
СТРАНИЧКА МОЛОДОГО УЧЕНОГО

УДК 547.792.1/542.06

DOI: 10.15372/KhUR20170511

**Синтез и свойства продуктов нуклеофильного замещения
нитрогруппы 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолов
О-нуклеофилами**

И. А. КРУПНОВА, Г. Т. СУХАНОВ

*Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения РАН,
Бийск, Россия**E-mail: ipcet@mail.ru*

(Поступила 31.08.16; после доработки 08.09.17)

Аннотация

В современной медицине широко применяются следующие лекарственные препараты, в состав которых входит структура 1,2,4-триазола: флуконазол, рибавирин, тразадон и другие. В плане фундаментальных исследований интерес к производным 1,2,4-триазола обусловлен большими возможностями структурного дизайна, что, в свою очередь, открывает перспективы для создания нового поколения функциональных материалов с заданными свойствами. Одним из методов функционализации 1,2,4-триазольного цикла по атому углерода может стать нуклеофильное замещение. Показано, что 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолы вступают в реакцию S_N^{ipso} -замещения нитрогруппы с одно- и двухатомными спиртами (тирозол, фенилэтанол, резорцин, гидрохинон) с образованием конъюгатов с выходом 63.0–83.0 %. Контроль процесса взаимодействия исходных субстратов с О-нуклеофилами и анализ полученных продуктов реакции проводили с использованием ЯМР 1H -спектроскопии. Установлено, что скорость и направление реакции нуклеофильного замещения зависят как от строения исходного субстрата, так и от природы О-нуклеофила. Процесс сопровождается конкурентными реакциями субстрата с гидроксид-анионом и образующимся в этой реакции триазолоном. В результате в продуктах реакции независимо от используемого спирта зафиксирована одна и та же N-C триазолилтриазолоновая структура – 2,2'-диметил-2H,2'H-[3,4']би([1,2,4]триазолил)-3'-он. С помощью компьютерной программы PASS Online показано, что продукты нуклеофильного замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолов одно- и двухатомными спиртами проявляют активность (противоишемическую, антигипертензивную, противоаритмическую), которая может быть перспективна в плане лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и поэтому вызывает повышенный интерес у российских и зарубежных исследователей. Экспериментальным путем с помощью метода лунок установлено, что 1,3-диметил-5-(2-фенилэтоксид)-1H-1,2,4-триазол проявляет антимикробную активность в отношении фитопатогенных грибов вида *Fusarium oxysporum*.

Ключевые слова: 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолы, конъюгаты, ароматические спирты, нуклеофильное замещение, бифункциональный О-нуклеофил, биологическая активность

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач фармацевтической химии является поиск новых высокоэф-

фективных биологически активных соединений. Среди синтетических лекарственных средств важное место занимают производные 1,2,4-триазола.

К настоящему времени выявлен ряд фармакофорных фрагментов, введение которых в молекулу потенциального лекарственного вещества “прививает” ему нужную биоактивность, например синтоны производных 1,2,4-триазола и ароматических спиртов.

В современной медицине широко применяются следующие лекарственные препараты, в состав которых входит структура 1,2,4-триазола: флуконазол, рибавирин, тразадон и другие. В справочнике [1] описаны более 10 производных 1,2,4-триазола, проявляющих противогрибковую, антибактериальную, антивирусную, гипотензивную, аналептическую, антидепрессивную и другие виды активности. На основании анализа обширного материала по химии и биологическому действию производных 1,2,4-триазола их можно рассматривать в качестве одного из перспективных классов биологически активных соединений с широким спектром действия.

Введение фенольной группировки может придавать веществу антисептические свойства, а также улучшает водорастворимость органической молекулы лекарственного вещества, изменяет ее основность или кислотность и, как следствие, усиливает ее действие [2].

Синтез новых соединений, объединяющих в себе два фармакофорных фрагмента, позволит приблизиться к решению проблемы, связанной с созданием новых лекарственных средств широкого спектра действия.

С точки зрения фундаментальных исследований интерес к производным 1,2,4-триазола обусловлен широкими возможностями структурного дизайна, что, в свою очередь, открывает хорошие перспективы для создания нового поколения функциональных материалов с заданными свойствами. В этой связи исследования в области создания методов синтеза новых перспективных материалов на базе 1,2,4-триазола, обладающих комплексом уникальных характеристик, а также изучение особенностей их поведения в различных химических процессах представляют интерес как с теоретической, так и с практической точек зрения.

Одним из методов функционализации 1,2,4-триазольного цикла по атому углерода может быть нуклеофильное замещение. Реакции нуклеофильного замещения достаточно подробно исследованы для ряда ароматических соеди-

нений [3] и в меньшей степени – для гетероароматических соединений [4–9]. В ряду N-замещенных 3-нитро-1,2,4-триазолов реакции S_N^{ipso} -замещения нитрогруппы изучены слабо и ограничиваются работами сотрудников Института проблем химико-энергетических технологий (ИПХЭТ) СО РАН [10–14] и др. [15, 16]. Примеры использования многоатомных фенолов в качестве O-нуклеофилов в реакциях нуклеофильного замещения нитрогруппы производных 5-нитро-3R-1,2,4-триазолов в литературе не обнаружены.

Цель работы – создание конъюгатов двух “строительных” блоков (производные 1,2,4-триазола и ароматических спиртов), содержащих функциональные группы, которые задают полученному соединению необходимую биологическую активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на Фурье-спектрометре серии Avance 200 фирмы Bruker AM-400 с рабочей частотой 400.13 и 100.61 МГц для ядер 1H и ^{13}C соответственно, растворитель – ДМСО- d_6 .

1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолы (1, 2). Получали путем алкилирования соответствующего 5-нитро-3R-1,2,4-триазола диметилсульфатом в щелочной среде и последующим выделением N_2 -изомера из смеси продуктов по методике [17].

Общая методика получения конъюгатов (7–12). Раствор 0.01 М 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазола (1 или 2) и 0.005 М соответствующего спирта (3–6) в 6 мл *трет*-бутилового спирта нагревают при интенсивном перемешивании. К кипящему раствору порционно прибавляют 0.01 М NaOH. По окончании выдержки реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают. Органический раствор упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывают хлористым метиленом, отфильтровывают осадок. Раствор продукта в хлористом метиле промывают водным раствором Na_2CO_3 и водой до нейтральной реакции промывных вод, высушивают над безводным $MgSO_4$, растворитель отгоняют при пониженном давлении.

1-метил-5-(4-{2-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)окси]этил}фенокси)-1H-1,2,4-триазол (7). Выход 83.6 %. $T_{пл} = 85-86$ °C. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.56-7.67 (дд, 8H, $J = 8.78$, $(CH_2)_4$); 7.35 (с, 1H, C_5-H); 7.27 (с., 1H, C_5-H'); 4.54 (т, 2H, $J = 6.65$, $-O-CH_2-$); 3.72 (с, 3H, $N-CH_3$); 3.50 (с, 3H, $N'-CH_3$); 3.08 (т, 2H, $J = 6.65$, $-O-CH_2-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 153.00 ($-C-O-CH_2-$); 135.23 (C_5-H); 130.72 ($-C-CH_2-$); 119.61 ($(CH_2)_2$); 71.78 ($(CH_2)_2$); 34.26 ($-C-O-CH_2-$); 33.75 ($-C-CH_2-$); 33.01 ($N-CH_3$).

5-(4-{2-[(1,3-диметил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)окси]этил}фенокси)-1,3-диметил-1H-1,2,4-триазол (8). Выход 82.3 %. $T_{пл} = 134-135$ °C. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.24-7.33 (дд, 8H, $J = 8.71$, $(CH_2)_4$); 4.50 (т, 2H, $J = 6.66$, $-O-CH_2-$); 3.05 (т, 2H, $J = 6.66$, $-O-CH_2-CH_2-$); 3.63 (с, 3H, $N-CH_3$); 3.41 (с, 3H, $N'-CH_3$); 2.09 (с, 6H, $C-CH_3$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 158.63 (CH_3-C'); 157.03 (CH_3-C); 156.29 ($-CH_2-$); 155.79 ($-C-O-CH_2-$); 153.00 ($(CH_2)_2$); 135.26 ($-C-CH_2-$); 130.69 ($(CH_2)_2$); 119.74 ($(CH_2)_2$); 71.66 ($-C-O-CH_2-$); 34.31 ($-CH_2-C$); 33.38 ($N-CH_3$); 32.66 (CH_3-C'); 14.68 (CH_3-C).

1-метил-5-(2-фенилэтоксид)-1H-1,2,4-триазол (9). Выход 72.7 %. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.57 (с, 1H, C_5-H); 7.30 (м, 10H, $J = 8.63$, $(CH_2)_5$); 4.54 (т, 2H, $J = 6.83$, $-O-CH_2-$); 3.48 (с, 3H, $N-CH_3$); 3.06 (т, 2H, $J = 6.83$, $-O-CH_2-CH_2-$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 158.75 ($-C-O-CH_2-$); 147.81 (C_5-H); 138.04 ($-CH_2-$); 129.37 ($(CH_2)_2$); 128.84 ($(CH_2)_2$); 126.91 ($-CH_2-$); 71.82 ($-C-O-CH_2-$); 35.02 ($-C-O-CH_2-CH_2-$); 32.94 ($N-CH_3$).

1,3-диметил-5-(2-фенилэтоксид)-1H-1,2,4-триазол (10). Выход 68.6 %. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.29 (м, 10H, $J = 6.58$, $(CH_2)_5$); 4.50 (т, 2H, $J = 6.75$, $-O-CH_2-$); 3.40 (с, 3H, $N-CH_3$); 3.04 (т, 2H, $J = 6.75$, $-O-CH_2-CH_2-$); 2.11 (с, 3H, $C-CH_3$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 158.63 ($C-CH_3$); 155.83 ($-C-O-CH_2-$); 138.09 ($-C-CH_2-$); 129.33 ($(CH_2)_2$); 128.81 ($(CH_2)_2$); 126.87 (CH_2); 71.71 ($-C-O-CH_2-$); 35.04 ($-C-CH_2-$); 32.53 ($N-CH_3$); 14.57 ($C-CH_3$).

5,5'-[бензол-1,3-диилбис(окси)]бис(1-метил-1H-1,2,4-триазол) (11). Выход 63.5 %. $T_{пл} = 119-120$ °C. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.69 (с, 2H, C_5-H); 7.26-7.51 (м, 8H, $J = 8.53$, $(CH_2)_4$); 3.73 (с, 6H, $N-CH_3$).

ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 154.83 ($-C-O-CH_2-$); 150.70 ($-C-O-CH_2-$); 148.27 (C_5-H); 131.18 ($-CH_2-$); 116.45 ($(CH_2)_2$); 110.99 ($-CH_2-$); 33.86 ($N-CH_3$).

5,5'-[бензол-1,4-диилбис(окси)]бис(1-метил-1H-1,2,4-триазол) (12). Выход 63.7 %. $T_{пл} = 183-184$ °C. ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.68 (с, 2H, C_5-H); 7.42 (с, 8H, $(CH_2)_4$); 3.75 (с, 6H, $N-CH_3$). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 157.22 ($-C-O-CH_2-$); 151.18 ($-C-O-CH_2-$); 148.14 (C_5-H); 121.20 ($(CH_2)_4$); 33.76 ($N-CH_3$).

Антимикробную активность полученных соединений **7-12** определяли с помощью метода лунок. С этой целью грибные тест-объекты выращивали в течение 48 ч на картофельно-глюкозном бульоне при температуре 24 °C, бактериальные тест-объекты – на бульоне Хоттингера при температуре 28 °C в течение 24 ч. Стерильным пробочным сверлом из инокулированных *тест-объектов* агаровых пластинок вырезали диски диаметром 10 мм, получая на каждой чашке Петри по два симметрично расположенных отверстия, в которые вносили по 0.1 см³ изучаемых веществ. После внесения жидкости в лунки чашки осторожно устанавливали в холодильник при 10 °C для диффузии и спустя 5 ч переносили в термостат с температурой (24±2) °C для грибных тест-объектов и (28±2) °C для бактериальных тест-объектов. Через 48 ч измеряли диаметр образовавшихся вокруг лунок зон подавления роста тест-культуры гриба.

В качестве тест-объектов для определения антимикробной активности изучаемых веществ использовали: бактерии *Escherichia coli*, *Pseudomonas brassicacearum*, *Bacillus amyloliquefaciens* и фитопатогенные грибы *Fusarium oxysporum*, *Botrytis cinerea*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе для создания конъюгатов использован метод S_N^{ipso} -замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолов **1, 2**. В качестве нуклеофильного реагента использованы следующие спирты: тирозол **3**, фенолэтанол **4**, резорцин **5** и гидрохинон **6**.

Нуклеофильное замещение нитрогруппы нитротриазолов **1, 2** тирозолом **3**, содержа-

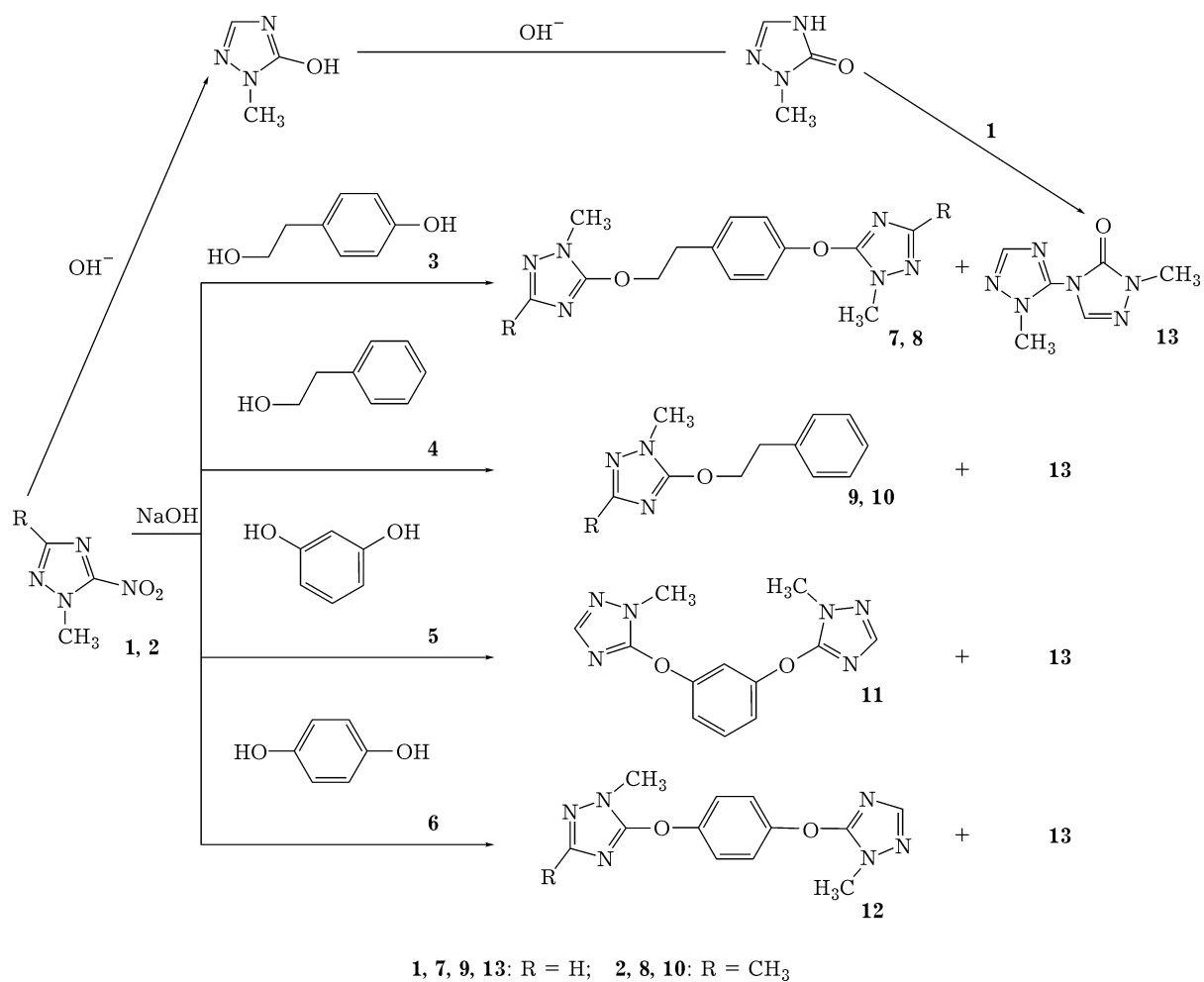


Рис. 1. Схема реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолов **1, 2** ароматическими спиртами.

ТАБЛИЦА 1

Время и выход продуктов в реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолов **1, 2** соответствующими спиртами

Субстраты	Спирты	Время, ч	Выход, %	Доля бицикла 13 , %
1	3	95.0	83.6	10.0
2	3	98.0	82.3	—
1	4	11.5	72.7	3.8
2	4	15.5	68.6	—
1	5	6.0	63.5	0.9
1	6	6.5	63.7	0.5

щим две гидроксильные группы с различной реакционной способностью, протекает ступенчато и приводит к последовательному образованию сначала продукта неполного замещения, а затем и целевого (**7** и **8** соответственно) [12]. В настоящей работе при использовании спиртов **4–6** в аналогичных условиях из-за высокой скорости реакции продукты мнгозамещения не обнаружены (рис. 1). Данные по временам реакций и выходу продуктов приведены в табл. 1.

Увеличение времени реакции в случае использования спирта **3**, по-видимому, связано с его бифункциональностью и наличием в структуре линкера, связывающего кольцо с гидроксильной группой.

В процессе реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы производных 3-нитро-1,2,4-триазола помимо желаемой (це-

левой) реакции замещения нитрогруппы 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолов O-нуклеофилами протекает конкурентная ей реакция с образованием реакционноспособного триазолона [7, 11] вследствие дозировки щелочного агента. Образовавшийся высоко реакционноспособный для реакции гетерилирования 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазол (см. схему 1) вступает во взаимодействие с исходным субстратом **1** с образованием одного и того же 2,2'-диметил-2Н,2'Н-[3,4']би([1,2,4]триазолил)-3'-она **13**, независимо от используемого спирта [18, 19]. Из-за более продолжительного времени реакции спирта **3** по сравнению с остальными спиртами **4–6** выход конкурентного продукта **13** возрастает с 0.5 до 10.0 % (см. табл. 1). Содержание продукта **13** в реакционной массе определяли методом ЯМР ¹Н-спектроскопии.

ТАБЛИЦА 2

Биологическая активность конъюгатов **7–12** по программе PASS Online

Уровень активности	Свойство
<i>1-метил-5-(4-{2-[(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)окси]этил}фенокси)-1Н-1,2,4-триазол 7</i>	
0.540	Замедление образования холестерина
0.485	Стимулятор агрегации тромбоцитов
0.412	Противоишемическое средство
<i>5-(4-{2-[(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)окси]этил}фенокси)-1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол 8</i>	
0.516	Антигипертензивное средство
0.485	Стимулятор агрегации тромбоцитов
0.496	Замедление образования холестерина
<i>1-метил-5-(2-фенилэтоксид)-1Н-1,2,4-триазол 9</i>	
0.595	Замедление образования холестерина
0.534	Стимулятор агрегации тромбоцитов
0.521	Ингибитор фосфолипидной транслокации АТФазы
<i>1,3-диметил-5-(2-фенилэтоксид)-1Н-1,2,4-триазол 10</i>	
0.597	Антигипертензивное средство
0.535	Стимулятор агрегации тромбоцитов
0.552	Замедление образования холестерина
<i>5,5'-[бензол-1,3-диилбис(окси)]бис(1-метил-1Н-1,2,4-триазол) 11</i>	
0.623	Стимулятор функции почек
0.661	Замедление образования холестерина
0.581	Ингибитор химосина
<i>5,5'-[бензол-1,4-диилбис(окси)]бис(1-метил-1Н-1,2,4-триазол) 12</i>	
0.580	Антимитотическое средство
0.598	Ингибитор фосфолипидной транслокации АТФазы
0.510	Противоаритмийное средство

Контроль процесса взаимодействия 1-метил-3R-5-нитро-1,2,4-триазолов с одно- и двухатомными спиртами проводили с использованием ЯМР ^1H -спектроскопии до полного расщепления нитротриазолов **1**, **2** в реакционной массе. Анализ полученных соединений **7–13** проводился с использованием метода ЯМР ^1H -спектроскопии.

Прогноз биологической активности полученных конъюгатов **7–12** осуществлен с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Данная программа позволяет по структурной форме органического соединения оценить вероятный профиль его биологической активности. Оценка основана на анализе взаимосвязей “структура – активность” для обширной обучающей выборки, включающей: субстанции лекарственных препаратов; “кандидаты в препараты”, находящиеся на различных стадиях клинических и доклинических исследований; фармакологические вещества и биохимические реагенты; вещества, для которых имеется информация о специфической токсичности [20].

Прогноз осуществляется путем “сравнения” структуры предполагаемого химического соединения с базой данных, имеющейся в пакете самой программы. Совместное применение логико-структурного подхода к формированию структур компьютерным прогнозом программы PASS обеспечивает более высокую точность и достоверность предварительных данных [21]. Использование программы PASS очень важно на начальном этапе молекулярного конструирования биологически активных соединений, поскольку позволяет оценить целесообразность синтеза целевых соединений в плане их возможной фармакологической активности [22].

Результат прогноза спектра биологической активности представляется в виде упорядоченного списка названий активностей с оценками вероятностей. В табл. 2 приведены спрогнозированные данные по активности соединений **7–12**.

Известно, что соединения **7–12** проявляют активность (противоишемическую, антигипертензивную, противоаритмическую), которая в настоящее время вызывает повышенный интерес в плане лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [23].

Как видно из данных табл. 2, максимальной биологической активностью обладает 5,5'-

[бензол-1,3-диилбис(окси)]бис(1-метил-1H-1,2,4-триазол) **11** – конъюгат 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола и резорцина. По данным программы PASS, это соединение обладает активностью: замедление образования холестерина с вероятностью 0.661.

Программа PASS не дает ответа на вопрос, станет ли конкретное вещество лекарственным препаратом, поскольку это зависит от ряда различных факторов. Однако с помощью полученного прогноза можно определить виды биологической активности, на которые следует протестировать анализируемое соединение в первую очередь, а также выявить вещества, которые с наибольшей вероятностью обладают необходимыми видами активности.

Полученные соединения **7–12** протестированы в качестве биологически активных соединений. Обнаружено, что 1,3-диметил-5-(2-фенилэтокси)-1H-1,2,4-триазол **10** проявляет незначительную активность в отношении фитопатогенных грибов вида *Fusarium oxysporum*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлен метод синтеза конъюгатов, который заключается в нуклеофильном замещении нитрогруппы 1-метил-5-нитро-3R-1,2,4-триазолов одно- и двухатомными ароматическими спиртами в среде *трет*-бутилового спирта и позволяет получать широкий круг потенциальных биологически активных соединений.

Установлено, что скорость и направление реакции нуклеофильного замещения зависят как от строения исходного субстрата, так и от природы O-нуклеофила. Процесс сопровождается конкурентными реакциями субстрата с гидроксид-анионом и образующимся в этой реакции триазолоном. В результате в продуктах реакции независимо от используемого спирта зафиксирована одна и та же N-C триазолилтриазолоновая структура – 2,2'-диметил-2H,2'H-[3,4']би([1,2,4]триазолил)-3'-он.

Авторы выражают благодарность зав. лабораторией НИИ ФХП БГУ Ю. В. Григорьеву и его коллегам за предоставленные экспериментальные данные по биологической активности производных 1,2,4-триазола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Энциклопедия лекарств / под ред. Г. Л. Вышковского. М.: РЛС, 2007. 1488 с.
- 2 Солдатенков А. Т., Колядина И. М., Шендрик И. В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001. 192 с.
- 3 Власов В. М. // Усп. химии. 2003. Т. 72, № 8. С. 764.
- 4 Далингер И. Л., Вацадзе И. А., Шкинева Т. К. // Изв. РАН. Сер. хим. 2010. № 8. С. 1589–1595; Шкинева Т. К., Далингер И. Л., Вацадзе И. А. // Изв. РАН. Сер. хим. 2012. № 2. С. 461.
- 5 Вацадзе И. А., Далингер И. Л., Шкинева Т. К. // Изв. РАН. Сер. хим. 2012. № 2. С. 466.
- 6 Кофман Т. П. // Журн. орг. химии. 2001. Т. 37, вып. 8. С. 1217–1227.
- 7 Верещагин Л. И., Покатилов Ф. А., Кижняев В. Н. // ХГС. 2008. Т. 44, № 1. С. 3.
- 8 Кофман Т. П. // Изв. СПбГТИ(ТУ). 2010. № 8. С. 44.
- 9 Суханов Г. Т., Суханова А. Г., Филиппова Ю. В., Босов К. К., Мерзликина И. А. // Ползунов. вестн. 2013. № 1. С. 24–26.
- 10 Суханов Г. Т., Суханова А. Г., Филиппова Ю. В., Босов К. К., Мерзликина И. А. // Ползунов. вестн. 2013. № 3. С. 70–73.
- 11 Мерзликина И. А., Суханов Г. Т., Филиппова Ю. В. // Ползунов. вестн. 2014. № 3. С. 131–133.
- 12 Мерзликина И. А., Суханова А. Г., Филиппова Ю. В. // Ползунов. вестн. 2014. № 3. С. 13–16.
- 13 Крупнова И. А., Суханов Г. Т., Суханова А. Г., Филиппова Ю. В. // Ползунов. вестн. 2015. № 3. С. 75–77.
- 14 Певзнер М. С., Багал Л. И. // ХГС. 1970. № 4. С. 568.
- 15 Nagao Y., Sano Sh., Ochial M. // Tetrahedron. 1990. Vol. 46, No. 9. P. 32
- 16 Суханов Г. Т., Лукин А. Ю. // ХГС. 2005. № 7. С. 1020–1025.
- 17 Суханов Г. Т., Суханова А. Г., Филиппова Ю. В., Босов К. К., Мерзликина И. А. // Ползунов. вестн. 2013. № 3. С. 68–71.
- 18 Мерзликина И. А., Суханов Г. Т., Филиппова Ю. В. // Ползунов. вестн. 2014. № 3. С. 131–133.
- 19 Филимонов Д. А., Лагунин А. А., Глориозова Т. А., Рудик А. В., Дружиловский Д. С., Погодин П. В., Поройков В. В. // ХГС. 2014. № 3. С. 483–499.
- 20 Weissberger A., Teylor E. // Chem. Heterocycl. Compds. 2010. Vol. 1, No. 4. P. 38.
- 21 Алькаф А. Дж. Ахм. Синтез и биологическая активность производных 4-оксопиримидина и хиназолинона-4 с фрагментами арилсульфамидов в нуклеозидном положении: дис. ...канд. фарм. наук. Пятигорск, 2006. 104 с.
- 22 Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф. // Вестн. совр. клин. мед. 2009. Т. 2, вып. 4. С. 25–30.

