

А. Брукштус, А. Сирвидите, В. Гаралене, Л. Лабанаускас

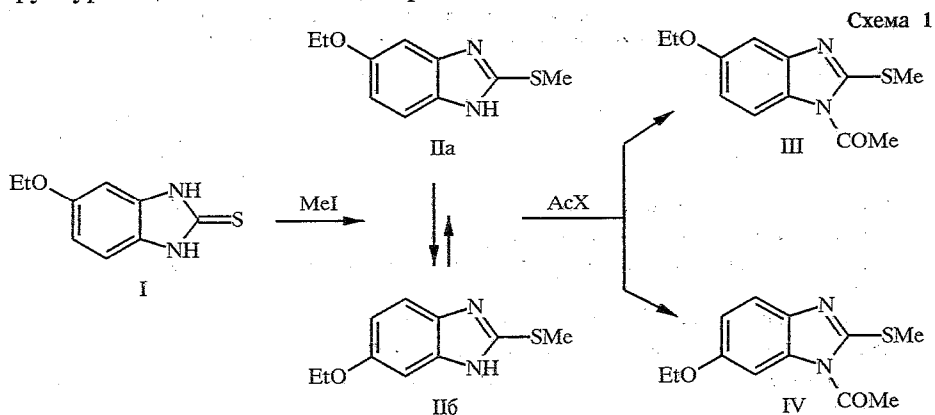
СИНТЕЗ N-АЦЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕТИЛТИО-5- И 2-МЕТИЛТИО-6-ЭТОКСИБЕНЗИМИДАЗОЛА И ИХ КАРДИОТОНИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Исследована региоселективность N-ацетилирования 2-метилтио-5- и 2-метилтио-6-этоксibenзимидазола по отношению к разным ацетилирующим средствам в различных условиях. Изучена кардиотоническая активность синтезированных 1-ацетил-2-метилтио-5- и 1-ацетил-2-метилтио-6-этоксibenзимидазолов, а также их 5,6-диэтоксиналога.

Ранее нами синтезированные 1-ацил-2-алкилтио-5,6-диалкоксибензимидазолы проявили хорошую кардиотоническую активность [1, 2]. В продолжение исследований взаимосвязи между строением и биологической активностью соединений ряда бензимидазола нам казалось целесообразным синтезировать до сих пор не известные 1-ацетил-2-метилтио-5(и 6)-этоксibenзимидазолы. Синтез целевых соединений можно осуществить на основе двух альтернативных подходов — циклизации 2-амино-4(или 5)-этоксиацетанилидов с сероуглеродом с последующим алкилированием полученных бензимидазолин-2-тионов йодметаном или ацетилирования 2-метилтио-5(6)-этоксibenзимидазола. Использование последнего подхода связано с проблемой региоселективности реакции ацетилирования 5(6)-монозамещенных бензимидазолов, так как они могут существовать в двух таутомерных формах (схема 1).

В литературе данных об ацилировании 2-алкилтио-5(6)-алкоксибензимидазолов нами не обнаружено. Только в работе [3] сообщается об ацилировании 5-этоксibenзимидазолин-2-тиона, в результате которого образовался 1-ацетил-5-этоксibenзимидазолин-2-тион. В той же работе сообщается о попытке получить это соединение путем циклизации 2-амино-4-этоксиацетанилида сероуглеродом и выделении лишь дезацелированного продукта — 5-этоксibenзимидазолин-2-тиона, хотя другие авторы [4] циклизацией с сероуглеродом в диметилформамиде при комнатной температуре получили 1-ацетил-5-замещенные бензимидазолин-2-тионы.

Имеются также немногочисленные данные по синтезу близких по структуре циклических ацилпроизводных — тиазолобензимидазолов.



В работе [5] показано, что циклизация 5(6)-метоксибензимидазол-2-тиоуксусной кислоты в смеси пиридина с уксусным ангидридом (3 : 1) приводит к образованию продукта циклизации — 6-метокситиазола [3,2-а]бензимидазол-3(2H)-она. Позже другие авторы [6] сообщили, что циклизация 5(6)-замещенных бензимидазол-2-тиоуксусных кислот нагреванием их при 200 °С в даутерме или реакцией в смеси пиридина с уксусным ангидридом приводит к образованию смеси 6- и 7-замещенных тиазоло [3,2-а]бензимидазол-3(2H)-онов, причем исход реакции мало зависит от природы заместителя в положении 5(6).

Поскольку результаты ацилирования несимметрических бензимидазолов являются неоднозначными и в некоторых случаях противоречивыми, мы решили изучить региоселективность ацетилирования 2-метилтио-5(6)-этоксисбензимидазола (II). Соединение II было получено S-метилированием 5-этоксисбензимидазолин-2-тиона (I) йодметаном.

Известно, что разные ацилирующие реагенты действуют по разным механизмам и ацилируют избирательно пиррольный или пиридиновый атом азота [7, 8]. Кроме того, по данным [9], энергетически более стабильными должны быть таутомеры с протонами при атоме азота, подверженном минимальному влиянию электронодонорного заместителя и максимальному — электроноакцепторного (схема 1). В этой связи в реакции ацетилирования использовали различные реагенты и условия. Выделенную смесь изомерных продуктов ацетилирования (III и IV) анализировали при помощи спектроскопии ПМР, так как получить удовлетворительные результаты с помощью ГЖХ нам не удалось. Соотношение изомеров III и IV было вычислено по интегральным интенсивностям сигналов ароматических протонов и протонов ацетильной группы.

Как видно из приведенных данных (табл. 1), использование уксусного ангидрида в качестве ацетилирующего агента приводит к образованию большего количества 1-ацетил-2-метилтио-5-этоксисбензимидазола (III). Наибольшая региоселективность реакции наблюдалась в случае проведения ее при комнатной температуре — соотношение III : IV 3,3 : 1. Однако при ацетилировании соединения II ацетилхлоридом в смеси продуктов реакции преобладал 6-этоксизомер IV. Это можно объяснить следующим образом.

Если ацетилирование уксусным ангидридом идет по пиридиновому атому азота по механизму Se_2' [7] и в реакционной смеси преобладает таутомер IIб, то при ацетилировании образуется большее количество 5-этоксизомера III. Ацетилирование ацетилхлоридом, скорее всего, идет по пиррольному атому азота по механизму Se_2cB [8]. Поскольку в анионе 6-этокситаутомера IIб электрический заряд менее подвержен влиянию электронодонорной

Таблица 1

Условия ацетилирования 2-метилтио-5(6)-этоксисбензимидазола II и соотношение полученных изомеров III и IV

Метод	Соотношение изомеров	
	III	IV
А (уксусная кислота с дициклогексилкарбодимидом)	1,2	1
Б (уксусный ангидрид с пиридином в диоксане)	1,3	1
В (уксусный ангидрид в уксусной кислоте при комнатной температуре)	3,3	1
Г (уксусный ангидрид в уксусной кислоте при кипячении)	1,5	1
Д (ацетилхлорид при охлаждении в присутствии триэтиламина)	1	1,2
Е (ацетилхлорид при комнатной температуре в присутствии триэтиламина)	1	1,5
Ж (ацетилхлорид в пиридине при кипячении)	1	1,8

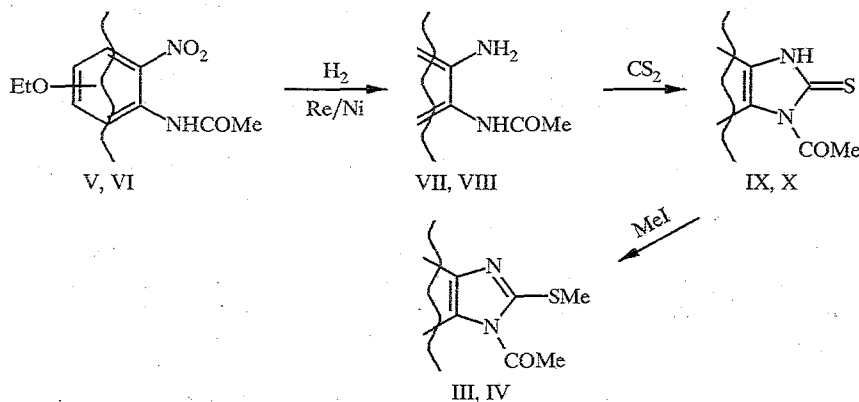
группы, то он и преобладает в реакционной смеси, что приводит к образованию большего количества 6-этоксиизомера IV.

В случае ацетилирования уксусным ангидридом региоселективность при понижении температуры повышается, вероятно, из-за замедления инверсии таутомеров. Однако ацетилирование ацетилхлоридом селективнее при более высокой температуре, что, вероятно, связано с ускорением реакции образования аниона.

Так как при синтезе с уксусным ангидридом в уксусной кислоте при комнатной температуре соотношение изомеров значительно сдвинуто в сторону изомера III, то с помощью многократной кристаллизации из ацетона нам удалось выделить чистый изомер III.

Для синтеза отдельных изомеров III и IV, которые в чистом виде были нужны для расшифровки спектров ПМР смесей и для изучения их кардиотонической активности, был разработан альтернативный путь.

Схема 2

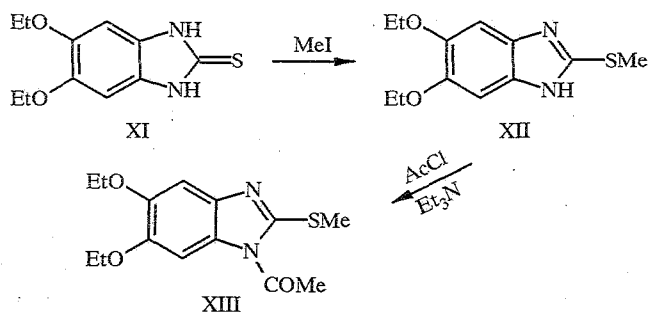


V, VII = 4-OEt; III, VI, VIII, IX = 5-OEt; IV, X = 6-OEt

Соединения III и IV были получены восстановлением соответствующих 4- или 5-этокси-2-нитроацетанилидов (V и VI) водородом в присутствии никеля Ренея до 2-аминоацетанилидов (VII и VIII), которые далее были подвергнуты циклизации с сероуглеродом в диметилформамиде при комнатной температуре, а образовавшиеся соответствующие 1-ацетилбензимидазолин-2-тионы (IX, X) — S-метилированию йодметаном.

Для установления связи между химической структурой и кардиотонической активностью из 5,6-диэтоксibenзимидазолин-2-тиона (XI) S-метилированием йодметаном и последующим ацетилированием образовавшегося 2-метилтиобензимидазола (XII) ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина нами был синтезирован 1-ацетил-2-метилтио-5,6-диэтоксibenзимидазол (XIII).

Схема 3



Влияние соединений III, IV и XIII на силу сокращения предсердий
морских свинок
(в % к исходному уровню, принятому за 100)

Соединение	Концентрация исследованных соединений, М		
	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$
Контроль*	$92,2 \pm 4,5^a$	$96,4 \pm 3,56$	$100,7 \pm 3,5^b$
III	$114,9 \pm 1,1$	$130,6 \pm 9,8$	$124,5 \pm 13,4$
IV	$134,0 \pm 6,0$	$150,3 \pm 10,7$	$110,4 \pm 8,6$
XIII	$100,2 \pm 7,0$	$111,6 \pm 11,2$	$128,0 \pm 15,0$
Милринон	$132,2 \pm 4,6$	$156,8 \pm 10,2$	$162,4 \pm 11,7$

* Физиологический раствор, содержащий соответствующее количество (концентрация: $a - 5 \cdot 10^{-4}$ М, $b - 5 \cdot 10^{-3}$ М, $c - 5 \cdot 10^{-2}$ М) диметилацетамида.

В ИК спектрах изомерных соединений III и IV полоса поглощения карбонильной группы наблюдается при 1740 см^{-1} , а в спектрах ПМР ацетильный синглет в 5-этоксиизомере III расположен в несколько более сильном поле — 2,78 м. д. по сравнению с синглетом 6-этоксиизомера IV — 2,80 м. д. Сигналы этоксигрупп в спектрах ПМР полностью совпадают, но очень сильно различается расположение сигналов ароматических протонов. В изомере III последовательно в сторону более слабого поля расположены сигналы ароматических протонов $H_{(6)}$, $H_{(4)}$ и $H_{(7)}$, а в изомере IV — $H_{(5)}$, $H_{(7)}$ и $H_{(4)}$. Интересно, что в тионах IX, X сигналы ароматических протонов расположены в другой последовательности, нежели в их метилтио-производных III и IV: в 5-этоксиизомере IX по направлению более слабого поля расположены сигналы ароматических протонов $H_{(4)}$, $H_{(6)}$ и $H_{(7)}$, а в 6-этоксиизомере X — $H_{(5)}$, $H_{(4)}$ и $H_{(7)}$. Синглеты протонов ацетильных групп в соединениях IX и X расположены очень близко — соответственно 3,02 и 3,03 м. д., но в ИК спектрах полосы поглощения карбонильной группы сильно различаются — 1680 у IX и 1716 см^{-1} у X. Полоса поглощения карбонильной группы соединения XIII в ИК спектре — 1720 см^{-1} .

В данной работе была исследована кардиотоническая активность соединений III, IV и XIII.

Установлено, что соединение III почти не влияет на силу сокращения ни предсердия, ни папиллярных мышц сердца морских свинок. Соединения IV и XIII проявляют положительную инотропную активность, но 1-ацетил-производное 5,6-диэтоксibenзимидазола XIII более активно, чем производное 6-этоксibenзимидазола IV. По-видимому, для проявления большего положительного инотропного эффекта нужны обе алкоксигруппы, что указывает на перспективность продолжения поиска новых кардиотонических средств в ряду 1-ацилпроизводных 5,6-диалкоксibenзимидазолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на приборе Spesord M-80. Спектры ПМР получены на спектрометре Tesla BS-587 A (80 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление УФ светом и парами йода.

2-Метилтио-5(6)-этоксibenзимидазол (II). В раствор 16,5 г (90 ммоль) 5-этоксibenзимидазолин-2-тиона (I) [3] и 4,6 г (115 ммоль) гидроксида натрия в 100 мл воды при комнатной температуре при перемешивании добавляют раствор 1,56 г (90 ммоль) йодметана в 10 мл метанола, осторожно доводят до кипения и кипятят 1 ч. Затем охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают соединение II (табл. 3, 4).

Таблица 3

Влияние соединений III, IV и XIII на силу сокращения папиллярных мышц сердца морских свинок (в % к исходному уровню, принятому за 100)

Соединение	Концентрация исследованных соединений, М		
	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$
Контроль*	$100,0 \pm 0,2^a$	$102,0 \pm 2,0^b$	$101,3 \pm 1,4^b$
III	$116,2 \pm 6,7$	$116,7 \pm 7,8$	$89,3 \pm 3,9$
IV	$133,7 \pm 2,7$	$160,5 \pm 6,9$	$84,9 \pm 15,6$
XIII	$149,0 \pm 22,5$	$181,0 \pm 19,8$	$239,0 \pm 36,9$
Милринон	$141,2 \pm 14,2$	$181,7 \pm 15,6$	$260,6 \pm 19,6$

* Физиологический раствор, содержащий соответствующее количество (концентрация: $a - 5 \cdot 10^{-4}$ М $b - 5 \cdot 10^{-3}$ М, $c - 5 \cdot 10^{-2}$ М) диметилацетамида.

Ацетилирование 2-метилтио-5(6)-этоксibenзимидазола (II). А. Смесь 0,5 г (2,4 ммоль) бензимидазола II, 1,2 г (5,8 ммоль) дициклогексилкарбодиимида и 0,28 мл (4,7 ммоль) уксусной кислоты оставляют при комнатной температуре на 2 ч в 40 мл безводного хлороформа. Затем кипятят с обратным холодильником 5 ч, добавляют 2 мл воды и кипятят еще 0,5 ч. После охлаждения выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровывают, фильтрат промывают разбавленной соляной кислотой (1 : 1), водным раствором гидрокарбоната натрия и сушат над сульфатом натрия. После упаривания растворителей получают 0,3 г (50%) смеси изомеров III, IV (табл. 1).

Б. В смеси 20 мл диоксана и 7 мл пиридина растворяют при нагревании 1 г (4,8 ммоль) бензимидазола II. После охлаждения до 13°C по частям добавляют 2 мл (21 ммоль) уксусного ангидрида. Оставляют на 48 ч при комнатной температуре, затем выливают в 100 мл воды, кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Получают 0,75 г (63%) смеси изомеров III и IV (табл. 1).

В. Смесь 0,5 г (2,4 ммоль) бензимидазола II, 5 мл уксусной кислоты и 2,5 мл уксусного ангидрида оставляют при комнатной температуре на 72 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Получают 0,55 г (92%) смеси изомеров III и IV (табл. 1).

Г. Смесь 1 г (4,8 ммоль) бензимидазола II, 10 мл ледяной уксусной кислоты и 5 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 1,5 ч. Растворители отгоняют в вакууме, а остаток промывают водой. Получают 0,6 г (50%) смеси изомеров III и IV (табл. 1).

Д. В охлажденный до -14°C раствор 0,5 г (2,4 ммоль) бензимидазола II в 35 мл безводного хлороформа и 0,6 мл (4,3 ммоль) триэтиламина при перемешивании по каплям добавляют раствор 0,3 мл (3,8 ммоль) ацетилхлорида в 5 мл хлороформа, следя, чтобы температура не поднялась выше -11°C . Реакционную смесь оставляют на 24 ч при -18°C . Затем растворитель отгоняют в вакууме, а остаток промывают водой. Получают 0,5 г (83%) смеси изомеров III и IV (табл. 1).

Е. В раствор 1 г (4,8 ммоль) бензимидазола II и 1,2 мл (8,6 ммоль) триэтиламина в 50 мл безводного хлороформа при перемешивании и комнатной температуре по каплям добавляют раствор 0,6 мл (7,6 ммоль) ацетилхлорида в 10 мл хлороформа. Перемешивают 1 ч, растворитель отгоняют в вакууме, а остаток промывают водой. Получают 1,1 г (92%) смеси изомеров III и IV (табл. 1).

Ж. В нагретый до 105°C раствор 0,5 г (2,4 ммоль) бензимидазола II в 5 мл пиридина добавляют 0,6 мл (7,6 ммоль) ацетилхлорида. Через минуту реакционную смесь выливают в 100 мл холодной воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Получают 0,4 г (67%) смеси изомеров III и IV (табл. 1).

1-Ацетил-2-метилтио-5-этоксibenзимидазол (III). Смесь 0,1 г (0,42 ммоль) тиона IX, 0,1 г (0,72 ммоль) K_2CO_3 , 0,08 мл (0,12 ммоль) йодметана в 4 мл ацетона оставляют при комнатной температуре на 48 ч. Затем 1 ч нагревают при 40°C , охлаждают, неорганический осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. Фильтрат концентрируют в вакууме досуха, осадок промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединение III (табл. 3, 4).

1-Ацетил-2-метилтио-6-этоксibenзимидазол (IV). Получают из тиона X по методике синтеза соединения III (табл. 3, 4).

2-Амино-4-этоксiacетанилид (VII). В смесь 4 г (20,6 ммоль) 2-нитро-4-этоксiacетанилида V и 3 г свежеприготовленного никеля Ренея в 100 мл метанола при комнатной температуре и

Характеристики соединений II—IV, VIII—X, XII, XIII

Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C (растворитель)	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ПМР*, δ, м. д.	Выход, %
		C	H	N				
II	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	<u>58,05</u> 57,66	<u>6,01</u> 5,81	<u>14,85</u> 13,45	136...137 (EtOAc)	3200...2600 (NH)	1,37 (3H, т, J = 6 Гц, CH ₃), 2,70 (3H, с, SCH ₃), 4,01 (2H, к, J = 6 Гц, CH ₂), 6,88 (1H, д, J = 8 и 2,2 Гц, ArH), 6,96 (1H, д, J = 2,2 Гц, ArH), 7,32 (1H, д, J = 8 Гц, ArH)	66
III	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	<u>57,85</u> 57,58	<u>5,80</u> 5,64	<u>11,28</u> 11,19	163...164 (ацетон)	1740 (CO)	1,37 (3H, т, J = 7 Гц, CH ₃), 2,61 (3H, с, SCH ₃), 2,78 (3H, с, COCH ₃), 4,08 (2H, к, J = 7 Гц, CH ₂), 6,84 (1H, д, J = 8 и 2,5 Гц, ArH-6), 7,08 (1H, д, J = 2,5 Гц, ArH-4), 7,66 (1H, д, J = 9 Гц, ArH-7)	95
IV	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>57,60</u> 57,58	<u>5,82</u> 5,64	<u>11,26</u> 11,19	118...119 (ацетон)	1740 (CO)	1,38 (3H, т, J = 7 Гц, CH ₃), 2,61 (3H, с, SCH ₃), 2,80 (3H, с, COCH ₃), 4,08 (2H, к, J = 7 Гц, CH ₂), 6,91 (1H, д, J = 9 и 2,3 Гц, ArH-5), 7,31 (1H, д, J = 2,3 Гц, ArH-7), 7,44 (1H, д, J = 9 Гц, ArH-4)	66
VIII	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>61,50</u> 61,83	<u>7,38</u> 7,26	<u>14,23</u> 14,43	119...120,5 (EtOAc)	3448 (NH), 3344 (NH), 3232 (NH), 1648 (CO)	1,32 (3H, т, J = 7 Гц, CH ₃), 2,14 (3H, с, COCH ₃), 2,53 (1H, с, NH), 3,93 (2H, к, J = 7 Гц, CH ₂), 6,50...7,00 (3H, м, ArH)	38
IX	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>56,03</u> 55,91	<u>5,20</u> 5,12	<u>12,00</u> 11,86	194...195,5 (EtOAc)	3400 (NH), 3312 (NH), 1680 (CO)	1,35 (3H, т, J = 7 Гц, CH ₃), 3,02 (3H, с, COCH ₃), 4,07 (2H, к, J = 7 Гц, CH ₂), 6,77 (1H, д, J = 2,5 Гц, ArH-4), 6,83 (1H, д, J = 9 и 2,5 Гц, ArH-6), 7,99 (1H, д, J = 8 Гц, ArH-7)	31
X	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>56,10</u> 55,91	<u>5,20</u> 5,12	<u>11,92</u> 11,86	160...162,5 (EtOAc)	3392 (NH), 3288 (NH), 1716 (CO)	1,36 (3H, т, J = 7 Гц, CH ₃), 3,03 (3H, с, COCH ₃), 4,03 (2H, к, J = 7 Гц, CH ₂), 6,88 (1H, д, J = 8 и 2,5 Гц, ArH-5), 7,13 (1H, д, J = 8 Гц, ArH-4), 7,68 (1H, J = 2,5 Гц, ArH-7)	47
XII	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>57,30</u> 57,12	<u>6,12</u> 6,39	<u>11,10</u> 11,10	151...153 (EtOAc)	3200...2600 (NH)	1,32 (6H, т, J = 5 Гц, CH ₃), 2,63 (3H, с, SCH ₃), 4,00 (4H, к, J = 5 Гц, CH ₂), 6,98 (2H, с, ArH)	83
XIII	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>57,26</u> 57,12	<u>6,34</u> 6,16	<u>9,60</u> 9,52	117...118 (ацетон)	1720 (CO)	1,34 (6H, т, J = 5 Гц, CH ₃), 2,57 (3H, с, SCH ₃), 2,78 (3H, с, COCH ₃), 4,07 (4H, к, J = 5 Гц, CH ₂), 7,20 (1H, с, ArH), 7,30 (1H, с, ArH)	87

* Спектры ПМР соединений II, III, IV, IX, X получены в (CD₃)₂CO; VIII — в CD₃OD; XII, XIII — в (CD₃)₂SO.

атмосферном давлении пропускают водород до получения бесцветного раствора. Катализатор отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают и получают соединение VII (табл. 3, 4).

2-Амино-5-этоксиацетанилид (VIII). Получают из 2-нитро-5-этоксиацетанилида VI по методике синтеза соединения VII (табл. 3, 4).

1-Ацетил-5-этоксibenзимидазолин-2-тион (IX). Раствор 0,8 г (4,1 ммоль) ацетанилида VII и 4 мл CS₂ в 6 мл диметилформамида перемешивают при комнатной температуре 72 ч. Реакционную смесь выливают в 300 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают и получают соединение IX (табл. 3, 4).

1-Ацетил-6-этоксibenзимидазолин-2-тион (X). Получают из ацетанилида VIII по методике синтеза соединения IX (табл. 3, 4).

5,6-Дизтокси-2-метилтиобензимидазол (XII). Получают из 5,6-бензимидазолин-2-тиона XI [10] по методике синтеза соединения II (табл. 3, 4).

1-Ацетил-5,6-дизтокси-2-метилтиобензимидазол (XIII). Получают ацетилированием соединения XII по методике E ацетилирования моноэтоксиналога II (табл. 3, 4).

Оценка инотропной активности соединений проведена на электростимулируемых предсердиях и папиллярных мышцах сердца морских свинок при температуре 36...37 °C и частоте стимуляции 1,0 Гц. Раствор для перфузии имел следующий состав (в mM): NaCl — 114, KCl — 4, CaCl₂ — 1,8, трис-Cl — 10, MgCl₂ — 1, глюкоза — 5, pH 7,3...7,4. Оксигенацию проводили чистым кислородом. Исследуемые соединения вначале растворяли в 0,3 мл диметилацетамида (не влияющего на инотропную функцию в использованных концентрациях $5 \cdot 10^{-4}$... $3 \cdot 10^{-2}$ М), затем — в физиологическом растворе до необходимой концентрации, и вводили после 60-минутного контрольного периода. С каждым соединением поставлено по 5 экспериментов. Эффективность исследуемых соединений сравнивали с эффективностью для милринона [11] (табл. 2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брукиштус А. Б., Гаралене В. Н., Сирвидите А. Р.-Р., Даукиас В. К. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — № 6. — С. 24.
2. Брукиштус А. Б., Гаралене В. Н., Сирвидите А. Р.-Р., Даукиас В. К. // Хим.-фарм. журн. — 1995. — № 4. — С. 30.
3. Spier L. // Roczn. Chem. — 1954. — N 3. — S. 455; C. A. — 1956. — Vol. 50. — 311.
4. Tanaka K., Shimazaki M., Murakami Y. // Chem. Pharm. Bull. — 1982. — Vol. 30. — P. 2714.
5. Jag Mahan, Pujari H. K. // Ind. J. Chem. — 1972. — Vol. 10. — P. 274.
6. Tanaka K., Ino M., Murakami Y. // Chem. Pharm. Bull. — 1981. — Vol. 29. — P. 1876.
7. Пожарский А. Ф. // Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 263.
8. Пожарский А. Ф., Гарновский А. Д., Симонов А. М. // Успехи химии. — 1966. — Т. 35. — С. 263.
9. Христич Б. И. // ХГС. — 1970. — № 12. — С. 1683.
10. Pat. 220053 EP / Cox D., Hall D. E., Ingall A. H. // C. A. — 1988. — Vol. 108. — 94553.
11. Chatterjee K. // Basic Res. Cardiol. — 1989. — Vol. 84. — Suppl. 1. — P. 213.