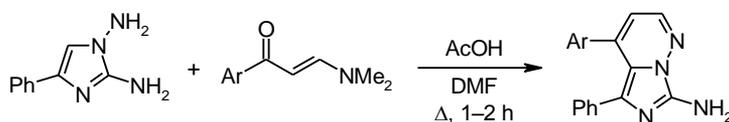


Новый метод синтеза имидазо[1,5-*b*]пиридазинов

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 10.03.2015
Принято после доработки 15.06.2015



Конденсация 4-фенилимидазол-1,2-диамина с 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-онами приводит к образованию 4-арил-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-аминов, которые гладко реагируют по экзоциклической аминогруппе с уксусным ангидридом, фенилизоцианатом и *para*-толуиловым альдегидом.

Ключевые слова: 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он, 4-арил-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-амин, енамион, 4-фенилимидазол-1,2-диамин, гетероциклизация.

В настоящее время имидазопиридазины привлекают внимание исследователей вследствие разнообразной биологической активности. У этих соединений выявлены противораковое,¹ антиконвульсантное (противоэпилептическое),² антималярийное³ действие, активность в стимулировании растворимой гуанилатциклазы (купирование стенокардии),⁴ в отношении вирусов иммунодефицита человека⁵ и гриппа.⁶ В клиническую практику для лечения хронической миелоидной лейкемии внедрен понатиниб (ponatinib)^{1c} – ингибитор тирозинных киназ третьего поколения. Среди возможных вариантов сочленения имидазольного и пиридазинового циклов наибольший интерес с точки зрения биологической активности представляют гетероциклические системы имидазо[1,2-*b*]пиридазина^{1–3} и имидазо[1,5-*b*]пиридазина^{4–7}, причем последние исследованы в существенно меньшей степени.

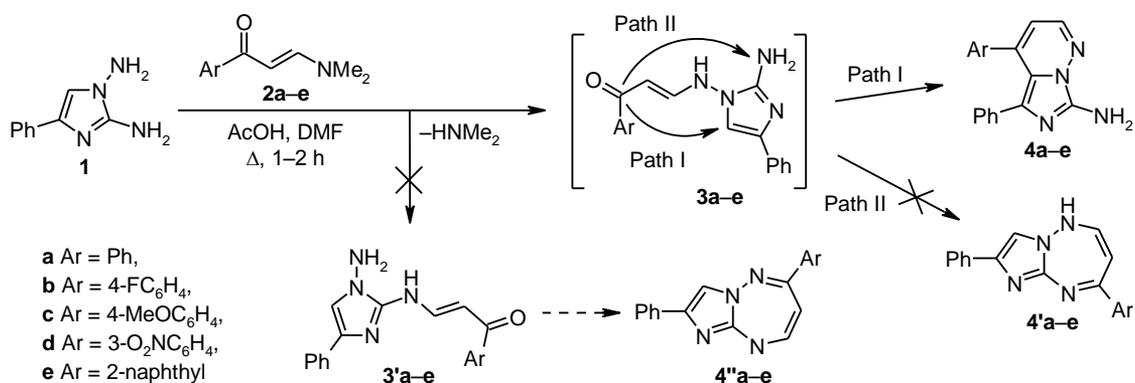
Одним из методов синтеза имидазо[1,5-*b*]пиридазинов является гетероциклизация пиридазинов, содержащих в положении 3 ациламинометильную группу, с образованием имидазольного цикла.^{4–6} Однако это направление, как правило, включает большое количество стадий, в том числе с применением достаточно труднодоступных реагентов.⁷ Поэтому синтетически более привлекательным представляется построение имидазо[1,5-*b*]пиридазинового цикла из производных имидазола, в частности 1,2-диаминоимидазолов, незамещенных по атому С-5.

ПолинуCLEофильный характер диаминоимидазолов обуславливает различные варианты взаимодействия с

диэлектрофильными реагентами. Для создания пиридазинового цикла 1,2-диаминоимидазолы должны региоселективно реагировать с 1,3-С–С–С-диэлектрофилами как 1,3-С–N–N-динуCLEофилы. Но эти реакции часто протекают неоднозначно. Так, взаимодействие 4-арил-1,2-диаминоимидазолов с α,β -непредельными кетонами (халконами) может приводить к образованию имидазотриазепинов (диаминоимидазол – 1,4-N–N–C–N-динуCLEофил)^{8a} или целевых имидазо[1,5-*b*]пиридазинов,^{8b} причем в последнем случае образуется смесь дигидро- и полностью ароматических производных. Реакция диаминоимидазолов с 1-арил-2,3-дибром-3-(4-нитрофенил)пропанами ("дибромхалконами") дает смесь имидазопиридазинов и соответствующих енонов.⁹ Имидазотриазепины также образуются при взаимодействии диаминоимидазолов с ацетиларенами¹⁰ или β -кетозфирами,¹¹ однако в последнем случае, в зависимости от типа реагентов, возможно также образование имидазо[1,5-*b*]пиридазинов или имидазо[3,2-*a*]пиримидинов. Региоселективное образование имидазопиридазиновых гетероциклов отмечено в реакциях с β -дикетонами,¹¹ 3-формилхромонами,¹² β -ароил-акриловыми кислотами¹³ и их эфирами;¹⁴ в каскадных циклизациях с ароматическими альдегидами и кислотой Мелдрума¹⁵ или циклогександионами,¹⁶ а также с ортоэфирами или диметилацеталем диметилформамида и циклогександионами.^{17a}

В продолжение наших исследований по синтезу азагетероциклических соединений, содержащих имидазольный фрагмент,¹⁷ в настоящей работе с целью

Схема 1



поиска новых методов синтеза производных имидазо-[1,5-*b*]-пиридазина изучено взаимодействие 4-фенил-имидазол-1,2-диамина (**1**) с 1-арил-3-(диметиламино) проп-2-ен-1-онами **2a-e** и возможные направления дальнейшей функционализации полученных соединений. Енаминокетоны **2** широко применяются в реакциях гетероциклизации как синтетические эквиваленты 1,3-дикарбонильных соединений, причем процессы с их участием характеризуются высокой хемо- и региоселективностью.¹⁸

Реакцию диаминоимидазола **1** с енаминонами **2a-e** проводили при кипячении в ДМФА в присутствии каталитического количества АсОН в течение 1–2 ч. Во всех случаях получены продукты темно-красного цвета, которым на основании спектров ЯМР ¹H и ¹³C приписана структура 4-арил-5-фенил-имидазо[1,5-*b*]-пиридазин-7-аминов **4a-e**.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a-e**, наряду с сигналами арильных заместителей, присутствуют синглеты протонов групп NH₂ (6.22–6.35 м. д.) и дублеты протонов пиридазинового фрагмента при 6.26–6.43 и 8.05–8.13 м. д. (*J* = 4.3 Гц). В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4a-e** наблюдаются характерные сигналы атома С-7 имидазольного цикла при 144–147 м. д. и узлового атома С-4а при 114.0–114.8 м. д. Сигналы атомов углерода пиридазинового цикла наблюдаются при 108.6–109.4, 123.3–126.0 и 140.9–143.6 м. д. Наличие в спектрах продуктов двухпротонного синглета группы NH₂ однозначно исключает для продуктов структуру имидазотриазепинов **4'**.

Структура соединений **4a-e** также была подтверждена данными РСА на примере имидазопиридазина **4a** (рис. 1).

Возможная схема образования имидазопиридазинов **4a-e** включает следующую последовательность превращений. На первой стадии протекает переаминирование диметиламинопропенонов **2a-e** с отщеплением диметиламина, которое может приводить к образованию имидазольных енаминонов **3a-e**. Поскольку известно,^{8a} что у 1,2-диаминоимидазола нуклеофильность аминогруппы при атоме N-1 намного выше, чем аминогруппы при атоме С-2, можно предположить исключительное образование интермедиатов **3a-e**, которые, к сожалению, выделить не удалось. Кроме того, последующая циклизация енаминонов **3'a-e**

приводила бы к имидазотриазепинам **4'a-e**, что не соответствует строению полученных соединений.

Внутримолекулярная циклизация интермедиатов **3a-e** также может протекать по двум путям: по пути I должны образовываться имидазо[1,5-*b*]пиридазины **4a-e**, в то время как по пути II – имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазепины **4'a-e**. Образование соединений **4a-e**, вероятно, связано с большей нуклеофильностью атома углерода С-5 имидазола и полностью ароматическим характером получающейся гетероциклической системы.

Наличие в имидазопиридазинах **4a-e** нуклеофильной экзотрициклической аминогруппы дает возможность их дальнейшей функционализации, что было показано на примере реакций соединения **4a** с уксусным ангидридом, фенилизоцианатом и *para*-толуиловым альдегидом (схема 2). Соответствующие *N*-ацетиламинопроизводное **5**, мочевина **6** и основание Шиффа **7** были получены с хорошими выходами и также представляют интерес как потенциальные кандидаты для испытаний на биологическую активность.

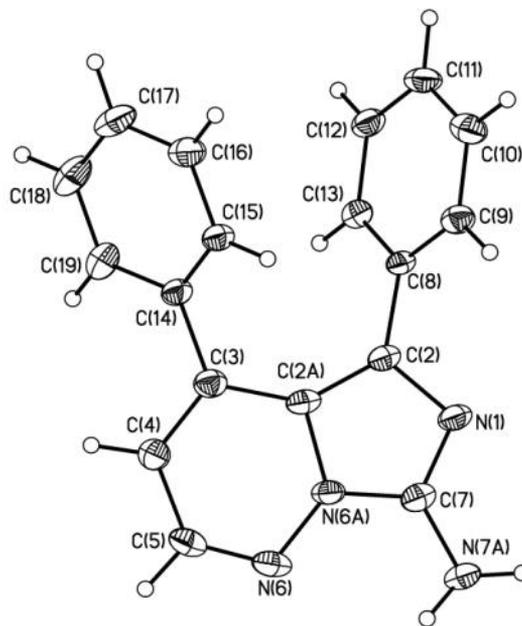
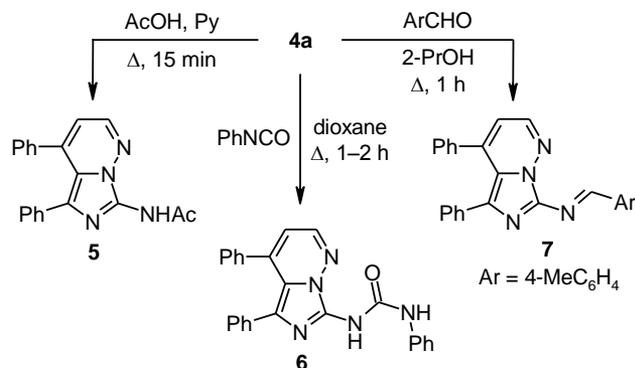


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 2



Таким образом, найденная новая реакция 4-фенил-имидазол-1,2-диамина с 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-онами протекает полностью региоселективно с образованием 4-арил-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-аминов. Наличие в полученных соединениях аминогруппы обуславливает возможность их дальнейшей функционализации.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 126 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. 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 приборе Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄, элюенты – смеси MeOH и CHCl_3 в различных соотношениях, проявление в УФ свете и в паре иода.

Исходный диаминоимидазол **1** получен по литературной методике.¹⁹ Соединения **2a–e** приобретены в компании Acros Organics.

Синтез 4-арил-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-аминов 4a–e (общая методика). Смесь 0.87 г (5 ммоль) диаминоимидазола **1**, 5 ммоль 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она **2a–e**, 5 мл ДМФА и 1–2 капли AcOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1–2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–ДМФА, 2:1. Полученные соединения **4a–e** имеют вид темно-красных игольчатых кристаллов.

4,5-Дифенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-амин (4a). Выход 90%, т. пл. 220–221 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.26 (2H, с, NH_2); 6.29 (1H, д, *J* = 4.3, H-3); 6.91–6.98 (4H, м, H-2,3,5,6 5-Ph); 7.04 (1H, т. т., *J* = 7.1, *J* = 1.5, H-4 5-Ph); 7.19 (2H, уш. с, H 4-Ph); 7.20 (2H, уш. с, H 4-Ph); 7.31–7.35 (1H, м, H-4 4-Ph); 8.08 (1H, д, *J* = 4.3, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 109.1 (C-3); 114.6 (C-4a); 125.9 (C-4(5)); 126.9, 128.1, 128.8, 128.9, 134.9, 135.7 (C Ph); 142.0 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 144.1 (C-7). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 286 [$\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 75.83; H 4.91; N 19.48. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 75.51; H 4.93; N 19.57.

5-Фенил-4-(4-фторфенил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-амин (4b). Выход 60%, т. пл. 232–233 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.27 (2H, с, NH_2); 6.29 (1H, д, *J* = 4.3, H-3); 6.92–6.95 (2H, м, H-2,6 Ph); 6.99–7.05 (4H, м, H-3,5 Ar, H-3,5 Ph); 7.06–7.10 (1H, м, H-4 Ph); 7.21–7.25 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.08 (1H, д, *J* = 4.3, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 109.0 (C-3); 114.6 (C-4a); 115.0 (д, *J* = 22, C-3,5 Ar); 126.0 (C-4(5)); 127.0 (C-3,5 Ph); 128.1 (C Ph); 129.0 (C-2,6 Ph); 130.4 (д, *J* = 9, C-2,6 Ar); 132.1 (д, *J* = 3, C-1 Ar); 134.9 (C Ph); 140.9 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 144.1 (C-7); 162.4 (д, *J* = 246, C-4 Ar). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 304 [$\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 71.34; H 4.29; N 18.32. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_4$. Вычислено, %: C 71.04; H 4.31; N 18.41.

4-(4-Метоксифенил)-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-амин (4c). Выход 70%, т. пл. 201–202 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.72 (3H, с, OCH_3); 6.22 (2H, с, NH_2); 6.26 (1H, д, *J* = 4.3, H-3); 6.72–6.76 (2H, м, H-3,5 Ar); 6.94–6.97 (2H, м, H-2,6 Ph); 6.98–7.02 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.07 (1H, т. т., *J* = 1.5, *J* = 7.1, H-4 Ph); 7.11–7.14 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.05 (1H, д, *J* = 4.3, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.3 (OCH_3); 108.6 (C-3); 113.6 (C-3,5 Ar); 114.8 (C-4a); 125.8 (C-4(5)); 127.0, 128.0, 128.1, 129.0, 129.6, 135.0 (C Ar); 141.8 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 144.0 (C-7); 159.9 (C-4 Ar). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 316 [$\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 72.44; H 5.12; N 17.63. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 72.14; H 5.10; N 17.71.

4-(3-Нитрофенил)-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-амин (4d). Выход 65%, т. пл. 269–270 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.35 (2H, с, NH_2); 6.43 (1H, д, *J* = 4.3, H-3); 6.89–6.92 (2H, м, H-2,6 Ph); 6.97 (2H, т, *J* = 7.7, H-3,5 Ph); 7.01–7.05 (1H, м, H-4 Ph); 7.55 (1H, т, *J* = 7.9, H-5 Ar); 7.75 (1H, д, *J* = 7.8, H-4 Ar); 7.84 (1H, т, *J* = 2.0, H-2 Ar); 8.13 (1H, д, *J* = 4.3, H-2 Ar); 8.16 (1H, д, *J* = 7.8, *J* = 1.8, H-6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 109.3 (C-3); 114.0 (C-4a); 123.3 (C-4(5)); 123.5, 126.2, 127.1, 128.1, 129.1, 129.9, 134.6, 134.7, 136.7 (C Ar); 139.5 (C-3 Ar); 143.6 (C-5(4)); 144.3 (C-2); 147.0 (C-7). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 331 [$\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 65.51; H 3.94; N 21.03. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 65.25; H 3.95; N 21.14.

4-(2-Нафтил)-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-амин (4e). Выход 80%, т. пл. 229–230 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 6.29 (2H, с, NH_2); 6.43 (1H, д, *J* = 4.3, H-3); 6.78 (2H, т, *J* = 7.6, H-3,5 Ph); 6.89 (1H, т, *J* = 7.4, H-4 Ph); 6.93 (2H, д, *J* = 7.2, H-2,6 Ph); 7.28 (1H, д, *J* = 8.4, *J* = 1.6, H Naph); 7.47 (1H, т, *J* = 7.1) и 7.52 (1H, т, *J* = 7.0, H-6,7 Naph); 7.66 (1H, д, *J* = 8.0, H Naph); 7.68 (1H, д, *J* = 8.5, H Naph); 7.79 (1H, с, H-1 Naph); 7.87 (1H, д, *J* = 8.0, H Naph); 8.13 (1H, д, *J* = 4.3, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 109.4 (C-3); 114.6 (C-4a); 125.7 (C-4(5)); 125.9, 126.4, 126.8, 127.5, 127.8, 128.1, 128.2, 128.9, 132.4, 132.9, 133.0, 135.1 (C Ph, C Naph); 141.9 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 144.2 (C-7). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 336 [$\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 78.86; H 4.77; N 16.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 78.55; H 4.79; N 16.65.

N-(4,5-Дифенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-ил)-ацетамид (5). Смесь 0.86 г (3 ммоль) амина **4a**, 0.28 мл (3 ммоль) Ac_2O и 1 мл пиридина кипятят в колбе с

обратным холодильником в течение 15 мин, затем реакционную смесь выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–DMФА, 2:1. Выход 50%, оранжевые кристаллы, т. пл. 190–191 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, COCH_3); 6.75 (1H, д, $J = 4.4$, H-3); 6.96–6.99 (2H, м, H-2,6 5-Ph); 6.99–7.04 (2H, м, H-3,5 5-Ph); 7.11 (1H, т. т, $J = 7.2$, $J = 1.9$, H-4 5-Ph); 7.18–7.24 (4H, м, H-2,3,5,6 4-Ph); 7.32–7.36 (1H, м, H-4 4-Ph); 8.38 (1H, д, $J = 4.3$, H-2); 10.51 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.5 (CH_3); 112.6 (C-3); 118.2 (C-4a); 126.4 (C-4(5)); 127.0, 128.0, 128.2, 128.9, 129.0, 129.6, 134.1, 134.8 (C Ph); 141.6 (C-2,5(4)); 144.9 (C-7); 169.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 [$\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 73.44; H 4.88; N 16.97. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 73.15; H 4.91; N 17.06.

N-(4,5-Дифенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-ил)-*N'*-фенилмочевина (6). Смесь 0.86 г (3.0 ммоль) амина **4a**, 0.39 мл (3.3 ммоль) фенилизоцианата и 2 мл абс. 1,4-диоксана кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1–2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–DMФА, 2:1. Выход 85%, оранжевые кристаллы, т. пл. 226–227 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.70 (1H, д, $J = 4.4$, H-3); 7.00–7.06 (5H, м, H Ph); 7.10–7.14 (1H, м, H Ph); 7.18–7.26 (4H, м, H Ph); 7.27–7.38 (3H, м, H Ph); 7.51 (2H, д, д, $J = 8.5$, $J = 1.0$, H Ph); 8.36 (1H, д, $J = 4.4$, H-2); 9.41 (1H, с, NH); 9.89 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 112.1 (C-3); 118.6 (C-4a); 122.4 (C-4(5)); 126.4, 127.1, 128.0, 128.2, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 134.0, 134.7, 134.8 (C Ph); 139.1, 141.8 (C-2,5(4)); 144.6 (C-7); 151.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 405 [$\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 74.36; H 4.70; N 17.19. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 74.06; H 4.72; N 17.27.

N-[(4-Метилфенил)метилиден]-4,5-дифенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-амин (7). Смесь 0.86 г (3.0 ммоль) амина **4a**, 0.40 мл (3.3 ммоль) *para*-толуилового альдегида и 2 мл 2-PrOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 2-PrOH–DMФА, 2:1. Выход 60%, оранжевые кристаллы, т. пл. 204–205 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.42 (3H, с, CH_3); 6.79 (1H, д, $J = 4.4$, H-3); 7.01–7.06 (4H, м, H Ph); 7.10–7.15 (1H, м, H Ph); 7.17–7.25 (4H, м, H Ph); 7.33 (1H, т. т, $J = 7.3$, $J = 1.3$, H Ph); 7.39 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,5 Ar); 8.01 (2H, д, $J = 8.1$, H-2,6 Ar); 8.46 (1H, д, $J = 4.4$, H-2); 9.42 (1H, с, $\text{N}=\text{CHAr}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2 (CH_3); 112.9 (C-3); 119.7 (C-4a); 126.6 (C-4(5)); 127.0, 127.9, 128.3, 129.0, 129.1, 129.6, 131.4, 133.2, 134.2, 134.7, 141.8 (C Ph); 142.3 (C-5(4)); 143.6 (C-2); 145.4 (C-7); 160.2 ($\text{N}=\text{CHAr}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 388 [$\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: C 80.71; H 5.21; N 14.35. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 80.39; H 5.19; N 14.42.

Рентгенодифракционные исследования соединения 4a. Кристаллы соединения **4a**, пригодные для РСА, выращены из DMФА. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **4a** проведено на дифрактометре SMART APEX II CCD (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование).²⁰

Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по F^2_{hkl} . Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS (PC Version. Rev. 5.1).²¹ Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1034970).

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания вузам в сфере научной деятельности на 2014–2016 гг.: синтетическая часть – по проекту № 4.2100.2014/К, рентгеноструктурные и спектральные исследования – по проекту № 1546.

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.; Andrews, 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.
- 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.
- Livermore, D. G. H.; Bethell, R. C.; Cammack, N.; Hancock, A. P.; Hann, M. M.; Green, D. V. S.; Brian Lamont, R.; 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. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3784.
- Knight, D. J.; Scopes, D. I. C.; Storer, R.; Holman, S. DE Patent 3541358.
- Migliara, O.; Petruso, S.; Sprio, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1105.

8. (a) Orlov, V. D.; Papiashvili, I. Z.; Povstyanoi, M. V.; Idzikovskii, V. A.; Tsyguleva, O. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 83. [*Химия гетероцикл. соединений* **1983**, 93.] (b) Kolos, N. N.; Orlov, V. D.; Paponov, B. V.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 1207. [*Химия гетероцикл. соединений* **1999**, 1388.]
9. Kolos, N. N.; Orlov, V. D.; Paponov, B. V.; Baumer, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, 34, 1189. [*Химия гетероцикл. соединений* **1998**, 1397.]
10. Orlov, V. D.; Papiashvili, I. Z.; Povstyanoi, M. V.; Kruglenko, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 1152. [*Химия гетероцикл. соединений* **1984**, 1396.]
11. Brückner, R.; Lavergne, J.-P.; Viallefont, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 639.
12. Plaskon, A. S.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Shivanyuk, A. N.; Tolmachev, A. A. *Heterocycles* **2008**, 75, 1765.
13. Kolos, N. N.; Beryozkina, T. V.; Orlov, V. D. *Mendeleev Commun.* **2002**, 12, 91.
14. 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.]
15. Lipson, V. V.; Svetlichnaya, N. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V. *Mendeleev Commun.* **2008**, 18, 141.
16. 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.]
17. (a) Vandyshchev, D. Yu.; Shikhaliev, Kh. S.; Potapov, A. Yu.; Krysin, M. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1316. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1428.] (b) Shikhaliev, Kh. S.; Potapov, A. Yu.; Kryl'skii, D. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, 56, 367. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2007**, 355.] (c) Шихалиев, Х. С.; Крыльский, Д. В.; Потапов, А. Ю.; Крысин, М. Ю.; Трефилова, И. Н. *Изв. вузов. Химия и хим. технология* **2004**, 47, 149. (d) Ковыгин, Ю. А.; Шихалиев, Х. С.; Потапов, А. Ю.; Крыльский, Д. В. *Изв. вузов. Химия и хим. технология* **2005**, 48, 59.
18. Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463.
19. Ivashchenko, A. V.; Lazareva, V. T.; Prudnikova, E. K.; Ivashchenko, S. P.; Rummyantsev, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, 18, 185. [*Химия гетероцикл. соединений* **1982**, 236.]
20. Зефилов, Ю. В. *Кристаллография* **1997**, 42, 936.
21. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.