

## БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.787

Член-корреспондент НАН РА В. О. Топузян, А. А. Оганесян,  
В. М. Казоян, Е. Р. Алексанян

### Синтез и антихолинэстеразные свойства (Z)-1-замещенных-2-фенил-4-(п-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолонов

(Представлено 22/IV 2019)

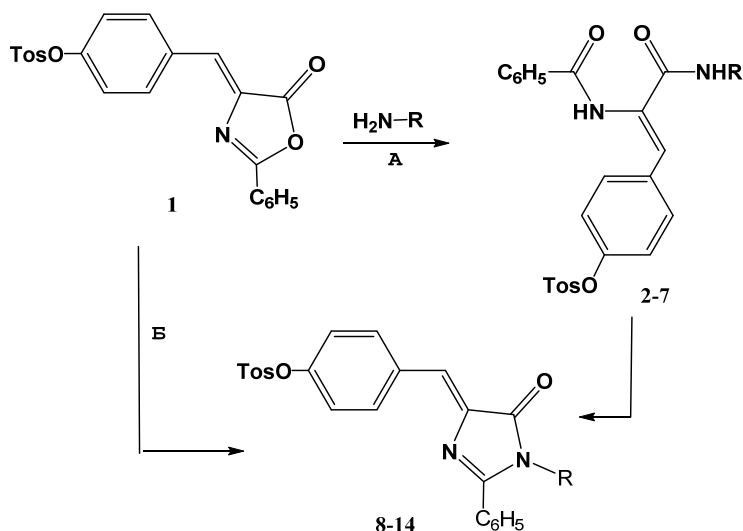
**Ключевые слова:** амиды  $\alpha, \beta$ -дегидроаминокислот, пептиды, синтез, антихолинэстеразные свойства, ацетилхолинэстераза, бутирилхолинэстераза.

5-Имидазолоновый остаток является основной структурной единицей ряда как природных, так и синтетических физиологически активных соединений. Синтетические производные 5-имидазолана проявляют широкий спектр биологической активности. В ряду 2,4-дизамещенных и 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов найдены соединения, проявляющие антибактериальные [1], противогрибковые [2], противосудорожные [3], противовоспалительные [4], противоопухолевые [5] и анальгетические [6] свойства. Установлено, что производные 5-имидазолонов ингибируют циклоксигеназу-2 [7], ацетилхолин- и бутирилхолинэстеразы [8], а также моноаминоксидазу [9].

При исследовании антихолинэстеразных свойств 1,2-дизамещенных 5-имидазолонов [8] было установлено, что введение в молекулу толуолсульфонильной группы повышает активность вещества. Настоящая статья посвящена синтезу и изучению антихолинэстеразных свойств некоторых производных 1-замещенных 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолона.

Синтез целевых 1-замещенные 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолонов (**8-14**) осуществлен двумя путями – выделением образовавшихся амидов **2-7** в результате взаимодействия 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)-5(4H)-оксазолана (**1**) и алкил- или

ариламинов и далее их внутримолекулярной циклизацией (путь А), а в некоторых случаях без выделения амидов (синтез «в одной колбе») (путь Б).



Tos = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>

R= NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (2,8), NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (3,9), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (4,10), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (5,11),

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (6,12), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-4 (7,13), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4 (14)

Рис. 1.

Взаимодействие ненасыщенного оксазолона **1** с аминами осуществлено в среде органических растворителей. В случае алкиламинов и бензиламина реакцию проводили при комнатной температуре, в то время как взаимодействие **1** с ариламинами осуществлялось кипячением реакционной смеси (табл.1). Циклизация амидов **2,3,5-7** в 5-имидазолон **8,9,10-13** осуществлена их взаимодействием с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном (ГМДС) в ДМФА. 1-(2-(Диэтиламино)этил)-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолон (**10**) получен взаимодействием амида **4** с триметилхлорсиланом. Имидазолон **8** и **9** были также синтезированы исходя из оксазолона **1** «в одной колбе» без выделения амида. Синтез 1-(4-метоксифенил)-2-фенил-4-(4-толуолсульфонилокси)-5-имидазолон (**14**) осуществлен «в одной колбе» (рис. 1).

С целью выявления влияния роли двукратного присутствия имидазолонного остатка в молекуле на антихолинэстеразные свойства соединения нами осуществлен синтез бис-5-имидазолон (**16**) взаимодействием бис-амида **15** с трехкратным избытком ГМДС. Промежуточный бис-амид **15** синтезирован взаимодействием ненасыщенного оксазолона **1** с этилендиамином в среде этилацетата (рис. 2).

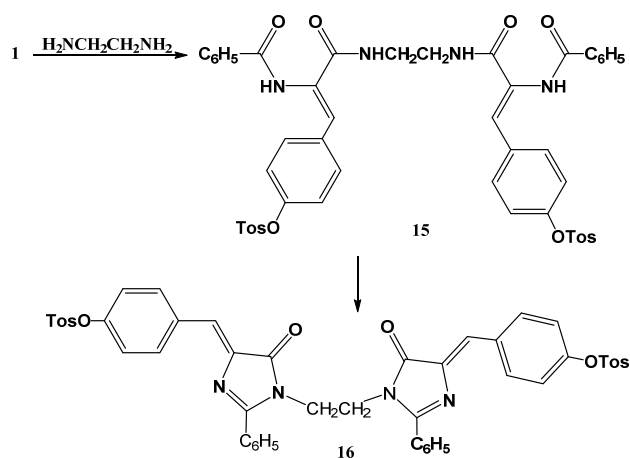
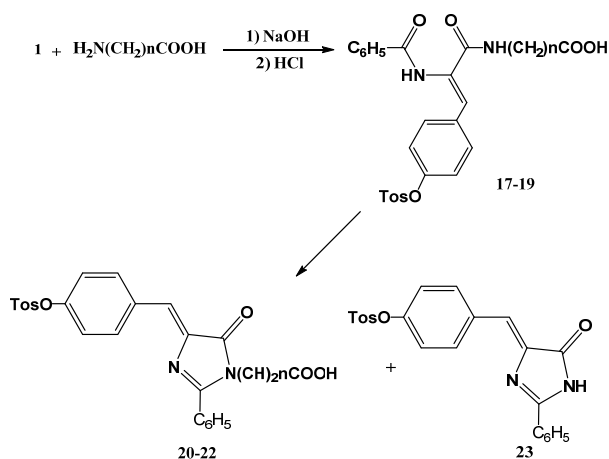


Рис. 2.

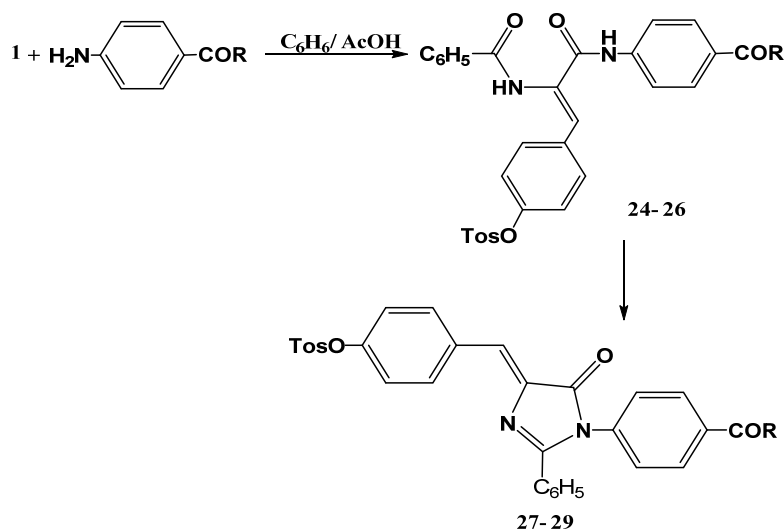
Синтез пептидов **17-19** осуществлен традиционным методом [10]. Циклизация пептидов **17-19** в имидазолонны **20-22** осуществлялась также с помощью ГМДС в среде ДМФА. Однако при проведении циклизации N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-O-тозилтирозил- $\beta$ -аланина (**17**) через 15 мин (ТСХ контроль) наблюдалось образование побочного продукта. Для уточнения структуры образовавшегося продукта реакционную смесь кипятили еще в течение 5 ч. После обработки реакционной смеси был выделен 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолон (**23**) с выходом 63%. Отметим, что аналогичное явление было зарегистрировано ранее при реакции N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланил- $\beta$ -аланина с ГМДС [11] (рис. 3).



$n = 2$  (**17, 20**),  $3$  (**18, 21**),  $5$  (**19, 22**)

Рис. 3.

Производные, содержащие остаток 4-ацетиланилина (**24**) и аминокислоты (**25,26**), были получены кипячением реакционной смеси оксазолонина **1** с соответствующим амином в смеси бензол – уксусная кислота 3:1 в течение одного часа (рис. 4).



R = CH<sub>3</sub> (**24,27**), OH (**25,28**), OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**26,29**)

Рис. 4.

Циклизация пептидов **24 -26** в 5-имидазолонны **27-29** осуществлена также реакцией с ГМДС.

Выходы и физико-химические константы полученных соединений приведены в табл.1 и 2. В ЯМР спектрах полученных амидов (**2-7**, **15**, **24**), пептидов (**17-19**, **25**, **26**) и 5-имидазолоннов (**8-14**, **16**, **20-22**, **28**, **29**) синглетный сигнал винильного протона проявляется соответственно при 7.03-7.18 м.д. и 6.92-7.22 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений.

По методу [12] исследованы антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений **2-29** по отношению как к ацетилхолинэстеразе (АХЭ, КФ 3.1.1.7), так и к бутирилхолинэстеразе (БуХЭ, КФ 3.1.1.8). Согласно полученным данным (табл.3) амиды **2-7** и бис-амид **15** в зависимости от структурных изменений в концентрации  $8 \times 10^{-5}$  М ингибируют АХЭ на 7-38%, а БуХЭ на 10-65%. В этом ряду сравнительно высокую антибутирилхолинэстеразную активность проявляет 2-гидроксиэтиламид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-O-(4-толуол-сульфонил)тирозина (**2**, 65%).

**Таблица 1**

**Условия синтеза, выходы и физико-химические константы амидов и пептидов N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-O-толуолсульфонилтирозина**

№	Растворитель и условия проведения реакции	Выход, %	T пл., °C	R <sub>f</sub> *	Найдено N, %	Брутто-формула	Вычислено, N, %
2	Этилацетат, комн. т., 24 ч	87.0	160-163	0.36	5.46	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	5.83
3	Этилацетат, комн. т., 24 ч	83.4	162-165	0.40	5.40	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	5.66
4	Эфир, комн. т., 1 ч	84.4	98-100	0.27	7,55	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	7.84
5	Этилацетат, комн. т., 1 ч	70.0	170-172	0.76	5.18	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	5.32
6	Этилацетат, кипяч., 20 мин	83.3	195-197	0.35	5.73	C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	5.47
7	Хлороформ, кипяч. 5 ч	46.2	191-193	0.59	4.99	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	5.31
15	Этилацетат, кипяч., 30 мин	87.4	135-137	0.45	5.99	C <sub>48</sub> H <sub>41</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> S	6.23
17	Вода-ацетон 1:1, комн.т., 24 ч	82.0	174-177	0.34	5.21	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	5.51
18	Вода-ацетон 1:1, комн. т., 24 ч	80.8	145-148	0.37	5.11	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	5.36
19	Вода-ацетон 1:1, комн. т., 24 ч	88.4	88-90	0.22	4.85	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	5.09
24	Бензол-уксусная кислота 3:1, кипяч., 1 ч	75.9	205-208	0.43	5.23	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	5.05
25	Бензол-уксусная кислота 3:1, кипяч., 1 ч	76.7	211-213	0.46	5.28	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	5.03
26	Бензол-уксусная кислота 3:1, кипяч., 1 ч	75.0	213-216	0.45	4.40	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	4.79

\*Подвижная фаза: бензол-метанол 5:2.

Из дипептидов **17-19** и **25, 26** в концентрации  $8 \times 10^{-5}$  М сравнительно высокую активность по отношению к АХЭ проявляет этиловый эфир N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-O-(4-толуолсульфонил)тирозил-п-аминобензойной кислоты (**26**, 31%), а по отношению к БуХЭ – N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-O-(4-толуолсульфонил)тирозил- $\epsilon$ -аминокапроновая кислота (**19**, 41%). Надо отметить, что 5-имидазолон по сравнению с соответствующими амидами более эффективно подавляет активность как АХЭ (18-77%), так и БуХЭ (26-100%). В этом ряду своими антиацетилхолинэстеразными свойствами в концентрации  $8 \times 10^{-5}$  М выделяется (Z)-3-(5-оксо-2-фенил-4-(4-(толуолсульфонилоксибензилиден)-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-пропионовая кислота (**20**, 77%). В случае же БуХЭ наилучшим ингибитором этого фермента является (Z)-1-(3-гидроксипропил)-2-фенил-4-(п-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолон (**9**), который в концентрации  $8 \times 10^{-6}$  М подавляет активность БуХЭ на 100%. Установлено также, что соединение **9** в концентрации  $8 \times 10^{-7}$  М ингибирует БуХЭ на 33%, а в концентрации  $8 \times 10^{-8}$  М – на 16%.

**Таблица 2**

**Условия синтеза, выходы и физико-химические константы 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензильден)-5-имидазолонов**

No	Выход, %		Продолжительность реакции, мин	Т пл., °С	R <sub>f</sub> *	Найдено N, %	Брутто-формула	Вычислено, N%
	Метод А	Метод Б						
8	84.5	82.1	20, (45)**	131-133	0.54	6.20	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	6.06
9	82.8	84.2	20 (30)**	128-130	0.67	5.51	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	5.88
10	72.9***	-	120	102-105	0.65	7.95	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	8.12
11	84.3	-	35	141-143	0.85	5.18	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	5.51
12	87.5	-	25	77-80	0.68	5.31	C <sub>29</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	5.66
13	84.0	-	25	137-139	0.78	5.26	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	5.50
14	-	87.3	45	193-196	0.65	5.12	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	5.34
16	84.9	-	25	225-228	0.76	6.01	C <sub>48</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> S	6.36
20	68.9	-	15	154-157	0.58	5.43	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	5.71
21	90.0	-	25	140-142	0.45	5.11	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	5.55
22	82.4	-	30	125-127	0.46	5.42	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	5.26
23	63.2	-	5 час	279-281	0.62	6.39	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	6.69
27	85.4	-	45	203-205	0.58	5.08	C <sub>31</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	5.22
28	90.7	-	20	242-245	0.78	5.01	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	5.20
29	89.6	-	25	191-194	0.77	4.57	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	4.94

\*Подвижная фаза: бензол-метанол 5:2.

\*\* Продолжительность реакции при методе Б.

\*\*\*С применением ТМХС в качестве дегидратирующего агента.

Для некоторых 5-имидазолонов определяли также концентрацию, ингибирующую холинэстеразы на 50% (IC<sub>50%</sub>, табл.3) и специфичность по отношению к БуХЭ (табл.3, А/Б). Как показывают данные табл. 1, все исследованные соединения проявляют специфичность по отношению к БуХЭ. По данным IC<sub>50%</sub> сравнительно высокую антибутирилхолинэстеразную активность, как и ожидалось, проявляет соединение **9** (67 nM). Надо отметить, что этот результат мало уступает известному в литературе препарату Такрин (БуХЭ IC<sub>50%</sub>= 47nM) и в 10 раз уступает активности соединения **23**, значение IC<sub>50%</sub> которого по данным [8] составляет 6 nM.

По методу [13] исследованы также антирадикальные свойства как синтезированных амидов, так и имидазолонов. Установлено, что все синтезированные вещества, кроме 5-имидазолона **23**, практически лишены антирадикальных свойств, а соединение **23** в концентрации 0.02 М проявляет 20% ингибирования в течение 40 мин по отношению к стабильному радикалу 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилу в соотношении 1:1.

**Таблица 3**

**Антихолинэстеразные свойства амидов 2-7, 15, пептидов 17-19, 24, 25 N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-O-толуолсульфонилтирозина и 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолонов 8-14, 16, 20-22, 26, 27 в концентрации  $8 \times 10^{-5}$  М**

№	Антиацетилхолиновая активность, %	Антибутирилхолиновая активность, %	АХЭ IC <sub>50%</sub> , нМ (А)	БуХЭ IC <sub>50%</sub> , нМ (Б)	А/Б**
2	26,5	65,8	4286±476	171±17	25.1
3	32.5	63,2	5273±283	296±71	17.8
4	7.2	25.6	-	-	-
5	22.3	32.0	-	-	-
6	38.5	40.8	-	-	-
7	8.7	10.8	-	-	-
8	74.4	100	440±55	131±23	3.4
9	64.9	100*	3913±88	67±10	58.4
10	19.0	54.7	40830±851	7566±423	5.4
11	39.3	40.0	-	-	-
12	45.9	46.1	-	-	-
13	45.1	43.5	-	-	-
14	33.6	34.5	-	-	-
15	31.4	42.1	-	-	-
16	32.8	89.5	4487±275	755±14	5.9
17	21.2	24.9	-	-	-
18	29.5	35.5	-	-	-
19	30.9	41.9	-	-	-
20	77.9	78.9	647±91	316±30	2.1
21	39.3	80.3	5479±77	582±43	9.4
22	42.9	43.5	-	-	-
23	29.0***	87.0***	4201***	6***	700***
24	27.7	15.1	-	-	-
25	30.5	24.4	-	-	-
26	31.9	7.1	-	-	-
27	18.1	42.0	-	-	-
28	29.3	26.9	-	-	-
29	39.0	44.4	-	-	-
Такрин	-	-	190****	47****	4.0

\*При  $8 \times 10^{-6}$  М.

\*\* Специфичность по отношению к БуХЭ.

\*\*\* Данные взяты из работы [8].

\*\*\*\* Данные взяты из работы [14].

Научно-технологический центр органической  
и фармацевтической химии НАН РА  
e-mail: vtop@web.am

**Член-корреспондент НАН РА В. О. Топузян, А. А. Оганесян,  
В. М. Казоян, Е. Р. Алексанян**

**Синтез и антихолинэстеразные свойства (Z)-1-замещенных-2-фенил-4-(п-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолонов**

С применением различных методов синтеза на базе 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)-5(4H)-оксазолонна получены различные алкил- и ариламиды, а также пептиды N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-О-толуолсульфонилтирозина. Полученные соединения взаимодействием с гексаметилдисилазаном (ГМДС) или триметилхлорсиланом превращены в соответствующие (Z)-1-замещенные-2-фенил-4-(п-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолонны. В некоторых случаях 5-имидазолонны получены с применением ГМДС из ненасыщенного 5(4H)-оксазолонна осуществлением синтеза «в одной колбе». Изучены антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений по отношению как к ацетилхолинэстеразе (АХЭ), так и к бутирилхолинэстеразе (БухЭ). Установлено, что по ингибирующим свойствам по отношению к обоим ферментам амиды и пептиды N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-О-толуолсульфонилтирозина уступают соответствующим 5-имидазолонам. На основании полученных данных установлено также, что синтезированные соединения в основном проявляют специфичность по отношению к БухЭ.

**ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Վ. Օ. Թոփուզյան, Ա. Ա. Հովհաննիսյան,  
Վ. Մ. Դազոյան, Ե. Ռ. Ալեքսանյան**

**(Z)-1-(տեղակալված-2-ֆենիլ-4-(պ-տոլուոլսուլֆոնիլօքսիբենզիլիդեն)-5-իմիդազոլոնների սինթեզը և հակախոլինէսթերազային հատկությունները**

2-ֆենիլ-4-(4-տոլուոլսուլֆոնիլօքսիբենզիլիդեն)-5(4H)-օքսազոլոնի հիմքի վրա սինթեզի տարբեր մեթոդների կիրառմամբ ստացված են N-բենզոիլ- $\alpha,\beta$ -դեհիդրո-Օ-տոլուոլսուլֆոնիլթիրոզինի տարբեր ալկիլ- և արիլամիդներ և պեպտիդներ: Ստացված միացությունները հեքսամեթիլդիսիլանի (ՀՄԴՍ) և եռմեթիլքլորսիլանի հետ փոխազդեցությամբ վերածվել են համապատասխան (Z)-1-(տեղակալված-2-ֆենիլ-4-(պ-տոլուոլսուլֆոնիլօքսիբենզիլիդեն)-5-իմիդազոլոնների: Որոշ դեպքերում 5-իմիդազոլոնները ստացված են ՀՄԴՍ-ի կիրառմամբ չհազեցած 5(4H)-օքսազոլոնից՝ «մեկ կոլբայում» ռեակցիայի իրականացմամբ: Ուսումնասիրված են սինթեզված միացությունների հակախոլինէսթերազային հատկությունները ինչպես ացեթիլխոլինէսթերազի (ԱԽԷ), այնպես էլ բուրիլիլխոլինէսթերազի (ԲուԽԷ) հանդեպ: Ցույց է տրված, որ երկու ֆերմենտի նկատմամբ էլ արգելակող հատկություններով ամիդներն ու պեպտիդները զիջում են համապատասխան 5-իմիդազոլոններին: Ստացված տվյալների հիման վրա նաև ցույց է տրված, որ սինթեզված միացությունները հիմնականում ցուցաբերում են ընտրողականություն ԲուԽԷ-ի նկատմամբ:



Corresponding member of NAS RA V. O. Topuzyan, A. A. Hovhannisyan,  
V. M. Ghazoyan, E. R. Alexanyan

**Synthesis and Anticholinesterase Properties of (Z)-1-substituted-2-phenyl-4-(p-toluolsulphoniloxibenzilidene)-5-imidazolones**

There were received various alkyl- and arylamides and peptides of N-benzoil- $\alpha,\beta$ -dehydro-O-toluolsulfonyltyrosine with the application of the methods of synthesis on the base of 2-phenyl-4-(4-toluolsulfonyloxibenziliden)-5(4H)-oxazolone. Received compounds with the interaction of the hexametyldisilazane (HMDS) and trimethylchlorosilane (TMCS) were converted to the corresponding (Z)-1-substituted-2-phenyl-4-(p-toluolsulphoniloxibenzilidene)-5-imidazolones. In some cases 5-imidazolones were received from 5(4H)-oxazolone with application HMDS by «one pot» synthesis. There were studied anticholinesterase properties of synthesized compounds in relate to acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE). There was established, that by the inhibition properties in relate to the both of ferments amides and peptides of N-benzoil- $\alpha,\beta$ -dehydro-O-toluolsulfoniltirosine concede to the corresponding 5-imidazolones. According to the received data there was also established, that synthesized compounds basically show specificity to the BuChE.

**Литература**

1. Shah R. A., Patel P. S., Trivedi D. K., Vyas P. J. – Der Pharma Chemica. 2010. V. 2. № 1. P. 117-120.
2. Solankee A., Patel R. – Archives of Applied Research. 2013. V. 5. P. 287-290.
3. Mohamed M. S., Mahmoud R. K., Sayed A. I., El-Araby M. E. – Open Journal of Medicinal Chemistry. 2012. V. 2: P. 24-29.
4. El-Araby M., Omar A., Hassanein H.H., El-Helby A-Gh. H., Abdel-Rahman A. A. – Molecules. 2012. V. 17. P. 12262-12275.
5. Ajeesh Kumar A. K., Bodke Y. D., Gowda A. N., Sambasivam G., Bhat K. G. – J. Heterocyclic Chem. 2017. V. 54. № 12. P. 1904-1924.
6. Abdellatif Kh. R. A., Fadaly W. A. A. – Bioorganic Chemistry. 2017. V. 72. P. 123-129.
7. Lamie Ph. F., Philoppes J. N., Rarova L. – Arch Pharm. 2018. V. 351. P. 1.
8. Топузьян В. О., Казоян В. М. – Доклады НАН Армени. 2018. Т. 118. № 3. С. 268-272.
9. Смирнова А. В., Рамиш С. М., Раннуг У. В кн.: Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChemRussia-2013) с международным участием. 8-12 сентября 2013. Тезисы докладов. М. 2013. С. 143.
10. Топузьян В. О., Несунц Н. С., Акопян А. З., Дургарян Л. К. и др. – Хим.-фарм. ж. 1992. Т. 26. С. 31-34.
11. Топузьян В. О., Казоян В. М., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Галстян Л. Х. – ЖорХ. 2018. Т. 54. № 9. С. 1355-1363.
12. Ellman G. L., Courtney K. D., Andres V., Featherstone R. M. – Biochem. Pharm. 1961. V. 7. № 2. P. 88-90.
13. Топузьян В. О., Халатян М. М., Оганесян А. А., Галстян Л. Х., Манвелян А. Р. – Хим. ж. Армени. 2017. Т. 70. № 3. С. 357-367.
14. Luo W., Yu Q.-sh., Kulkarni S. S. et al. – J. Med. Chem. 2006. V. 49. № 7. P. 2174-2185.