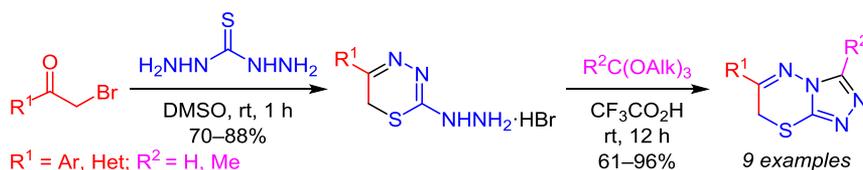


Эффективный синтез 7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Александр С. Куликов¹, Маргарита А. Епишина¹, Леонид Л. Ферштат¹, Нина Н. Махова^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: mnn@ioc.ac.ru

Поступило 10.05.2018
Принято 22.06.2018



Разработан высокоэффективный метод получения 7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов на основе конденсации арил-(гетарил)- α -бромкетонов с коммерчески доступным тиокарбогидразидом с последующим взаимодействием образовавшихся гидробромидов 2-гидразинил-1,3,4-тиадиазинов с ортоэфирами в присутствии трифторуксусной кислоты в мягких условиях.

Ключевые слова: α -бромкетоны, гидразинилтиадиазины, ортоэфиры, тиокарбогидразид, 7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины, конденсация.

Конденсированные азотсодержащие гетероциклы обладают широким спектром фармакологической активности.¹⁻⁴ Хорошо исследованными представителями этого класса соединений являются структуры, содержащие аннелированные шестичленный и 1,2,4-триазольный гетероциклы.⁵⁻⁸ В частности, среди производных 7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов 1 обнаружены фармакологически активные соединения, проявляющие антиминокробную,^{9,10} антипаразитарную¹¹ и антипролиферативную^{12,13} активность.

Наиболее часто используемые методы построения каркаса соединений 1 основаны на предварительном синтезе 5-замещенных 1,2,4-триазолов 2, содержащих реакционноспособные вицинальные амино- и меркаптогруппы, с последующим аннелированием тиадиазинового цикла при взаимодействии триазолов 2 с α -галогенкетонами 3.^{6,10,11} Синтез исходных 1,2,4-триазолов 2 и их дальнейшая трансформация проводятся с применением токсичных реагентов (CS_2 , $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и при повышенной температуре (схема 1).

Недавно мы разработали общий высокоэффективный метод синтеза 7*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов 4, который, в свою очередь, основан на предва-

рительном построении тиадиазинового цикла с последующим аннелированием тетразола.¹⁴ Метод включает конденсацию α -бромкетонов 3 с коммерчески доступным тиокарбогидразидом 5 при комнатной температуре в ДМСО, нитрозирование образовавшегося гидробромида 2-гидразинил-1,3,4-тиадиазина 6 действием NaNO_2 в соляной кислоте и внутримолекулярную циклизацию полученного при нитрозировании азидопроизводного 7 в результате азидотетразольной таутомерии, равновесие которой полностью сдвинуто в сторону тетразольной формы. Все реакции проводятся в мягких условиях, и конечные продукты образуются с высокими выходами (схема 2).

Цель настоящей работы – исследование возможности использования аналогичного подхода для получения 7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов 1 с ароматическими и гетероциклическими заместителями. В качестве исходных соединений для этой цели использованы гидробромиды 2-гидразинил-6*H*-1,3,4-тиадиазинов 6, синтезированные нами ранее для получения 7*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов 4.¹⁴ В общем случае для аннелирования 1,2,4-триазольного цикла к шестичленным азидам на основе трансформации их

Схема 1

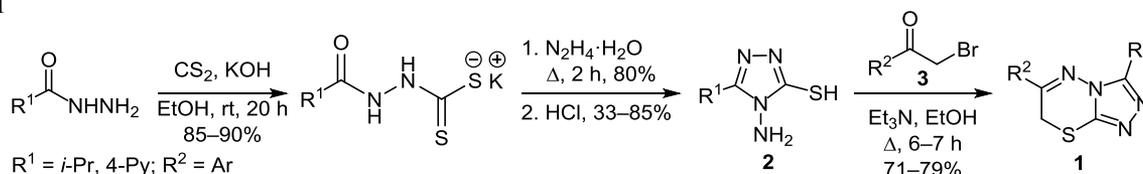
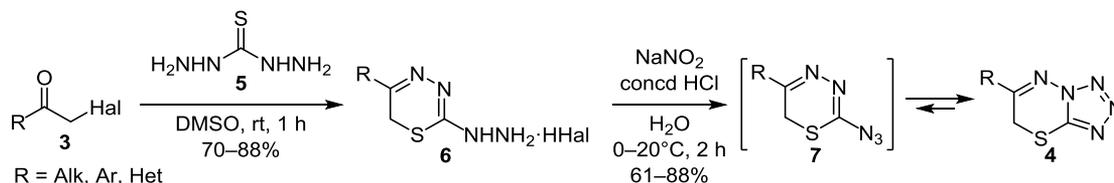
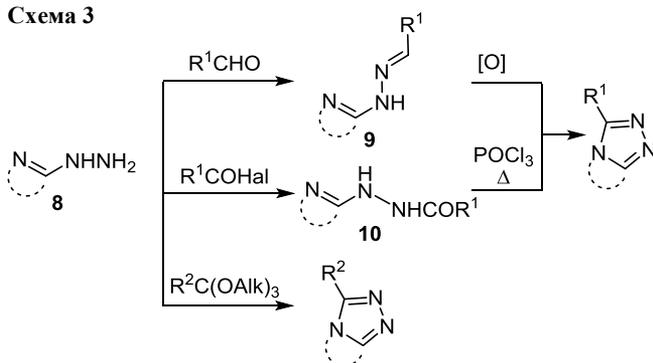


Схема 2



гидразинильных производных **8** используются три метода: синтез гидразонов **9** с последующей окислительной конденсацией,^{15,16} дегидратация ацилгидразинильного производного **10** кипячением в POCl_3 ¹⁷ и конденсация с ортоэфирами. Для осуществления последнего подхода используют либо кипячение гидразинильного производного в ортоэфирах,¹⁸ либо взаимодействие в присутствии трифторуксусной кислоты¹⁹ (схема 3).

Схема 3



Сначала для получения искомым *7H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин **1** нами был выбран первый подход, основанный на окислительной конденсации гидразонов и не требующий жестких условий. В качестве модельного субстрата использовали 4-нитрофенилгидразон **11**, синтезированный конденсацией гидробромида 5-(4-бромфенил)-2-гидразинил-6*H*-1,3,4-тиадиазина **6a** с 4-нитробензальдегидом (схема 4). Окисление проводили при комнатной температуре с применением таких окислителей, как $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ и $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ в MeCN или Br_2 в AcOH . Однако, по данным ТСХ, во всех исследованных условиях образовывалась сложная смесь продуктов со значительным осмолением реакционных смесей. Поэтому мы обратились к методу, основанному на конденсации гидразинильных производных с ортоэфирами в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре.

Для поиска оптимальных условий реакции в качестве модельного соединения был выбран гидробромид **6a**, который вводили в реакцию с $\text{HC}(\text{OMe})_3$. Варьировали количество $\text{HC}(\text{OMe})_3$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и время проведения процесса. Поскольку исходное соединение

Таблица 1. Оптимизация условий получения 6-(4-бромфенил)-7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина (**1a**) из 5-(4-бромфенил)-2-гидразинил-6*H*-1,3,4-тиадиазина (**6a**)*

Опыт	$\text{HC}(\text{OMe})_3$, ммоль	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, ммоль	Время, ч	Выход, %
1	9	26	12	53
2	9	6.5	12	80
3	9	6.5	8	67
4	9	6.5	4	46
5	13.5	6.5	12	90
6	18	6.5	12	95
7	18	0	12	0

* Соединение **6a** (1 ммоль), комн. т.

вводится в реакцию в виде гидробромида, а реакция проводится в кислой среде, то контролировать его конверсию методом ТСХ не представляется возможным. Поэтому в каждом отдельном опыте в выбранных условиях выход оценивали по количеству выделенного продукта. Оптимальным оказалось проведение реакции при мольном соотношении **6a**: $\text{HC}(\text{OMe})_3$: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ = 1:18:6.5 при 20°C в течение 12 ч (табл. 1, опыт 6). В отсутствие $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ реакция не идет (опыт 7).

В найденных условиях в реакцию с $\text{HC}(\text{OMe})_3$ и $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ были введены остальные 2-гидразинил-1,3,4-тиадиазины **6b–f**, что привело к образованию *7H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин **1b–i** (схема 5). Реакция носит общий характер, она оказалась эффективной не только для 5-арил-2-гидразинил-6*H*-1,3,4-тиадиазин **6b–d**, которые вступали в реакцию как с $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (соединения **1b–d**), так и с $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (соединения **1e–g**). В аналогичных условиях в реакцию с $\text{HC}(\text{OMe})_3$ вступали также 6-гетарил-2-гидразинил-1,3,4-тиадиазин **6e,f** с образованием 6-гетарил-*7H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин **1h,i**. Все соединения образовывались с высокими выходами, причем в большинстве случаев соединения **1** выпадали из реакционной смеси чистыми и не требовали дальнейшей очистки.

Строение синтезированных соединений было подтверждено совокупностью спектральных анализов (спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения). Некоторые соединения ранее были описаны в литературе, однако они были получены с меньшими выходами и охарактеризованы

Схема 4

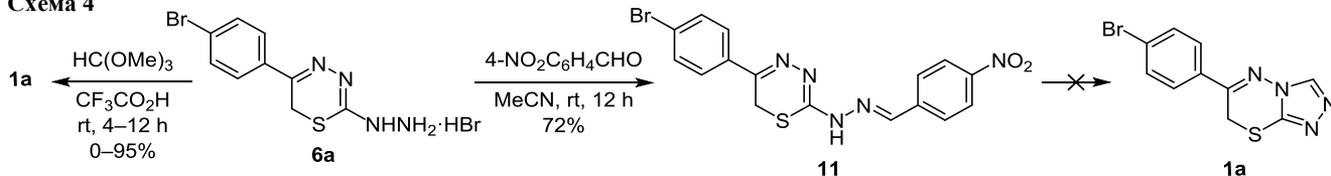
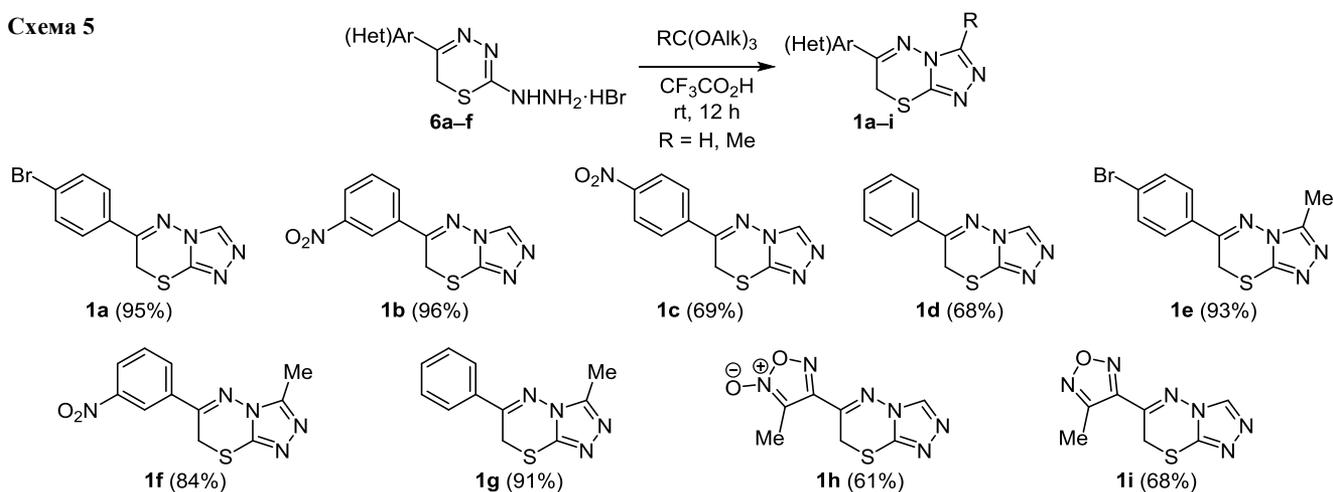


Схема 5



только температурами плавления и элементным анализом, поэтому в экспериментальной части приведены спектральные характеристики всех синтезированных соединений.

Таким образом, в результате проведенных исследований предложен общий и высокоэффективный метод получения 6-арил(гетарил)-7H-1,2,4-триазоло[3,4-b]-[1,3,4]тиадиазинов, основанный на предварительном синтезе 2-гидразинил-6H-1,3,4-тиадиазинов в результате конденсации арил(гетарил)- α -бромкетонс с коммерчески доступным тиокарбогидразидом с последующим аннелированием 1,2,4-триазольного цикла к образовавшимся 2-гидразинил-6H-1,3,4-тиадиазином взаимодействием с ортоэфирами в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Alpha в области 400–4000 cm^{-1} (разрешение 2 cm^{-1}) в таблетках с KBr. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в $DMCO-d_6$. В качестве внутреннего стандарта использованы химические сдвиги остаточных сигналов растворителя (2.50 м. д. для ядер 1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на приборе EuroVector EA. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP20. Контроль за ходом реакций проведен методом тонкослойной хроматографии на пластинках Merck 60 F₂₅₄ с визуализацией в УФ свете (254 нм).

Исходные 2-гидразинил-6H-1,3,4-тиадиазины **6a–i** получены по известной методике.¹⁴

Синтез соединений 1a–i (общая методика). К суспензии 2 ммоль соответствующего гидробромида 2-гидразинил-6H-1,3,4-тиадиазина **6a–i** в 36 ммоль триметилортоформиата или триэтилортоацетата по каплям добавляют 1 мл (13 ммоль) CF_3CO_2H и перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают, промывают Et_2O (2×7 мл) и сушат на воздухе. Соединение **1d** выделяют упари-

ванием реакционной смеси при пониженном давлении с последующей обработкой 10 мл Et_2O и дополнительно кристаллизуют из $EtOH$. Соединение **1h** выделяют упариванием реакционной смеси при пониженном давлении с последующей обработкой 10 мл воды и кристаллизацией из $EtOH$. Соединение **1i** дополнительно кристаллизуют из $EtOH$.

6-(4-Бромфенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]-тиадиазин (1a). Выход 0.56 г (95%), порошок кремового цвета, т. пл. 208–209 °C (т. пл. 206–208 °C¹⁸), R_f 0.28 ($EtOAc$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3127, 1584, 1480, 1443, 1285, 1178, 1076, 1006, 943, 841, 811. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.44 (2H, с, CH_2); 7.79 (2H, д, $^3J = 8.4$, H Ar); 7.92 (2H, д, $^3J = 8.4$, H Ar); 9.15 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.5; 125.7; 129.3; 132.0; 132.5; 140.1; 143.1; 154.7. Найдено, m/z : 296.9630 [$M(^{81}Br)+H$]⁺, 294.9651 [$M(^{79}Br)+H$]⁺. $C_{10}H_8BrN_4S$. Вычислено, m/z : 296.9627 (^{81}Br), 294.9648 (^{79}Br).

6-(3-Нитрофенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]-тиадиазин (1b). Выход 0.50 г (96%), желтый порошок, т. пл. 233–235 °C (т. пл. 235 °C²⁰), R_f 0.36 ($CHCl_3-EtOAc$, 3:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3124, 1526, 1475, 1350, 1281, 882, 732. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.55 (2H, с, CH_2); 7.88 (2H, т, $^3J = 8.4$, H Ar); 8.39–8.46 (2H, м, H Ar); 8.76 (1H, с, H Ar); 9.23 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.7; 121.8; 126.1; 130.7; 133.6; 135.0; 140.1; 143.2; 148.2; 153.8. Найдено, m/z : 262.0391 [$M+H$]⁺. $C_{10}H_8N_5O_2S$. Вычислено, m/z : 262.0394.

6-(4-Нитрофенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]-тиадиазин (1c). Выход 0.36 г (69%), светлорыжий порошок, т. пл. 253–254 °C (254–257 °C²¹), R_f 0.36 ($CHCl_3-EtOAc$, 3:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3034, 1521, 1470, 1445, 1347, 1302, 735. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.51 (2H, с, CH_2); 8.20 (2H, д, $^3J = 8.8$, H Ar); 8.38 (2H, д, $^3J = 8.8$, H Ar); 9.21 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.8; 124.0; 128.7; 139.2; 140.1; 143.2; 149.1; 153.9. Найдено, m/z : 262.0391 [$M+H$]⁺. $C_{10}H_8N_5O_2S$. Вычислено, m/z : 262.0398.

6-Фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин (1d). Выход 0.29 г (68%), бежевый порошок, т. пл. 120–121 °C ($EtOH$) (т. пл. 122–124 °C¹⁸), R_f 0.56 ($CHCl_3-EtOAc$, 3:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3128, 3064, 1481, 1450,

1283, 1182, 939, 773. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.44 (2H, с, CH_2); 7.53–7.61 (3H, м, Н Ph); 7.97 (2H, д, $^3J = 7.1$, Н Ph); 9.14 (1H, с, СН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.7; 127.3; 129.0; 131.9; 133.3; 140.2; 143.0; 155.5. Найдено, m/z : 217.0543 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 217.0542.

6-(4-Бромфенил)-3-метил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тиадиазин (1e). Выход 0.56 г (93%), порошок кремового цвета, т. пл. 228–229 °С (т. пл. 225–227 °С¹⁸), R_f 0.16 (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1584, 1400, 1189, 1129, 1076, 1005, 721. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.49 (3H, с, CH_3); 4.37 (2H, с, CH_2); 7.80 (2H, д, $^3J = 8.4$, Н Ar); 7.97 (2H, д, $^3J = 8.4$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 9.7; 22.7; 125.6; 129.3; 132.0; 132.6; 140.0; 150.5; 154.0. Найдено, m/z : 310.9793 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$, 308.9804 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 310.9789 (^{81}Br), 308.9809 (^{79}Br).

3-Метил-6-(3-нитрофенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тиадиазин (1f). Выход 0.44 г (84%), желтый порошок, т. пл. 208–209 °С (т. пл. 210–211 °С²²), R_f 0.13 (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1518, 1476, 1453, 1348, 1150, 855. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (3H, с, CH_3); 4.48 (2H, с, CH_2); 7.88 (1H, т, $^3J = 7.7$, Н Ar); 8.50 (2H, д, $^3J = 7.5$, Н Ar); 8.77 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 9.8; 23.0; 121.9; 126.1; 130.7; 133.5; 135.2; 139.9; 148.2; 150.6; 152.9. Найдено, m/z : 276.0551 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 276.0547.

3-Метил-6-фенил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тиадиазин (1g). Выход 0.42 г (91%), порошок кремового цвета, т. пл. 188–189 °С (EtOH) (т. пл. 187–188 °С¹⁸), R_f 0.26 (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3006, 1467, 1448, 1366, 1302, 1004, 760. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.48 (3H, с, CH_3); 4.37 (2H, с, CH_2); 7.58 (3H, с, Н Ph); 8.01 (2H, с, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 9.8; 22.9; 127.3; 128.9; 131.7; 133.5; 139.9; 150.4; 154.6. Найдено, m/z : 231.0707 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 231.0703.

6-(4-Метил-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-7H-[1,2,4]-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (1h). Выход 0.29 г (61%), бежевый порошок, т. пл. 158–159 °С, R_f 0.38 (CHCl_3 – EtOAc , 3:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3120, 1623, 1604, 1461, 1146, 1046, 856. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.39 (3H, с, CH_3); 4.47 (2H, с, CH_2); 9.25 (1H, с, СН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 9.6; 22.3; 111.9; 140.3; 143.3; 146.7; 153.0. Найдено, m/z : 239.0348 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 239.0346.

6-(4-Метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (1i). Выход 0.30 г (68%), порошок кремового цвета, т. пл. 220–221 °С (EtOH), R_f 0.25 (CHCl_3 – EtOAc , 3:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3148, 3004, 1485, 1451, 1232, 1186, 1153, 992, 941, 911, 723. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.63 (3H, с, CH_3); 4.52 (2H, с, CH_2); 9.26 (1H, с, СН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.1; 24.0; 140.1; 143.4; 146.4; 150.4; 151.1. Найдено, m/z : 223.0400 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_6\text{OS}$. Вычислено, m/z : 223.0397.

5-(4-Бромфенил)-2-[(2-(4-нитробензилиден)гидразинил)-6H-1,3,4-тиадиазин (11)]. К суспензии 0.74 г (2 ммоль) гидробромида 5-(4-бромфенил)-2-гидразинил-6H-1,3,4-тиадиазина **6a** в 10 мл MeCN добавляют 0.30 г (2 ммоль) 4-нитробензальдегида и перемешивают при

комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из EtOH . Выход 0.60 г (72%), оранжевые кристаллы, т. пл. 236–237 °С (EtOH), R_f 0.22 (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2876, 1589, 1514, 1447, 1339, 1053, 999, 843. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.00 (2H, с, CH_2); 7.67 (2H, д, $^3J = 7.1$, Н Ar); 7.77 (2H, д, $^3J = 7.1$, Н Ar); 7.98 (2H, д, $^3J = 8.2$, Н Ar); 8.27 (2H, д, $^3J = 8.2$, Н Ar); 8.46 (1H, с, СН); 11.86 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.5; 129.1; 129.9; 133.8; 137.6; 139.9; 147.2; 151.6; 153.5; 156.5; 169.5. Найдено, %: С 46.16; Н 2.80; N 16.59. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 45.95; Н 2.89; N 16.74.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех полученных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Sadana, A. K.; Mirza, Y.; Aneja, K. R.; Prakash, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 533.
- Fershtat, L. L.; Larin, A. A.; Epishina, M. A.; Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 31526.
- Bektas, H.; Karaali, N.; Sahin, D.; Demirbas, A.; Karaoglu, S. A.; Demirbas, N. *Molecules* **2010**, *15*, 2427.
- Nitlikar, L. H.; Darandale, S. N.; Shinde, D. B. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 348.
- Kumar, R.; Nair, R. R.; Dhiman, S. S.; Sharma, J.; Prakash, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2260.
- Khan, I.; Ibrar, A.; Abbas, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 854.
- Di Braccio, M.; Grossi, G.; Alfei, S.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Flammini, L.; Giorgio, C.; Bertoni, S.; Barocelli, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 394.
- Xue, D.-Q.; Zhang, X.-Y.; Wang, C.-J. Ma, L.-Y.; Zhu, N.; He, P.; Shao, K.-P.; Chen, P.-J.; Gu, Y.-F.; Zhang, X.-S.; Wang, C.-F.; Ji, C.-H.; Zhang, Q.-R.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 235.
- Sahu, J. K.; Ganguly, S.; Kaushik, A. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2014**, *5*, 90.
- Kumar, G. V. S.; Prasad, Y. R.; Mallikarjuna, B. P.; Chandrashekar, S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5120.
- Khan, I.; Zaib, S.; Ibrar, A.; Rama, N. H.; Simpson, J.; Iqbal, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 167.
- Zhang, B.; Li, Y.-H.; Liu, Y.; Chen, Y.-R.; Pan, E.-S.; You, W.-W.; Zhao, P.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *103*, 335.
- Sumangala, V.; Poojary, B.; Chidananda, N.; Arulmoli, T.; Shenoy, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 59.
- Kulikov, A. S.; Epishina, M. A.; Fershtat, L. L.; Romanova, A. A.; Makhova, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3998.
- Tang, C.; Wang, C.; Li, Z.; Wang, Q. *Synthesis* **2014**, 2734.
- Kamal, R.; Kumar, V.; Kumar, R. *Chem.-Asian J.* **2016**, *11*, 1988.
- Xu, F.; Yang, Z.-Z.; Ke, Z.-L.; Xi, L.-M.; Yan, Q.-D.; Yang, W.-Q.; Zhu, L.-Q.; Lin, F.-L.; Lv, W.-K.; Wu, H.-G.; Wang, J.; Li, H.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4580.
- Pfeiffer, W.-D.; Dilk, E.; Bulka, E. Z. *Chem.* **1977**, *17*, 15.
- Nagamatsu, T.; Fujita, T. *Heterocycles* **2002**, *57*, 631.
- Bala, S.; Gupta, R. P.; Sachdeva, M. L.; Singh, A.; Pujari, H. K. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1978**, *16B*, 481.
- Westphal, G.; Henklein, P. Z. *Chem.* **1969**, *9*, 111.
- Draka, K. S.; Mohan, J.; Chadna, V. K.; Pujari, H. K. *Indian J. Chem.* **1974**, *12*, 287.