

Селективно меченный стабильными изотопами ^2H , ^{13}C и ^{15}N противовирусный препарат Триазавирин. Синтез и свойства

Татьяна С. Шестакова¹, Сергей Л. Деев^{1,2*}, Игорь А. Халымбаджа¹,
Владимир Л. Русинов¹, Александр С. Парамонов³, Александр С. Арсеньев³,
Захар О. Шенкарев³, Валерий Н. Чарушин^{1,2}, Олег Н. Чупахин^{1,2}

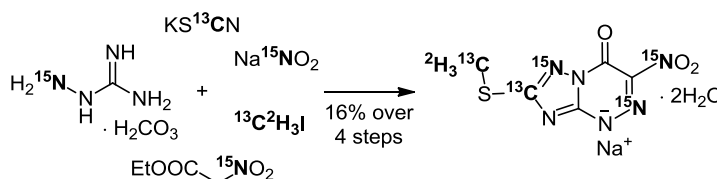
¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: deevsl@yandex.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. Софьи Ковалевской, 22/20, Екатеринбург 620108, Россия
e-mail: chupakhin@ios.uran.ru

³ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия; e-mail: aars@nmr.ru

Поступило 28.12.2020

Принято 11.02.2021



Синтезирован меченный изотопами противовирусный препарат Триазавирин, содержащий в своей структуре атомы ^2H , ^{13}C и ^{15}N . В качестве доноров изотопов ^{13}C были взяты $^{13}\text{C}_2\text{H}_3\text{I}$ и KS^{13}CN . Использование MeI , содержащего атомы ^2H и ^{13}C , позволило дополнительно ввести дейтериевые метки в структуру соединения. Включение атомов ^{15}N проведено с помощью обогащенных изотопом ^{15}N нитрата натрия, карбоната аминоксидина и нитроуксусного эфира. Полученный $^2\text{H}_3, ^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_3$ -Триазавирин охарактеризован методом спектроскопии ЯМР.

Ключевые слова: азолазины, стабильные изотопы, константы спин-спинового взаимодействия, противовирусная активность, спектроскопия ЯМР.

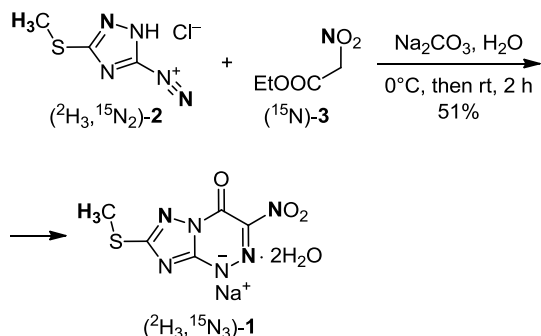
Препарат Триазавирин (TZV) (**1**) используется для лечения заболеваний, вызванных действием различных видов вируса гриппа А и В, включая пандемический штамм H5N1 (вирус гриппа птиц).^{1–6} В настоящее время продолжают исследовать этого лекарственного средства с целью расширения его спектра действия. Полученные данные позволяют отнести TZV (**1**) к препаратам первой линии при лечении клещевого вирусного энцефалита.⁷ Кроме того, TZV (**1**) проходит клинические исследования в качестве противовирусного средства в отношении пандемического штамма коронавируса COVID-19.^{8–10}

Для оценки полученных новых данных об активности TZV (**1**) потребуется более полная информация о механизме его действия, биодоступности и биологической трансформации. Для решения этих задач целесообразно использовать соединения, обогащенные стабильными изотопами (^2H , ^{13}C и ^{15}N), которые могут использоваться в качестве внутренних стандартов для хромато-масс-спектрометрии.^{11,12} Эта стратегия дает

возможность проводить исследования крови, сыворотки и других биологических жидкостей на предмет присутствия изучаемых биологически активных соединений и их метаболитов. Возможность анализа концентраций соединения и его метаболитов необходима для проведения фармакокинетических исследований и при подборе эффективных доз лекарственных препаратов.

Ранее нами был предложен синтез меченого TZV ($^2\text{H}_3, ^{15}\text{N}_3$)-**1**, содержащего в своей структуре атомы ^2H и ^{15}N (схема 1, меченые атомы выделены жирным шрифтом). Введение стабильных изотопов было основано на взаимодействии соли диазония ($^2\text{H}, ^{15}\text{N}_2$)-**2** с нитроуксусным эфиром (^{15}N)-**3**.¹³ Важно отметить, что это соединение было использовано в качестве внутреннего стандарта при исследовании влияния TZV (**1**) на агрегацию природных пептидов, склонных к самоассоциации, на примере фрагмента β -амилоидного пептида (βAP), накапливающегося в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера, и цитолитического пептида пчелиного яда мелиттина.¹⁴

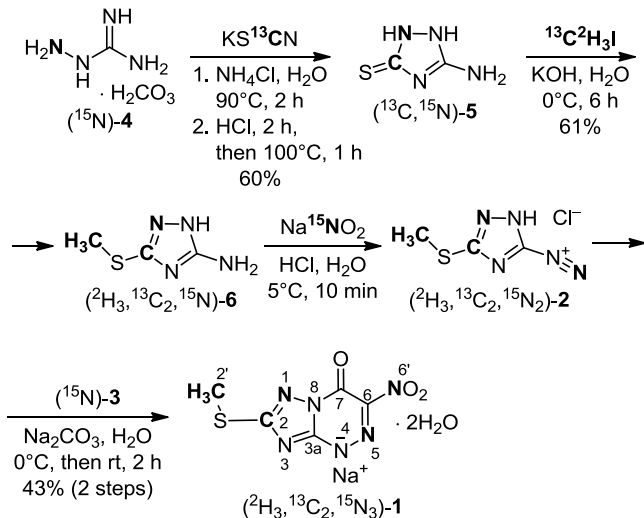
Схема 1



В данной работе представлено получение меченого TZV ($^2\text{H}_3, ^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_3$)-1, содержащего дополнительно два атома ^{13}C (схема 2). При этом включение изотопов ^{13}C в структуры биологических активных соединений позволяет дополнительно привлекать метод спектроскопии ЯМР ^{13}C для исследования путей метаболизма и фармакокинетики.^{15,16}

В качестве доноров атомов ^{13}C использовался обогащенный роданид калия, а также ($^2\text{H}_3, ^{13}\text{C}$)-MeI. При обработке карбоната амингуанидина (^{15}N)-4 (^{15}N , 98%) меченым KSCN (^{13}C , 95–98%) был получен 5-амино-3-меркаптотриазол ($^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}$)-5 с выходом 60% (схема 2). Наличие атомов ^{13}C и ^{15}N в структуре ($^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}$)-5 подтверждено регистрацией молекулярного иона $[\text{M}+\text{H}]^+$ с моноизотопной массой 119.0233 Да в масс-спектре высокого разрешения. Взаимодействие соединения ($^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}$)-5 с меченым MeI (99,5% ^2H , 99% ^{13}C) привело к получению аминотриазола ($^2\text{H}_3, ^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}$)-6 с выходом 61%. Включение дополнительных меток ^2H и ^{13}C в данном случае доказано с помощью масс-спектрометрии ($[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 137.0612). Реакция аминотриазола ($^2\text{H}_3, ^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}$)-6 с ^{15}N -азотистой кислотой, генерированной из обогащенного NaNO_2 (98%, ^{15}N), привела к соли диазония ($^2\text{H}_3, ^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_2$)-2. Дальнейшее сочетание ее с нитроуксусным эфиром (^{15}N)-3 (^{15}N , 98%) позволило синтезировать обогащенный изотопами гидрат натриевой соли триазолотриазина ($^2\text{H}_3, ^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_3$)-1 с выходом 43%.

Схема 2



При исследовании соединения ($^2\text{H}_3, ^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_3$)-1 методом спектроскопии ЯМР было обнаружено, что в спектре ЯМР ^{13}C у сигналов всех углеродных атомов присутствуют дополнительные расщепления, обусловленные константами спин-спинового взаимодействия ^{13}C - ^{15}N ($J_{\text{C-N}}$) с мечеными атомами ^{15}N . Количественное измерение $J_{\text{C-N}}$ проведено на основании набора одномерных экспериментов ЯМР ^{13}C , записанных с селективной развязкой от атомов ^2H и ^{15}N (рис. S3–S5, файл сопроводительных материалов). Значения измеренных КССВ ^{13}C - ^{15}N представлены в табл. 1. Наличие спин-спиновых взаимодействий у атомов ^{13}C -2 и ^{13}C -2' с атомом ^{15}N -1 дополнительно подтверждено данными двумерного спектра ^{13}C - ^{15}N НМВС, в котором присутствуют соответствующие кросс-пики (рис. 1). Анализ двумерного спектра ^{13}C - ^{15}N НМВС также показал наличие дальней константы ($^4J_{\text{C-N}}$), которая обусловлена взаимодействием между атомами ^{13}C -2 и ^{15}N -5. Кроме того, в спектре ^{13}C - ^{15}N НМВС наблюдался набор кросс-пигов с соответствующими константами $J_{\text{C-N}}$ между атомами С-3а, С-6 и С-7 с натуральным содержанием изотопа ^{13}C и обогащенными изотопом ^{15}N атомами N-1, N-5 и N-6'.

Анализ спектра ^{13}C - ^{15}N НМВС также указал на возможные частоты сигналов атомов N-3, N-4 и N-8 с натуральным содержанием изотопа ^{15}N (рис. 1, табл. 1). С помощью одномерного спектра ЯМР ^{13}C , записан-

Таблица 1. Химические сдвиги и КССВ сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C и ^{15}N соединения ($^2\text{H}_3, ^{13}\text{C}_2, ^{15}\text{N}_3$)-1

| Спектр ЯМР ^{13}C (175 МГц, ДМСО- d_6) | | Спектр ЯМР ^{15}N (71 МГц, ДМСО- d_6) | |
|---|--|--|--|
| Атом | δ , м. д., J, Гц* | Атом | δ , м. д., J, Гц |
| C-2 | 166.4 д. д. д. $^3J_{\text{C2-D}} < 1^{***}$ $^2J_{\text{C2-C2}'} = 1.2^{**}$ $^1J_{\text{C2-N1}} = 4.7 (\times)$ $^4J_{\text{C2-N5}} \sim 0.4 (\times)$ | N-1 | 259.1 д. д. $^3J_{\text{N1-C2}'} = 2.6$ $^1J_{\text{N1-C2}} = 4.7$ |
| C-2' | 13.3 септет д. д. $^1J_{\text{C2-D}} = 21.6$ $^2J_{\text{C2'-C2}} = 1.2^{**}$ $^3J_{\text{C2'-N1}} = 2.6 (\times)$ | N-3 ^{*4} | 233.0 с. |
| | | N-4 ^{*4} | 294.0 с. |
| C-3а | 160.7 д. д. $^2J_{\text{C3а-N5}} = 2.1 (\times)$ $^2J_{\text{C3а-N1}} = 0.4$ | N-5 | 397.0 д. $^2J_{\text{N5-N6}'} = 6.3$ |
| C-6 | 145.1 д. д. д. $^1J_{\text{C6-N5}} = 1.8 (\times)$ $^1J_{\text{C6-N6}'} = 23.4 (\times)$ $^3J_{\text{C6-N1}} = 1.6 (\times)$ | N-6' | 367.9 д. $^2J_{\text{N5-N6}'} = 6.3$ |
| C-7 | 143.5 д. д. д. д. $^3J_{\text{C7-C2}} = 7.0$ $^2J_{\text{C7-N5}} = 1.3$ $^2J_{\text{C7-N6}'} = 5.3 (\times)$ $^2J_{\text{C7-N1}} = 3.6 (\times)$ | N-8 ^{*4} | 226.0 с. |

* Знаком (\times) отмечены КССВ, приводящие к появлению кросс-пигов в спектре ^{13}C - ^{15}N НМВС (рис. 1).

** КССВ ^{13}C - ^{13}C измерена при одновременной развязке от ядер ^2H -2' и ^{15}N -1.

*** КССВ не наблюдалась из-за большой полуширины соответствующего сигнала ^{13}C . Ранее значение $^3J_{\text{C2-D}}$ оценивали в 0.7 Гц.¹³

*4 Сигналы атомов с натуральным содержанием изотопа ^{15}N детектировали в спектре ^{13}C - ^{15}N НМВС.

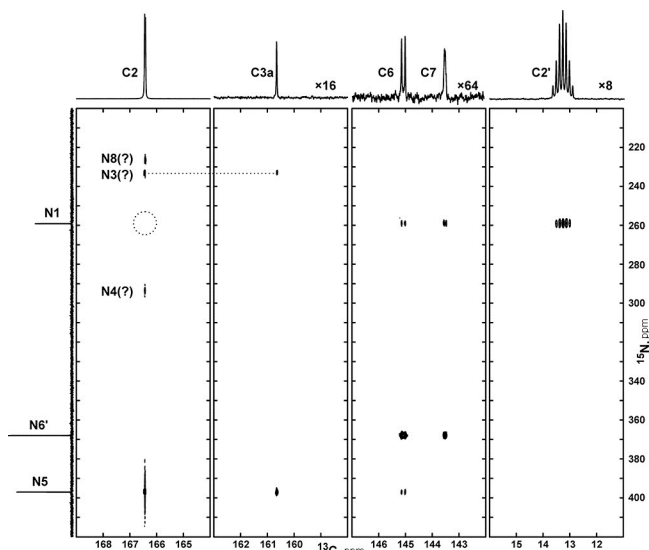


Рисунок 1. Фрагменты спектра ^{13}C - ^{15}N HMBC соединения ($^2\text{H}_3$, $^{13}\text{C}_2$, $^{15}\text{N}_3$)-**1** и соответствующие им участки одномерных спектров ЯМР ^{13}C и ^{15}N . Интенсивность фрагментов одномерного спектра ЯМР ^{13}C , показанных на панелях справа, увеличена относительно фрагмента на левой панели. Спектр ^{13}C - ^{15}N HMBC, показывающий корреляции ядер ^{15}N с ядром ^{13}C -2, накоплен с селективным подавлением сигнала ^{15}N -1 (область сигнала обведена пунктиром).

ного с развязкой от атомов ^2H и ^{15}N , была зафиксирована геминальная КССВ ^{13}C - ^{13}C ($^2J_{\text{C-C}}$) между мечеными атомами ^{13}C -2 и ^{13}C -2' (табл. 1). В то же время запись одномерного спектра ЯМР ^{13}C с развязкой только от атомов ^{15}N позволила оценить гетероядерное взаимодействие ^2H - ^{13}C ($^1J_{\text{C-D}}$). Наличие константы $^1J_{\text{C-D}}$ у сигнала атома C-2' (табл. 1), однозначно доказывает наличие атомов дейтерия в структуре ($^2\text{H}_3$, $^{13}\text{C}_2$, $^{15}\text{N}_3$)-**1**. Сигнал группы $2'\text{-}^{13}\text{C}_2\text{H}_3$ наблюдался в виде дублета в одномерном спектре ЯМР ^2H при ~ 2.65 м. д. (рис. S1). Сильнопольный компонент дублета был частично перекрыт сигналом растворителя ДМСО- d_6 .

В одномерном спектре ЯМР ^{15}N соединения ($^2\text{H}_3$, $^{13}\text{C}_2$, $^{15}\text{N}_3$)-**1** регистрировалось три сигнала меченых атомов азота ^{15}N (табл. 1, рис. 1), представленных в виде дублета дублетов при 259.1 м. д. (N-1) и двух дублетов при 397.0 и 367.9 м. д. (N-5 и N-6' соответственно). Отнесение сигналов в одномерном спектре ЯМР ^{15}N было проведено на основании измерения КССВ ^{13}C - ^{15}N и анализа химических сдвигов. ^{13}C Спин-спиновое взаимодействие ^{15}N - ^{15}N отражено в структуре сигналов атомов N-5 и N-6'. Мультиплетность резонансного сигнала для атома ^{15}N -1 объясняется наличием двух КССВ ^{13}C - ^{15}N с мечеными атомами углерода. Этот вывод был подтвержден записью одномерных спектров ЯМР ^{15}N , зарегистрированных с селективной развязкой от атомов ^{13}C -2 и ^{13}C -2' (рис. S2). Эти эксперименты позволили количественно измерить прямую константу $^1J_{\text{C-N1}}$ (табл. 1).

Таким образом, нами разработан метод, позволяющий дополнительно к атомам ^2H и ^{15}N селективно включать изотопы ^{13}C в структуру противовирусного препарата Триазавирин. В результате был получен образец, содержащий сразу три типа стабильных изо-

топов, который был охарактеризован методом спектроскопии ЯМР. Практическое использование меченого Триазавирин может существенно расширить возможности в комплексном изучении биодоступности, фармакокинетики и путей метаболизма этого противовирусного препарата с помощью масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР. Это, в свою очередь, может способствовать более рациональному выбору тактики лечения.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N (700, 175 и 71 МГц соответственно) и ^{13}C - ^{15}N HMBC соединения ($^2\text{H}_3$, $^{13}\text{C}_2$, $^{15}\text{N}_3$)-**1** записаны на спектрометре Avance 700 фирмы Bruker, укомплектованном датчиком тройного резонанса (^1H , ^{13}C , ^{15}N), в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер ^1H) или сигналы растворителя (40.11 м. д. для ядер ^{13}C), внешний стандарт – жидкий NH_3 (для ядер ^{15}N). Для измерения КССВ ^{13}C - ^{13}C и ^{13}C - ^{15}N использован ранее разработанный метод¹⁷ нелинейной аппроксимации форм линий в одномерных спектрах ЯМР ^{13}C , записанных с развязкой от ядер ^2H и ^{15}N и без нее. Для селективной развязки ядер ^{15}N использованы адиабатические импульсы (WURST-20) длиной 10–20 мс и с шириной диапазона инверсии ~ 1 кГц (14 м. д.) для ядер ^{15}N . Развязка ядер ^2H осуществлена широкополосной последовательностью WALTZ-16. Двумерные спектры ^{13}C - ^{15}N HMBC записаны, используя задержки на передачу намагниченности между ядрами ^{13}C и ^{15}N в диапазоне 50–100 мс. Для селективного подавления сигнала ядра ^{15}N -1 в некоторых случаях использовано насыщение соответствующей частоты во время передачи намагниченности и детектировании ядра ^{13}C . Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N для соединений (^{13}C , ^{15}N)-**5** и ($^2\text{H}_3$, ^{13}C , ^{15}N)-**6** записаны на спектрометре Bruker Avance II (400, 100, и 41 МГц соответственно), растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС (для ядер ^{13}C , ^1H), и внешний стандарт – жидкий NH_3 (для ядер ^{15}N). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Finnigan LTQ FT, оборудованном сверхпроводящим магнитом с напряженностью поля 7 Тесла и электрораспылителем Ion Max. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на аппарате Stuart SMP3.

Нитроуксусный эфир (^{15}N)-**3**¹³ (обогащение по ^{15}N 98%) и аминогуанидин (^{15}N)-**4**¹⁸ (обогащение по ^{15}N 98%) были синтезированы по описанным ранее методам. Используемый в работе меченый MeI (^2H , 99.5% и ^{13}C , 99%) – коммерческий препарат фирмы Aldrich. Обогащенные стабильными изотопами нитрат натрия (^{15}N , 98%) и роданид калия (^{13}C , 95–98%) приобретены в Cambridge Isotope Laboratories.

5-Амино-3-меркапто-1,2,4-(3- ^{13}C , 2- ^{15}N)триазол ((^{13}C , ^{15}N)-5**).** Смешивают 0.56 г (4.00 ммоль) карбоната (^{15}N)-аминогуанидина (^{15}N)-**4**, 0.40 г (4.00 ммоль) K^{13}CN (^{13}C , 95–98%), 0.05 г (0.80 ммоль) NH_4Cl и 0.18 мл H_2O . Смесь нагревают и перемешивают при 90°C в течение 2 ч, затем по каплям в течение 2 ч добавляют 2.70 ммоль (0.46 мл) концентрированной HCl и нагре-

вают при 100°C еще в течение 1 ч. Далее к реакционной смеси добавляют раствор 0.25 г (4.40 ммоль) КОН в 0.25 мл H₂O и нагревают при 100°C в течение 2 ч, охлаждают, фильтруют и подкисляют концентрированной HCl до pH 2. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают H₂O. Полученный меченый продукт (¹³C, ¹⁵N)-5 (0.283 г, 60%, ¹³C 95–98%, ¹⁵N 98%) используют далее без дополнительной очистки. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 5.74 (2H, уш. с, NH₂); 12.06 (1H, уш. с, NH); 12.25 (1H, д. д, ¹J_{NH} = 107.6, ²J_{HC} = 10.0, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 152.5 (CNH₂, ²J_{CC} = 5.5); 162.8 (CS, ¹J_{CN} = 12.5). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м. д. (J, Гц): 192.2 (¹J_{CN} = 12.5). Найдено, m/z: 119.0233 [M+H]⁺. C¹³C₅H₅N₃¹⁵NS. Вычислено, m/z: 119.0233.

5-Амино-3-(²H₃)метилмеркапто-1,2,4-(3-¹³C,2-¹⁵N)-триазол ((²H₃, ¹³C, ¹⁵N)-6). К раствору 0.062 г (1.10 ммоль) КОН в 2.00 мл H₂O добавляют 0.118 г (1.00 ммоль) меченого 5-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола (¹³C, ¹⁵N)-5. Затем раствор охлаждают до 0°C, добавляют 0.160 г (1.10 ммоль) ¹³C²H₂I (²H 99.5%, ¹³C 99%) и перемешивают в течение 6 ч. После упаривания H₂O при пониженном давлении при температуре не выше 60°C до половины первоначального объема, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной H₂O и сушат. Полученный 5-амино-3-метилмеркапто-1,2,4-триазол (²H₃, ¹³C, ¹⁵N)-6 (0.082 г, 61%, ²H 99.5%, ¹³C 99%, ¹⁵N 98%) используют далее без дополнительной очистки. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.94 (2H, уш. с, NH₂); 11.88 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 13.0 (септет, ¹J_{CD} = 21.4, C²H₃); 156.3 (CS); 157.9 (CNH₂). КССВ ¹³C–¹⁵N не наблюдается из-за уширения сигнала. Спектр ЯМР ¹⁵N, δ, м. д.: 261.4. Найдено, m/z: 137.0612 [M+H]⁺. C¹³C₂H₄²H₃N₃¹⁵NS. Вычислено, m/z: 137.0612.

Дигидрат натриевой соли 2-(²H₃)метилсульфанил-6-(¹⁵N)нитро(2-¹³C,1,5-¹⁵N₂)[1,2,4]триазоло[5,1-c][1,2,4]-триазин-7(4H)-она ((²H₃, ¹³C₂, ¹⁵N₃)-1). К смеси 2.00 мл H₂O и 0.25 мл концентрированной HCl добавляют 0.2 г (1.47 ммоль) меченого 5-амино-3-метилмеркапто-1,2,4-триазола (²H₃, ¹³C₂, ¹⁵N)-6, реакционную смесь охлаждают до –5°C и прикапывают к ней раствор 1.50 ммоль (0.111 г) Na¹⁵NO₂ в 1.00 мл H₂O. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и добавляют к охлажденному до 0°C раствору 0.30 мл ¹⁵N-этилнитроацетата ((¹⁵N)-3) в 4.00 мл 17% водного раствора Na₂CO₃. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% AcOH. Выход 0.185 г (43%, ²H 99%, ¹³C 99%, ¹⁵N 98%), желтые кристаллы, т. пл >300°C. Найдено, m/z: 259.0090 [M+H]. C¹³C₃H₂H₃N₃¹⁵N₃O₃SNa. Вычислено, m/z: 259.0124. Найдено, %: C 20.99; H 3.41; N 29.31. C¹³C₃H₂H₃N₃¹⁵N₃O₃SNa·2H₂O. Вычислено, %: C 21.09; H 3.42; N 29.58.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ²H, ¹³C и ¹⁵N соединения (²H₃, ¹³C₂, ¹⁵N₃)-1, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 20-03-00842) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FEUZ-2020-0058 (H687.42B.223/20)).

Список литературы

- 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.
- Киселев, О. И.; Деева, Э. Г.; Мельникова, Т. И.; Козелецкая, К. Н.; Киселев, А. С.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н. *Вопросы вирусологии* **2012**, *57*(6), 9.
- Логонова С. Я.; Борисевич, С. В.; Максимов, В. А.; Бондарев, В. П.; Котовская, С. К.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н. *Антибиотики и химиотерапия* **2011**, *56*(1–2), 10.
- Логонова, С. Я.; Борисевич, С. В.; Максимов, В. А.; Бондарев, В. П.; Котовская, С. К.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н. *Антибиотики и химиотерапия* **2010**, *55*(9–10), 25.
- Ратникова, Л. И. *Экспериментальная и клиническая фармакология* **2018**, *81*(3), 24.
- Токин, И. И.; Цветков, В. В.; Голобоков, Г. С. *Журнал инфектологии* **2018**, *10*(2), 110.
- Тихонова, Е. П.; Кузьмина, Т. Ю.; Анисимова, А. А.; Калинина, Ю. С. *Экспериментальная и клиническая фармакология* **2018**, *81*(9), 21.
- Wu, X.; Yu, K.; Wang, Y.; Xu, W.; Ma, H.; Hou, Y.; Li, Y.; Cai, B.; Zhu, L.; Zhang, M.; Hu, X.; Gao, J.; Wang, Y.; Qin, H.; Wang, W.; Zhao, M.; Wu, X.; Zhang, Y.; Li, L.; Li, K.; Du, Zh.; Mol, B. W. J.; Yang, B. *Engineering* **2020**, *6*, 1185.
- Сабитов, А. У.; Белоусов, В. В.; Един, А. С.; Олейниченко, Е. В.; Гладунова, Е. П.; Тихонова, Е. П.; Кузьмина, Т. Ю.; Калинина, Ю. С.; Сорокин, П. В. *Антибиотики и химиотерапия* **2020**, *65*(7–8), 27.
- Wu, X.; Yu, K.; Wang, Y.; Xu, W.; Ma, H.; Hou, Y.; Li, Y.; Cai, B.; Zhu, L.; Zhang, M.; Hu, X.; Gao, J.; Wang, Y.; Qin, H.; Zhao, M.; Zhang, Y.; Li, K.; Du, Zh.; Yang, B. *Engineering* **2020**, *6*, 1199.
- Hesk, D.; McNamar, P. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 875.
- Knebel, N. G.; Sharp, S. R.; Madigan, M. J. *J. Mass Spectrom.* **1995**, *30*, 1149.
- Shestakova, T. S.; Khalymbadzha, I. A.; Deev, S. L.; Eltsov, O. S.; Rusinov, V. L.; Shenkarev, Z. O.; Arseniev, A. S.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int Ed.* **2011**, *60*, 729. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 714.]
- Mirgorodskaya, O. A.; Kozmin, Y. P.; Protasov, A. D.; Toropygin, I. Y.; Oleinikov V. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2018**, *44*, 665. [*Биоорганическая химия* **2019**, *45*(1), 40.]
- Unkefer, C. J.; Martinez, R. A. *Drug Test. Analysis* **2012**, *4*, 303.
- Artemov, D.; Bhujwalla, Z. M.; Maxwell, R. J.; Griffiths, J. R.; Judson, I. R.; Leach, M. O.; Glickson, J. D. *Magn. Reson. Med.* **1995**, *34*, 338.
- Deev, S. L.; Shenkarev, Z. O.; Shestakova, T. S.; Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L.; Arseniev, A. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8487.
- Chupakhin, O. N.; Ulomsky, E. N.; Deev, S. L.; Rusinov, V. L. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2351.