

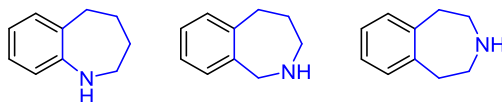
Гидрированные бензазепины: новые достижения в синтезе и исследовании биологической активности

Иванна Ю. Данилюк^{1*}, Руслан И. Васькевич¹,
Алла И. Васькевич^{1,2}, Михаил В. Вовк¹

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: ivannaui@ukr.net

² Национальный технический университет Украины
"Киевский политехнический институт им. Игоря Сикорского",
пр. Победы, 37, Киев 03056, Украина

Поступило 12.06.2019
Принято 30.07.2019



В обзоре обобщены и проанализированы литературные данные за последние два десятилетия по методам синтеза и биологическим свойствам гидрированных по гетероциклу 1-, 2- и 3-бензазепинов.

Ключевые слова: бензазепины, биологическая активность, перегруппировка Бекмана, перегруппировка Шмидта, циклизация.

Бензазепины и прежде всего их гидрированные производные относятся к биологически важным гетероциклическим системам, в структуре которых азепиновый цикл аннелирован с бензольным. Вследствие сочленения последнего по связям *b*, *c* или *d* азепинового цикла возможно образование трех типов изомерных структур: 1-бензазепинов **I**, 2-бензазепинов **II** и 3-бензазепинов **III** (рис. 1).

Анализ литературных источников свидетельствует, что производные бензазепинов известны еще с начала прошлого века.¹ Исследования последних двух десятилетий значительно расширили сведения о фармакологии бензазепинов. Бензазепины могут быть перспективными для лечения сердечно-сосудистых заболеваний,² ревматических артритов, диабетической ретинопатии, остеопороза и острой почечной недостаточности.³ Кроме этого, среди производных бензазепинов найдены вещества, которые проявляют антибактериальную активность,⁴ являются блокаторами натриевых каналов,⁵ а также способны к ингибированию сквален-

синтазы, что делает их безопасными и активными при лечении гиперлипидемии.⁶ Более того, представитель этой группы соединений, препарат толваптан, с 2009 г. используется для лечения гипонатриемии.⁷

Высокая биоактивность производных бензазепинов стимулировала как разработку новых, так и совершенствование уже известных методов их синтеза. Ранее химия этого класса структур была обобщена в обзоре 1974 г.¹ и в более современной его версии 2000 г.,⁸ в арсенале исследователей имеются обзорные работы, посвященные синтезу алкалоидов, содержащих 3-бензазепиновый цикл,⁹ а также касающиеся отдельных вопросов синтеза азепиновых структур с помощью реакций [1,7]-электроциклизации ненасыщенных азометиновых илидов и азатриеновых анионов.¹⁰

Учитывая актуальность тематики, а также появившийся за два последних десятилетия большой массив публикаций по современным методам синтеза производных бензазепинов, возникла необходимость проанализировать, систематизировать и обобщить эти литературные сведения.

В общем, методы синтеза производных 1-, 2- и 3-бензазепинов можно разделить на следующие группы: циклизации с образованием связи C–N или C–C, перегруппировка Бекмана, перегруппировка Шмидта, расширение гетероцикла и другие способы.

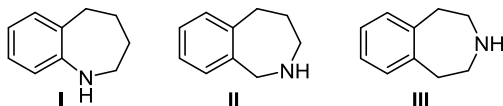
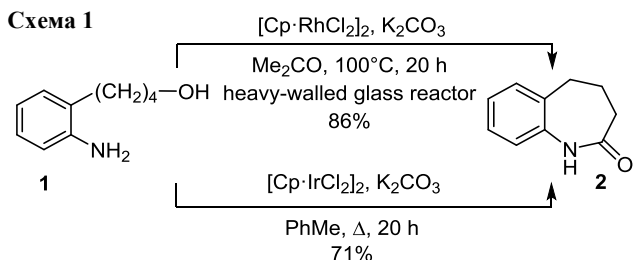


Рисунок 1. Типы изомерных структур бензазепинов.

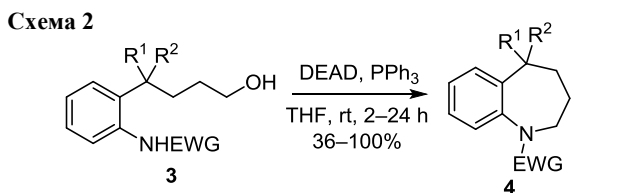
1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1-БЕНЗАЗЕПИНОВ

1.1. Циклизации с образованием связи C–N

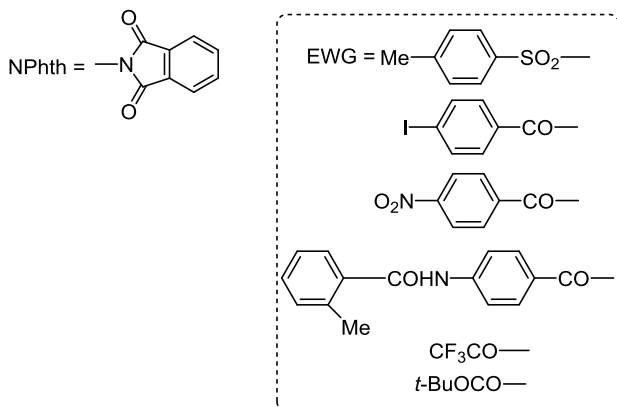
Для получения семичленных бензолактамов широко применяются каталитические реакции циклизации аминспиртов **1** (схема 1). В частности, разработана^{11,12} новая эффективная каталитическая система, состоящая из комплекса $\text{Cp}\cdot\text{Rh}^{2+}$ (Cp – пентаметилциклопентадиенил), K_2CO_3 и Me_2CO , которая позволяет количественно получать 4,5-дигидро-1*H*-1-бензазепин-2(3*H*)-он (**2**). Следует отметить, что селективный синтез последнего из того же аминспирта **1** можно провести и в присутствии иридиевого катализатора аналогичного строения в PhMe.



Достаточно интересным вариантом получения 1-бензазепинов является реакция Мицунобу, которая протекает в ТГФ в присутствии диэтилазодикарбоксилата (DEAD) и PPh_3 (схема 2). С ее помощью из аминспиртов **3** были синтезированы производные 5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1-бензазепина **4**, которые являются типичными метаболитами лекарственного препарата мозаваптана.¹³

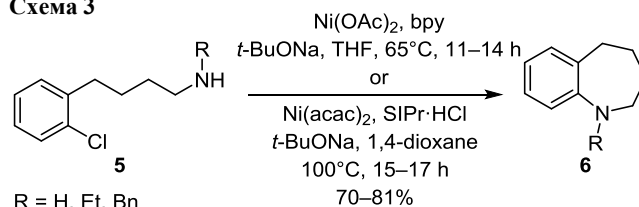


$\text{R}^1 = \text{NPhth}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^1 = \text{NMeBoc}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
 $\text{R}^1 = \text{NMe}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^1 = \text{OMOM}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{O}$

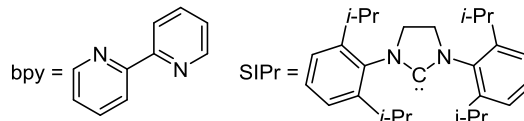


Синтез NH- и *N*-алкил-1-бензазепинов **6** из 4-(2-хлоренил)бутан-1-аминов **5** был осуществлен с использованием комплексов Ni с 2,2'-бипиридином (bpy) или *N,N'*-бис(2,6-диизопропилфенил)дигидроимидазол-2-

Схема 3



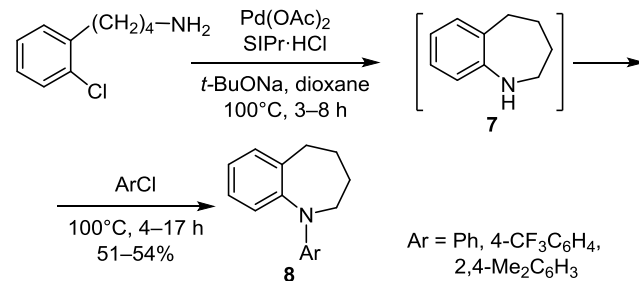
$\text{R} = \text{H}, \text{Et}, \text{Bn}$



илиденом (SIPr) в присутствии *t*-BuONa в качестве основания (схема 3).¹⁴

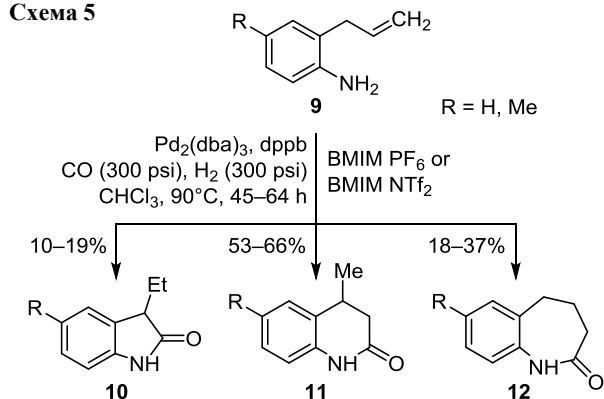
В то же время для получения бензазепина **7** (схема 4) эффективным оказался катализ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с лигандом SIPr и основанием *t*-BuONa. *N*-Арилзамещенные бензазепины **8** получают последующим арилированием без выделения интермедиатов.¹⁵

Схема 4



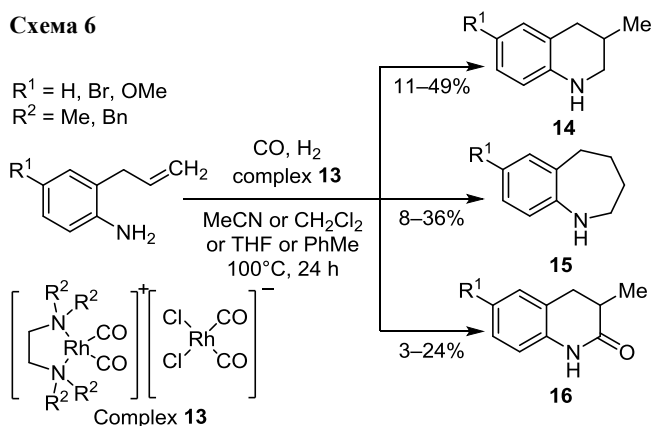
Применение таких ионных жидкостей, как гексафторфосфат 1-бутил-3-метилимидазолия (BMIM PF₆) и бис(трифторметилсульфонил)имид 1-бутил-3-метилимидазолия (BMIM NTf₂), в условиях катализируемой палладием реакции 2-аллиланилинов **9** с синтез-газом при 90 °C приводит к смеси гидрированных индолонов **10**, хинолонов **11** и бензазепинов **12** (схема 5).¹⁶

Схема 5



Установлено, что ионные диаминовые комплексы Rh **13** катализируют внутримолекулярное гидроаминометилирование 2-аллиланилинов (схема 6) через стадию начального гидроформилирования с последующим восстановительным аминированием, что с

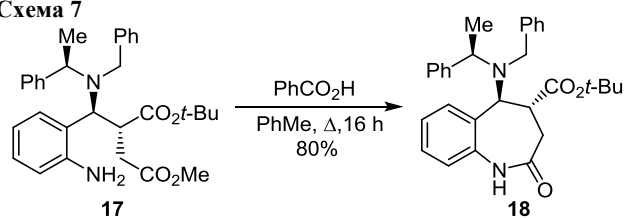
Схема 6



невысокими выходами обеспечивает получение 2,3,4,5-1*H*-1-бензазепинов **15** наряду с тетрагидрохинолинами **14** и **16**.¹⁷

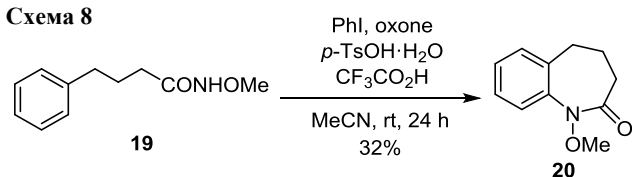
Успешной оказалась циклоконденсация полифункционального анилина **17**, основанная на внутримолекулярном ацилировании (схема 7) в присутствии PhCO₂H, которая приводит к образованию 1-бензазепина **18** с высоким выходом.¹⁸

Схема 7



Окислительная циклизация *N*-метокси-4-фенилбутанамида **19** (схема 8) в присутствии PhI и оксона приводит к 1-метокси-4,5-дигидро-1*H*-1-бензазепин-2(3*H*)-ону **20** с невысоким выходом.¹⁹

Схема 8



В то же время внутримолекулярная циклизация, протекающая через промежуточное образование иона нитрения, генерируемого из *N*-ациламинофталимида **21** при действии фенилиодониевых производных PIFA или HFIP, позволяет получить бензазепин **22** с выходами 46 или 82% (схема 9).²⁰

Синтез 1,2-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-1-бензоазепин-2(3*H*)-она **28** был осуществлен путем литирования *орто*-бензиланилина **23** в присутствии (–)-пахикарпина, взаимодействия литийпроизводного **24** с метиловым эфиром коричной кислоты **25**, снятия защитной группы соединения **26** и дальнейшей циклизации промежуточного соединения **27** (схема 10).²¹

Дикетон **31**, полученный из 2-оксииндола **30** и халкона **29**, в условиях кислотного катализа легко циклизуется в бензазепин **32** (схема 11).²²

Схема 9

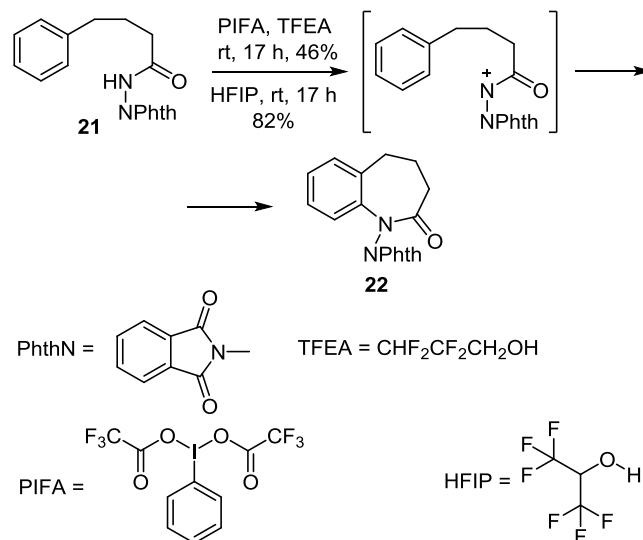


Схема 10

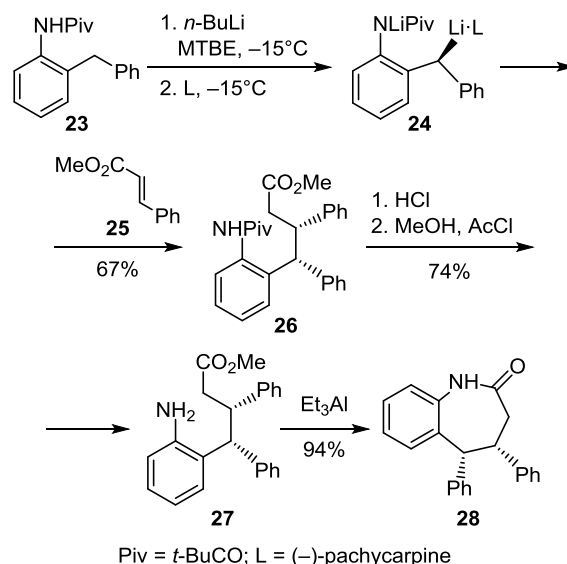
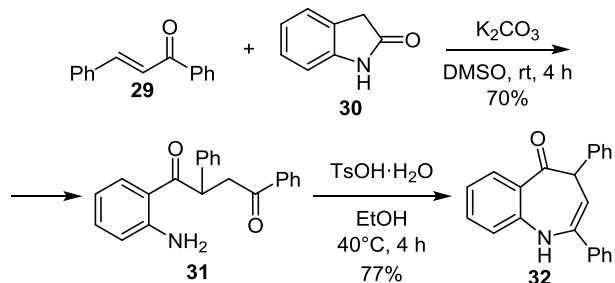


Схема 11

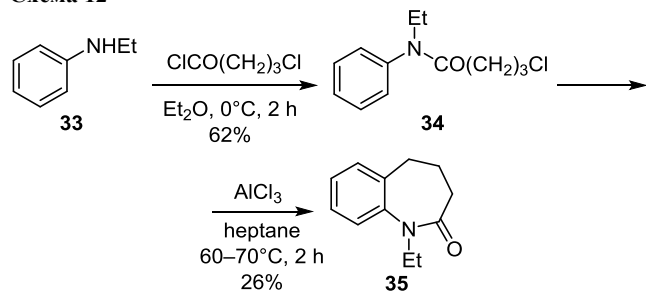


1.2. Циклизации с образованием связи C–C

Был разработан эффективный подход к синтезу 1-этил-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-она **35** исходя из *N*-ацил-*N*-этиланилина **34**, полученного из *N*-этиланилина **33** с выходом 62%, который в условиях

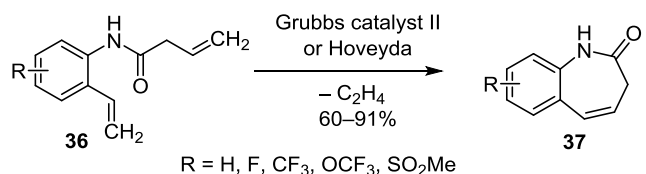
реакции Фриделя–Крафтса подвергался внутримолекулярному алкилированию по *орто*-положению ароматического цикла (схема 12).²³

Схема 12



Описан удобный метод получения бензазепинов **37** (схема 13), основанный на реакции метатезиса с замыканием цикла с участием *N*-(2-винилфенил)бут-3-енамидов **36** в присутствии катализаторов Граббса второго поколения или Ховейда.²⁴

Схема 13



Похожий метод региоселективного формирования азепинового цикла путем ϵ -инового метатезиса исходных соединений **38** в присутствии катализатора Ховейда–Граббса второго поколения оказался удачным для синтеза производных бензазепинов **39** (схема 14).²⁵

Схема 14

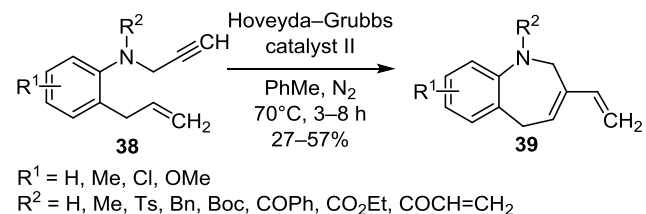


Схема 17

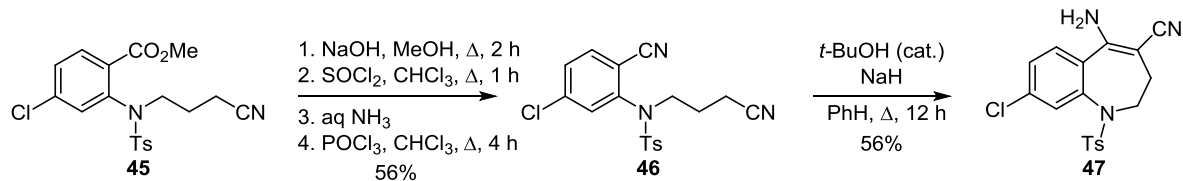
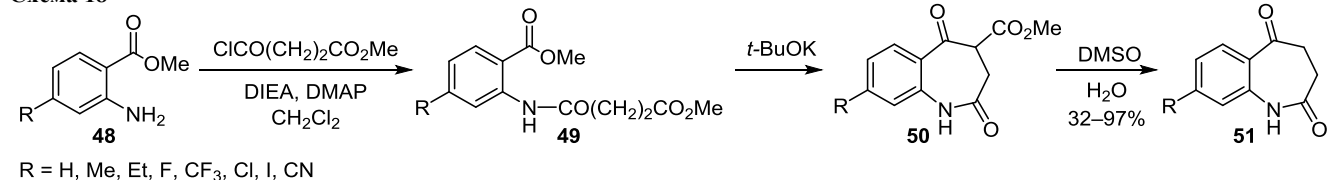
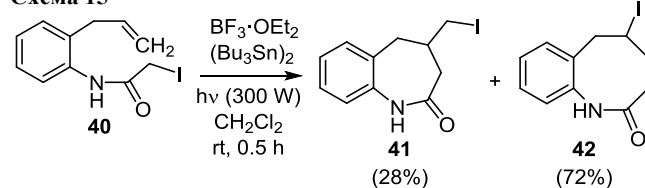


Схема 18



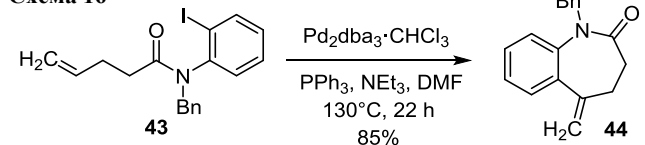
Свободнорадикальная циклизация иодацетамиды **40** (схема 15) в присутствии кислоты Льюиса и гексабутилдистаннана приводит к образованию продуктов *экзо*- и *эндо*-циклизации **41** и **42**. Бензазепин **41** является минорным продуктом.²⁶

Схема 15



Бензазепин **44** был получен в условиях внутримолекулярной реакции Хека из ациклического прекурсора **43** (схема 16), региоселективность которой сильно зависит от каталитических условий, структуры субстрата и катализатора.²⁷

Схема 16



Формирование бензазепинового цикла удалось достичь трансформацией производного антралиновой кислоты **45** (схема 17), протекающей с предварительным превращением сложноэфирной группы в нитрильную. Взаимодействие последней в соединении **46** с NaH в PhH по Торпу–Циглеру приводит к 5-амино-1-тозил-8-хлоро-2,3-дигидро-1*H*-1-бензазепин-4-карбонитрилу **47**.²⁸

Продемонстрирована²⁹ возможность трехстадийного синтеза бензолактамов **51** на основе эфиров антралиновых кислот **48**, который включает *N*-ацилирование, конденсацию Дикмана соединения **49** и последующее декарбосилирование соединения **50** (схема 18).

Подобный подход формирования бензазепинового цикла **53** был использован в синтезе новых антагонистов интегрин $\alpha_v\beta_3$ **54** из эфиров антралиновых кислот **52** (схема 19).³

Схема 19

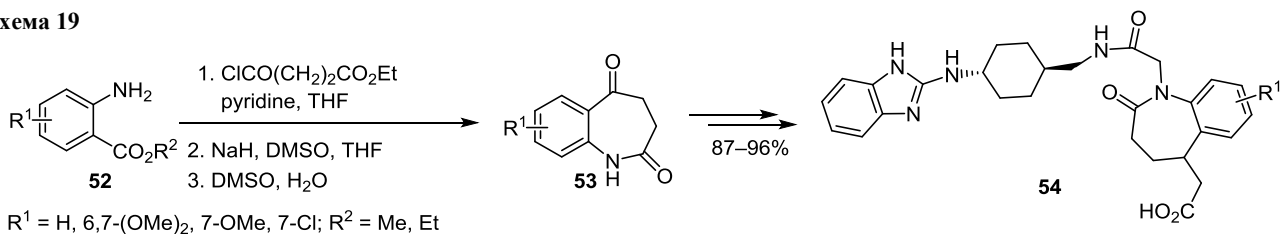
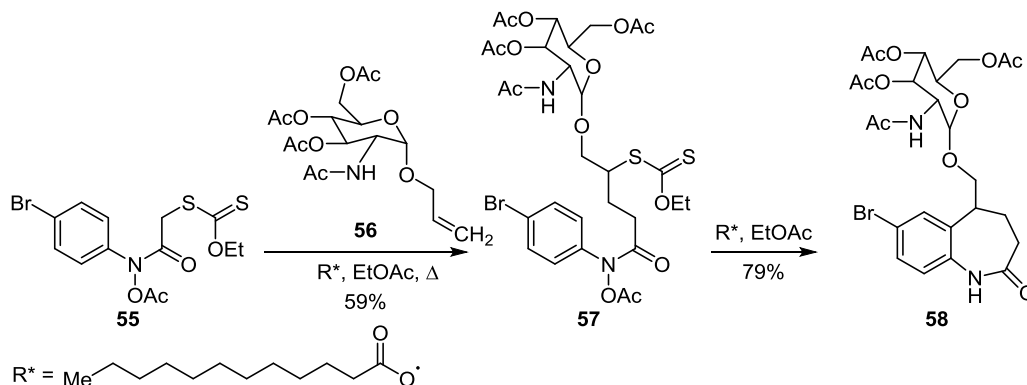


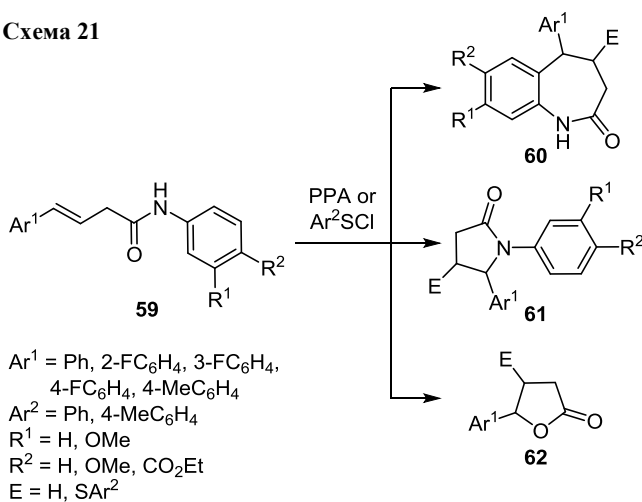
Схема 20



Предложен удобный синтез нового *N*-незамещенного бензазепинона **58** из *N*-ацетоксанилида **55**, который в условиях радикального инициирования подвергался присоединению к терминальному алкену **56** с последующими циклизацией образующегося ксантата **57** и гомолитическим расщеплением связи N–O (схема 20).³⁰

Циклизация анилидов стирилуксусных кислот **59** (схема 21) под действием полифосфорной кислоты (PPA) или арилсульфенилхлоридов^{31–33} протекает как внутримолекулярное электрофильное алкилирование по *орто*-положению *N*-арильного заместителя и приводит к образованию 1-бензазепинов **60**. Показано, что для формирования бензазепинового цикла необходимо наличие электронодонорных заместителей в *мета*-положении *N*-арильного фрагмента и акцепторных заместителей в стирильной части молекулы. Побочными продуктами реакции являются пирролидиноны **61** и фураноны **62**.

Схема 21

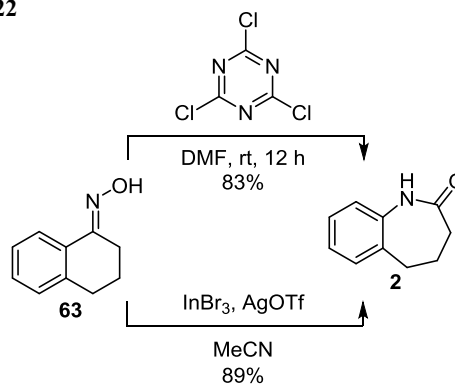


1.3. Расширение гидрированного цикла в 1-тетралонах и их оксимах

Перегруппировка Бекмана является мощным инструментом органического синтеза для превращения оксимов в амиды и лактамы и обычно требует стехиометрического или избыточного количества таких сильных кислот, как H₂SO₄ или H₃PO₄, которые часто вызывают образование побочных продуктов.^{34,35} Поэтому было предложено несколько улучшенных методов с использованием модифицированных реагентов^{36–39} или кислот на твердых носителях.^{40–43} Для предотвращения побочных реакций ароматизации, фрагментации и уменьшения цикла оказались эффективными другие реагенты, в частности кислоты Льюиса.

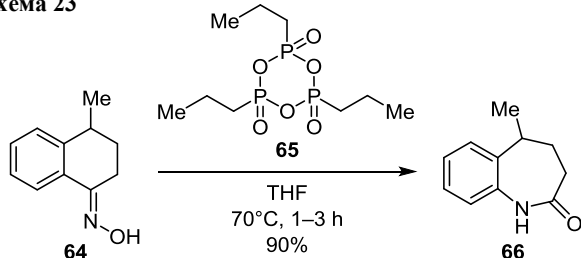
Удобный метод синтеза бензазепина **2** (схема 22), основанный на перегруппировке Бекмана кетооксида **63**, протекающей в мягких условиях при действии цианурхлорида в ДМФА, был предложен группой итальянских исследователей.⁴⁴ Использование каталитической системы InBr₃–AgOTf в кипящем MeCN также показало хорошие результаты в региоселективном синтезе простейшего 1-бензазепин-2-она **2**.⁴⁵

Схема 22



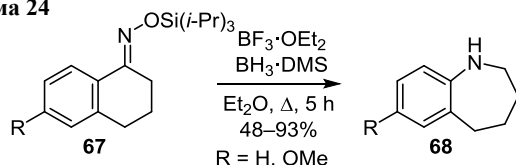
Заслуживает внимания и катализируемое пропилфосфоновым ангидридом **65** превращение кетооксима **64** в 5-метил-4,5-дигидро-1*H*-1-бензоазепин-2(3*H*)-он (**66**) (схема 23), поскольку выделение продукта из реакционной смеси является простым, а его выход высоким.⁴⁶

Схема 23



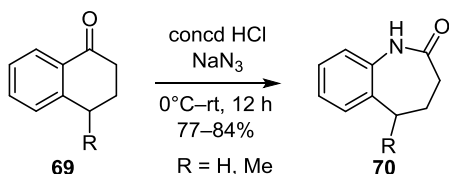
Предложен метод селективного синтеза бензазепинов **68** (схема 24) путем восстановительной перегруппировки оксимов **67** в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и комплекса гидрид бора – диметилсульфид (DMS).⁴⁷

Схема 24



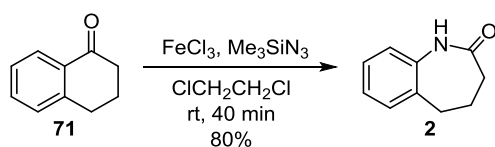
Указанные выше недостатки перегруппировки Бекмана также типичны и для перегруппировки Шмидта. Так, согласно литературным данным,^{48–51} с помощью перегруппировки Шмидта из кетонов **69** удалось получить бензазепиноны **70** с умеренными выходами (до 42%). Оптимизация условий этой реакции за счет использования 2 экв. NaN_3 привела к увеличению выхода целевых продуктов до 77–84% (схема 25).⁵²

Схема 25



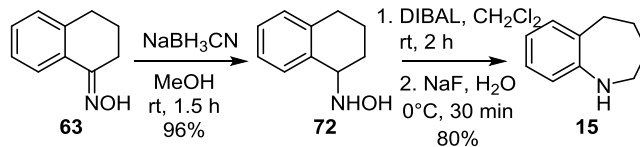
Предложен эффективный способ получения 1-бензазепин-2-она **2** в реакции Шмидта с заменой NaN_3 на систему $\text{Me}_3\text{SiN}_3\text{--FeCl}_3$, что позволяет значительно сократить время реакции с 1-тетралоном (**71**) (схема 26).⁵³

Схема 26



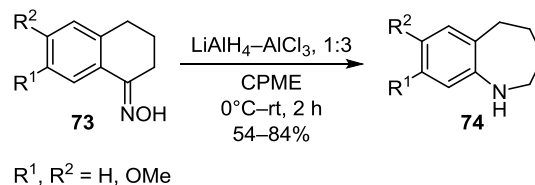
Превращение оксима 1-тетралона (**63**) в тетрагидробензазепин **15** было осуществлено путем восстановления оксимной группы действием NaBH_3CN и последующей рециклизации гидроксилamina **72** в присутствии гидроида диизобутилалюминия (DIBAL) (схема 27).^{54–56}

Схема 27



Удобным реагентом для получения бензазепинов **74** (схема 28) путем расширения цикла оксимов **73** оказался AlHCl_2 (генерируемый из LiAlH_4 и AlCl_3 , 1:3) в циклопентилметиловом эфире (CPME).⁵⁷

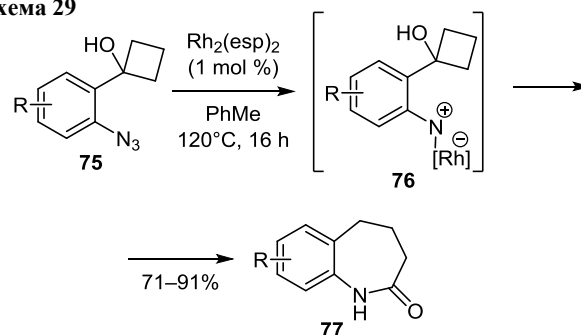
Схема 28



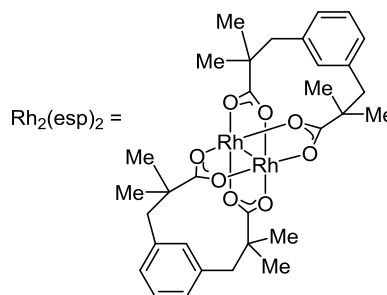
1.4. Другие методы синтеза 1-бензазепинов

Показана возможность расширения циклобутанового фрагмента циклобутиларилазидов **75** в присутствии катализатора $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$. Реакция протекает через промежуточные *N*-арилнитреновые комплексы родия **76** и приводит к бензазепинонам **77** с высокими выходами (схема 29).⁵⁸

Схема 29

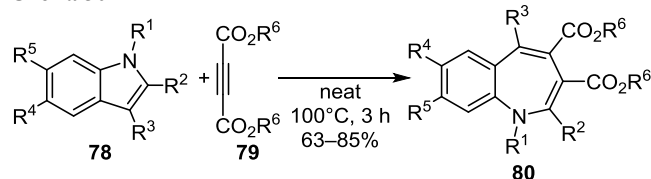


$\text{R} = \text{H, Me, F, CF}_3, \text{OMe, OCF}_3$



Высокофункционализированные бензазепины **80** также могут быть получены реакцией замещенных индолов **78** с диалкилацетилендикарбоксилатами **79** (схема 30).⁵⁹ Реакция начинается с нуклеофильного присоединения индола к связи C≡C и протекает через промежуточное образование и рециклизацию циклобутенового интермедиата.

Схема 30



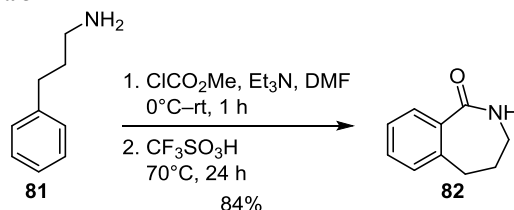
R¹ = H, Me, Et, Bn, Allyl, *i*-Pr, *n*-Bu; R², R³ = H, Me; R⁴, R⁵ = H, OMe, Br; R⁶ = Me, Et

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 2-БЕНЗАЗЕПИНОВ

2.1. Образование связи C–N

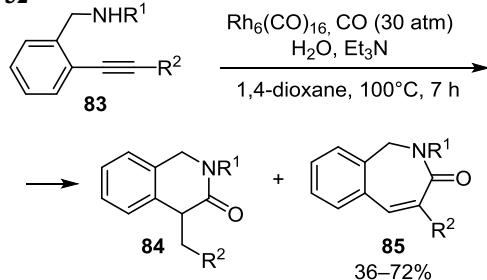
Коммерчески доступный 3-фенилпропан-1-амин (**81**) нашел применение в простом синтезе 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-2-бензазепин-1-она (**82**) (схема 31), включающем ацилирование метилхлорформиатом и последующую циклизацию под действием CF₃SO₃H.⁶⁰

Схема 31



Карбонилирование 2-алкилбензиламинов **83** в присутствии Rh₆(CO)₁₆ позволяет получить 1,2-дигидро-3*H*-2-бензазепин-3-оны **85** наряду с 1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-онами **84** (схема 32).⁶¹

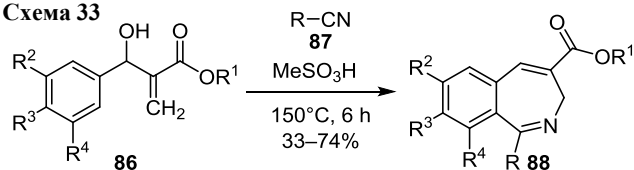
Схема 32



R¹ = H, *i*-Pr, *t*-Bu, Cy
R² = Me, Ph, Mes, *t*-Bu, *n*-Bu, 4-MeOC₆H₄

Разработан удобный одностадийный способ синтеза 4-алкоксикарбонил-3*H*-2-бензазепинов **88** (схема 33),⁶² который включает тандемное образование связей C–N и C–C при помощи реакции аддуктов Бейлиса–Хиллмана **86** с нитрилами **87**.

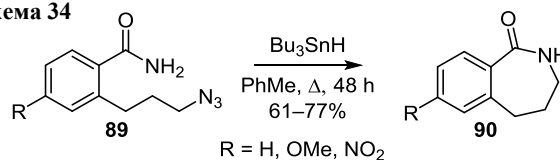
Схема 33



R, R¹ = Me, Et; R² = OMe, OPr; R³ = H, OMe; R⁴ = H, OMe

Достаточно удачной в препаративном отношении оказалась однореакторная лактамизация 1,5-азидоамидов **89** с использованием в качестве восстановителя Bu₃SnH, позволившая получить 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-2-бензазепин-1-оны **90** с выходами 61–77% (схема 34).⁶³

Схема 34

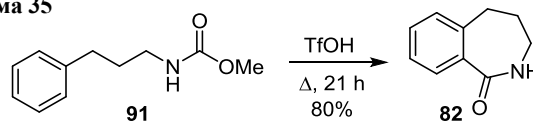


R = H, OMe, NO₂

2.2. Образование связи C–C

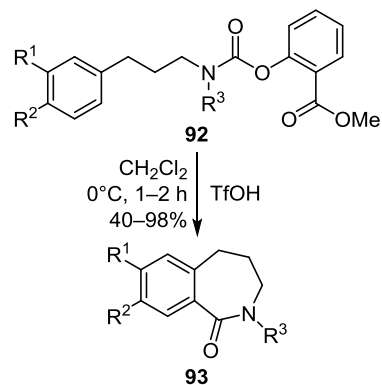
Одним из простых методов синтеза 2-бензазепинов можно считать катализируемую TfOH циклизацию фенилпропилкарбамата **91**, которая приводит к образованию 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-2-бензазепин-1-она (**82**) (схема 35).⁶⁴

Схема 35



Предложен метод синтеза бензазепинов **93** из карбаматов **92** (схема 36) путем внутримолекулярного электрофильного ароматического замещения с участием карбамоильной функциональной группы.⁶⁵

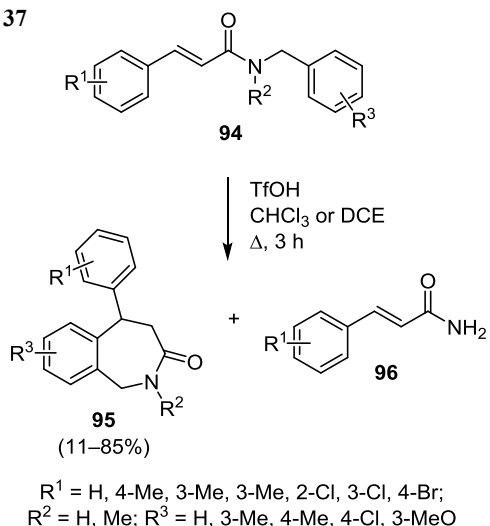
Схема 36



R¹ = H, OMe; R² = Me, OMe
R³ = H, Me, *i*-Pr, (CH₂)₃Me, 4-O₂NC₆H₄CH₂

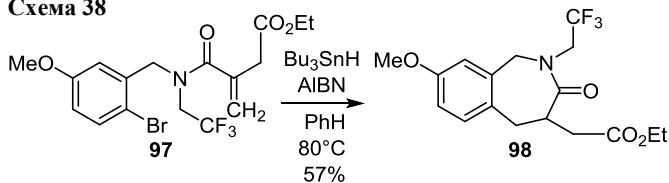
Вместе с тем *N*-бензилциннамиды **94** под действием TfOH циклизуются в 5-арилбензазепиноны **95** или в случае *N*-незамещенного субстрата претерпевают дебензилирование с образованием амида коричной кислоты **96** (схема 37).⁶⁶

Схема 37



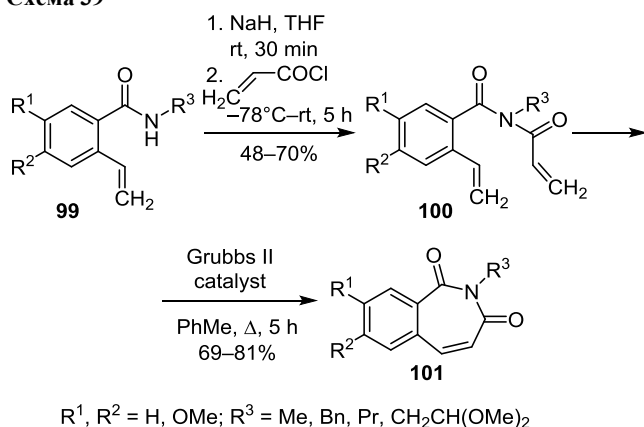
Синтез 2-бензазепинона **98** был реализован с помощью радикальной 7-эндо-циклизации *N*-(2-бром-5-метоксibenзил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)метакриламида **97** в PhH в присутствии Bu_3SnH и α, α' -азобисизобутиронитрила (AIBN) при 80 °C в атмосфере N_2 (схема 38).⁶⁷

Схема 38



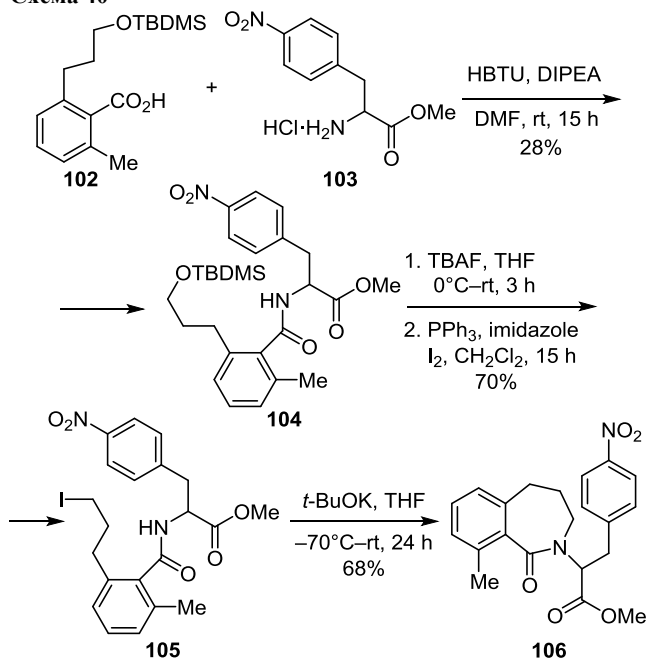
Привлекательным подходом к получению биологически перспективных бензазепинов **101** можно считать реакцию метатезиса *N*-ацил-2-винилбензамидов **100**, полученных из соответствующих вторичных аминов **99** (схема 39).⁶⁸

Схема 39



N-Замещенный бензазепин **106** был синтезирован из бензойной кислоты **102** и амина **103** посредством трехстадийного процесса, включающего образование бензамида **104**, получение иодпроизводного **105** и его внутримолекулярную циклизацию под действием *t*-BuOK в ТГФ (схема 40).⁶⁹

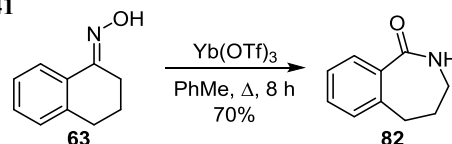
Схема 40



2.3. Другие методы синтеза 2-бензазепинов

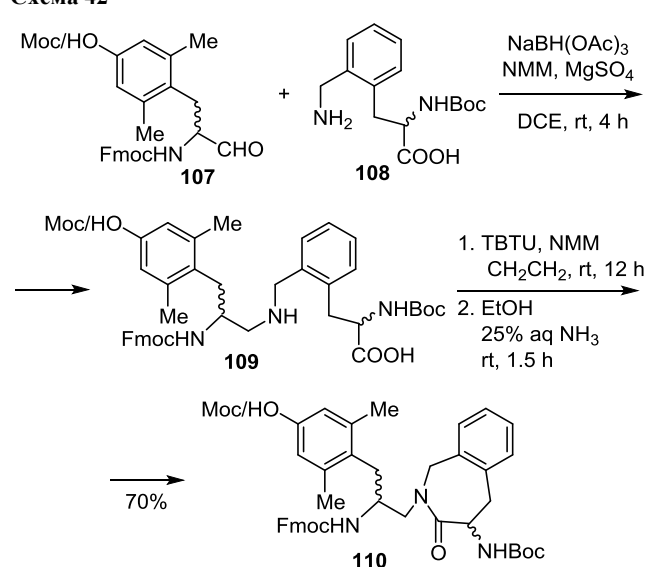
Еще одним методом синтеза 2-бензазепина **82** является перегруппировка по Бекману оксима **63** (схема 41) в присутствии каталитического количества $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ в кипящем PhMe.⁷⁰

Схема 41



Для получения бензазепина **110** (схема 42) с двумя защищенными аминогруппами предложен метод восстановительного аминирования продукта конденсации

Схема 42



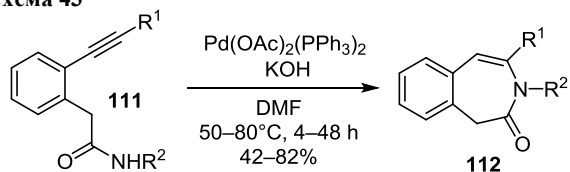
альдегида **107** с [*o*-(аминометилфенил)]-*N*-Вос-аланином (**108**) в сочетании с последующей циклизацией промежуточного продукта **109** под действием тетрафторбората 2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (ТВТУ).⁷¹

3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 3-БЕНЗАЗЕПИНОВ

3.1. Образование связи C–N

Региоселективный синтез бензазепинов **112** был осуществлен катализируемым палладием внутримолекулярным присоединением амидов **111** к алкинам (схема 43).⁷²

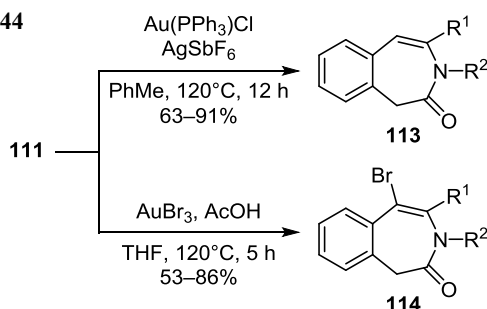
Схема 43



R¹ = *n*-Bu, CH₂OMe, CH₂*i*-Pr, (CH₂)₃CO₂Me; R² = H, Me, Ph

Удобным методом конструирования 3-бензазепин-2-онов **113** из амидов является внутримолекулярная реакция гидроаминирования 2-(1-алкинил)фенилацетамидов **111** в присутствии комплексного катализатора Au(PPh₃)Cl–AgSbF₆ (схема 44). При использовании AuBr₃ как катализатора и реагента образуются 5-бром-3-бензазепины **114**.⁷³

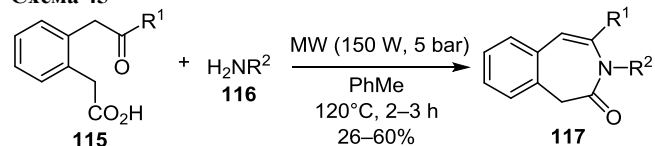
Схема 44



R¹ = 4-MeC₆H₄, Me(CH₂)₅, 3-MeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-Py; R² = Me, Me(CH₂)₃, PhCH₂, 4-MeC₆H₄, *t*-Bu

Циклоконденсация кетокислот **115** с первичными аминами **116** в условиях микроволнового облучения приводит к образованию 3,4-дизамещенных 1,3-дигидро-3-бензазепин-2-онов **117**. Отмечено, что при использовании аммиака наблюдаются высокие выходы продуктов, однако переход к первичным аминам резко уменьшает выходы продуктов (схема 45).⁷⁴

Схема 45

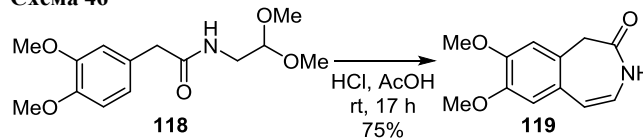


R¹ = Me, Bu, Ph; R² = H, Me, Bn

3.2. Образование связи C–C

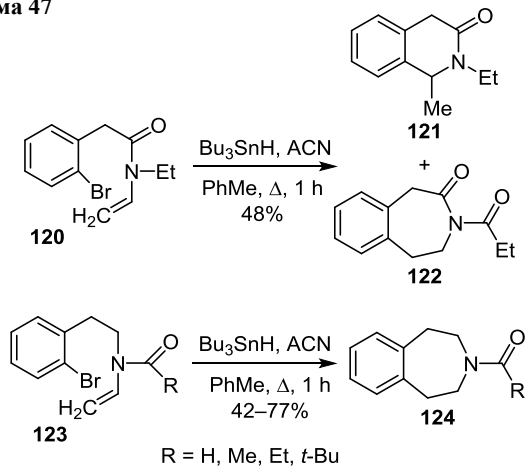
Весьма перспективным методом получения бензазепина **119** оказалась циклизация амида **118** в среде HCl–AcOH (схема 46), что позволило достичь 75% выхода продукта реакции. Проведение циклизации в среде H₂SO₄–AcOH или HCO₂H снижает выход до 40–45%.⁷⁵

Схема 46



Другой способ синтеза бензазепинов **122**, **124** включает радикальную циклизацию амидов **120** или **123** под действием Bu₃SnH в присутствии 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрила) (ACN). При этом в случае *N*-этиламида **120** преимущественно образуется продукт 6-экзо-циклизации **121** (соотношение **121**:**122** = 3:1), тогда как соединения **123** дают продукты 7-эндо-циклизации **124** (схема 47). Полученные данные свидетельствуют о том, что *экзо*- и *эндо*-селективность радикальной циклизации с участием алкенильной связи контролируется изменением позиции карбонильной группы.⁷⁶

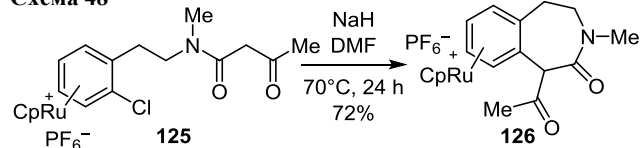
Схема 47



R = H, Me, Et, *t*-Bu

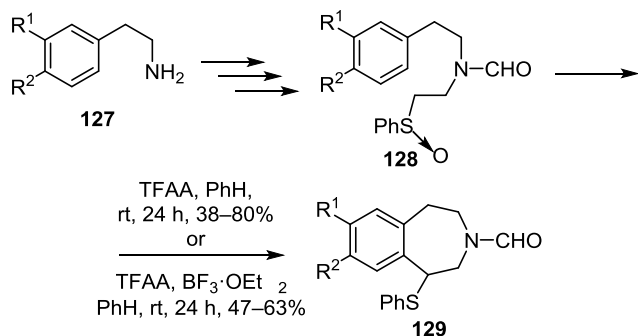
Внутримолекулярное нуклеофильное замещение в аренрутениевом комплексе **125** в растворе ДМФА в присутствии NaH было использовано для получения комплекса 3-бензазепина **126** с выходом 72% (схема 48).⁷⁷

Схема 48



Для построения циклической системы 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-3-бензазепина **129** из сульфоксида **128**, полученного многостадийным синтезом из доступных 2-арилэтиламинов **127**, эффективной оказалась также перегруппировка Пуммерера в сочетании с внутримолекулярным электрофильным замещением (схема 49).⁷⁸

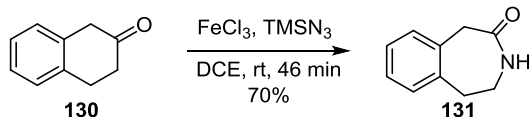
Схема 49



3.3. Другие методы синтеза 3-бензазепинов

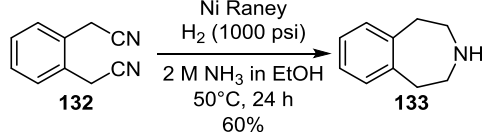
На примере кетона **130** продемонстрировано, что при перегруппировке Шмидта такого рода кетоны могут образовывать 3-бензазепиноны (например соединение **131**) с неплохим выходом (схема 50).⁵³

Схема 50



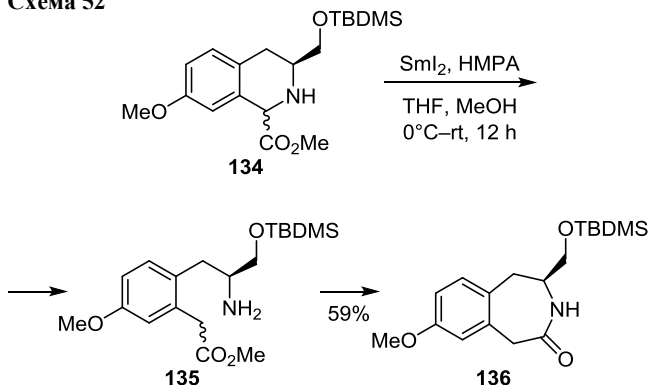
2,3,4,5-Тетрагидро-1*H*-3-бензазепин (**133**) (схема 51) получен восстановительной циклизацией 1,2-бис-(цианометил)бензола (**132**) водородом в присутствии никеля Ренея в спиртовом растворе аммиака при высоком давлении и температуре 50 °С.⁷⁹

Схема 51



Описана рециклизация 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **134** в бензазепинон **136** под действием SmI_2 , который способствует расщеплению связи C–N. Интермедиатом при этом является аминоэфир **135** (схема 52).^{80,81}

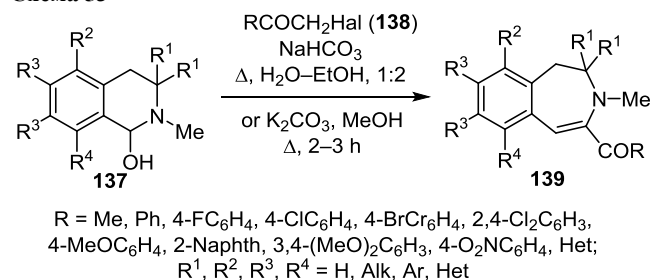
Схема 52



Катализируемая основаниями рециклизация четвертичных солей, образующихся в ходе кватернизации 3,4-дигидроизохинолинов **137** ацилметилгалогенидами

или гетарилметилгалогенидами **138**, представляет собой удобный метод синтеза дигидро-3-бензазепинов **139** с ацильной или гетероарильной группой при двойной связи азепинового цикла (схема 53).^{82–85}

Схема 53

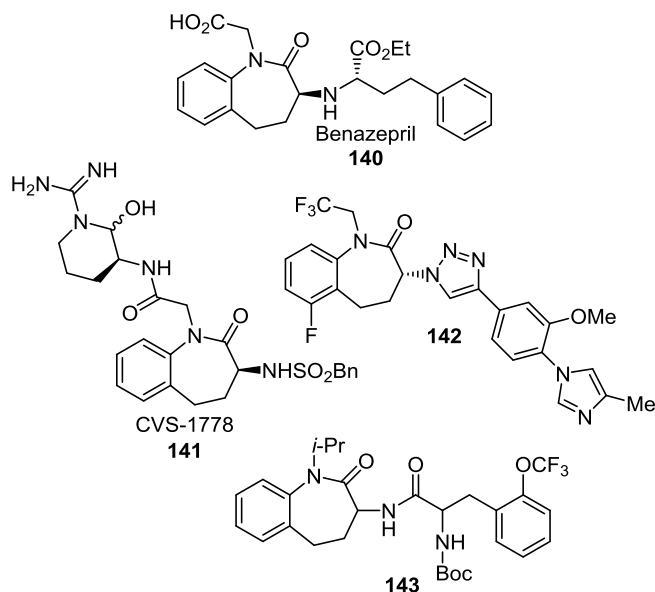


4. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗАЗЕПИНОВ

Соединения, содержащие азепиновый цикл, представляют собой привлекательные объекты для биомедицинских исследований.⁸⁶ В частности, производные 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1-бензазепинов являются перспективными базовыми структурами для рационального дизайна соединений с выраженным фармакологическим действием. Так, фрагмент 1-бензазепин-2-она имеется в структуре препарата бензаеприла **140** (рис. 2), который используется для лечения гипертонической болезни. Кроме этого, каркас 1-бензазепин-2-она входит в состав антитромботического агента CVS-1778 **141**, блокаторов кальциевых каналов L-типа (Ca_v1.2), анальгетиков²⁴ и модуляторов γ -секретазы **142**.⁸⁷

Группой исследователей из США на основе бензазепинов разработан структурно новый тип блокаторов натриевых каналов. В частности, соединение **143** (рис. 2) оказалось перорально эффективным в модели крыс с невропатической болью.⁵

Производные 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензазепина являются частью структур соединений,¹³ которые

Рисунок 2. Биологически активные 1-бензазепины **140–143**.

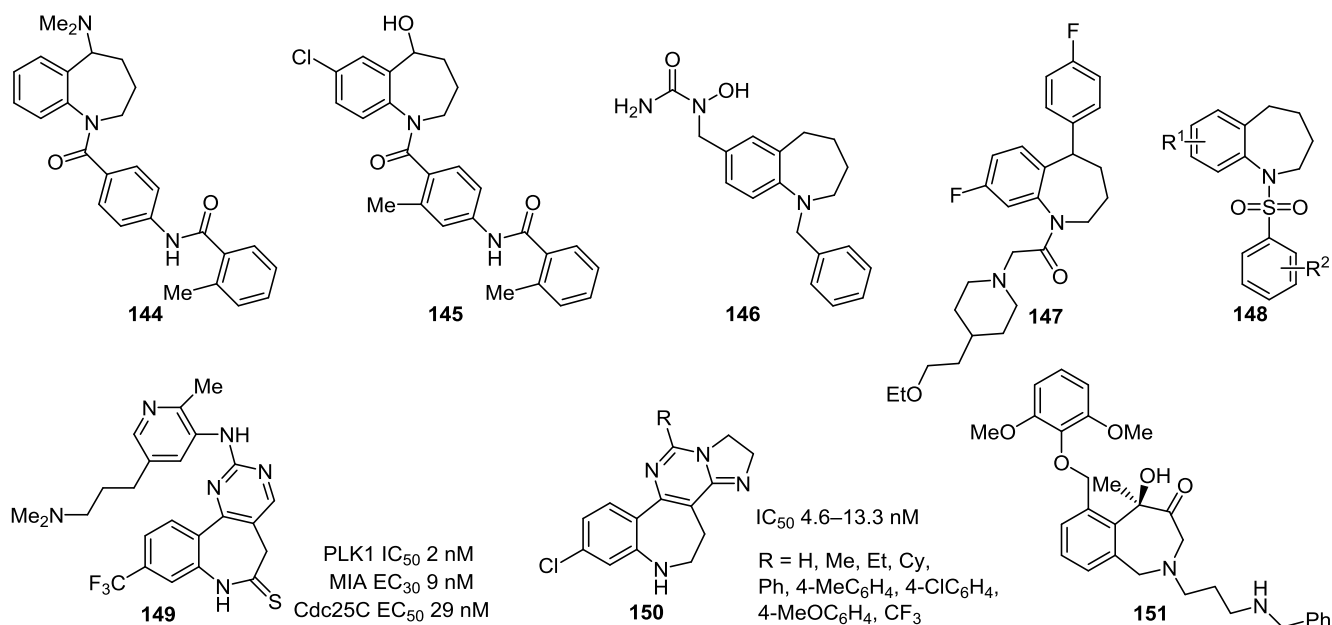


Рисунок 3. Биологически активные 1- и 2-бензазепины 144–151.

выступают в качестве антагонистов рецепторов вазопрессина V2 мозаваптана **144** и толваптана **145** (рис. 3).

Некоторые производные бензазепина представляют собой ингибиторы 5-липоксигеназы (соединение **146**, рис. 3) и кальциевых каналов N-типа (соединение **147**, рис. 3).²⁵

У *N*-сульфонилбензазепинов **148** (рис. 3) найдена потенциальная активность против ВИЧ.⁸⁸ В последние несколько лет противораковые агенты на основе гетероциклических структур привлекают повышенное внимание исследователей. Среди них обнаружено много соединений, содержащих азепиновый цикл.⁸⁹ Показано, что среди производных 1-бензазепинов выявлен ряд сильных ингибиторов белка PLK1. Например, пиримидоаннелированный бензазепин **149** (рис. 3) приводит к регрессии роста опухолей толстой кишки человека (PE29).²⁹

Выявлено, что бензазепины **150** обладают антиагрегантными свойствами, которые превосходят Аспирин²⁸ (рис. 3).

2-Бензазепины являются не только уникальными конденсированными гетероциклическими системами, но и важными структурными элементами биологически активных соединений.⁹⁰ На их основе созданы вещества с обезболивающим, антиаритмическим, противосудорожным и антигипертоническим действием.^{52,91,92} Кроме этого, среди них обнаружен новый класс мощных и перорально биодоступных антагонистов интегрин $\alpha v\beta 3$ ^{93,94} и мускариновых рецепторов (M3), например соединение **151** (рис. 3), которые эффективно внедряются в клиническую фармакологию при лечении психических расстройств и гипоксии.^{25,95} Некоторые 2-бензазепины, например соединение **152** (рис. 4), могут быть эффективными при лечении болезни Альцгеймера,²⁵ а также проявлять активность против вируса гепатита В (соединение **153**) (рис. 4).⁶⁰

Наряду с 1- и 2-бензазепинами их 3-изомеры представляются удобными блоками для конструирования

ряда биоактивных веществ. Обнаружено,⁹ что каркас бензазепина, например соединение **154** (рис. 4), входит в состав некоторых алкалоидов, а также является активным структурным фрагментом антагониста рецептора D1 (дофамина).⁹⁶

Важно отметить, что для лечения стенокардии и хронической сердечной недостаточности Европейским агентством по лекарственным средствам был одобрен препарат на основе 3-бензазепина – ивабрадин **155** (рис. 4).⁹⁷

Выявлена антибактериальная активность новых оксазолидиновых производных бензазепинов **156–158** (рис. 5), которые в экспериментах *in vitro* продемонстрировали активность, превышающую активность синтетического антибиотика линезолида.⁴

Некоторые 3-бензазепины **159** (рис. 5) проявили значительную антибактериальную активность в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки, превосходя препараты сравнения ципрофлоксацин и фуразолидон в 2–3 раза (зона задержки роста бактерий 10–15 мм).⁸⁴

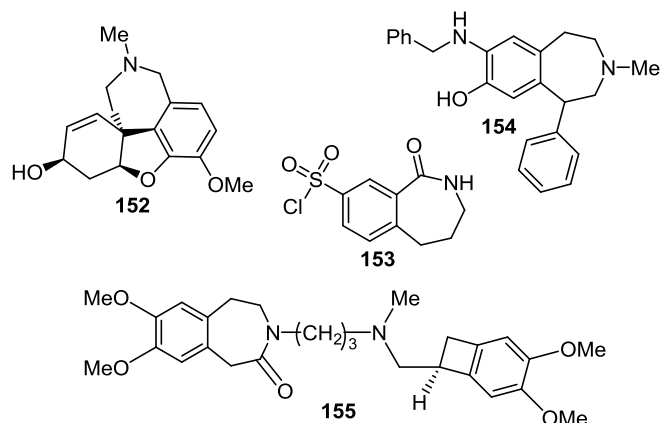


Рисунок 4. Биологически активные 2- и 3-бензазепины 152–155.

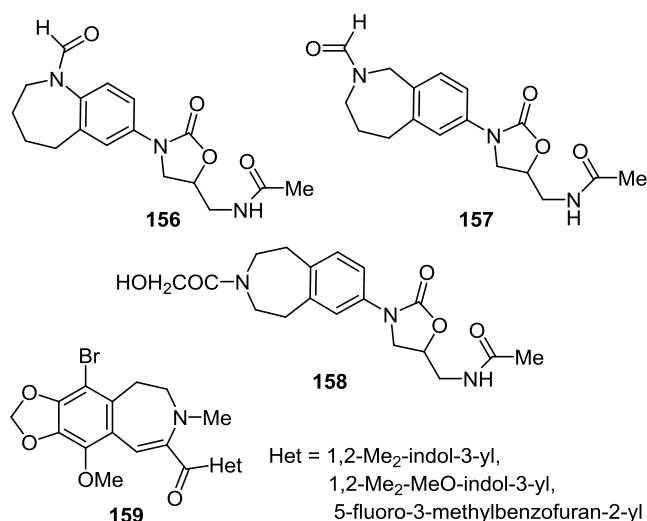


Рисунок 5. Бензазепины **156–159** с антибактериальной активностью.

Таким образом, анализ и обобщение литературных данных показывает, что среди разнообразных методов синтеза известных типов гидрированных бензазепиновых структур приоритетными на данное время являются подходы по формированию азепинового цикла за счет образования связей C–N и C–C на основе базовых моно- и бифункциональных бензолов. Важная роль в таких процессах принадлежит реакциям циклизации с участием металлокаталитических систем, обеспечивающих высокую региоселективность. Производные гидрированных бензазепинов представляют собой весьма перспективные молекулярные платформы для конструирования биоактивных соединений с широким фармакологическим профилем и, следовательно, являются ценными объектами для создания новых лекарственных средств.

Список литературы

- Kasperek, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1974**, *17*, 45.
- Kondo, K.; Ogawa, H.; Shinohara, T.; Kurimura, M.; Tanada, Y.; Kan, K.; Yamashita, H.; Nakamura, S.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Mori, T.; Tominaga, M.; Itai, A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4388.
- Kling, A.; Backfisch, G.; Delzer, J.; Geneste, H.; Graef, C.; Hornberger, W.; Lange, U. E. W.; Lauterbach, A.; Seitz, W.; Subkowski, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1319.
- Johnson, P. D.; Aristoff, P. A.; Zurenko, G. E.; Schaadt, R. D.; Yagi, B. H.; Ford, C. W.; Hamel, J. C.; Stapert, D.; Moerman, J. K. *Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4197.
- Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K. A.; McGowan, E.; MacIntyre, D. E.; Martin, W. J.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M. M.; Warren, V. A.; Williams, B. S.; Kaczorowski, G. J.; Parsons, W. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4630.
- Miki, T.; Kori, M.; Fugishima, A.; Mabuchi, H.; Tozawa, R.; Nakamura, M.; Sugiyama, Y.; Yukimasa, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 385.
- Shoaf, S. E.; Elizari, M. V.; Wang, Zh.; Sekar, K.; Grinfeleg, L. R.; Borbagelata, N. A.; Lerman, J.; Bramer, S. L.; Tronge, J.; Orlandi, C. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* **2005**, *10*, 165.

- Грудинин, Д. Г. Дис. канд. хим. наук; Москва, 2000.
- Kametani, T.; Fukumoto, K. *Heterocycles* **1975**, *3*, 931.
- Nedolya, N. A.; Trofimov, B. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 152. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 166.]
- Fujita, K.-I.; Yamamoto, K.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2691.
- Fujita, K.-I.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; Yamamoto, K.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2785.
- Ohtani, T.; Kawano, Y.; Kitano, K.; Matsubara, J.; Komatsu, M.; Uchida, M.; Tabusa, F.; Nagao, Y. *Heterocycles* **2005**, *66*, 481.
- Omar-Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2311.
- Omar-Amrani, R.; Schneider, R.; Fort, Y. *Synthesis* **2004**, 2527.
- Ye, F.; Alper, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1855.
- Okuro, K.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4959.
- Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Lee, J. A.; Lorkin, T. J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9779.
- Ishiwata, Y.; Suzuki, Y.; Togo, H. *Heterocycles* **2010**, *82*, 339.
- Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Shiiya, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739.
- Park, Y. S.; Yum, E. K.; Basu, A.; Beak, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2667.
- Miao, C.-B.; Zeng, Y.-M.; Shi, T.; Liu, R.; Wei, P.-F.; Sun, X.-Q.; Yang, H.-T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 43.
- Yusubov, N. N.; Ismailov, V. M.; Mamedova, Z. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1571. [Журн. орган. химии **2007**, *43*, 1573.]
- Hoyt, S. B.; London, C.; Park, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1911.
- Benedetti, E.; Lomazzi, M.; Tibiletti, F.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Palmisano, G.; Penoni, A. *Synthesis* **2012**, 3523.
- Liu, L.; Chen, Q.; Wu, Y.-D.; Li, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1539.
- Cropper, E. L.; White, A. J. P.; Ford, A.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1732.
- Okuda, K.; Takarada, S.; Hirota, T.; Sasaki, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 780.
- Duffey, M. O.; Vos, T. J.; Adams, R.; Alley, J.; Anthony, J.; Barrett, C.; Bharathan, I.; Bowman, D.; Bump, N. J.; Chau, R.; Cullis, C.; Driscoll, D. L.; Elder, A.; Forsyth, N.; Frazer, J.; Guo, J.; Guo, L.; Hyer, M. L.; Janowick, D.; Kulkarni, B.; Lai, S.-J.; Lasky, K.; Li, G.; Li, J.; Liao, D.; Little, J.; Peng, B.; Qian, M. G.; Reynolds, D. J.; Rezaei, M.; Scott, M. P.; Sells, T. B.; Shinde, V.; Shi, Q. J.; Sintchak, M. D.; Soucy, F.; Sprott, K. T.; Stroud, S. G.; Nestor, M.; Visiers, I.; Weatherhead, G.; Ye, Y.; D'Amore, N. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 197.
- Quiclet-Sire, B.; Tran, N. D. M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5514.
- Vas'kevich, A. I.; Tsyzyryk, N. M.; Staninets, V. I.; Rusanov, E. B.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1536. [Журн. орган. химии **2012**, *48*, 1565.]
- Vas'kevich, R. I.; Vas'kevich, A. I.; Daniluk, I. Yu.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1175. [Журн. орган. химии **2013**, *49*, 1192.]
- Данилюк И. Ю.; Васькевич, Р. И.; Васькевич, А. И.; Суйков, С. Ю.; Зародюк, А. В.; Мельник, Д. О.; Вовк, М. В. *Укр. хим. журн.* **2016**, *82*, 94.
- Gawley, R. E. *Org. React.* **1988**, *35*, 1.
- Donaruma, L. G.; Heldt, W. Z. *Org. React.* **1960**, *11*, 1.
- Jung, M. E.; Zeng, L.-M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4533.
- Imamoto, T.; Yokoyama, H.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1803.
- Kamijo, T.; Harada, H.; Iizuka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2560.
- Pai, S. G.; Bajpai, A. R.; Deshpande, A. B.; Samant, S. D. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 379.
- Bosch, A. I.; de la Cruz, P.; Diez-Barra, E.; Loupy, A.; Langa, F. *Synlett* **1995**, 1259.

41. Meshram, H. M. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3253.
42. Reddy, J. S.; Ravishankar, R.; Sivasanker, S.; Ratnasamy, P. *Catal. Lett.* **1993**, 17, 139.
43. Bhawal, B. M.; Mahabate, S. P.; Likhite, A. P.; Deshmukh, A. R. A. S. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3315.
44. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6272.
45. Tandon, V. K.; Awasthi, A. K.; Maurya, H. K.; Mishra, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 424.
46. Augustine, J. K.; Kumar, R.; Bombrun, A.; Mandal, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1074.
47. Ortiz-Marciales, M.; Rivera, L. D.; De Jesus, M.; Espinosa, S.; Benjamin, J. A.; Casanova, O. E.; Figueroa, I. G.; Rodriguez, S.; Correa, W. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10132.
48. Tomita, M.; Minami, S.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 183.
49. Conley, R. T. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1330.
50. Evans, D.; Lockhart, I. M. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4806.
51. Grunewald, G. L.; Dahanukar, V. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 1609.
52. Mach, U. R.; Hackling, A. E.; Perachon, S.; Ferry, S.; Wermuth, C. G.; Schwartz, J.-C.; Sokoloff, P.; Stark, H. *ChemBioChem* **2004**, 5, 508.
53. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Subba Reddy, U. V.; Praneeth, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4742.
54. Cho, H.; Iwama, Y.; Sugimoto, K.; Mori, S.; Tokuyama, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 627.
55. Cho, H.; Iwama, Y.; Sugimoto, K.; Kwon, E.; Tokuyama, H. *Heterocycles* **2009**, 78, 1183.
56. Cho, H.; Sugimoto, K.; Iwama, Y.; Mitsuhashi, N.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Heterocycles* **2011**, 82, 1633.
57. Cho, H.; Iwama, Y.; Mitsuhashi, N.; Sugimoto, K.; Okano, K.; Tokuyama, H. *R. L. Molecules* **2012**, 17, 7348.
58. Mazumdar, W.; Jana, N.; Thurman, B. T.; Wink, D. J.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5031.
59. Bakthadoss, M.; Kumar, P. V.; Reddy, T. T.; Sharada, D. S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 8160.
60. Sari, O.; Boucle, S.; Cox, B. D.; Ozturk, T.; Russell, O. O.; Bassit, L.; Amblard, F.; Schinazi, R. F. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 138, 407.
61. Shiba, T.; Zhou, D.-Y.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3211.
62. Basavaiah, D.; Satyanarayana, T. *Chem. Commun.* **2004**, 32.
63. Lee, S.-J.; Heo, I.-J.; Cho, C.-W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 739.
64. Kurouchi, H.; Kawamoto, K.; Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Otani, Y.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9313.
65. Kurouchi, H.; Otani, Y.; Ohwada, T. *Heterocycles* **2016**, 93, 705.
66. King, F. D.; Caddick, S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 487.
67. Kamimura, K.; Taguchi, Y.; Omata, Y.; Hagihara, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4996.
68. Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P. A. *Synthesis* **2012**, 1410.
69. Sidduri, A.; Lou, J. P.; Campbell, R.; Rowan, K.; Tilley, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8757.
70. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madhavi, A. V.; Ganesh, Y. S. S. *J. Chem. Res.* **2002**, 236.
71. Van den Eynde, I.; Laus, G.; Schiller, P. W.; Kosson, P.; Chung, N. N.; Lipkowski, A. W.; Tourwe, D. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3644.
72. Yu, Y.; Stephenson, G. A.; Mitchell, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3811.
73. Zhang, L.; Ye, D.; Zhou, Y.; Liu, G.; Feng, E.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3671.
74. Sarkar, S.; Husain, S. M.; Schepmann, D.; Frohlich, R.; Wunsch, B. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2687.
75. Phakhodee, W.; Ploypradith, P.; Sahakitpichan, P.; Ruchirawat, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 351.
76. Taniguchi, T.; Ishita, A.; Uchiyama, M.; Tamura, O.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1922.
77. Pigge, F. C.; Coniglio, J. J.; Fang, S. *Organometallics* **2002**, 21, 4505.
78. Toda, J.; Ichikawa, T.; Saitoh, T.; Horiguchi, Y.; Sano, T. *Heterocycles* **2000**, 53, 2009.
79. Macdonald, G. J.; Branch, C. L.; Hadley, M. S.; Johnson, C. N.; Nash, D. J.; Smith, A. B.; Stemp, G.; Thewlis, K. M.; Vong, A. K. K.; Austin, N. E.; Jeffrey, P.; Winborn, K. Y.; Boyfield, I.; Hagan, J. J.; Middlemiss, D. N.; Reavill, C.; Riley, G. J.; Watson, J. M.; Wood, M.; Parker, S. G.; Ashby, C. R. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4952.
80. Katoh, M.; Inoue, H.; Honda, T. *Heterocycles* **2007**, 72, 497.
81. Katoh, M.; Inoue, H.; Suzuki, A.; Honda, T. *Synlett* **2005**, 2820.
82. Kartsev, V. G.; Zubenko, A. A.; Morkovnik, A. S.; Divaeva, L. N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6988.
83. Zubenko, A. A.; Kartsev, V. G.; Morkovnik, A. S.; Divaeva, L. N.; Suponitsky, K. Yu. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 2560.
84. Zubenko, A. A.; Divaeva, L. N.; Morkovnik, A. S.; Kartsev, V. G.; Drobin, Y. D.; Serbinovskaya, N. M.; Fetisov, L. N.; Bodryakov, A. N.; Bodryakova, M. A.; Lyashenko, L. A.; Klimenko, A. I. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, 43, 583. [*Биоорганическая химия* **2017**, 43, 555.]
85. Zubenko, A. A.; Kartsev, V. G.; Morkovnik, A. S.; Divaeva, L. N.; Alexeenko, D. V.; Suponitsky, K. Yu.; Borodkin, G. S.; Klimenko, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1233.
86. Shah, J. H.; Hindupur, R. M.; Pati, H. N. *Curr. Bioact. Compd.* **2015**, 11, 170.
87. Fischer, C.; Zultanski, S. L.; Zhou, H.; Methot, J. L.; Shah, S.; Hayashi, I.; Hughes, B. L.; Moxham, C. M.; Bays, N. W.; Smotrov, N.; Hill, A. D.; Pan, B.-S.; Wu, Z.; Moy, L. Y.; Tanga, F.; Kenific, C.; Cruz, J. C.; Walker, D.; Bouthillette, M.; Nikov, G. N.; Desmukh, S. V.; Jeliaskova-Mecheva, V. V.; Diaz, D.; Michener, M. S.; Cook, J. J.; Munoz, B.; Shearman, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 3488.
88. Ren, H.; Zanger, M.; McKee, J. R. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 355.
89. Singh, S.; Goo, J.; Gajulapati, V.; Chang, T.-S.; Lee, K. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2016**, 16, 539.
90. Kouznetsov, V.; Palma, A.; Ewert, C. *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 519.
91. Banwell, M. G.; Kokas, O. J.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3503.
92. Sha, C.-K.; Hong, A.-W.; Huang, C.-M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2177.
93. Miller, W. H.; Alberts, D. P.; Bhatnagar, P. K.; Bondinell, W. E.; Callahan, J. F.; Calvo, R. R.; Cousins, R. D.; Erhard, K. F.; Heerding, D. A.; Keenan, R. M.; Kwon, C.; Manley, P. J.; Newlander, K. A.; Ross, S. T.; Samanen, J. M.; Uzinskas, I. N.; Venslavsky, J. W.; Yuan, C. C.-K.; Haltiwanger, R. C.; Gowen, M.; Hwang, S.-M.; James, I. E.; Lark, M. W.; Rieman, D. J.; Stroup, G. B.; Azzarano, L. M.; Salyers, K. L.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Johanson, K. O.; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 22.
94. Feuston, B. P.; Culberson, J. C.; Duggan, M. E.; Hartman, G. D.; Leu, C.-T.; Rodan, S. B. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5640.
95. Bradshaw, B.; Evans, P.; Fletcher, J.; Lee, A. T. L.; Mwashimba, P. G.; Oehlrich, D.; Thomas, E. J.; Davies, R. H.; Allen, B. C. P.; Broadley, K. J.; Hamrouni, A.; Escargueil, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2138.
96. Zhang, J.; Huang, J.; Song, Z.; Guo, L.; Cai, W.; Wang, Y.; Zhen, X.; Zhang, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 85, 16.
97. Трицветова, Е. И. *Медицинские новости* **2014**, 6, 11.