

## Синтез 1-функционализированных имидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразинов

Назар М. Цизорик<sup>1\*</sup>, Евгений В. Гринишин<sup>1,2</sup>,  
Андрей В. Больбут<sup>1,3</sup>, Михаил В. Вовк<sup>1</sup>

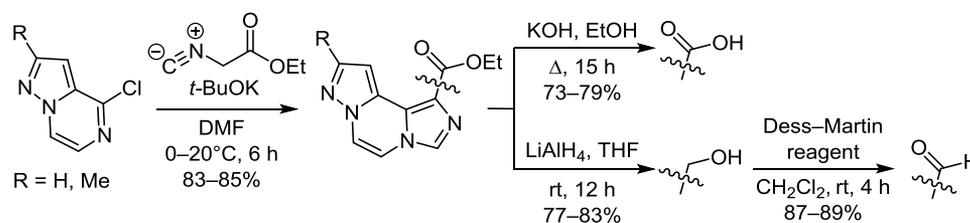
<sup>1</sup> Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: tsnazarr@gmail.com

<sup>2</sup> Национальный университет "Киево-могилянская академия",  
ул. Григория Сковороды, 2, Киев 04655, Украина; e-mail: yevhenii.hrynyshyn@ukma.edu.ua

<sup>3</sup> НПО "Epatine Ltd.",  
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: bolbut@ukr.net

Поступило 18.09.2018

Принято 29.11.2018



4-Хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразины реагируют с этилизоцианоацетатом с образованием этилимидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-карбоксилатов, гидролизом которых получены соответствующие кислоты, восстановлением – спирты, превращенные в альдегиды действием реагента Десса–Мартина.

**Ключевые слова:** имидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразины, 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразины, этилизоцианоацетат, функциональные производные.

Имидазо[1,5-*a*]пиразины – азолазиновые структуры с разнообразной биологической активностью. В их ряду выявлены перспективные соединения-лидеры для создания препаратов против онкологических, <sup>1–5</sup> нейропсихиатрических и когнитивных, <sup>6–8</sup> а также воспалительных <sup>9</sup> заболеваний. Комплексом выраженных фармакологических действий отличаются и производные указанной гетероциклической системы, аннелированные с бензольным циклом. В частности, на основе имидазо[1,5-*a*]хиноксалинового каркаса получены биоактивные соединения, проявляющие свойства агонистов и/или антагонистов ГАМК<sub>A</sub>/бензодиазепинового рецептора, <sup>10–12</sup> ингибиторов фосфодиэстеразы типов I и IV, <sup>13</sup> агонистов аденозиновых рецепторов A<sub>1</sub> и A<sub>2a</sub>, <sup>14</sup> ингибиторов лимфоцитарной белковой тирозинкиназы P56 Src-семейства с высокой противовоспалительной активностью. <sup>15,16</sup>

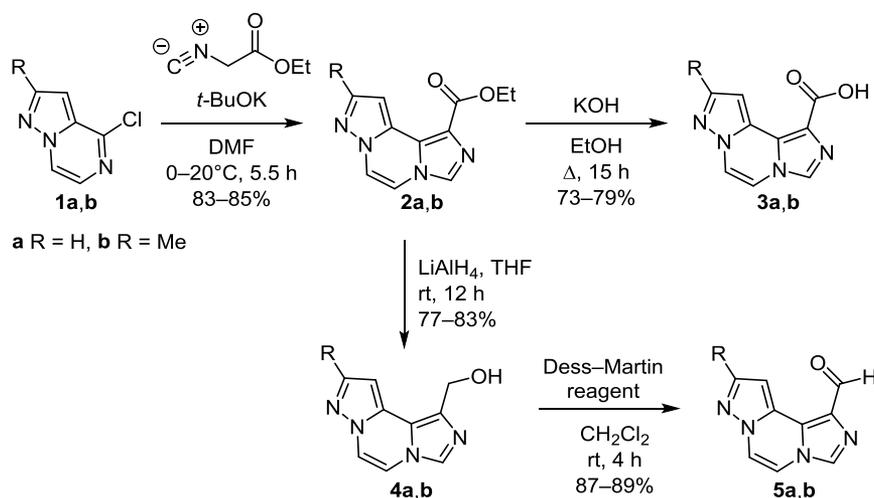
В свою очередь, среди имидазо[1,5-*a*]пиразинов, конденсированных с азотсодержащими гетероциклами, заслуживают внимания производные имидазо[1,5-*a*]пиридо[3,2-*e*]пиразина с противовоспалительным <sup>17</sup> и анти-

психотическим <sup>18,19</sup> действием, производные имидазо[1,5-*f*]птеридина <sup>20</sup> и имидазо[1,5-*a*]пирроло[2,3-*e*]пиразина <sup>21</sup> – как ингибиторы тирозинкиназ, и производные имидазо[1,5-*a*][1,3]тиазоло[5,4-*e*]пиразина <sup>22</sup> – как ингибиторы фосфодиэстеразы типа 10A.

В контексте изложенного приобретает целесообразность разработка новых типов полициклических структур с имидазо[1,5-*a*]пиразиновым остовом, которые могут представлять несомненный интерес для биологического скрининга. По этой причине в настоящем сообщении нами предложен удобный вариант синтеза производных новой гетероциклической системы имидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразина, являющейся комбинацией аннелированных по связям *a* и *c* пиразина имидазольного и пиразольного циклов.

В качестве базовых субстратов для решения такой задачи использовались недавно синтезированные нами 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразины **1a, b**, <sup>23</sup> которые вовлекались в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с этилизоцианоацетатом. Ранее подобный подход был успешно применен для имидазо-

Схема 1



аннелирования производных хиноксалина<sup>10,24</sup> и пиридо-[2,3-*b*]пиразина.<sup>25</sup>

Показано, что реакция 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразинов **1a,b** с 3-кратным избытком этилизоцианоацетата и *t*-BuOK в мягких условиях (0–20 °C) в растворе ДМФА приводит к образованию этилимидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-карбоксилатов **2a,b** с препаративными выходами 83–85%. Наличие в положении 1 синтезированных соединений этоксикарбонильного заместителя делает их ценными предшественниками для получения новых функциональных производных, которые, в свою очередь, могут служить эффективными синтетическими блоками для последующей структурной модификации фармакофорными группами.<sup>10,25</sup>

Найдено, что сложные эфиры **2a,b** подвергаются гидролизу при длительном кипячении в спиртовом растворе KOH с образованием кислот **3a,b** с высокими выходами. В свою очередь, восстановление эфиров **2a,b** LiAlH<sub>4</sub> при комнатной температуре в ТГФ приводит к спиртам **4a,b**, мягкое окисление которых коммерчески доступным реагентом Десса–Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1*H*)-оном) позволяет получать 1-формилпроизводные **5a,b** с выходами 87–89% (схема 1).

Строение всех полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и масс-спектрометрии.

Таким образом, на основе этилимидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-карбоксилатов, полученных реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения пиразоло[1,5-*a*]пиразинов с этилизоцианоацетатом, синтезированы их новые производные с карбоксильной, гидроксиметильной и формильной группами, которые представляются ценными строительными блоками для дизайна биоориентируемых структур.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 126 МГц соответственно) в импульсном фурье-режиме

в CDCl<sub>3</sub> (соединения **2**, **5 a,b**) и в ДМСО-*d*<sub>6</sub> (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), растворитель ДМСО, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN-Analyzer 2400. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Исходные 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразины **1a,b** синтезированы по литературной методике.<sup>23</sup>

**Синтез соединений 2a,b** (общая методика). К раствору 2.02 г (18 ммоль) *t*-BuOK в 20 мл ДМФА, охлажденному до 0° С, добавляют 2.07 г (18 ммоль) этилизоцианоацетата, перемешивают в течение 30 мин, а затем добавляют 6 ммоль соответствующего 4-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиразина **1a,b**. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре, выпавший осадок отфильтровывают, промывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и кристаллизуют из EtOH.

**Этилимидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-карбоксилат (2a)**. Выход 1.15 г (83%), белый порошок, т. пл. 206–208 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1729 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.48 (3H, т, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>); 4.49 (2H, к, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>); 7.37 (1H, д, *J* = 5.6, H-5); 7.65 (1H, д, *J* = 2.0, H-10); 7.78 (1H, д, *J* = 5.6, H-6); 7.94 (1H, д, *J* = 2.0, H-9) 7.99 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 14.5; 61.0; 105.7; 108.4; 117.3; 125.7; 125.9; 130.3; 131.1; 142.2; 162.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 231 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 57.65; Н 4.29; N 24.15. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.39; Н 4.38; N 24.34.

**Этил-9-метилимидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-карбоксилат (2b)**. Выход 1.24 г (85%), белый порошок, т. пл. 224–226 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1725 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.48 (3H, т, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>); 2.47 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.49 (2H, к, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>); 7.29 (1H, д, *J* = 6.0, H-5); 7.30 (1H, с, H-10); 7.67 (1H, д, *J* = 6.0, H-6); 7.96 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.3; 14.0; 60.5; 105.0; 106.9; 116.6; 125.1; 125.2; 130.4; 130.5; 151.7; 162.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 245 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 58.87; Н 4.89; N 23.15. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 59.01; Н 4.95; N 22.94.

**Синтез соединений 3a,b** (общая методика). К раствору 185 мг (3.3 ммоль) КОН в 25 мл EtOH добавляют 2 ммоль соответствующего карбоксилата **2a,b** и кипятят в течение 15 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, твердый остаток растворяют в 20 мл H<sub>2</sub>O и подкисляют концентрированной HCl до pH 3. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают H<sub>2</sub>O и сушат на воздухе.

**Имидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-карбоновая кислота (3a)**. Выход 440 мг (73%), белый порошок, т. пл. >250 °C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1685 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.49 (1H, д, *J* = 2.4, H-10); 7.98–8.04 (2H, м, H-5,6); 8.08 (1H, д, *J* = 2.4, H-9); 8.45 (1H, с, H-3). Протоны группы CO<sub>2</sub>H находятся в обмене с молекулами воды, содержащейся в дейтерорастворителе. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 105.1; 110.8; 117.2; 125.1; 125.6; 130.2; 133.1; 141.9; 164.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 203 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 53.85; H 2.78; N 28.04. C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 53.47; H 2.99; N 27.71.

**9-Метилимидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-карбоновая кислота (3b)**. Выход 510 мг (79%), белый порошок, т. пл. >250 °C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1688 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.31 (1H, с, H-10); 7.84 (1H, д, *J* = 5.2, H-5); 7.97 (1H, д, *J* = 5.2, H-6); 8.45 (1H, с, H-3). Протоны группы CO<sub>2</sub>H находятся в обмене с молекулами воды, содержащейся в дейтерорастворителе. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 15.1; 106.2; 110.5; 117.7; 124.9; 125.9; 130.5; 134.1; 152.2; 164.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 217 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 55.32; H 3.62; N 26.12. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 55.56; H 3.73; N 25.91.

**Синтез соединений 4a,b** (общая методика). К суспензии 95 мг (2.5 ммоль) LiAlH<sub>4</sub> в 15 мл ТГФ добавляют 2 ммоль соответствующего карбоксилата **2a,b**. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре, избыток LiAlH<sub>4</sub> нейтрализуют 3 мл 40% раствора КОН, фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из Et<sub>2</sub>O, сушат на воздухе.

**Имидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-илметанол (4a)**. Выход 290 мг (77%), белый порошок, т. пл. 212–214 °C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3420 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 4.72 (2H, д, *J* = 5.6, CH<sub>2</sub>OH); 5.18 (1H, т, *J* = 5.6, OH); 6.90 (1H, д, *J* = 1.6, H-10); 7.83 (1H, д, *J* = 6.0, H-5); 7.87 (1H, д, *J* = 6.0, H-6); 7.90 (1H, д, *J* = 1.6, H-9) 8.25 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 57.6; 100.7; 110.7; 115.6; 118.1; 130.8; 131.3; 136.1; 141.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 189 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 57.27; H 4.41; N 29.89. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 57.44; H 4.29; N 29.77.

**(9-Метилимидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-ил)метанол (4b)**. Выход 335 мг (83%), белый порошок, т. пл. >250 °C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3423 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.33 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.65–4.69 (2H, м, CH<sub>2</sub>OH); 5.10–5.15 (1H, м, OH); 6.66 (1H, с, H-10); 7.72–7.76 (2H, м, H-5,6); 8.21 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.4; 57.0; 99.8; 109.2; 114.9; 117.4; 130.6; 130.9; 135.3; 150.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %):

203 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 59.68; H 4.81; N 27.93. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 59.40; H 4.98; N 27.71.

**Синтез соединений 5a,b** (общая методика). К раствору 640 мг (1.5 ммоль) реагента Десса–Мартина в 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляют 1.5 моль спирта **4a,b** и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 10 мл кипящего EtOH и вымораживают при –10 °C. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и повторно кристаллизуют из EtOH.

**Имидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-карбальдегид (5a)**. Выход 240 мг (87%), белый порошок, т. пл. >250 °C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1696 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.41 (1H, д, *J* = 6.0, H-5); 7.73 (1H, д, *J* = 2.0, H-10); 7.86 (1H, д, *J* = 6.0, H-6); 7.98 (1H, д, *J* = 2.0, H-9); 8.06 (1H, с, H-3); 10.17 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 105.7; 108.2; 117.9; 124.2; 130.2; 131.9; 134.1; 142.3; 186.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 187 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 57.88; H 3.17; N 30.29. C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 58.06; H 3.25; N 30.09.

**9-Метилимидазо[1,5-*a*]пиразоло[5,1-*c*]пиразин-1-карбальдегид (5b)**. Выход 270 мг (89%), серый порошок, т. пл. >250 °C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1699 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.48 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.31 (1H, д, *J* = 5.6, H-5); 7.46 (1H, с, H-10); 7.74 (1H, д, *J* = 5.6, H-6); 8.01 (1H, с, H-3); 10.13 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 13.8; 105.4; 107.2; 117.7; 124.1; 130.9; 131.8; 133.9; 152.4; 186.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 201 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 60.12; H 3.92; N 28.15. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 59.99; H 4.03; N 27.99.

*Элементный анализ выполнен в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины.*

### Список литературы

- Mulvihill, M. J.; Ji, Q.-S.; Coate, H. R.; Cooke, A.; Dong, H.; Feng, L.; Foreman, K.; Rosenfeld-Franklin, M.; Honda, A.; Mak, G.; Mulvihill, K. M.; Nigro, A. I.; O'Connor, M.; Pirrit, C.; Steinig, A. G.; Siu, K.; Stolz, K. M.; Sun, Y.; Tavares, P. A. R.; Yao, Y.; Gibson, N. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1359.
- Crew, A. P.; Bhagwat, S. V.; Dong, H.; Bittner, M. A.; Chan, A.; Chen, X.; Coate, H.; Cooke, A.; Gokhale, P. C.; Honda, A.; Jin, M.; Kahler, J.; Mantis, C.; Mulvihill, M. J.; Tavares-Greco, P. A.; Volk, B.; Wang, J.; Werner, D. S.; Arnold, L. D.; Pachter, J. A.; Wild, R.; Gibson, N. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2092.
- Jin, M.; Kleinberg, A.; Cooke, A.; Gokhale, P. C.; Foreman, K.; Dong, H.; Siu, K. W.; Bittner, M. A.; Mulvihill, K. M.; Yao, Y.; Landfair, D.; O'Connor, M.; Mak, G.; Pachter, J. A.; Wild, R.; Rosenfeld-Franklin, M.; Ji, Q.; Mulvihill, M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1176.
- Cook, B. N.; Kuzmich, D. WO Patent 2011056440.
- Branca, D.; Ferrigno, F.; Hernando, J. I. M.; Jones, P.; Kinzel, O.; Malancona, S.; Muraglia, E.; Palumbi, M. C.; Pescatore, G.; Scarpelli, R. WO Patent 2010023480.
- Hartz, R. A.; Gilligan, P. J.; Nanda, K. K.; Tebben, A. J.; Fitzgerald, L. W. Miller, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 291.
- Kehler, J.; Rasmussen, L. K.; Langgard, M.; Jessing, M.; Vital, P. J. V.; Juhl, K. WO Patent 2016174188.

8. Kehler, J.; Rasmussen, L. K.; Langgard, M.; Jessing, M.; Vital, P. J. V.; Juhl, K. *WO Patent* 2018078038.
9. Das, J.; Hynes, J.; Leftheris, K.; Lin, S.; Wroblewski, S. T.; Wu, H. *WO Patent* 2005042537.
10. TenBrink, R. E.; Im, W. B.; Sethy, V. H.; Tang, A. H.; Carter, D. B. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 758.
11. Jacobsen, E. J.; TenBrink, R. E.; Stelzer, L. S.; Belonga, K. L.; Carter, D. B.; Im, H. K.; Im, W. B.; Sethy, V. H.; Tang, A. H.; VonVoigtlander, P. F.; Petke, J. D. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 158.
12. Jacobsen, E. J.; Stelzer, L. S.; Belonga, K. L.; Carter, D. B.; Im, W. B.; Sethy, V. H.; Tang, A. H.; VonVoigtlander, P. F.; Petke, J. D. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3820.
13. Davey, D. D.; Erhardt, P. W.; Cantor, E. H.; Greenberg, S. S.; Ingebretsen, W. R.; Wiggins, J. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2671.
14. Colotta, V.; Cecchi, L.; Catarzi, D.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Tacchi, P.; Lucacchini, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 133.
15. Chen, P.; Norris, D.; Iwanowicz, E. J.; Spergel, S. H.; Lin, J.; Gu, H. H.; Shen, Z.; Wityak, J.; Lin, T.-A.; Pang, S.; De Fex, H. F.; Pitt, S.; Shen, D. R.; Doweiko, A. M.; Bassolino, D. A.; Roberge, J. Y.; Poss, M. A.; Chen, B.-C.; Schieven, G. L.; Barrish, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1361.
16. Barish, J. C.; Chen, P.; Das, J.; Iwanowicz, E. J.; Norris, D. J.; Padmanabha, R.; Roberge, J. Y.; Schieven, G. L. *US Patent* 6235740.
17. Chen, P.; Doweiko, A. M.; Norris, D.; Gu, H. H.; Spergel, S. H.; Das, J.; Moquin, R. V.; Lin, J.; Wityak, J.; Iwanowicz, E. J.; McIntyre, K. W.; Shuster, D. J.; Behnia, K.; Chong, S.; de Fex, H.; Pang, S.; Pitt, S.; Shen, D. R.; Thrall, S.; Stanley, P.; Kocy, O. R.; Witmer, M. R.; Kanner, S. B.; Schieven, G. L.; Barrish, J. C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4517.
18. Höfgen, N.; Stange, H.; Schindler, R.; Lankau, H.-J.; Grunwald, C.; Langen, B.; Egerland, U.; Tremmel, P.; Pangalos, M. N.; Marquis, K. L.; Hage, T.; Harrison, B. L.; Malamas, M. S.; Brandon, N. J.; Kronbach, T. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4399.
19. Malamas, M. S.; Ni, Y.; Erdei, J.; Stange, H.; Schindler, R.; Lankau, H.-J.; Grunwald, C.; Fan, K. Y.; Parris, K.; Langen, B.; Egerland, U.; Hage, T.; Marquis, K. L.; Grauer, S.; Brennan, J.; Navarra, R.; Graf, R.; Harrison, B. L.; Robichaud, A.; Kronbach, T.; Pangalos, M. N.; Hoefgen, N.; Brandon, N. J. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7621.
20. Barrish, J. C.; Chen, P.; Gu, H. H.; Iwanowicz, E. J.; Norris, D. J.; Schieven, G. L. *EP Patent* 1066286.
21. Wishart, N.; Argiriadi, M. A.; Breinlinger, E. C.; Calderwood, D. J.; Ericsson, A. M.; Fiamengo, B. A.; Frank, K. E.; Friedman, M.; George, D. M.; Goedken, E. R.; Josephsohn, N. S.; Li, B. C.; Morytko, M. J.; Mullen, K. D.; Somal, G.; Stewart, K. D.; Voss, J. W.; Wallace, G. A.; Wang, L.; Woller, K. R. *WO Patent* 2011068899.
22. Geneste, H.; Ochse, M.; Drescher, K.; Jakob, C.; Torrent, M.; Yao, S.; Zhao, X.; Wang, L. *WO Patent* 2014041175.
23. Hrynyshyn, Y. V.; Tsizorik, N. M.; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1242. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, 53, 1242.]
24. Sundaram, G. S. M.; Singh, B.; Venkatesh, C.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5020.
25. Weber, M.; Bartsch, H.; Erker, T. *Monatsh. Chem.* **2002**, 133, 653.