эпексидгидролаза (sEH), ингибиторы.

Замещенные пиразолы проявляют многостороннюю биологическую активность: анальгетическую и противовоспалительную,¹ антибактериальную,² противогрибковую,³ противоопухолевую⁴ и противовирусную,⁵ также исследуются как ингибиторы растворимой эпексидгидролазы (sEH) человека (IC₅₀ 220–224 нмоль/л).⁶ Данные ингибиторной активности пиразолсодержащих соединений в отношении протеинкиназы p38 MAPKα, а также результаты молекулярного докинга показали, что высокая активность этих соединений обусловлена способностью пиразольного фармакофорного центра связывать до двух аминокислотных остатков в активном центре фермента.⁷

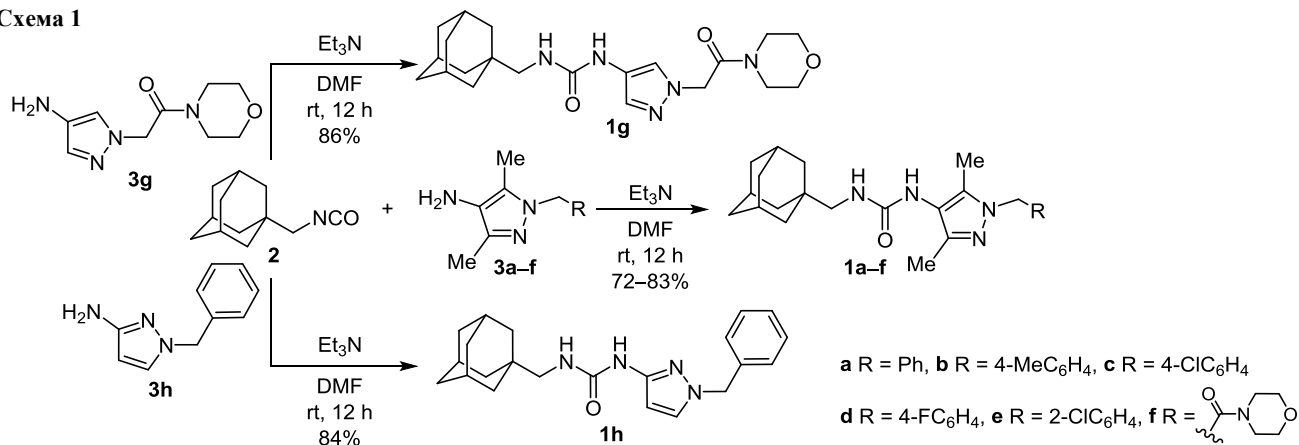
1,3-Дизамещенные мочевины, содержащие в своей структуре пиразольную группу, исследуются в качестве ингибиторов циклинзависимой киназы CDK5 и киназы гликогенсинтазы GSK3α/β,⁸ ингибиторов вирусного онкогена саркомы BRAF,⁹ ингибиторов тирозинкиназной активности рецепторов VEGFR-2,¹⁰ селективного двойного ингибитора мишеней рапамицина у млекопитающих – комплексов 1 и 2 (mTORC1 и mTORC2).¹¹ Ингибирование киназы JNK3 подобными структурами является многообещающей стратегией в

лечении нейродегенерации.¹² Ряд мочевины, содержащих в своей структуре 1,5-диарилпиразольную группу, исследовались как двойные ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2) и sEH.¹³

sEH человека – фермент, участвующий в метаболизме эпоксиджирных кислот (метаболитов арахидоновой кислоты) до соответствующих вицинальных диолов путем каталитического присоединения молекулы воды.¹⁴ Ингибирование sEH человека с помощью мишень-ориентированных ингибиторов оказывает положительное влияние на лечение гипертонии и заболеваний почек,¹⁵ воспалительных и болевых состояний,¹⁶ а также других социально значимых заболеваний. Анализ генной структуры sEH показывает, что она состоит из двух глобулярных белков, каждый из которых содержит собственные С-терминальный эпексидгидролазный и N-терминальный фосфатазный домены для связывания с субстратами различной природы.¹⁷

Среди существующих ингибиторов С-терминального эпексидгидролазного домена важное место занимают 1,3-дизамещенные мочевины. Например, небольшие симметричные мочевины, такие как 1,3-дициклогексилмочевина, являются мощными ингибиторами

Схема 1



sEH.¹⁸ Однако низкая растворимость в воде сильно ограничивает их применение в качестве лекарственных форм. Для повышения растворимости были разработаны несимметричные мочевины с подвижной боковой цепью, такие как 12-(1-адамантан-1-илуреидо)додекановая кислота (AUDA). Несмотря на то, что этот класс ингибиторов sEH показывает высокую активность в тестах *in vivo*, они крайне быстро метаболизируются, что снижает их применимость.¹⁹

К настоящему времени в качестве ингибиторов sEH было исследовано более 3000 дизамещенных мочевинов, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические фрагменты.²⁰ Многие из синтезированных ингибиторов sEH являются адамантилсодержащими мочевины с уреидным фармакофорным центром. Однако среди них так и не были найдены соединения, совмещающие высокую активность, растворимость в воде и устойчивость к метаболизму.

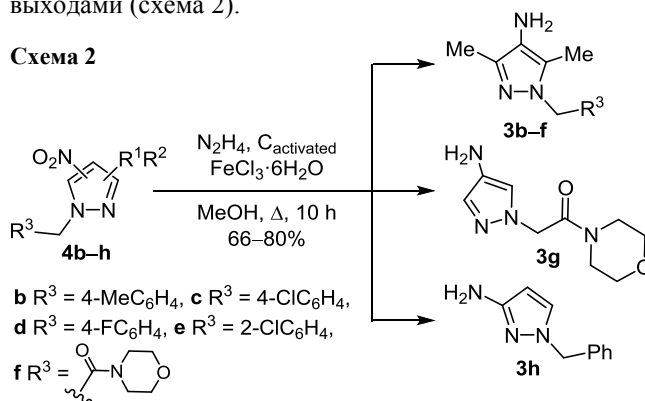
В продолжение работ по синтезу адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевинов с гетероциклическим фрагментом²¹ и изучению их свойств впервые была получена серия 1,3-дизамещенных мочевинов **1a–h**, содержащих пиразольный фрагмент (схема 1). Синтез продуктов **1a–h** осуществлен реакцией 1-(изоцианато-метил)адамантана (**2**) с соответствующими аминопиразолами **3a–h** в среде безводного ДМФА в присутствии Et₃N при мольном соотношении реагентов **2**:**3**:Et₃N, равном 1:1:1, перемешиванием в течение 12 ч при комнатной температуре. В процессе реакции наблюдалось выпадение 1,3-дизамещенных мочевинов **1a–h** в виде белых кристаллов. По окончании реакции продукты отфильтровывали и промывали EtOAc, 1 н. водным раствором HCl для удаления остатков амина и небольшим количеством H₂O. Выходы полученных соединений **1a–h** составили 67–92%. Строение полученных соединений подтверждали с помощью ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и элементного анализа.

Описанные в литературе 1-(адамантан-1-ил)-3-(1-алкил-1H-пиразолил)мочевины исследовались в качестве ингибиторов sEH человека (IC₅₀ 488–2512 нмоль/л) и имели значения водорастворимости 4.5–149.3 мкмоль/л.²² С целью повышения ингибиторной активности в отношении sEH человека нами был осуществлен подбор

исходных реагентов для синтеза ингибиторов. Выбор изоцианата **2** обусловлен наличием метиленового мостика между изоцианатной группой и адамантильным фрагментом, что повышает конформационную подвижность фармакофорного фрагмента и способствует лучшей подстройке ингибитора в активном центре sEH.²³ В качестве пиразольного компонента были выбраны бензилзамещенные аминопиразолы **3a–e, h**, а также аминопиразолы **3f, g**, содержащие *N*-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтильную] группу (схема 1); подобные пиразолы широко используются при синтезе биологически активных соединений.²⁴ Известно, что наличие метильной группы, а также атомов галогена (хлора, фтора) в ароматическом цикле увеличивает ингибиторную активность соединений в отношении sEH.¹⁹ Кроме того, пиразолы **3a–f** содержат метильные заместители в положении 3 и 5 пиразольного цикла, которые, на наш взгляд, помогут защитить его от окислительного воздействия цитохромов P450. Выбранный ряд соединений **3a–h** позволит изучить влияние структуры замещенных пиразолов на свойства 1,3-дизамещенных мочевинов **1a–h** и на их ингибиторную активность в отношении sEH человека.

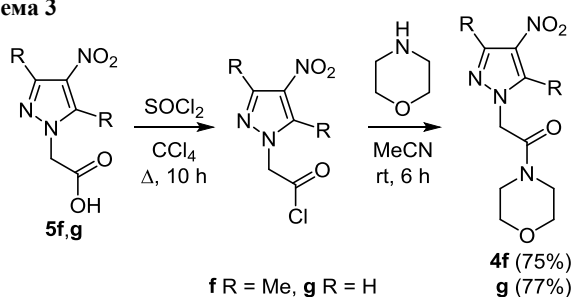
Для получения исходных аминопиразолов **3b–h** применили метод мягкого восстановления гидразином, хорошо зарекомендовавший себя в случае нитропиразолов.²⁵ Действительно, обработка нитропроизводных **4b–h** гидразином на активированном угле в присутствии FeCl₃·6H₂O в качестве катализатора позволила получить желаемые амины **3b–h** с высокими выходами (схема 2).

Схема 2



Нитропиразолы **4f,g** с *N*-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтильным] заместителем были получены по известной методике из синтезированных нами ранее нитропиразолилуксусных кислот **5f,g** (схема 3).

Схема 3



Полученный ряд 1,3-дизамещенных мочевины **1a–h** исследовали в качестве мишень-ориентированных ингибиторов sEH *in vitro*. Установлено, что ингибиторная активность в отношении sEH человека для полученных продуктов **1a–h** составляет от 16.2 до 50.2 нмоль/л. Другие свойства соединений **1a–h** представлены в табл. 1. Для соединений **1a–e** введение заместителей 4-Ме, 4-Cl, 4-F и 2-Cl в ароматический цикл снижает растворимость в воде. Водорастворимость уменьшается при замене атома фтора на атом хлора. Положение заместителя в ароматическом цикле (*para*- или *ortho*-) на водорастворимость практически не влияет. Мочевина на основе незамещенного пиразола **1h** растворяется хуже по сравнению с 3,5-диметилпиразолзамещенными аналогами **1a–e**. Полученные пиразолсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины **1a–e,h** лучше растворяются в воде в сравнении с известными аналогами,²² что позволяет предположить их более высокую биодоступность.

Таблица 1. Свойства 1,3-дизамещенных мочевины **1a–e,h**

Соединение	Заместители в бензольном цикле	Растворимость в воде, мкмоль/л	cLogP
1a	–	85 ± 3	4.80
1b	4-Ме	75 ± 2	5.25
1c	4-Cl	65 ± 4	5.48
1d	4-F	75 ± 3	4.96
1e	2-Cl	65 ± 4	5.43
1h	–	45 ± 2	4.35

Таким образом, реакцией 1-(изоцианатометил)-адамантана с 3- или 4-аминопиразолами в среде безводного ДМФА в присутствии Et₃N в течение 12 ч при комнатной температуре были синтезированы 1,3-дизамещенные мочевины. Высокая ингибиторная активность полученных соединений в сочетании с повышенной биодоступностью делает их перспективными для дальнейших исследований в качестве ингибиторов sEH человека.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Bruker Alpha в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C записаны на спектрометре Bruker AM300 (300 и

75 МГц соответственно) в ДМСO-*d*₆ и CDCl₃ при 25 °C, внутренний стандарт ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹³C сделаны на основании литературных данных.^{25,27} Масс-спектры зарегистрированы на приборе Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом образца в режиме ионизации ЭУ (70 эВ). Температуры плавления определены на столике Voetius (скорость нагрева 4 °C/мин) и не корректированы. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 2400 Series II. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silicagel 60 F₂₅₄, элюент MeCN–CHCl₃, 1:5.

Исходные 1-(изоцианатометил)адамантан (**2**)²³ и нитропиразолилуксусные кислоты **5f,g**²⁶ получены по литературным методикам, пиразолы **3a** и **4b–e,h** предоставлены фирмой Stea-Chim.

Синтез 1,3-дизамещенных мочевины 1a–h (общая методика). К раствору 96 мг (0.5 ммоль) 1-(изоцианатометил)адамантана (**2**) в 5 мл безводного ДМФА при 0 °C добавляют 0.5 ммоль аминокпиразола **3a–h** и 70 мкл (0.5 ммоль) Et₃N. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпавшие белые кристаллы фильтруют, промывают 10 мл EtOAc, 10 мл 1 н. HCl и 10 мл H₂O, сушат на воздухе.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-[1-бензил-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил]мочевина (1a). Выход 160 мг (81%), т. пл. 200–202 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3318, 2901, 2847, 1643, 1572, 1451, 1301, 1246, 1095, 649. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.31 (3H, т, *J* = 7.0, H Ph); 7.12 (2H, д, *J* = 6.9, H Ph); 5.51 (1H, уш. с, NH); 5.26 (2H, с, NCH₂Ph); 4.51 (1H, уш. с, NHCH₂); 2.89 (2H, д, *J* = 5.8, NHCH₂); 2.24 (3H, с, CH₃); 2.13 (3H, с, CH₃); 1.95 (3H, уш. с, CH Ad); 1.72–1.54 (6H, м, CH₂ Ad); 1.38 (6H, с, CH₂ Ad). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСO-*d*₆), δ, м. д.: 157.1 (C=O); 143.2; 137.9; 134.6; 128.5 (CH Ph); 127.3 (CH Ph); 127.0 (CH Ph); 116.8; 52.3 (CH₂); 51.0 (CH₂); 39.8 (CH₂ Ad); 36.7 (CH₂ Ad); 33.7 (C Ad); 27.8 (CH Ad); 11.2 (CH₃); 9.1 (CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 392 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 73.30; H 8.29; N 14.14. C₂₄H₃₂N₄O. Вычислено, %: C 73.42; H 8.22; N 14.27.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-[3,5-диметил-1-(4-метил-бензил)-1H-пиразол-4-ил]мочевина (1b). Выход 166 мг (81%), т. пл. 223–225 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3311, 2901, 2845, 1642, 1576, 1473, 1449, 1303, 1248, 1108, 730. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.12 (2H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.02 (2H, д, *J* = 7.8, H Ar); 5.46 (1H, с, NH); 5.20 (2H, с, NCH₂Ar); 4.48 (1H, уш. с, NHCH₂); 2.88 (2H, д, *J* = 5.8, NHCH₂); 2.33 (3H, с, CH₃); 2.23 (3H, с, CH₃); 2.12 (3H, с, CH₃); 1.94 (3H, уш. с, CH Ad); 1.72–1.51 (6H, м, CH₂ Ad); 1.37 (6H, с, CH₂ Ad). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСO-*d*₆), δ, м. д.: 158.2 (C=O); 144.3; 137.6; 135.9; 135.6; 130.2 (CH Ar); 128.1 (CH Ar); 117.8; 53.2 (CH₂); 52.1 (CH₂); 40.9 (CH₂ Ad); 37.8 (CH₂ Ad); 34.9 (C Ad); 28.9 (CH Ad); 21.8 (4-CH₃C₆H₄); 12.3 (CH₃); 10.2 (CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 406 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 73.69; H 8.54; N 13.74. C₂₅H₃₄N₄O. Вычислено, %: C 73.85; H 8.43; N 13.78.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-[3,5-диметил-1-(4-хлор-бензил)-1H-пиразол-4-ил]мочевина (1c). Выход 162 мг (76%), т. пл. 253–255 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3310, 2907,

2845, 1642, 1573, 1490, 1448, 1314, 1249, 1093, 1016, 803, 732. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.40 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.16 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.09 (1H, с, NH); 5.74 (1H, т, $J = 5.1$, NHCH_2); 5.18 (2H, с, NCH_2Ar); 2.75 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 2.02 (3H, с, CH_3); 2.01 (3H, с, CH_3); 1.93 (3H, уш. с, CH Ad); 1.70–1.56 (6H, м, CH_2 Ad); 1.42 (6H, с, CH_2 Ad). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.30 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.06 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 5.50 (1H, с, NH); 5.21 (2H, с, NCH_2Ar); 4.46 (1H, уш. с, NHCH_2); 2.89 (2H, д, $J = 5.7$, NHCH_2); 2.23 (3H, с, CH_3); 2.12 (3H, с, CH_3); 1.95 (3H, уш. с, CH Ad); 1.73–1.53 (6H, м, CH_2 Ad); 1.38 (6H, с, CH_2 Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 157.0 (C=O); 143.4; 136.8; 134.4; 131.9; 128.8 (CH Ar); 128.4 (CH Ar); 116.7; 51.4 (CH_2); 50.9 (CH_2); 39.7 (CH_2 Ad); 36.6 (CH_2 Ad); 33.6 (C Ad); 27.8 (CH Ad); 11.1 (CH_3); 8.9 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 426 [$\text{M}^{(35)\text{Cl}}$] $^+$ (100), 428 [$\text{M}^{(37)\text{Cl}}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 67.59; H 7.23; N 13.07. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 67.51; H 7.32; N 13.12.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-[3,5-диметил-1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-4-ил]мочевина (1d). Выход 156 мг (76%), т. пл. 218–220 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318, 2901, 2847, 1643, 1604, 1573, 1510, 1481, 1449, 1314, 1297, 1248, 1230, 1157, 1104, 833, 764, 721, 532. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.12 (2H, д, $J = 8.4$, $J = 5.4$, H Ar); 7.01 (2H, т, $J = 8.5$, H Ar); 5.50 (1H, с, NH); 5.21 (2H, с, NCH_2Ar); 4.47 (1H, уш. с, NHCH_2); 2.88 (2H, д, $J = 6.0$, NHCH_2); 2.23 (3H, с, CH_3); 2.13 (3H, с, CH_3); 1.94 (3H, уш. с, CH Ad); 1.72–1.50 (6H, м, CH_2 Ad); 1.38 (6H, с, CH_2 Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 162.6 (д, $J = 242.9$, C-4' Ar); 158.2 (C=O); 144.5; 135.6; 135.1; 130.3 (д, $J = 8.0$, C-2',6' Ar); 117.9; 116.4 (д, $J = 21.4$, C-3',5' Ar); 52.6 (CH_2); 52.1 (CH_2); 40.9 (CH_2 Ad); 37.8 (CH_2 Ad); 34.9 (C Ad); 28.9 (CH Ad); 12.3 (CH_3); 10.2 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 410 [M] $^+$ (100). Найдено, %: C 70.31; H 7.52; N 13.68. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 70.22; H 7.61; N 13.65.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-[3,5-диметил-1-(2-хлорбензил)-1H-пиразол-4-ил]мочевина (1e). Выход 144 мг (67%), т. пл. 213–215 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3304, 2906, 2842, 1635, 1573, 1488, 1445, 1314, 1248, 1110, 1088, 1018, 830, 725, 696. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.41 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.25 (2H, д, $J = 6.9$, H Ar); 6.81 (1H, д, $J = 6.9$, H Ar); 5.44 (2H, с, NCH_2Ar); 5.40 (1H, с, NH); 5.17 (1H, уш. с, NHCH_2); 2.71 (2H, д, $J = 4.0$, NHCH_2); 2.29 (3H, с, CH_3); 2.18 (3H, с, CH_3); 1.96 (3H, уш. с, CH Ad); 1.73–1.50 (6H, м, CH_2 Ad); 1.44 (6H, с, CH_2 Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 426 [$\text{M}^{(35)\text{Cl}}$] $^+$ (100), 428 [$\text{M}^{(37)\text{Cl}}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 67.66; H 7.24; N 13.01. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 67.51; H 7.32; N 13.12.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-[3,5-диметил-1-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-4-ил]мочевина (1f). Выход 146 мг (68%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3328, 2901, 2847, 1651, 1634, 1571, 1450, 1345, 1311, 1277, 1244, 1117. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 5.78 (1H, уш. с, NH); 4.93 (2H, с, $\text{NCH}_2\text{C(O)}$); 4.86 (1H, уш. с, NHCH_2); 3.72 (4H, т, $J = 4.4$, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.59 (4H, т, $J = 4.4$, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.91 (2H, д, $J = 5.8$, NHCH_2); 2.89 (3H, с, CH_3); 2.21 (3H, с, CH_3); 1.95 (3H, уш. с, CH Ad); 1.76–1.60 (6H, м, CH_2 Ad); 1.50 (6H, с, CH_2 Ad). Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 429 [M] $^+$ (100). Найдено, %: C 64.22; H 8.12; N 16.38. $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.31; H 8.21; N 16.30.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-[1-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-4-ил]мочевина (1g). Выход 172 мг (85%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3324, 2901, 2848, 1636, 1596, 1568, 1450, 1400, 1252, 1119, 1041, 645. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.03 (1H, с, H-5 Pz); 7.62 (1H, с, H-3 Pz); 7.29 (1H, с, NH); 5.98 (1H, уш. с, NHCH_2); 5.02 (2H, с, $\text{NCH}_2\text{C(O)}$); 3.59 (4H, с, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.48 (2H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.46 (2H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.78 (2H, д, $J = 5.7$, NHCH_2); 1.94 (3H, уш. с, CH Ad); 1.71–1.58 (6H, м, CH_2 Ad); 1.44 (6H, с, CH_2 Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 165.7 (C=O); 155.4 (C=O); 129.4 (CH Pz); 123.0 (C-4 Pz); 120.4 (CH Pz); 65.9 (OCH_2); 52.7 (CH_2); 50.9 (CH_2); 44.8 (CH_2); 41.8 (CH_2); 39.7 (CH_2 Ad); 36.6 (CH_2 Ad); 33.5 (C Ad); 27.7 (CH Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 401 [M] $^+$ (100). Найдено, %: C 62.74; H 7.90; N 17.53. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 62.82; H 7.78; N 17.44.

1-[(Адамантан-1-ил)метил]-3-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)мочевина (1h). Выход 168 мг (92%), т. пл. 165–167 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 3281, 3245, 3137, 3122, 2901, 2848, 1673, 1639, 1573, 1552, 1533, 1453, 1407, 1355, 1345, 1312, 1295, 759, 716. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.76 (1H, с, H-5 Pz); 8.69 (1H, с, H-4 Pz); 7.31 (3H, т, $J = 6.8$, H Ph); 7.12 (2H, д, $J = 6.9$, H Ph); 7.01 (1H, уш. с, NH); 6.05 (1H, уш. с, NHCH_2); 5.18 (2H, с, NCH_2Ph); 2.82 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH_2); 1.93 (3H, уш. с, CH Ad); 1.70–1.52 (6H, м, CH_2 Ad); 1.40 (6H, с, CH_2 Ad). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 159.8; 155.9 (C=O); 150.3; 138.8; 132.2 (CH Ph); 129.6 (CH Ph); 128.7 (CH Ph); 95.3; 55.6 (CH_2); 52.1 (CH_2); 40.9 (CH_2 Ad); 37.7 (CH_2 Ad); 34.5 (C Ad); 28.8 (CH Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 [M] $^+$ (100). Найдено, %: C 72.42; H 7.79; N 15.30. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 72.50; H 7.74; N 15.37.

Синтез аминопиразолов 3b–h восстановлением нитропиразолов 4b–h (общая методика). При комнатной температуре к раствору 0.48 мл (9.6 ммоль) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 30 мл MeOH добавляют 3.2 ммоль нитропиразола 4b–h, затем добавляют 22 мг (0.08 ммоль) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 160 мг (13.2 ммоль) активированного угля. Реакционную смесь доводят до кипения, кипятят в течение 10 ч, охлаждают. Отфильтровывают осадок, промывают 3 × 20 мл EtOH, органические фракции объединяют и растворитель упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в 5 мл H_2O и подкисляют водным раствором HCl до pH 3–4. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2 мл холодной H_2O и сушат на воздухе.

3,5-Диметил-1-(4-метилбензил)-1H-пиразол-4-амин (3b). Выход 551 мг (80%), белый порошок, т. пл. 108–109 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3377, 3275, 3205, 2920, 1629, 1595, 1515, 1474, 1426, 1374, 1359, 1325, 1255, 1233, 1116, 830, 797, 675, 471. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.10 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 6.92 (2H, д, $J = 7.7$, H Ar); 5.05 (2H, с, NCH_2); 3.38 (2H, уш. с, $\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$); 2.23 (3H, с, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 2.04 (6H, с, 2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 215 [M] $^+$ (100). Найдено, %:

C 72.35; H 8.06; N 19.68. C₁₃H₁₇N₃. Вычислено, %: C 72.52; H 7.96; N 19.52.

3,5-Диметил-1-(4-хлорбензил)-1H-пиразол-4-амин (3c). Выход 581 мг (77%), кремовый порошок, т. пл. 62–63 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3382, 3269, 3199, 1627, 1595, 1509, 1492, 1475, 1425, 1375, 1361, 1324, 1255, 1098, 1018, 811, 797, 672, 484, 438. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.38 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 7.02 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 5.06 (2H, с, NCH₂); 3.38 (уш. с, NH₂+H₂O); 2.00 (6H, с, 2CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 [M(³⁵Cl)]⁺ (100), 237 [M(³⁷Cl)]⁺ (33). Найдено, %: C 61.19; H 6.04; N 17.93. C₁₂H₁₄ClN₃. Вычислено, %: C 61.15; H 5.99; N 17.83.

3,5-Диметил-1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-4-амин (3d). Выход 519 мг (74%), светло-коричневый порошок, т. пл. 45–46 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3385, 3333, 1605, 1510, 1476, 1439, 1380, 1320, 1252, 1159, 1114, 949, 822, 760, 666, 520, 481. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 7.15–7.05 (4H, м, H Ar); 5.06 (2H, с, NCH₂); 3.38 (уш. с, NH₂+H₂O); 1.98 (6H, с, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 161.3 (д, *J* = 242.6, C-4' Ar); 136.9; 134.7 (д, *J* = 2.9, C-1' Ar); 128.7 (д, *J* = 8.2, C-2',6' Ar); 125.3; 124.6; 115.2 (д, *J* = 21.3, C-3',5' Ar); 51.1 (NCH₂); 10.9 (CH₃); 8.5 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 219 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 65.80; H 6.42; N 19.29. C₁₂H₁₄FN₃. Вычислено, %: C 65.73; H 6.44; N 19.16.

3,5-Диметил-1-(2-хлорбензил)-1H-пиразол-4-амин (3e). Выход 543 мг (72%), белый порошок, т. пл. 98–99 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346, 3297, 3211, 1591, 1574, 1472, 1445, 1390, 1352, 1331, 1255, 1116, 1048, 1036, 797, 754, 748, 683. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.47 (1H, д, *J* = 6.5, H Ar); 7.32–7.19 (2H, м, H Ar); 6.50 (1H, д, *J* = 7.0, H Ar); 5.12 (2H, с, NCH₂); 3.61 (уш. с, NH₂+H₂O); 2.03 (6H, с, 2CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 [M(³⁵Cl)]⁺ (100), 237 [M(³⁷Cl)]⁺ (33). Найдено, %: C 61.07; H 5.91; N 17.88. C₁₂H₁₄ClN₃. Вычислено, %: C 61.15; H 5.99; N 17.83.

2-(4-Амино-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он (3f). Выход 503 мг (66%), светло-желтый порошок, т. пл. 121–122 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3382, 3331, 3201, 2973, 2920, 2866, 1655, 1477, 1445, 1352, 1275, 1242, 1116, 1038, 962, 916, 842, 791, 631, 569. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 4.81 (2H, с, NCH₂C(O)); 3.59–3.42 (10H, м, NH₂, 2OCH₂CH₂N); 1.97 (3H, с, CH₃); 1.96 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 166.0 (C=O); 136.9 (C Pz); 126.1 (C Pz); 123.8 (C Pz); 66.1 (CH₂); 66.0 (CH₂); 50.2 (CH₂); 44.9 (CH₂); 41.8 (CH₂); 11.0 (CH₃); 8.5 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 55.30; H 7.70; N 23.74. C₁₁H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: C 55.44; H 7.61; N 23.51.

2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он (3g). Выход 457 мг (68%), светло-коричневый порошок, т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3406, 3344, 3241, 3123, 2955, 2856, 1649, 1594, 1459, 1410, 1360, 1269, 1241, 1113, 1039, 1019, 997, 955, 850, 818, 768, 646, 630, 591, 565. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 6.97 (1H, с, H-5 Pz); 6.91 (1H, с, H-3 Pz); 4.89 (2H, с, NCH₂C(O)); 3.55–3.33 (10H, м, NH₂, 2OCH₂CH₂N). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 166.0 (C=O); 131.0 (C-4 Pz); 129.7 (CH Pz); 117.8 (CH Pz); 66.0 (CH₂);

59.9 (CH₂); 52.7 (CH₂); 44.9 (CH₂); 41.8 (CH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 210 [M]⁺. Найдено, %: C 51.49; H 6.67; N 26.72. C₉H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: C 51.42; H 6.71; N 26.65.

1-Бензил-1H-пиразол-3-амин (3h). Выход 421 мг (76%), белый порошок, т. пл. 64–65 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430, 3274, 3191, 3095, 3068, 3026, 2920, 1618, 1545, 1499, 1456, 1438, 1394, 1359, 1243, 1193, 1057, 990, 745, 730, 696, 658, 597, 582. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.43 (1H, д, *J* = 2.0, H-5 Pz); 7.34–7.23 (3H, м, H Ph); 7.18 (2H, д, *J* = 7.1, H Ph); 5.44 (1H, д, *J* = 2.0, H-4 Pz); 5.03 (2H, с, NCH₂); 4.58 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 155.7 (C-3 Pz); 138.4 (C Ph); 130.7 (C-5 Pz); 128.3 (CH Ph); 127.4 (CH Ph); 127.2 (CH Ph); 92.1 (C-4 Pz); 54.2 (NCH₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 173 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 69.20; H 6.44; N 24.36. C₁₀H₁₁N₃. Вычислено, %: C 69.34; H 6.40; N 24.26.

Синтез амидов нитропиразолилуксусных кислот 4f,g (общая методика). К 25 мл CCl₄ добавляют 7.5 ммоль кислоты **5f,g** и по каплям добавляют 1.1 мл (15 ммоль) SOCl₂. Реакционную смесь кипятят в течение 10 ч, растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный твердый остаток хлорангидрида сушат над P₂O₅ при пониженном давлении и используют без дополнительной очистки. К суспензии 7.5 ммоль соответствующего хлорангидрида в 15 мл безводного MeCN добавляют 1.3 мл (15 ммоль) морфолина, перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, отфильтровывают выпавший осадок, промывают 1 мл MeCN и кристаллизуют из H₂O.

2-(3,5-Диметил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-1-морфолиноэтан-1-он (4f). Выход 1.51 г (75%), белый порошок, т. пл. 197–199 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3423, 2974, 2864, 1648, 1570, 1496, 1469, 1421, 1376, 1363, 1275, 1242, 1116, 1070, 1041, 1005, 854, 795, 609, 573. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 5.24 (2H, с, NCH₂C(O)); 3.68–3.54 (4H, м, 2OCH₂CH₂N); 3.54–3.40 (4H, м, 2OCH₂CH₂N); 2.46 (3H, с, CH₃); 2.39 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 164.0 (C=O); 144.6 (C-3 Pz); 142.5 (C-5 Pz); 130.3 (C-4 Pz); 66.0 (CH₂); 65.9 (CH₂); 51.0 (CH₂); 44.7 (CH₂); 42.9 (CH₂); 13.7 (CH₃); 10.5 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 268 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 49.32; H 6.06; N 21.02. C₁₁H₁₆N₄O₄. Вычислено, %: C 49.25; H 6.01; N 20.88.

1-Морфолино-2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этан-1-он (4g). Выход 1.39 г (77%), светло-кремовый порошок, т. пл. 160–161 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3449, 3127, 2962, 2863, 1655, 1533, 1509, 1474, 1402, 1334, 1307, 1272, 1236, 1218, 1035, 992, 891, 822, 756, 584. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 8.77 (1H, с, H-5 Pz); 8.25 (1H, с, H-3 Pz); 5.28 (2H, с, NCH₂C(O)); 3.69–3.54 (4H, м, 2OCH₂CH₂N); 3.54–3.42 (4H, м, 2OCH₂CH₂N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 240 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 44.83; H 5.08; N 23.51. C₉H₁₂N₄O₄. Вычислено, %: C 45.00; H 5.04; N 23.32.

Исследование ингибиторных свойств соединений 1a-h. Концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀) в отношении sEH человека определены на кафедре энтомологии и нематологии Калифорнийского университета Дэвис (США) по описанной методике.²⁸

Для определения растворимости в H₂O полученных соединений **1a–e, h** готовят серии их растворов в ДМСО с концентрацией от 0.5 до 100 ммоль/л. Затем 10 мкл полученных растворов добавляют к 990 мкл буферного раствора (0.1 моль/л Na₃PO₄, pH 7.4). Таким образом, конечная концентрация исследуемых соединений составляет от 5 до 1000 мкмоль/л, а концентрация ДМСО 1%. Растворимость определяют, исследуя помутнение (адсорбцию света с длиной волны 590 нм) полученных водных растворов. В качестве точки отсчета используют буферный раствор, содержащий 1% ДМСО.

Коэффициент липофильности cLogP рассчитан по программе Molinspiration (www.molinspiration.com).

В. С. Дьяченко, Д. В. Данилов, В. В. Бурмистров, Г. М. Бутов благодарят за финансовую поддержку Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания на 2017–2019 гг. (№ 4.7491.2017/БЧ).

Список литературы

- (a) El-Sehemi, A. G.; Bondock, S.; Ammar, Y. A. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 827. (b) Cidade, A. F.; Vasconcelos, P. A.; Silva, D. P. B.; Florentino, I. F.; Vasconcelos, G. A.; Vaz, B. G.; Costa, E. A.; Lião, L. M.; Menegatti, R. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *791*, 195.
- Bhavanarushi, S.; Kanakaiah, V.; Bharath, G.; Gangagnirao, A.; Rani, J. V. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 158.
- Mert, S.; Kasimoğulları, R.; İça, T.; Çolak, F.; Altun, A.; Ok, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 86.
- (a) Yang, B.; Liu, W.; Mei, Y.; Huang, D.; Qian, H.; Huang, W.; Gust, R. *Lett. Drug Des. Discovery* **2014**, *11*, 749. (b) Nakao, S.; Mabuchi, M.; Shimizu, T.; Itoh, Y.; Takeuchi, Y.; Ueda, M.; Mizuno, H.; Shigi, N.; Ohshio, I.; Jinguji, K.; Ueda, Y.; Yamamoto, M.; Furukawa, T.; Aoki, S.; Tsujikawa, K.; Tanaka, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1071.
- Dawood, K. M.; Eldebss, T. M. A.; El-Zahabi, H. S. A.; Yosef, M. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 266.
- Nimbarte, V. D.; Murtuza, H.; Phaniraj, S.; Shrivastava, S.; Naidu, V. G. M.; Kumar, N. S.; Atcha, K. R. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2178.
- Zhu, D.; Xing, Q.; Cao, R.; Zhao, D.; Zhong, W. *Molecules* **2016**, *21*, 677.
- Boulahjar, R.; Ouach, A.; Matteo, C.; Bourg, S.; Ravache, M.; le Guével, R.; Marionneau, S.; Oullier, T.; Lozach, O.; Meijer, L.; Guguen-Guillouzo, C.; Lazar, S.; Akssira, M.; Troin, Y.; Guillaumet, G.; Routier, S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9589.
- Rowbottom, M. W.; Faraoni, R.; Chao, Q.; Campbell, B. T.; Lai, A. G.; Setti, E.; Ezawa, M.; Sprankle, K. G.; Abraham, S.; Tran, L.; Struss, B.; Gibney, M.; Armstrong, R. C.; Gunawardane, R. N.; Nepomuceno, R. R.; Valenta, I.; Hua, H.; Gardner, M. F.; Cramer, M. D.; Gitnick, D.; Insko, D. E.; Apuy, J. L.; Jones-Bolin, S.; Ghose, A. K.; Herbertz, T.; Ator, M. A.; Dorsey, B. D.; Ruggeri, B.; Williams, M.; Bhagwat, S.; James, J.; Holladay, M. W. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1082.
- Zhang, Y.; Chen, Y.; Zhang, D.; Wang, L.; Lu, T.; Jiao, Y. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 140.
- Pike, K. G.; Morris, J.; Ruston, L.; Pass, S. L.; Greenwood, R.; Williams, E. J.; Demeritt, J.; Culshaw, J. D.; Gill, K.; Pass, M.; Finlay, M. R. V.; Good, C. J.; Roberts, C. A.; Currie, G. S.; Blades, K.; Eden, J. M.; Pearson, S. E. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2326.
- Zheng, K.; Iqbal, S.; Hernandez, P.; Park, H.; LoGrasso, P. V.; Feng, Y. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10013.
- Hwang, S. H.; Wagner, K. M.; Morisseau, C.; Liu, J. Y.; Dong, H.; Weckslar, A. T.; Hammock, B. D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3037.
- Arand, M.; Grant, D. F.; Beetham, J. K.; Friedberg, T.; Oesch, F.; Hammock, B. D. *FEBS Lett.* **1994**, *338*, 251.
- (a) Spector, A. A.; Fang, X.; Snyder, G. D.; Weintraub, N. L. *Prog. Lipid Res.* **2004**, *43*, 55. (b) Fleming, I.; Rueben, A.; Popp, R.; Fisslthaler, B.; Schrod, S.; Sander, A.; Haendeler, J.; Falck, J. R.; Morisseau, C.; Hammock, B. D.; Busse, R. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 2612. (c) Imig, J. D. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 165. (d) 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.
- (a) Spiecker, M.; Liao, J. K. *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 413. (b) Imig, J. D.; Zhao, X.; Capdevila, J. H.; Morisseau, C.; Hammock, B. D. *Hypertension* **2002**, *39*, 690. (c) 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.
- Decker, M.; Arand, M.; Cronin, A. *Arch. Toxicol.* **2009**, *83*, 297.
- (a) 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. (b) 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.
- Hwang, S. H.; Weckslar, A. T.; Zhang, G.; Morisseau, C.; Nguyen, L. V.; Fu, S. H.; Hammock, B. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3732.
- Kodani, S. D.; Hammock, B. D. *Drug Metab. Dispos.* **2015**, *43*, 788.
- (a) Butov, G. M.; Burmistrov, V. V.; Dalinger, I. L.; Vatsadze, I. A.; Shkineva, T. K.; Danilov, D. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50*, 1719. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1869.] (b) 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.
- North, E. J.; Scherman, M. S.; Bruhn, D. F.; Scarborough, J. S.; Maddox, M. M.; Jones, V.; Grzegorzewicz, A.; Yang, L.; Hess, T.; Morisseau, C.; Jackson, M.; McNeil, M. R.; Lee, R. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2587.
- Burmistrov, V.; Morisseau, C.; Harris, T. R.; Butov, G.; Hammock, B. D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 510.
- (a) Ai, T.; Willett, R.; Williams, J.; Ding, R.; Wilson, D. J.; Xie, J.; Kim, D.-H.; Puertollano, R.; Chen, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 90. (b) Heisler, I.; Mueller, T.; Siebeneicher, H.; Buchmann, B.; Cleve, A.; Guenther, J.; Koppitz, M.; Heroult, M.; Neuhaus, R.; Petrul, H.; Quanz-Schoeffel, M. WO Patent 2015091428. (c) Ramsden, N.; Harrison, R. J.; Oxenford, S.; Bell, K.; Piton, N.; Dagostin, C.; Boussard, C.; Ratcliffe, A. WO Patent 2011048082.
- (a) Dalinger, I. L.; Kormanov, A. V.; Vatsadze, I. A.; Serushkina, O. V.; Shkineva, T. K.; Suponitsky, K. Yu.; Pivkina, A. N.; Sheremetev, A. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 1025. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 1025.] (b) Shkineva, T. K.; Kormanov, A. V.; Boldinova, V. N.; Vatsadze, I. A.; Dalinger, I. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 703. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 703.]
- Xuan, B.; Wang, T.; Cy Chiou, G.; Dalinger, I. L.; Shkineva, T. K.; Shevelev, S. A. *Acta Pharmacol. Sin.* **2002**, *23*, 705.
- (a) Zaitsev, A. A.; Dalinger, I. L.; Shevelev, S. A. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 589. [Успехи химии **2009**, *78*, 643.] (b) Shevelev, S. A.; Dalinger, I. L. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 1071. [Журн. орган. химии **1998**, *34*, 1127.]
- Jones, P. D.; Wolf, N. M.; Morisseau, C.; Whetstone, P.; Hock, B.; Hammock, B. D. *Anal. Biochem.* **2005**, *343*, 66.