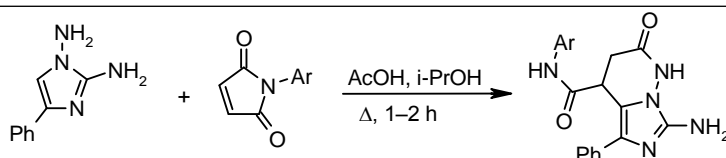


Конденсация 1,2-диамино-4-фенилимидазола с *N*-арилмалеимидами с образованием новых тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазинов

Дмитрий Ю. Вандышев^{1*}, Хидмет С. Шихалиев¹,
Андрей Ю. Потапов¹, Михаил Ю. Крысин¹

¹ Воронежский государственный университет,
Университетская пл., 1, Воронеж 394006, Россия
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Поступило 1.09.2015
Принято после доработки 8.10.2015



Изучена конденсация 1,2-диамино-4-фенилимидазола с *N*-арилмалеимидами. Установлено, что в ходе данного взаимодействия при непродолжительном кипячении смеси реагентов в изопропиловом спирте в присутствии каталитического количества уксусной кислоты образуются замещенные 7-амино-*N*-арил-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамиды. Проведение этой реакции при комнатной температуре позволяет получить ациклические интермедиаты, *N*-арил-3-(1,2-диамино-4-фенилимидазол-5-ил)пирролидин-2,5-дионы.

Ключевые слова: 7-амино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамиды, *N*-арилмалеимиды, 1,2-диамино-4-фенилимидазол, бинуклеофилы, региоизомеры.

Имидазопиридазины занимают особое место в современной фармацевтической и медицинской химии за счет своей биологической активности. У данных соединений найдено противораковое,¹ противозпилептическое,² антималярийное действие.³ Обнаружено стимулирование растворимой гуанилатциклазы,⁴ а так же активность в отношении вируса иммунодефицита человека⁵ и гриппа.⁶

N-Арилмалеимиды активно используются в молекулярном дизайне самых разнообразных гетероциклических матриц.⁷ Известно, что рециклизация *N*-арилмалеимидов с *N,N*- и *N,C*-бинуклеофилами включает стадии присоединения аминной или метиленовой группы по активированной двойной связи малеимида и раскрытия имидного цикла с переамидированием по свободной аминогруппе бинуклеофильного субстрата.^{7a-d} В этих реакциях были изучены также такие циклические бинуклеофилы, как аминобензимидазолы, аминотриазолы и аминопиразолы.^{7e,f,8} Для данных полинуклеофилов отмечено взаимодействие за счет аминогруппы и азота цикла^{8e,f} или фрагмента СН цикла (в случае незамещенных аминопиразолов).⁸ В зависимости от направления нуклеофильной атаки отмечено образование изомерных циклов, в которых метиленовая группа занимает *эндо*- или *экзо*-положение, приводя тем самым к пяти-, шести- и семичленным циклам.^{7e,f}

Ранее нами были описаны методы синтеза различных производных имидазо[1,5-*b*]пиридазинов на основе tandemных реакций 1,2-диаминоимидазола и различных диэлектрофилов.⁹ При этом во всех перечисленных работах отсутствуют примеры получения тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазинов. В настоящей работе с целью расширения синтетического потенциала 1,2-диаминоимидазола в реакциях гетероциклизации с использованием других доступных и реакционноспособных диэлектрофилов было изучено взаимодействие 1,2-диамино-4-фенилимидазола (**1**) и *N*-арилмалеимидов **2a-e**.

Являясь полинуклеофильным агентом (1,3-*C,N* и 1,4-*N,N*), диаминоимидазол **1** в реакции с арилмалеимидами **2a-e** может образовывать несколько вариантов продуктов линейного строения, приведенных на схеме 1. Гетероциклизацию диаминоимидазола **1** с *N*-арилмалеимидами **2a-e** проводили при кипячении реагентов в изопропиловом спирте в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в течение 1–2 ч. Реакция приводила к образованию единственных продуктов белого цвета, которым на основании данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C была приписана структура 7-амино-*N*-арил-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамидов **4a-e**. Выходы целевых продуктов высоки, составляют 70–80% и не

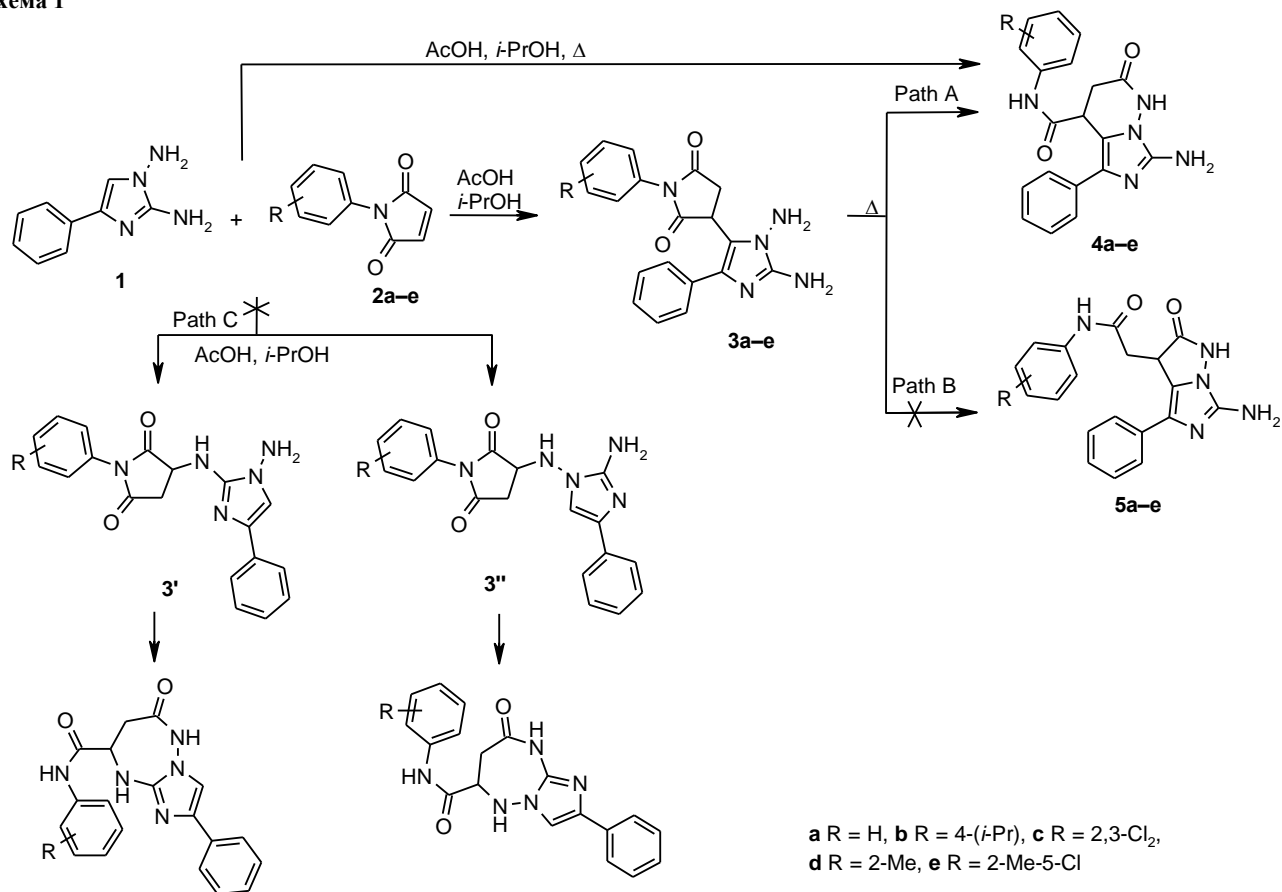
зависят от природы заместителей в ароматическом цикле арилмалеимидов. Проведение этого взаимодействия при комнатной температуре и постоянном перемешивании приводило к образованию ациклического продукта **3**, циклизация которого происходила при кипячении в течение 2 часов в тех же условиях.

Известно, что взаимодействие *N*-арилмалеимидов⁸ и малеинового ангидрида¹⁰ с 5-аминопиразолами приводит к смеси региоизомерных соединений пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7-карбоновой и пиразоло[3,4-*b*]пиримидин-4-карбоновой кислот¹⁰ или карбоксамидов⁹ в зависимости от условий реакции. Таким образом, аминопиразол рассматривался как 1,3-С,N и 1,3-*N,N*-бинуклеофил по отношению к малеимиду. Исходя из полинуклеофильности 1,2-диамино-4-фенилмидазола (**1**), взаимодействие с малеимидами **2a–e** может включать следующую последовательность превращений. На первой стадии протекает присоединение диаминомидазола **1** к арилмалеимиду **2** по двойной связи, которое может привести к линейно связанным продуктам **3**, **3'** и **3''**, образующимся за счет групп СН или NH₂ соответственно. Анализ спектра соединения **3b** показал, что в нем сохраняются сигналы протонов двух аминогрупп, пропадает сигнал фрагмента СН имидазольного цикла и появляются сигналы метиленового и метинового протонов малеимидного фрагмента при 3.24 и 4.57 м. д. соответственно. Это позволяет однозначно утверждать, что в ходе реакции образуется интермедиат **3**. Дальней-

шая внутримолекулярная циклизация интермедиата **3** также может протекать по двум направлениям: по пути А образуются тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазины **4**, а по пути В – дигидроимидазопиразолы **5**.

В спектрах ЯМР ¹H выделенных соединений **4**, наряду с сигналами протонов арильных заместителей и метильной групп (для продуктов **4b,d,e**), присутствуют сигналы протонов заместителя NH₂ в имидазольном цикле в области 5.5–5.6 м. д. Появляются сигналы метиленовых протонов в виде дублет дублетов и/или дублета при 2.6–2.7 и 3.0 м. д. (3-CH₂) и сигналы амидных протонов в более сильном поле. Основываясь на данных литературного анализа,^{8,10} подтверждающим шестичленную структуру соединений **4a–e** является дублет-дублетный сигнал метинового протона группы 4-СН в области 4.3–4.6 м. д. ($J_{ax} = 6.2–6.9$ и $J_{eq} = 1.7–1.8$ Hz), который резонирует с протонами метиленовой группы 3-СН₂. Для пятичленного цикла из-за выраженных КССВ этот сигнал должен иметь вид триплета с близкими константами. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4a–e** присутствуют характерные сигналы атома С-7 имидазольного цикла при 143–144 м. д. и узлового атома С-4а при 111–113 м. д.¹¹ Сигналы атомов углерода пиридазинового цикла наблюдаются при 33, 37 (С-3 и С-4) и 166 (С-2) м. д. Наличие в спектрах продуктов реакции двупротонного синглета группы NH₂ однозначно исключает образование продуктов с семи-членным циклом (пусть С).

Схема 1



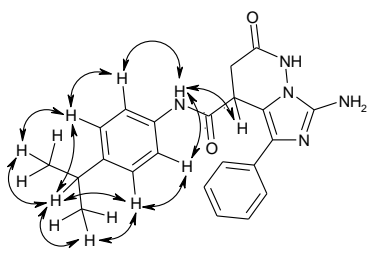


Рисунок 1. Основные взаимодействия протонов в спектре NOESY соединения **4b**.

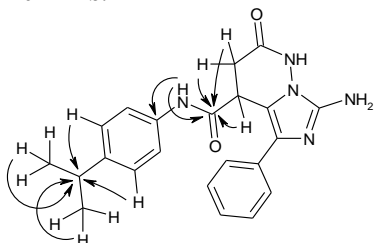


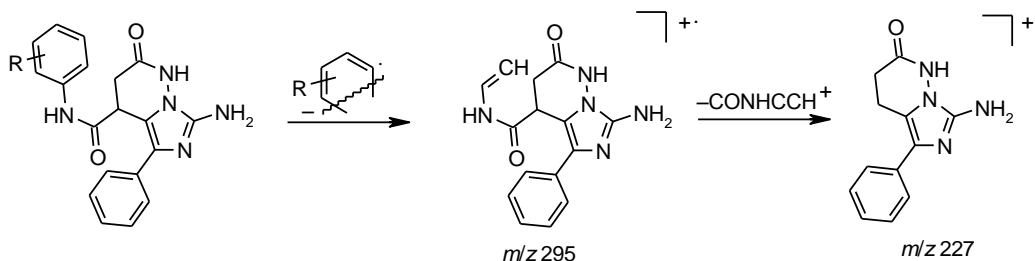
Рисунок 2. Основные взаимодействия протонов в спектре HMBC соединения **4b**.

Также строение соединений **4** подтверждено данными двумерной корреляционной спектроскопии NOESY и HMBC. Определяющим шестичленную структуру являются кросс-пики метинового протона при атоме С-4 с амидным протоном в спектре NOESY (рис. 1). В случае реализации пиразольного цикла данная корреляция невозможна. Отсутствие корреляции между протонами амидного фрагмента малеимида с атомом углерода С-3, также позволяет утверждать об образовании пиридазинового цикла в спектрах HMBC (рис. 2). Для пятичленной системы этот кросс-пик должен присутствовать.

В масс-спектрах продуктов реакции, соединениях **4c,d**, не был зафиксирован молекулярный ион. Для данных структур отмечено образование частиц с m/z 295 и характерных для всех соединений **4** ионов с m/z 227. Вероятный путь фрагментации соединений **4c,d** приведен на схеме 2. Предполагается, что на первом этапе происходит расщепление ароматического ядра, приводящее к относительно стабильному иону тетрагидроимидазопиридазина (m/z 295). Последний, в свою очередь, подвергается дальнейшей фрагментации.

Таким образом, найденная новая гетероциклизация 1,2-диамино-4-фенилимидазола с *N*-арилмалеимидами протекает полностью региоселективно с образованием 7-амино-*N*-арил-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамидов.

Схема 2



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX (500 и 125 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. В спектре NOESY время смешивания 1.0 с. Масс-спектры записаны на спектрометре FINNIGAN MAT.INCOS 50 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ проведен на приборе Carlo Erba NA 1500. Температуры плавления определены на аппарате Stuart SMP30. Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄; элюенты: метанол, хлороформ и их смеси в различных соотношениях. Проявление хроматограмм в УФ свете и в парах иода.

Исходный диаминоимидазол **1** получен по описанной методике¹². Соединения **2a–e** приобретены в компании Acros Organics.

3-(1,2-Диамино-4-фенилимидазол-5-ил)-1-(4-изопропилфенил)пирролидин-2,5-дион (3b). Смесь 0.87 г (5 ммоль) диаминоимидазола **1**, 1.08 г (5 ммоль) *N*-арилмалеимида **2b**, 5 мл изопропилового спирта и 1–2 капли уксусной кислоты перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА, 2:1. Выход 1.75 г (90%), белый порошок, т. пл. 215 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (6H, д, $J = 6.9$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2.91–3.00 (2H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, CH_2); 3.24 (1H, д, д, $J = 17.8$, $J = 9.8$, CH_2); 4.57 (1H, д, д, $J = 9.8$, $J = 5.6$, CH); 5.39 (2H, с, NH_2); 5.46 (2H, с, NH_2); 7.19–7.23 (3H, м, H Ar); 7.33–7.38 (4H, м, H Ar); 7.52 (2H, д, д, $J = 8.3$, $J = 1.2$, *o*-H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.6 (CH_3); 33.0 (CH_2); 35.2 (CH); 36.8 (CH); 119.0 (C-5); 125.5, 126.0, 126.4, 126.8, 127.1, 127.4, 127.8, 128.3, 130.5, 135.5 (C Ar); 148.5 (C-4); 149.0 (C-2); 175.8 (CO); 176.9 (CO). Масс-спектр, m/z ($J_{\text{отн}}$, %): 389 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 67.44; H 5.93; N 17.89. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.85; H 5.95; N 17.98.

Синтез 7-амино-*N*-арил-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамидов 4a–e (общая методика). Смесь 0.87 г (5 ммоль) диаминоимидазола **1**, 5 ммоль *N*-арилмалеимида **2a–e**, 5 мл изопропилового спирта и 1–2 капли уксусной кислоты кипятят в течение 1–2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА, 2:1. Получают белые порошкообразные соединения **4a–e**.

7-Амино-2-оксо-*N*,5-дифенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамид (4а). Выход 70%, т. пл. 259 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.65 (1H, д, д, *J* = 15.8, *J* = 1.8) и 3.01 (1H, д, д, *J* = 16.0, *J* = 6.7, 3-CH₂); 4.35 (1H, д, д, *J* = 6.8, *J* = 1.7, 4-CH); 5.55 (2H, с, NH₂); 7.09 (1H, т, *J* = 7.3, *p*-H N-Ph); 7.17 (1H, т, *J* = 7.4, *p*-H 5-Ph); 7.33 (4H, д, т, *J* = 7.7, *J* = 2.8, *m*-H Ph); 7.56 (2H, д, *J* = 7.3, *o*-H N-Ph); 7.60 (2H, д, *J* = 7.6, *o*-H 5-Ph); 10.43 (1H, с, NHCO); 11.40 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 33.7 (C-3); 37.9 (C-4); 112.3 (C-4a); 119.6, 123.8, 125.3, 125.8, 128.5, 128.9, 134.6 (C Ar); 138.8 (C-5); 143.1 (C-7); 166.7 (C-2); 169.7 (NHCO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 347 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 66.32; H 4.91; N 20.06. C₁₉H₁₇N₅O₂. Вычислено, %: C 65.70; H 4.93; N 20.16.

7-Амино-*N*-(4-изопропилфенил)-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамид (4б). Выход 73%, т. пл. 261 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.17 (6H, д, *J* = 6.9, (CH₃)₂CH); 2.84 (1H, пент., *J* = 6.9, (CH₃)₂CH); 2.62 (1H, д, д, *J* = 15.8, *J* = 1.8) и 2.99 (1H, д, д, *J* = 15.8, *J* = 6.9, 3-CH₂); 4.32 (1H, д, д, *J* = 6.9, *J* = 1.8, 4-CH); 5.52 (2H, с, NH₂); 7.14–7.22 (3H, м, H Ar); 7.31–7.35 (2H, м, H Ph); 7.50 (2H, д, *J* = 8.5, *o*-H Ar); 7.55 (2H, д, *J* = 7.6, *o*-H Ph); 10.33 (1H, с, NHCO); 11.30 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.0 (2CH₃); 33.0 (CH); 33.6 (C-3); 37.8 (C-4); 112.3 (C-4a); 119.7, 125.3, 125.8, 126.6, 128.4, 134.6 (C Ar); 136.5 (C-5); 143.1 (C Ar); 144.0 (C-7); 166.7 (C-2); 169.5 (NHCO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 389 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 67.44; H 5.94; N 17.92. C₂₂H₂₃N₅O₂. Вычислено, %: C 67.85; H 5.95; N 17.98.

Соединение **4б** также получают из промежуточного соединения **3б** по следующей методике: 5 ммоль соединения **3б** растворяют в 5 мл изопропилового спирта, прикапывают 1–2 капли уксусной кислоты и кипятят в течение 2 ч в колбе с обратным холодильником. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–DMФА, 2:1. Получают 1.56 г (80%) соединения **4б**.

7-Амино-*N*-(2,3-дихлорфенил)-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамид (4с). Выход 76%, т. пл. 246 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.70 (1H, д, д, *J* = 16.0, *J* = 1.9) и 3.02 (1H, д, д, *J* = 16.0, *J* = 6.9, 3-CH₂); 4.56 (1H, д, д, *J* = 6.8, *J* = 1.7, 4-CH); 5.58 (2H, с, NH₂); 7.20 (1H, т, *J* = 7.4, *p*-H Ar); 7.37 (3H, д, т, *J* = 8.2, *J* = 2.8, H Ar); 7.49 (1H, д, д, *J* = 8.1, *J* = 1.5, *o*-H Ph); 7.61–7.66 (3H, м, H Ar); 10.10 (1H, с, NHCO); 11.32 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 33.2 (C-3); 37.3 (C-4); 111.6 (C-4a); 124.9, 125.4, 125.7, 125.9, 127.3, 128.2, 128.5, 132.0, 134.5 (C Ar); 136.3 (C-5); 143.2 (C-7); 166.3 (C-2); 170.1 (NHCO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 295 [M–C₄H₂Cl₂]⁺ (100). Найдено, %: C 54.49; H 3.62; N 16.74. C₁₉H₁₅Cl₂N₅O₂. Вычислено, %: C 54.82; H 3.63; N 16.82.

7-Амино-*N*-(2-метилфенил)-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамид (4д). Выход 72%, т. пл. 252 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.17 (3H, с, CH₃); 2.69 (1H, д, *J* = 15.4) и 3.01 (1H, д, д, *J* = 15.9, *J* = 6.8, 3-CH₂); 4.44 (1H, д, *J* = 6.2, 4-CH);

5.60 (2H, с, NH₂); 7.09–7.13 (1H, м, *p*-H Ar); 7.15–7.24 (3H, м, H Ar); 7.37 (3H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.64 (2H, д, *J* = 7.8, *o*-H Ph); 9.76 (1H, с, NHCO); 11.50 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.7 (CH₃); 33.6 (C-3); 37.4 (C-4); 112.2 (C-4a); 125.3, 125.8, 126.1, 126.4, 126.5, 128.4, 130.5, 132.2, 134.7 (C Ar); 135.8 (C-5); 143.1 (C-7); 166.3 (C-2); 169.7 (NHCO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 295 [M–C₅H₆]⁺ (100). Найдено, %: C 66.07; H 5.28; N 19.31. C₂₀H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: C 66.47; H 5.30; N 19.38.

7-Амино-*N*-(5-хлор-2-метилфенил)-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамид (4е). Выход 70%, т. пл. 228 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.17 (3H, с, CH₃); 2.72 (1H, д, *J* = 15.7) и 3.01 (1H, д, д, *J* = 15.9, *J* = 6.8, 3-CH₂); 4.49 (1H, д, *J* = 6.4, 4-CH); 5.62 (2H, с, NH₂); 7.15–7.27 (4H, м, H Ar); 7.36 (1H, т, *J* = 7.5, H Ph); 7.51 (1H, с, H Ar); 7.62 (2H, д, *J* = 7.6, H Ar); 9.83 (1H, с, NHCO); 11.35 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.2 (CH₃); 33.4 (C-3); 37.3 (C-4); 111.9 (C-4a); 124.3, 125.2, 125.3, 125.9, 128.5, 130.0, 130.5, 131.9, 134.6 (C Ar); 137.1 (C-5); 143.1 (C-7); 166.5 (C-2); 169.9 (NHCO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 395 [M]⁺ (100). Найдено, %: C 60.33; H 4.56; N 17.63. C₂₀H₁₈ClN₅O₂. Вычислено, %: C 60.68; H 4.58; N 17.69.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 (договор 02.G25.31.0007) при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

Список литературы

- (a) Huang, W.-S.; Metcalf, C. A.; Sundaramoorthi, R.; Wang, Y.; Zou, D.; Thomas, R. M.; Zhu, X.; Cai, L.; Wen, D.; Liu, S.; Romero, J.; Qi, J.; Chen, I.; Banda, G.; Lentini, S. P.; Das, S.; Xu, Q.; Keats, J.; Wang, F.; Wardwell, S.; Ning, Y.; Snodgrass, J. T.; Broudy, M. I.; Russian, K.; Zhou, T.; Commodore, L.; Narasimhan, N. I.; Mohemmad, Q. K.; Iulucci, J.; Rivera, V. M.; Dalgarno, D. C.; Sawyer, T. K.; Clackson, T.; Shakespeare, W. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4701. (b) Peterson, E. A.; Boezio, A. A.; Andrewa, P. S.; Boezio, C. M.; Bush, T. L.; Cheng, A. C.; Choquette, D.; Coats, J. R.; Colletti, A. E.; Copeland, K. W.; DuPont, M.; Graceffa, R.; Grubinska, B.; Kim, J. L.; Lewis, R. T.; Liu, J.; Mullady, E. L.; Potashman, M. H.; Romero, K.; Shaffer, P. L.; Stanton, M. K.; Stellwagen, J. C.; Teffera, Y.; Yi, S.; Cai, T.; La, D. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4967. (c) Miller, G. D.; Woessner, D. W.; Sirch, M. J.; Lim C. S. *Mol. Pharmaceutics* **2013**, *10*, 3475. (d) Foulks, J. M.; Carpenter, K. J.; Luo, B.; Xu, Y.; Senina, A.; Nix, R.; Chan, A.; Clifford, A.; Wilkes, M.; Vollmer, D.; Brenning, B.; Merx, S.; Lai, S.; McCullar, M. V.; Ho, K.-K.; Albertson, D. J.; Call, L. T.; Bearss, J. J.; Tripp, S.; Liu, T.; Stephens, B. J.; Mollard, A.; Warner, S. L.; Bearss, D. J.; Kanner, S. B. *Neoplasia* **2014**, *16*, 403.
- (a) Moreau, S.; Coudert, P.; Rubat, C.; Vallee-Goyet, D.; Gardette, D.; Gramain, J.-C.; Couquelet, J., *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 983. (b) Rimoli, M. G.; Russo, E.; Cataldi, M.; Citraro, R.; Ambrosino, P.; Melisi, D.; Curcio, A.; De Lucia, S.; Patrignani, P.; De Sarro, G.; Abignente, E. *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 637.
- Chapman, T. M.; Osborne, S. A.; Bouloc, N.; Large, J. M.; Wallace, C.; Birchall, K.; Ansell, K. H.; Jones, H. M.; Taylor, D.; Clough, B.; Green, J. L.; Holder, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3064.

4. Roberts, L. R.; Bradley, P. A.; Bunnage, M. E.; England, K. S.; Fairman, D.; Fobian, Y. M.; Fox, D. N. A.; Gymer, G. E.; Heasley, S. E.; Molette, J.; Smith, G. L.; Schmidt, M. A.; Tones, M. A.; Dack, K. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6515.
5. Livermore, D. G. H.; Bethell, R. C.; Cammack, N.; Hancock, A. P.; Harm, M. M.; Green, D. V. S.; Lamont, R. B.; Noble, S. A.; Orr, D. C.; Payne, J. J.; Ramsay, M. V. J.; Shingler, A. H.; Smith, C.; Storer, R.; Williamson, C.; Willson, T. J. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3784.
6. Knight, D. J.; Scopes, D. I. C.; Storer, R.; Holman, S. DE Patent 3541358; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 173001r.
7. (a) Shih, M.-H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10437. (b) Costanzo, A.; Bruni, F.; Auzzi, G.; Selleri, S.; Pecori Vettori, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 695. (c) Grandberg, I. I.; Py, D. V.; Kost, A. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 2311. (d) Rudenko, R. V.; Komykhov, S. A.; Musatov, V. I.; Konovalova, I. A.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 888. (e) Kovygi, Yu. A.; Krylski, D. V.; Zorina, A. V.; Shikhaliev, Kh. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 1222. [*Химия гетероцикл. соединений*, **2004**, 1404.] (f) Зорина, А. В.; Шихалиев, Х. С.; Ковыгин, Ю. А. *Вестник ВГУ. Серия: Хим. Биол. Фарм.* **2005**, 1, 39.
8. Rudenko, R. V.; Komykhov, S. A.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I.; Shishkin, O. V.; Konovalova, I. A.; Vashchenko, E. V.; Chebanov, V. A. *Synthesis* **2011**, 783.
9. (a) Vandyshev, D. Yu.; Shikalyev, Kh. S.; Potapov, A. Yu.; Krysin, M. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 573 [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 573.] (b) Kolos, N. N.; Orlov, V. D.; Paponov, B. V.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 1207. [*Химия гетероцикл. соединений* **1999**, 1388.] (c) Kolos, N. N.; Orlov, V. D.; Paponov, B. V.; Baumer, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, 34, 1189. [*Химия гетероцикл. соединений* **1998**, 1397.] (d) Orlov, V. D.; Papiashvili, I. Z.; Povstyanoi, M. V.; Kruglenko, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 1152. [*Химия гетероцикл. соединений* **1984**, 1396.] (e) Brückner, R.; Lavergne, J.-P.; Viallefont, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 639. (f) Plaskon, A. S.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Shivanyuk, A. N.; Tolmachev, A. A. *Heterocycles* **2008**, 75, 1765. (g) Kolos, N. N.; Beryozkina, T. V.; Orlov, V. D. *Mendeleev Commun.* **2002**, 12, 91. (h) Kolos, N. N.; Kovalenko, L. Yu.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Konovalova, I. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 1397. [*Химия гетероцикл. соединений* **2007**, 1646.] (i) Lipson, V. V.; Svetlichnaya, N. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V. *Mendeleev Commun.* **2008**, 18, 141. (j) Lipson, V. V.; Svetlichnaya, N. V.; Shirobokov, M. G.; Musatov, V. I.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 273. [*Журн. орган. химии* **2012**, 48, 281.] (k) Vandyshev, D. Yu.; Shikhaliev, Kh. S.; Potapov, A. Yu.; Krysin, M. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1316. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1428.]
10. Filimonov, S. I.; Korsakov, M. K.; Chirkova, Zh. V.; Abramov, I. G.; Stashina, G. A.; Firgang, S. I.; Kovygin, Yu. A.; Shikhaliev, Kh. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 993. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1065.]
11. Lipson, V. V.; Svetlichnaya, N. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V. *Mendeleev Commun.* **2008**, 18, 141.
12. Ivashchenko, A. V.; Lazareva, V. T.; Prudnikova, E. K.; Ivashchenko, S. P.; Rumyantsev, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, 18, 185. [*Химия гетероцикл. соединений* **1982**, 236.]