

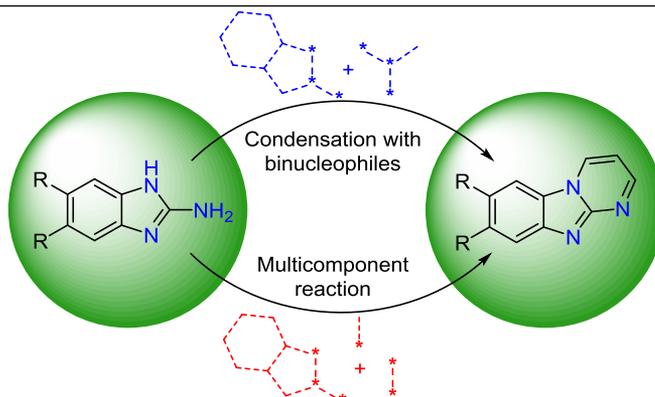
Пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы: синтез и перспективы их фармакологического использования

Виктор В. Федотов^{1*}, Владимир Л. Русинов^{1,2}, Евгений Н. Уломский^{1,2},
Евгений М. Мухин¹, Евгений Б. Горбунов², Олег Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: victor0493@mail.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. Софьи Ковалевской, 22/20, Екатеринбург 620108, Россия
e-mail: nitro@ios.uran.ru

Поступило 13.11.2020
Принято после доработки 12.01.2021



В обзоре приведены данные за последнее десятилетие по синтезу новых производных пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов, а также по исследованию их биологической активности. Библиография обзора включает 136 литературных источников.

Ключевые слова: 2-аминобензимидазол, пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолы, полиазотсодержащие гетероарены, гетероциклизация, многокомпонентные реакции.

Азотсодержащие гетероциклические соединения являются основой многих природных и синтетических биологически активных веществ.¹ Более двух третей известных и применяемых лекарственных средств содержат в своей структуре гетероциклические и прежде всего азотсодержащие фрагменты. В течение последних десятков лет химии азогетероциклов уделялось значительное внимание благодаря их широкому спектру биологической активности и различным терапевтическим применениям в медицине.

Среди азотистых гетероциклов важную практическую значимость в настоящее время находят азолозины, содержащие фрагменты, подобные природным гетероциклам – пуринам и пиримидинам. Так, известны неприродные нуклеозиды абакавир, фамцикловир, ремдесивир – продукты структурных модификаций по всем составляющим нуклеотидного компонента, проявляющие отличные показатели противовирусного действия (рис. 1).^{2–4}

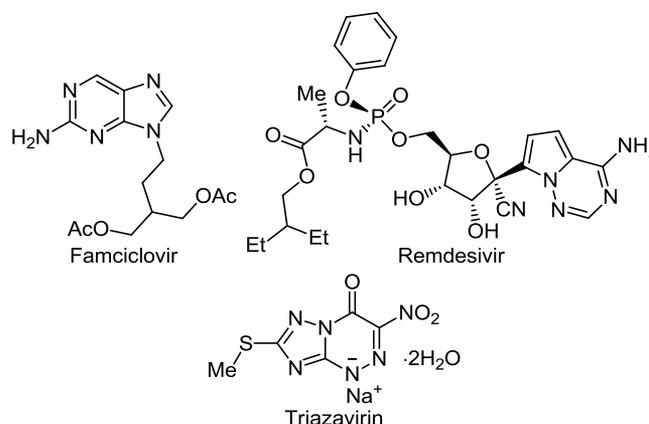


Рисунок 1. Противовирусные препараты на основе азолозинов.

Кроме общепринятых нуклеозидных форм актуальными являются и сами азолозины в поиске средств борьбы с заболеваниями мирового масштаба. Найдено

новое семейство противовирусных соединений нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазины и нитроазоло[1,5-а]пиримидины.⁵ Недавно внедренный в медицинскую практику представитель этого семейства препарат Триазавирин (дигидрат натриевой соли 2-метилсульфанил-6-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-она) показал широкий спектр протвовирусного действия и высокую эффективность. Препарат защищает от инфекции, вызванной вирусами гриппа,^{6–9} ОРВИ,¹⁰ клещевого энцефалита.^{11,12} Показана эффективность Триазавирина при лечении пациентов с COVID-19 средней тяжести.^{13,14} На стадии клинического изучения находится противовирусный препарат моногидрат L-аргининовой соли 5-метил-6-нитро-7-оксо-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина.^{15,16}

В то же время такой способ построения важнейших гетероциклических структур, обладающих актуальной биологической активностью, не является исключительно единственным. Так, известны многочисленные соединения, содержащие бензимидазольный скаффолд, являющиеся изостерными аналогами азотистых оснований нуклеиновых кислот.¹⁷ Некоторые наиболее актуальные лекарственные препараты, содержащие структурный элемент бензимидазола, приведены на рис. 2.

В настоящее время известно, что многочисленные соединения, содержащие бензимидазольный фрагмент, проявляют различные виды биологической активности, включая анальгетическую,¹⁸ антибактериальную,¹⁹ противораковую,^{20,21} противогрибковую,²² антиВИЧ,²³ противовоспалительную,²⁴ противомаларийную,²⁵ антимикробную,²⁶ антиоксидантную активность,²⁷ а также противотуберкулезное²⁸ и разнообразное противовирусное действие.²⁹ Таким образом, создание фармакологически обоснованных бензимидазольных производных является важной задачей, требующей комплексных синтетических подходов.

Среди методов структурной модификации бензимидазольного скаффолда особый интерес и самостоятельную значимость представляет подход, заклю-

чающийся в создании полициклических конденсированных аналогов с участием пяти- и шестичленных структур. Среди большого числа полициклических производных бензимидазолов значимый интерес представляют пиримидо[1,2-а]бензимидазолы, имеющие структурное сродство как с бензимидазолами, так и с разными азоло[1,5-а]пиримидинами, которые также зарекомендовали себя в качестве структур с актуальными биологическими свойствами, включая противовирусное,⁵ антибактериальное,³⁰ антисептическое,^{31,32} противораковое³³ и антигликирующее³⁴ действие. Кроме того, аннелированные бензимидазолы, обладающие сопряженной планарной структурой, проявляют актуальные фотофизические свойства и находят применение в оптоэлектронике в качестве люминофоров и флуоресцентных красителей в текстильных и полимерных материалах.³⁵ В дополнение к этому пиримидо[1,2-а]бензимидазолы представляют интерес в аспекте дальнейших модификаций при создании макроциклических производных, включая, в частности, пуринобензимидазолы, не встречающиеся в литературе.

В настоящем обзоре рассматриваются и обсуждаются литературные данные за последние 10 лет об основных методах построения и возможностях практического применения производных пиримидо[1,2-а]бензимидазолов. Повышенный интерес к таким гетероциклическим системам связан с перспективами появления уникальных свойств (биологически активных, фотофизических, структурных и др.), обусловленных практической значимостью входящих в состав пиримидо[1,2-а]бензимидазолов скаффолдов – бензимидазола и азоло[1,5-а]пиримидина.

Для получения целевых гетероциклических систем такого типа в настоящее время активно используются две основные синтетические стратегии: взаимодействие аминобензимидазолов с бифункциональными синтетическими эквивалентами и построение пиримидобензимидазольной структуры методом многокомпонентных реакций.

Взаимодействие аминобензимидазолов с бифункциональными синтетическими эквивалентами

Один из подходов к построению пиримидо[1,2-а]бензимидазолов и родственных полициклических производных основан на аннелировании замещенных бензимидазолов с бифункциональными синтетическими эквивалентами, природой которых определяются условия проведения реакции. Наиболее общим и широко используемым примером бифункциональных синтетических эквивалентов являются производные ненасыщенных карбонильных соединений.

Коллективом авторов из Египта был описан синтез производного пиримидобензимидазола **3**, содержащего пиразольный заместитель в положении 2 (схема 1). Показано, что взаимодействие 2-аминобензимидазола (**1a**) с производным ненасыщенных кетонов **2** в EtOH при основном катализе приводит к получению целевого соединения с хорошим выходом – 71%.³⁶ Еще

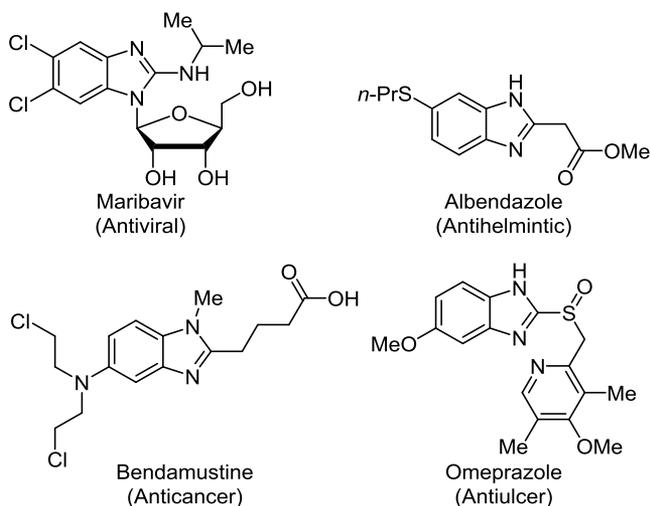
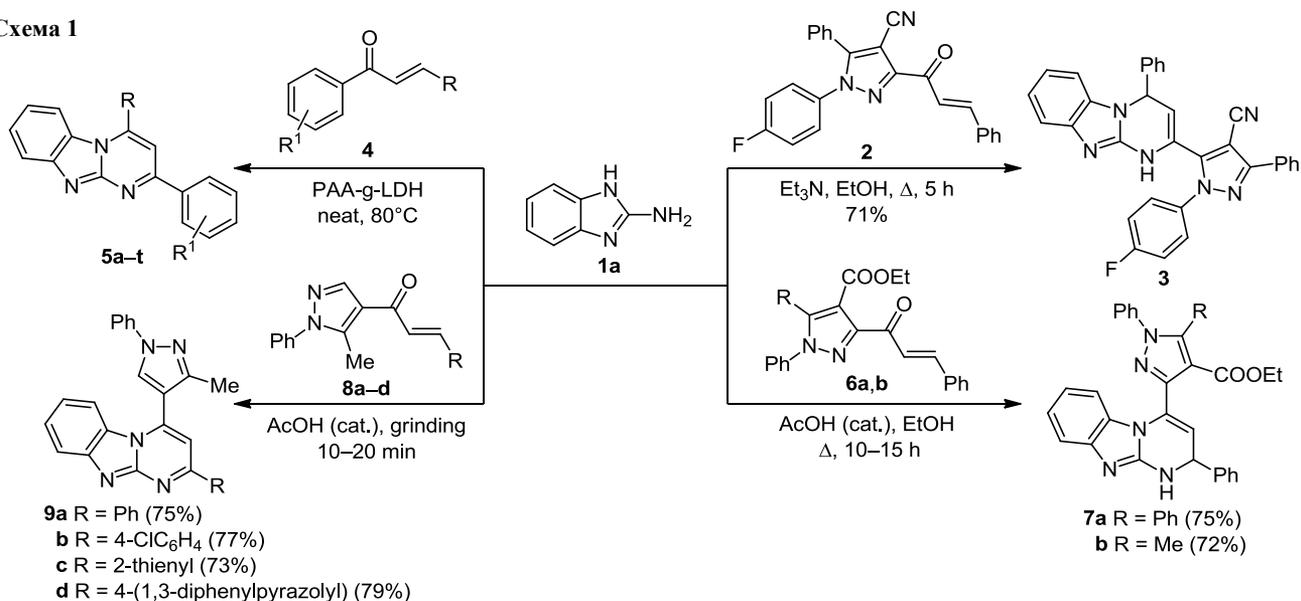


Рисунок 2. Фармацевтические препараты на основе бензимидазола.

Схема 1

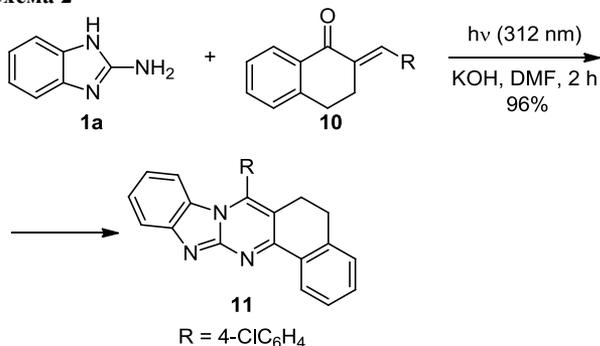


одной близкой иллюстрацией взаимодействия 2-аминобензимидазолов с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями **4** является получение пиримидо[1,2-*a*]-бензимидазолов **5a–t** с помощью высокоактивного катализатора многоразового использования на основе гетерогенных слоистых двойных гидроксидов PAA-g-LDH на полиакриловом носителе (схема 1, табл. 1).³⁷ Проведение реакции в отсутствие растворителя позволило получить конечные продукты **5a–t** с выходами более 85%.

В более поздних публикациях описаны взаимодействия с этил-5-метил-1-фенил-3-циннамоил-1*H*-пиразолами **6a,b** и **8a–d** в EtOH с AcOH в качестве катализатора.^{38,39} Однако, в отличие от вышеописанного подхода, в этих реакциях происходит введение пиразольного заместителя в положение 4 бензимидазо[1,2-*a*]пиримидиновой системы с образованием продуктов **7a,b** и **9a–d** (схема 1).

Фотохимическая конденсация 2-аминобензимидазола (**1a**) и 2-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-она (**10**) в присутствии KOH и ДМФА⁴⁰ продемонстрирована на схеме 2. Было установлено, что наиболее подходящей длиной волны для протекания реакции в течение 2 ч с выходом продукта **11** 96% является 312 нм. Приведенные примеры указывают на важность подбора условий при построении бензимидазопиримидиновой молекулярной структуры.

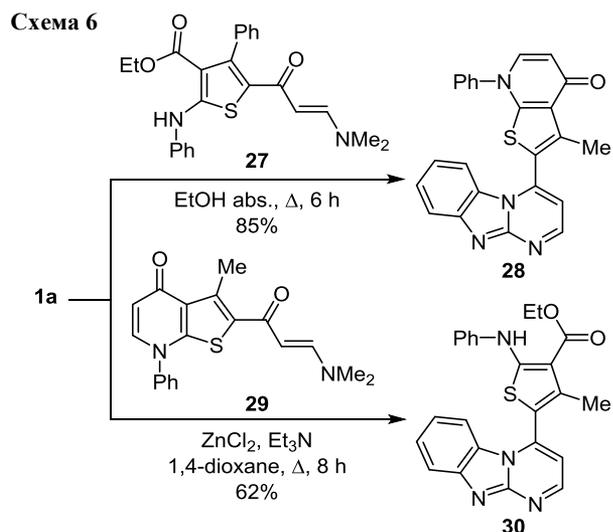
Схема 2

Таблица 1. Выходы пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **5a–t**

Соединение	R	R ¹	Время реакции, мин	Выход, %
5a	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	20	92
5b	3-MeOC ₆ H ₄	H	22	89
5c	4-ClC ₆ H ₄	H	22	90
5d	4-MeC ₆ H ₄	H	28	91
5e	4-FC ₆ H ₄	H	24	90
5f	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	H	29	91
5g	4-EtOC ₆ H ₄	H	20	92
5h	3-O ₂ NC ₆ H ₄	H	25	85
5i	3-BrC ₆ H ₄	H	29	89
5j	3-MeC ₆ H ₄	3-OMe	28	91
5k	2-MeC ₆ H ₄	3-Me	24	91
5l	3-FC ₆ H ₄	4-Me	28	89
5m	4-MeC ₆ H ₄	4-Me	23	90
5n	2-FC ₆ H ₄	4-Br	29	91
5o	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	4-Me	22	92
5p	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	4-Me	25	89
5q	4-BrC ₆ H ₄	4-Me	29	88
5r	2-ClC ₆ H ₄	4-F	26	87
5s	4-FC ₆ H ₄	4-F	25	89
5t	3-MeC ₆ H ₄	4-Br	27	87

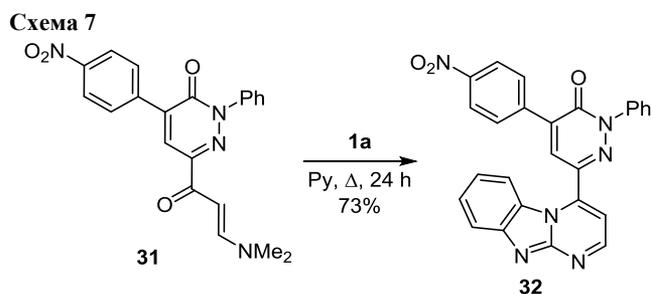
В 2014 г. Гао с сотр. разработали подход к синтезу трейсера для позитронно-эмиссионной томографии T808 (**18**) и соответствующего ему предшественника мезилата T808P (**19**), необходимых при выявлении болезни Альцгеймера (схема 3).⁴¹ Разработанный прием включает взаимодействие 2-аминобензимидазола (**1a**) с 1,1,1-трихлор-4-этоксипутан-2-оном (**12**). Последую-

Представлены также результаты по получению пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **28**, **30**, содержащих тиофеновый и тиено[2,3-*b*]пиридиновый фрагменты, на основе енаминов **27**, **29** (схема 6).^{47,48} Интерес к тиофеносодержащим производным обоснован широким представительством этого важного структурного фрагмента в таких биологически активных соединениях, как витамин Н, ксантопапин А и др.



Еще один вариант взаимодействия соединения **1a** с β-енаминами продемонстрирован египетскими исследователями на примере производного пиридазина **31**. Процесс протекает в условиях кипячения в среде пиридина с образованием пиримидобензимидазола **32**, имеющего в составе молекулы актуальный в представлениях медицинской химии пиридазиновый фрагмент (препараты гидралазин, дигидралазин) (схема 7).⁴⁹ Приведенные в работе подходы с использованием енаминокетонов свидетельствуют о большом потенциале этих реагентов в качестве строительных блоков при создании пиримидобензимидазольного скелета.

Использование α,β-ненасыщенных альдегидов для построения пиримидобензимидазольного скелета



проиллюстрировали Чо с сотр. Коллектив исследователей показал, что β-бром-α,β-ненасыщенные альдегиды **33a–j** вступают во взаимодействие с 2-аминобензимидазолом (**1a**) с образованием пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **34a–j** (схема 8).⁵⁰ Оптимизация условий синтеза (табл. 2) показала, что оптимальным

Таблица 2. Оптимизация условий получения пиримидо[1,2-*a*]бензимидазола **34a**

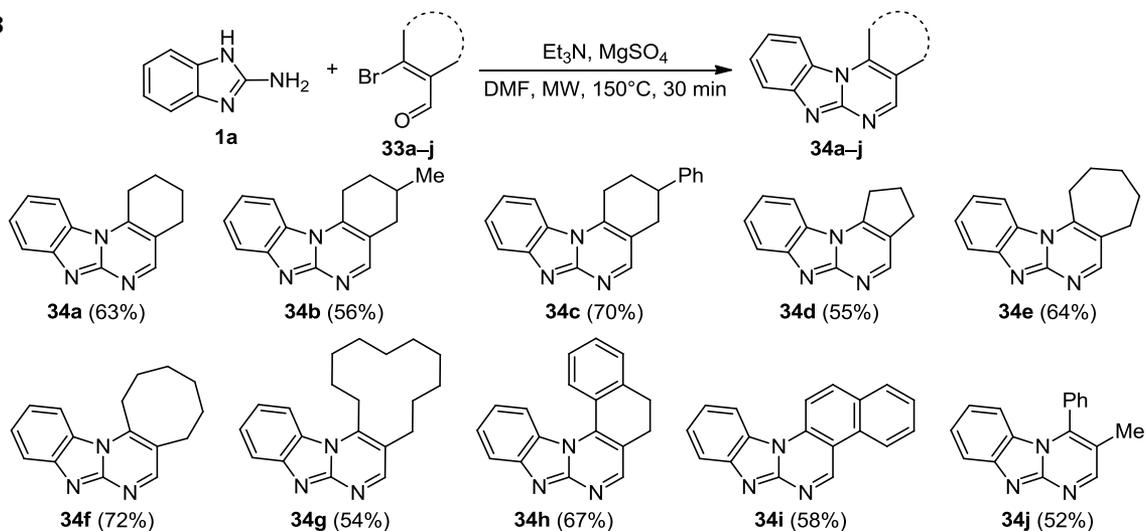
1a

33a

34a

Et₃N, MgSO₄
DMF, MW, 150°C, 30 min

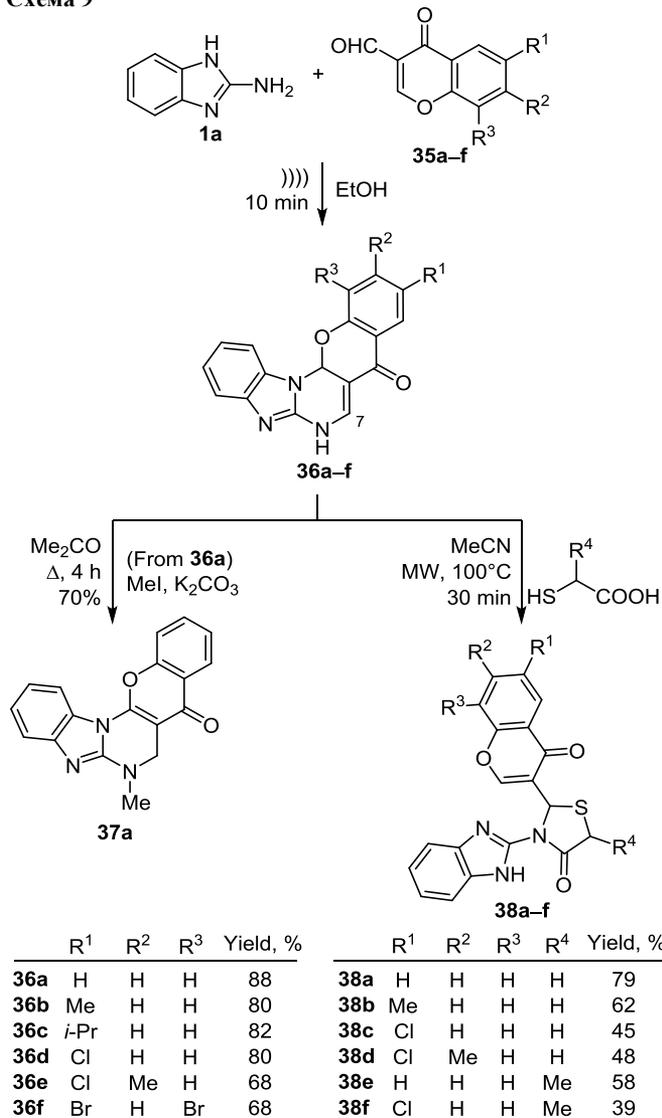
Опыт	Основание	Примесь	Растворитель	Выход, %
1	K ₂ CO ₃		DMФА	42
2	–		DMФА	8
3	K ₂ CO ₃		DMФА	45
4	Cs ₂ CO ₃		DMФА	28
5	NaOt-Bu		DMФА	31
6	K ₃ PO ₄		DMФА	37
7	Et ₃ N		DMФА	50
8	Et ₃ N	MgSO ₄	DMФА	63
9	Et ₃ N	MS 4 Å	DMФА	49
10	–	MgSO ₄	DMФА	30
11	Et ₃ N	MgSO ₄	DMCO	43
12	Et ₃ N	MgSO ₄	1,4-Диоксан	0
13	Et ₃ N	MgSO ₄	DMФА	62
14	Et ₃ N	MgSO ₄	DMФА	43



является использование ДМФА в качестве растворителя при микроволновом облучении в присутствии Et₃N и MgSO₄. Разработанный подход представляет новый и эффективный способ синтеза гибридной структуры пиримидобензимидазолов из легкодоступных β-бром-α,β-ненасыщенных альдегидов.

Хромоновые альдегиды **35a–f** также были успешно применены в синтезе ряда конденсированных пентациклических хромено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **36a–f** (схема 9).⁵¹ По сообщению авторов публикации, реакция проводилась в условиях сонохимической активации, что обеспечило высокие выходы (до 88%), а также позволило значительно сократить время реакции до 10 мин. Ввиду ограниченной растворимости соединений **36a–f** для однозначного установления структуры методом ЯМР было осуществлено метилирование соединения **36a** с образованием *N*-метильного производного **37a**, структуру которого установили на основании 2D спектров ЯМР. Кроме того, было исследовано взаимодействие производных **36a–f** с тиокарбонными кислотами и предложен механизм обра-

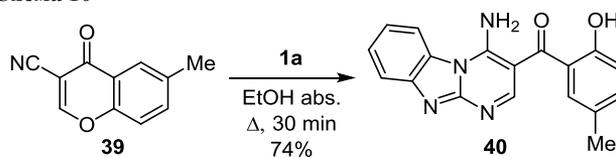
Схема 9



зования продуктов взаимодействия **38a–f**. Авторская интерпретация образования тиазолинонов **38** включает взаимодействие тиогликолята с атомом С-7 и последующее раскрытие пиримидинового фрагмента. Существенным преимуществом описанного подхода является то, что во всех реакциях хромоновый фрагмент молекулы остается интактным, поскольку раскрытие пиранового цикла является ограничивающим фактором во многих реакциях с участием хромонов.

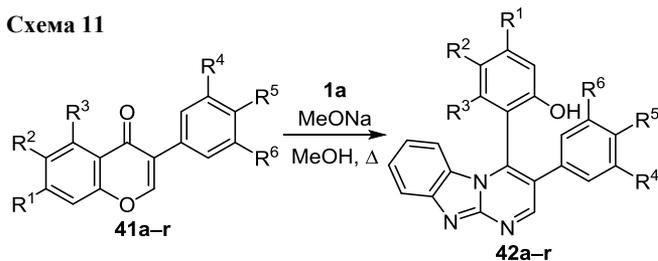
Нестабильность хромонового фрагмента убедительно представлена в публикации 2016 г. Так, взаимодействие хромонокarbonитрила **39** с 2-аминобензимидазолом (**1a**) протекает через γ-раскрытие пиранового цикла с последующим циклоприсоединением к нитрильной группе и образованием пиримидобензимидазольной структуры **40**. Конденсация была успешно осуществлена в кипящем EtOH в течение 30 мин с выходом продукта 74% (схема 10).⁵²

Схема 10



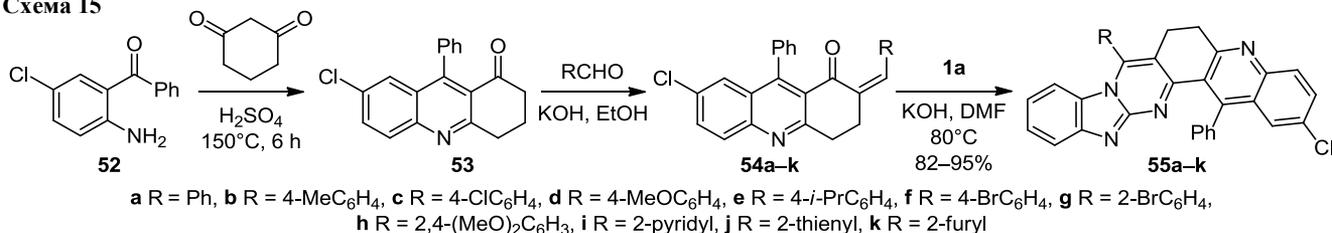
В дополнение, сообщается о разработанном методе конструирования конденсированных производных пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **42a–r** путем циклоконденсации 2-аминобензимидазола (**1a**) с изофлавонами **41a–r** в MeOH в присутствии 3 экв. MeONa (схема 11).⁵³ Процесс также сопровождается раскры-

Схема 11



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Yield, %
42a	<i>Or</i> -Pr	H	H	H	H	H	88
42b	OH	H	H	H	H	H	74
42c	OMe	H	H	H	H	H	89
42d	OH	H	H	H	OH	H	71
42e	OMe	H	H	H	OMe	H	90
42f	OMe	H	H	H	OH	H	86
42g	OH	H	H	H	OMe	H	83
42h	<i>s</i> -Bu	H	H	H	OMe	H	92
42i	OBz	H	H	H	OBz	H	92
42j	OEt	H	H	H	OMe	H	93
42k	OBz	H	H	H	OMe	H	91
42l	OH	H	H	<i>i</i> -Pr	OH	<i>i</i> -Pr	77
42m	OEt	H	H	<i>i</i> -Pr	OEt	<i>i</i> -Pr	95
42n	OMe	H	OMe	H	OMe	H	90
42o	OMe	H	OH	H	OMe	H	72
42p	OMe	H	OH	H	OH	H	68
42q	OMe	OMe	OMe	H	OMe	H	89
42r	OMe	H	Me	H	H	H	93

Схема 15

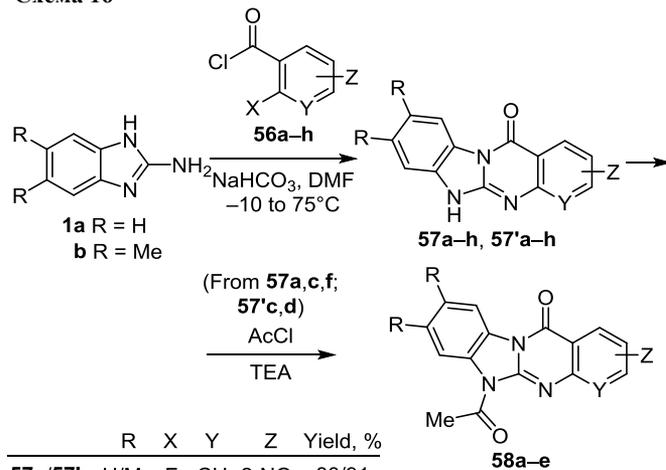


фенил)(фенил)метанона (**52**) и циклогексан-1,3-диона в условиях катализа H₂SO₄ при 150°C в течение 6 ч. Вторым этапом является альдольно-критоновая конденсация тетрагидроакридина **53** с ароматическими альдегидами, продукты которой, представляющие собой α,β-ненасыщенные акридоны **54a-k**, вводятся в реакцию с 2-аминобензимидазолом (**1a**), катализируемую KOH. Такая схема синтеза позволила исследователям получить 8-арил-16-фенил-2-хлор-6,7-дигидробензимидазо[1',2':1,2]пиримидо[4,5-*a*]акридины **55a-k** с выходами 82–95% на последней стадии (схема 15).

Проиллюстрировано использование производных карбоновых кислот в синтезе пиримидобензимидазолов.^{58,59} Гнанасекан с сотр. разработали способ получения ряда бензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(6*H*)-онов и пиридо[2',3':4,5]пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-5(11*H*)-онов **57a-h** и **57'a-h** по реакции 2-аминобензимидазолов **1a,b** с 2-галогенароилхлоридами **56a-h** (схема 16).⁵⁸ Так, обработка 2-аминобензимидазолов **1a,b** хлорангидридом кислоты **56a-h** в присутствии NaHCO₃ в ДМФА при –10°C приводит к ацилированию атома азота имидазольного цикла. При последующем нагревании реакционной смеси до 75°C протекает внутримолекулярный процесс S_NAr, сопровождающийся формированием пиримидинового цикла. Выходы продуктов реакции составляют 76–98%. Кроме того, было установлено, что в условиях реакции ацилирования для полученных соединений наблюдается образование исключительно 6-ацетилизмеров **58a-e**.

Производные галетерона, содержащие пиримидобензимидазольный фрагмент, были успешно синтезированы по реакции 2-аминобензимидазолов **1a-c** с ацетатом 16-дегидропрегненолона (**59**). Целевые галетероновые производные были получены с хорошими выходами в условиях кипячения в среде сухого

Схема 16



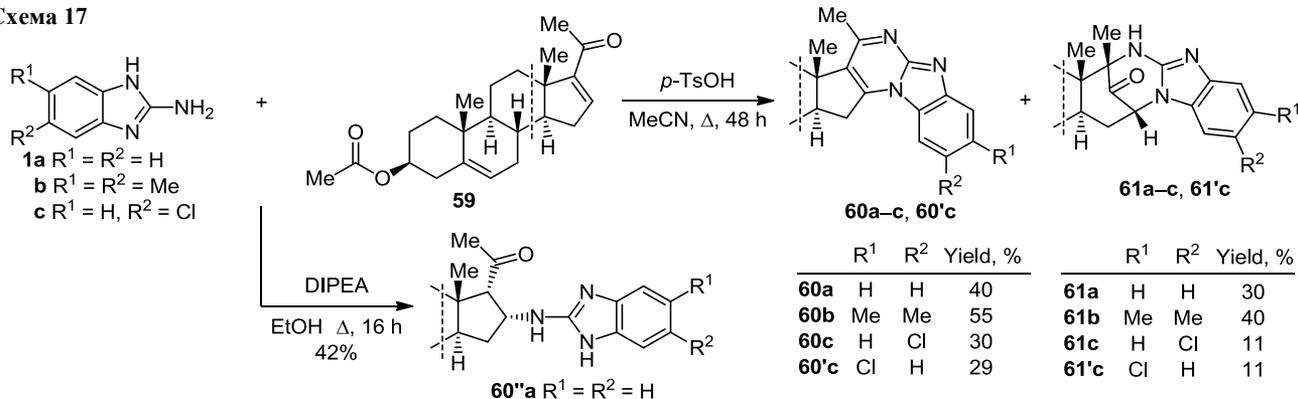
	R	X	Y	Z	Yield, %
57a/57'a	H/Me	F	CH	2-NO ₂	88/91
57b/57'b	H/Me	F	CH	H	87/83
57c/57'c	H/Me	F	CH	2-F	86/87
57d/57'd	H/Me	F	CH	1-F	93/95
57e/57'e	H/Me	F	CH	1,2,3-F ₃	96/98
57f/57'f	H/Me	F	CH	3-Me	76/80
57g/57'g	H/Me	F	CH	3-Br	78/84
57h/57'h	H/Me	Cl	N	H	90/95

	R	X	Y	Z	Yield, %
58a	H	F	CH	2-NO ₂	94
58b	H	F	CH	2-F	96
58c	H	F	CH	3-Me	92
58d	Me	F	CH	2-F	88
58e	Me	F	CH	1-F	93

MeCN в присутствии *p*-TsOH (схема 17).⁶⁰ В этих условиях, помимо преобладающих ароматических продуктов **60a-c**, **60'c** были получены D-гомекетоны **61a-c**, **61'c**, которые образовывались как продукты автоокисления. Кроме того, из смеси производных **60c**, **60'c** и **61c**, **61'c** региоизомеры были выделены как индивидуальные продукты. Соединение **60'a** удалось получить с выходом 42% путем понижения температуры реакции и замены апротонного MeCN на EtOH.

В более ранней публикации также было исследовано взаимодействие 2-аминобензимидазола (**1a**) с ацетатом

Схема 17

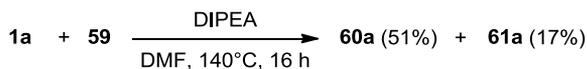


	R ¹	R ²	Yield, %
60a	H	H	40
60b	Me	Me	55
60c	H	Cl	30
60'c	Cl	H	29

	R ¹	R ²	Yield, %
61a	H	H	30
61b	Me	Me	40
61c	H	Cl	11
61'c	Cl	H	11

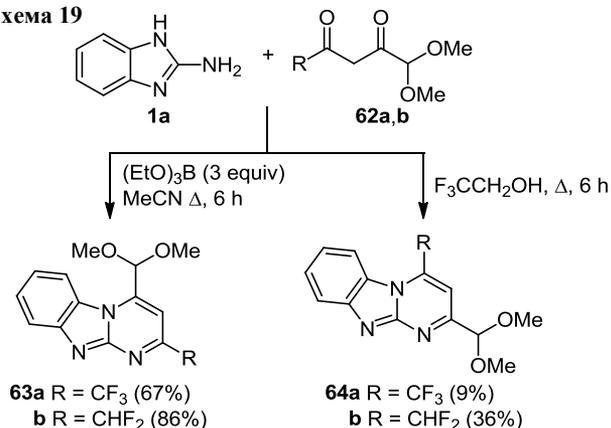
16-дегидропрегненолона (**59**). Было установлено, что реакция при основном катализе также протекает с образованием двух производных **60a** и **61a** (схема 18).⁶¹

Схема 18



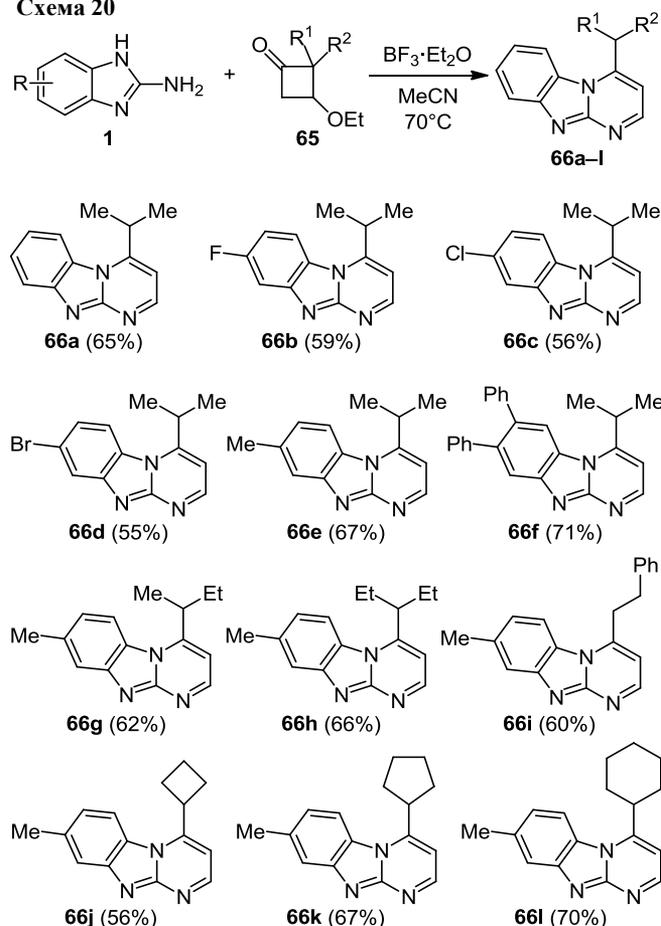
Демонстрация использования 1,3-дикарбонильных соединений в построении пиримидобензимидазольного цикла представлена в работе 2019 г. Исследователями разработан простой и эффективный способ синтеза производных 2-полифторалкилбензимидазо[1,2-*a*]пиримидин-4-карбальдегидов **63a,b** с выходами до 86% исходя из диметилацеталя 3-(полифторацетил)пирувальдегида **62a,b** и 2-аминобензимидазола (**1a**) (схема 19).⁶² Как отмечают авторы исследования, введение фторированных заместителей в молекулу пиримидобензимидазола является эффективным приемом для изменения физических и химических свойств, а также биологической активности данного класса соединений. Выбор условий реакции оказывает решающее влияние на направление реакции. Так, при проведении реакции в MeCN в присутствии 3 экв. (EtO)₃B характерна высокая региоселективность (98%) в пользу 2-фторалкилзамещенных ацеталей пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-карбальдегидов **63a,b**. При использовании трифторэтанола без участия кислоты Льюиса образуются 4-фторалкилпроизводные **64a,b**.

Схема 19



Конг с сотр. успешно синтезировали ряд производных пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **66a–l** по хемоселективной реакции 2-аминобензимидазолов **1** с 3-этоксциклобутанолами **65** при катализе кислотой Льюиса BF₃·Et₂O. Исследователями было установлено, что при использовании моногалогензамещенных 2-аминобензимидазолов **1** наблюдается образование региоизомерных продуктов (аналогично схеме 19, по данным спектроскопии ЯМР ¹H), в то же время в случае незамещенных и 5-метиламинобензимидазолов процесс протекает региоселективно. Кроме того, отмечается, что разработанный подход может быть легко масштабирован без потерь в выходе целевых продуктов (схема 20).⁶³

Схема 20



Приведенный подход к построению пиримидобензимидазольной структуры с использованием циклических кетонов является не единственным примером использования подобного рода карбонильных соединений. Так, группой китайских исследователей был использован хлорангидрид скваринной (квадратной) кислоты (**67**) в синтезе ряда алкил-2-хлорпиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоксилатов **68a–g** (схема 21).⁶⁴ Примечательным фактом исследования является то, что реакция протекает в различных спиртах с образованием соответствующих алкилпроизводных пиримидобензимидазолкарбоксилатов **68a–g**, в то время как в апротонных растворителях (MeCN, ТГФ и ДМФА) реакционная смесь осмолалась и выделить индивидуальные продукты реакции не удалось из-за крайней нестабильности производного квадратной кислоты и образующихся полупродуктов.

Другим важным синтоном для построения пиримидинового цикла в ряду 1,3-дикарбонильных соеди-

Схема 21

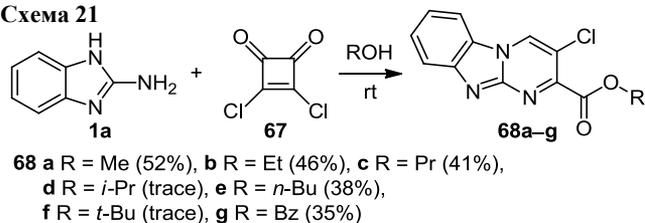


Схема 22

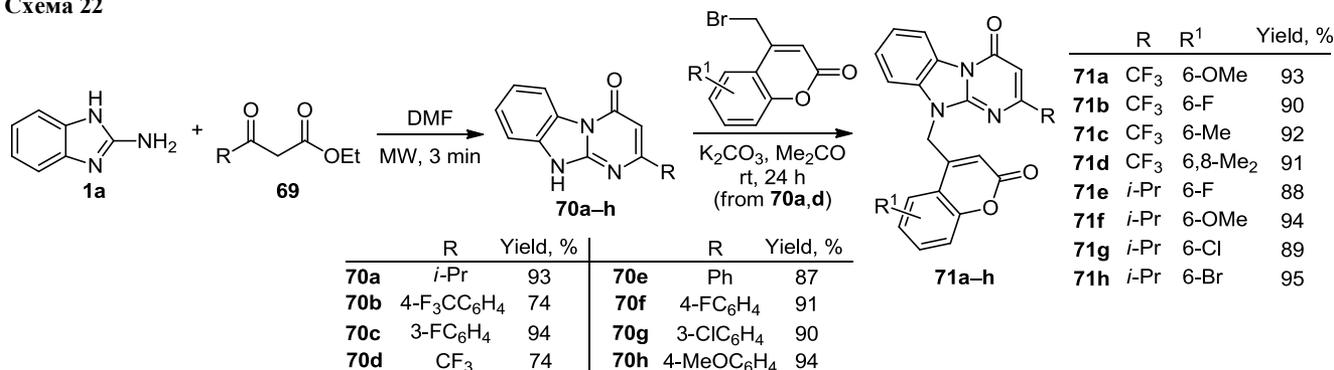
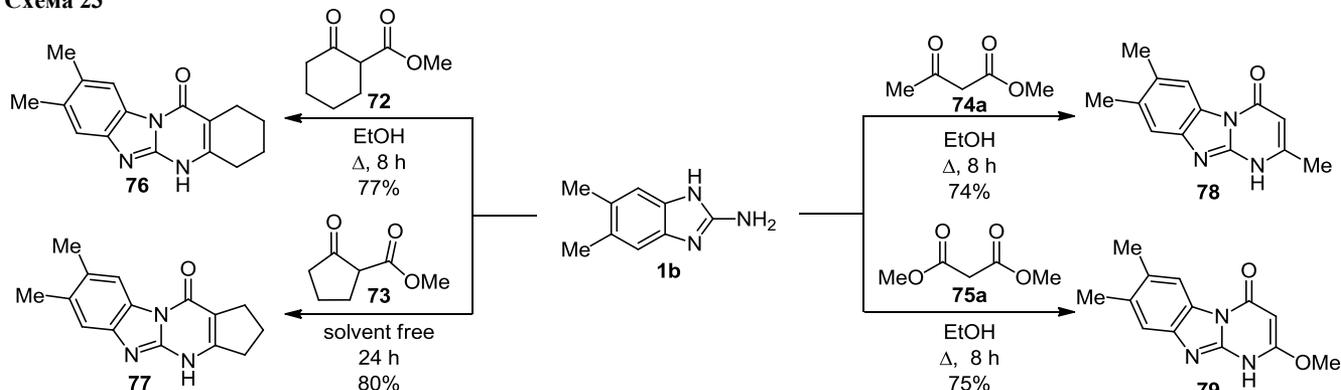


Схема 23

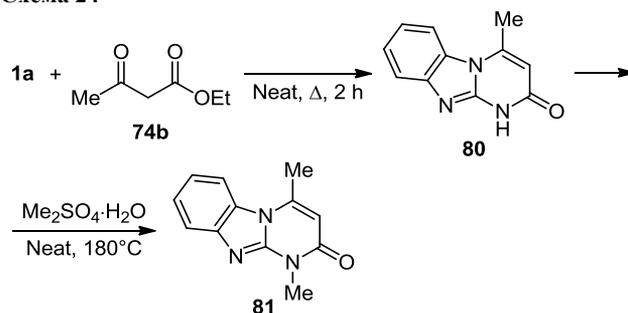


нений являются кетозэфиры и их производные. Был разработан метод синтеза широкого ряда производных пиридино[1,2-*a*]бензимидазол-4-онов **70a-h** путем циклоконденсации β -кетозэфиров **69** с 2-аминобензимидазолом (**1a**) в условиях микроволновой активации.⁶⁵ Стоит отметить высокие выходы продуктов (74–94%), а также короткое время реакции (3 мин). Кроме того, на основе полученных соединений был синтезирован ряд производных **71a-h**, имеющих в составе молекул метиленкумарининовый фрагмент (схема 22).

В дополнение к вышеописанному подходу, группой авторов в 2015 г. опубликованы данные по конденсации различных β -кетозэфиров **72–75** с 2-амино-5,6-диметиламинобензимидазолом (**1b**).⁶⁶ Реакции проводили в условиях кипячения в EtOH и во всех случаях удалось добиться хороших выходов соответствующих пиридино[1,2-*a*]бензимидазолов **76–79** (схема 23). Единственным недостатком данного метода является длительное время проведения синтеза (8–24 ч), в сравнении с условиями, приведенными на схеме 22. Стоит отметить, что в обоих случаях описано образование пиридино[1,2-*a*]бензимидазол-4-онов, однако можно предположить и образование пиридино[1,2-*a*]бензимидазол-2-онов.

Подтверждением этого является публикация, в которой сообщается о синтезе 1,4-диметилпиридино[1,2-*a*]бензимидазол-2(1*H*)-она (**81**), получаемого алкилированием пиридинобензимидазола **80** гидратом диметилсульфата. Кроме того, в исследовании приведены подробные данные по свойствам соединения **81**, выявленные с помощью рентгеноструктурного анализа и квантово-химических расчетов (схема 24).⁶⁷

Схема 24



Продемонстрировано использование производных ацетоуксусного эфира **74b** и **82** для построения пиридинобензимидазольной структуры. Разработаны методы синтеза галогенсодержащих 2-метилпиридино[1,2-*a*]бензимидазол-4(10*H*)-онов **83a,b**, **84a,b**, **85a**, **86a,b**, **87a**, изучено алкилирование их натриевых солей **88a**, **89a**, **90a,b**, **91a** и установлена структура региоизомерных продуктов метилирования **92a**, **93a**, **94a,b**, **95a**, **96a**, **97a**, **98a,b**, **99a** (схема 25).⁶⁸ Региоизомерные пары **92a/96a**, **93a/97a**, **94a/98a**, **94b/98b**, **95a/99a** были разделены с помощью колоночной хроматографии.

Пример использования эфиров двухосновных кислот описан коллективом исследователей из Италии, который заключается в многостадийном синтезе новых 10-замещенных 2-(1-пиперазинил)пиридино[1,2-*a*]бензимидазол-4-онов **103a-o** с использованием малонового эфира **75b**.⁶⁹ Стратегия синтеза включала первоначальное алкилирование 2-аминобензимидазола (**1a**), конденсацию полученных продуктов **100a-o** с малоновым эфиром **75b** в среде EtONa, хлордезоксигенирование

Схема 25

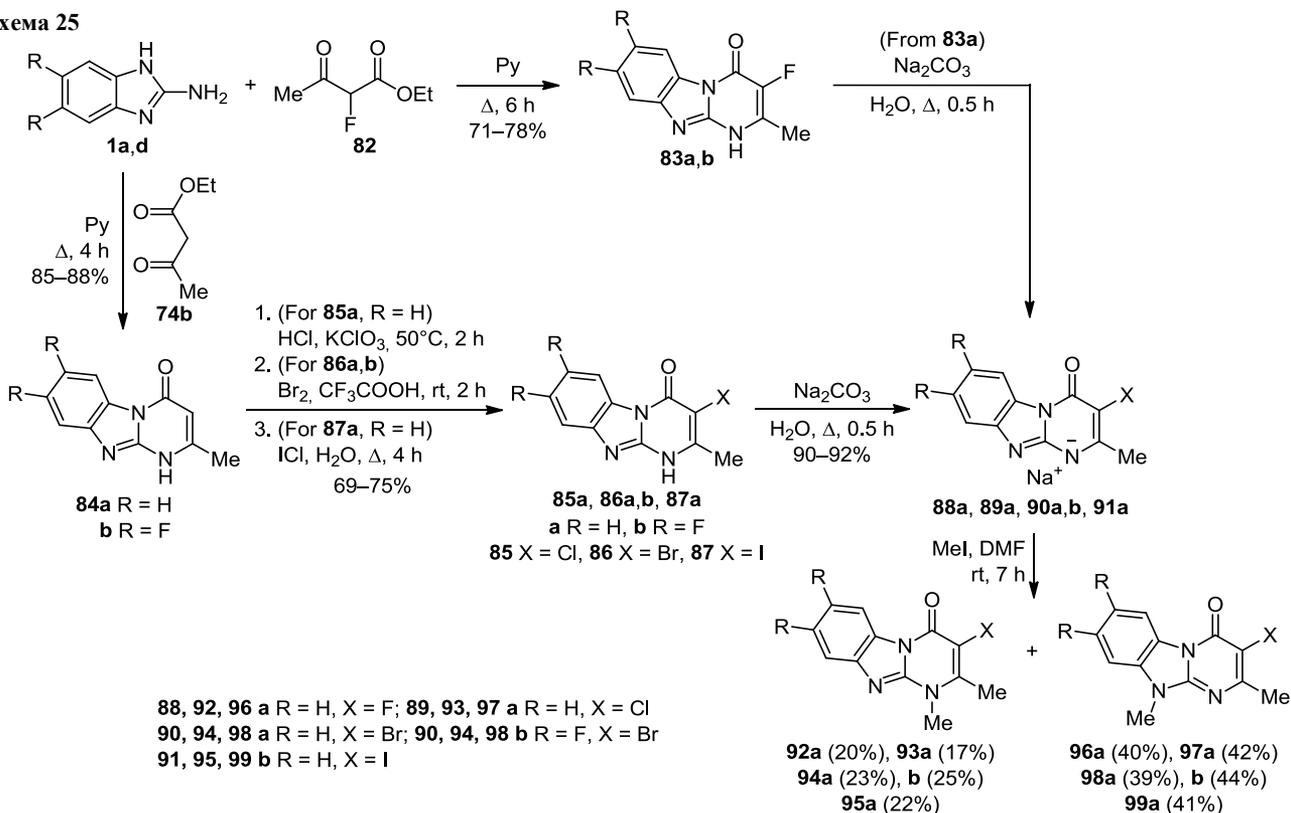
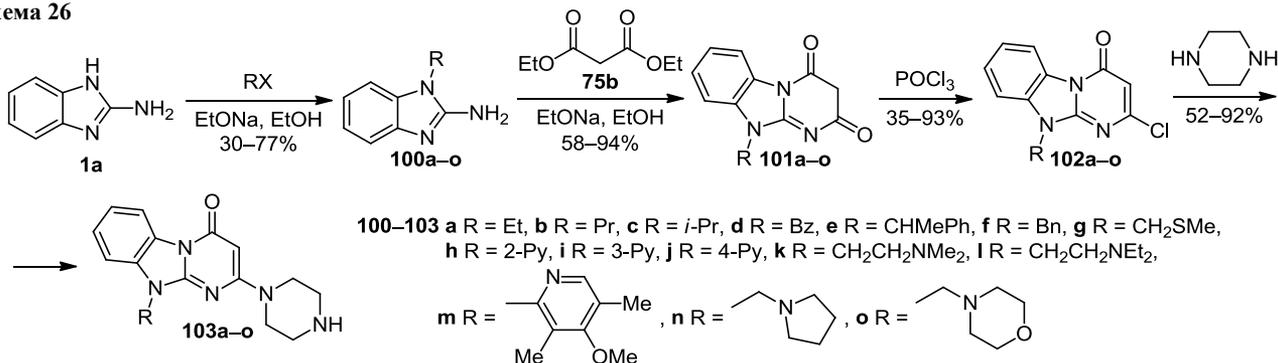


Схема 26

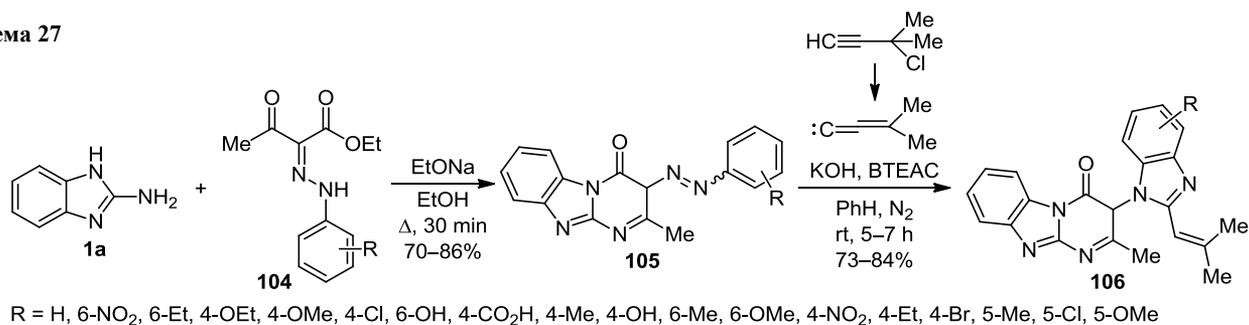


полученных пиримидобензимидазол-2,4-дионов **101a–o** и нуклеофильное *in situ*-замещение галогена в соединениях **102a–o** на пиперазиновый фрагмент (схема 26).

Производные кетозэфиров также широко применяются в синтезе пиримидинового фрагмента. В публикации 2011 г. представлены результаты по синтезу новых 3-бензимидазолилпиримидобензимидазолов **106** в условиях межфазного катализа хлоридом бензилтриэтил-

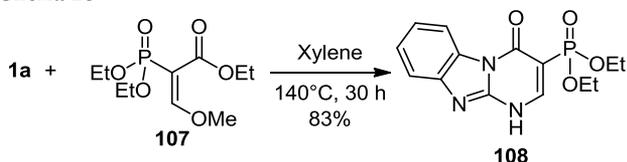
аммония (ВТЕАС). Первоначально была осуществлена конденсация бензимидазола **1a** с гидразонами этилацетоацетата **104**, в результате которой были получены пиримидобензимидазолы **105**. Дальнейшее взаимодействие азопроизводных **105** с карбеном, полученным *in situ* из 3-хлор-3-метилбут-1-ина в основной среде, завершает формирование гетероциклической системы **106** (схема 27).⁷⁰

Схема 27



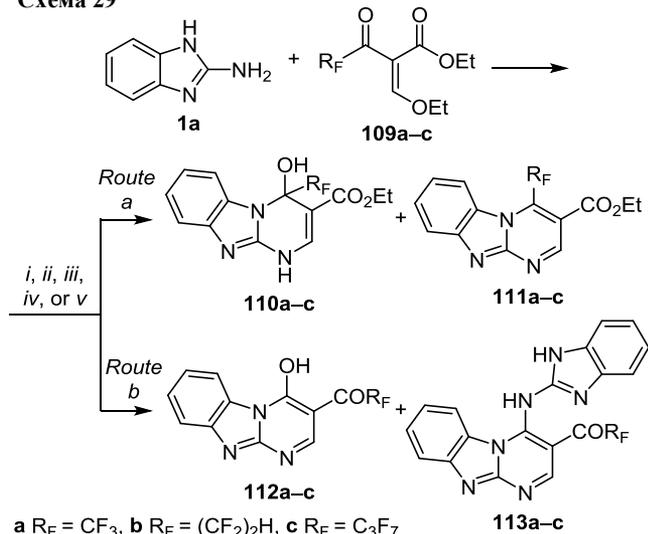
Отдельного внимания заслуживают производные бифункциональных соединений, содержащих активную метиленовую группу, которые широко применяются в синтезе производных пиримидобензимидазолов. Работа исследователей из Польши была посвящена изучению взаимодействия 2-диэтоксифосфорил-3-метоксиакрилата (**107**) с азгетероциклами, включая 2-аминобензимидазол (**1a**). Показано, что проведение реакции в ксилоле при 140°C в течение 30 ч приводит к получению конечного пиримидобензимидазолонна **108**.⁷¹ Относительно мягкие условия, в которых образуется пиримидинон **108**, по сравнению с другими рассматриваемыми гетероциклами, ясно отражают большую нуклеофильность атома азота бензимидазола, которая способствует внутримолекулярному *N*-ацилированию (схема 28).

Схема 28



Публикация российских исследователей является еще одной демонстрацией использования α -алкоксиметиленовых производных кетоэфиров (на примере соединений **109a–c**). Авторы сообщают о региональном синтезе полифторалкильных производных бензимидазопиримидинов **110–113 a–c**, а также пути протекания процесса в зависимости от фторалкильного заместителя (схема 29).⁷²

Схема 29



a R_F = CF₃, **b** R_F = (CF₂)₂H, **c** R_F = C₃F₇

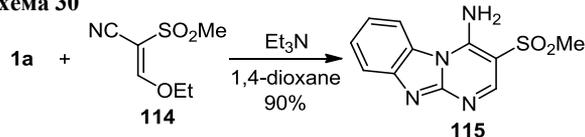
i: 1,4-dioxane, Δ ; *ii*: EtOH, Δ ; *iii*: THF, 22°C or Δ ;
iv: MeCN, 22°C or Δ ; *v*: DMF, 22°C

Было установлено, что на соотношение образующихся соединений определяющее влияние оказывает природа используемого растворителя и размер фторалкильного фрагмента. Так, для 2-этоксиметиленден-4,4,4-трифторацетата (**109a**) в 1,4-диоксане более

предпочтительна циклизация по пути *a*, тогда как в полярных растворителях этот маршрут циклизации становится единственным. Тетрафторэтилсодержащий эфир **109b** показывает такую избирательность только в полярных апротонных растворителях, в то время как в протонодонорном EtOH и слабополярном диоксане наблюдается примерно одинаковое по суммарным выходам образование пар продуктов реакции **110b/111b** и **112b/113b**, что свидетельствует о равноправной реализации путей гетероциклизации *a* и *b*. В то же время реакции гептафторпропилзамещенного эфира **109c** отличает полное отсутствие селективности, поскольку, независимо от используемого растворителя, циклизация проходит по обоим направлениям (*a* и *b*).

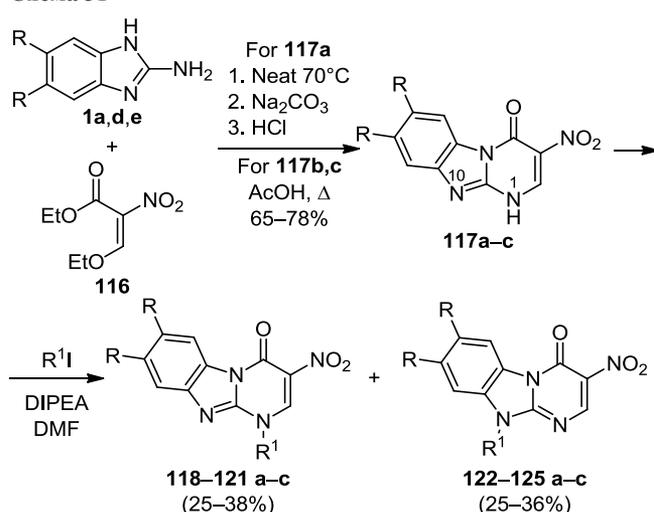
В недавнем исследовании сообщается о применении 2-метилсульфонил-3-этоксиякрилонитрила (**114**) в синтезе новых аминотилсульфонилпиримидинов. В частности, взаимодействием соединений **1a** и **114** в 1,4-диоксане в присутствии Et₃N был синтезирован 4-амино-3-(метилсульфонил)пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол (**115**) (схема 30).⁷³

Схема 30



Примером создания нитропроизводных пиримидобензимидазолов является описанный в работе 2017 г. синтез 3-нитропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-онов **117a–c** и детальное исследование алкилирования этих производных. На основании проведенных исследований было установлено, что алкилирование протекает по атомам N-1 и N-10 с образованием двух рядов региоизомерных продуктов **118–121 a–c** и **122–125 a–c** соответственно (схема 31). Кроме того, было опреде-

Схема 31



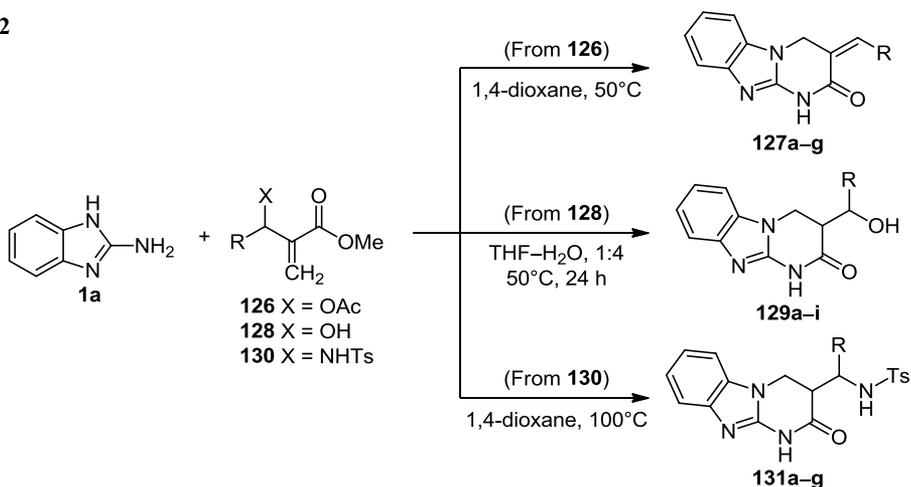
1a R = H, **d** R = F, **e** R = Cl

118–125 a R = H, **b** R = F, **c** R = Cl

118, **122** R¹ = Me; **119**, **123** R¹ = Et;

120, **124** R¹ = Pr; **121**, **125** R¹ = *i*-Pr

Схема 32



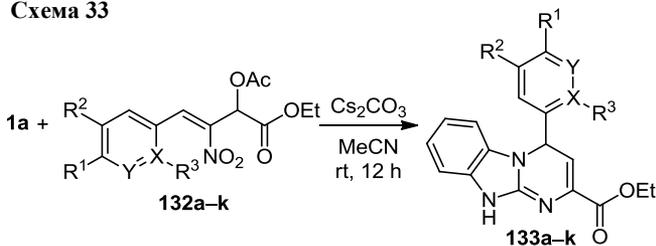
127 a R = Ph (85%), b R = 4-ClC₆H₄ (93%), c R = 2-Fur (76%), d R = 2-F₃CC₆H₄ (90%), e R = 3-BrC₆H₄ (97%), f R = 3-MeOC₆H₄ (90%), g R = cyclopropyl (71%)
129 a R = 4-ClC₆H₄ (89%), b R = 4-FC₆H₄ (95%), c R = 4-NO₂C₆H₄ (81%), d R = 2-Fur (80%), e R = 3-O₂NC₆H₄ (77%), f R = 2-O₂NC₆H₄ (74%), g R = 4-MeC₆H₄ (91%), h R = 2-F₃CC₆H₄ (90%), i R = Ph (90%)
131 a R = Ph (86%), b R = 4-FC₆H₄ (91%), c R = 4-ClC₆H₄ (94%), d R = 4-O₂NC₆H₄ (81%), e R = 3-O₂NC₆H₄ (97%), f R = 2-O₂NC₆H₄ (96%), g R = 4-MeC₆H₄ (75%)

лено соотношение региоизомеров, которое зависит от природы использованного алкилиодида. В случае алкилирования метил-, этил- или *n*-пропилиодидом соотношение продуктов 1- и 10-замещения составляет 1:0.7. В реакции с изопропилиодидом это соотношение составляет 1:0.5.⁷⁴

Вонг с коллегами представили цикл работ по синтезу пиримидобензимидазолов 127, 129, 131 по реакции 2-аминобензимидазола (1a) с ацетатами, спиртами и аминами Бейлиса–Хиллмана 126, 128, 130 соответственно.^{75–77} Методы, представленные авторами, предполагают варьирование условий, катализаторов и реагентов (схема 32).

Изменив катализатор и растворитель, коллектив индийских исследователей получили производные пиримидобензимидазола 133a–k реакцией ацетатов Морита–Бейлиса–Хиллмана 132a–k и 2-аминобензимидазола (1a) (схема 33).⁷⁸

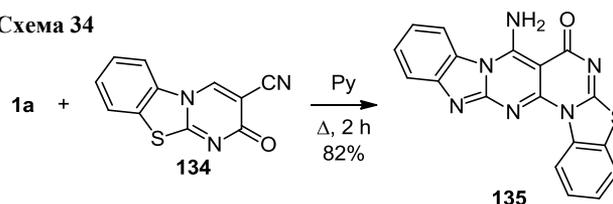
Схема 33



133 a R¹ = R² = R³ = H, Y = CH, X = C (82%)
b R¹ = Br, R² = R³ = H, Y = CH, X = C (80%)
c R¹ = Me, R² = R³ = H, Y = CH, X = C (77%)
d R¹ = H, R² = Br, R³ = F, Y = CH, X = C (68%)
e R¹ = Br, R² = H, R³ = Cl, Y = CH, X = C (70%)
f R¹ = H, R² = H, R³ = "-", Y = CH, X = N (70%)
g R¹ = H, R² = Br, R³ = F, Y = N, X = C (67%)
h R¹ = OH, R² = R³ = H, Y = CH, X = C (73%)
i R¹ = R² = H, R³ = F, Y = CH, X = C (60%)
j R¹ = R² = H, R³ = NO₂, Y = CH, X = C (51%)
k R¹ = H, R² = CF₃, R³ = H, Y = CH, X = C (72%)

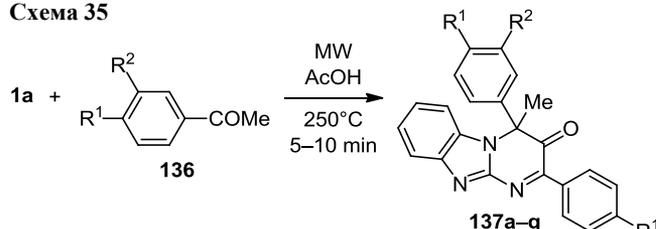
Еще одним подходом для построения полициклических производных пиримидобензимидазолов является синтез гексациклического производного 135, продемонстрированный в публикации 2014 г.⁷⁹ Соединение 135 было получено путем аннелирования 2-аминобензимидазола (1a) и бензотиазолопиримидина 134 (схема 34). Большое внимание авторы этого исследования уделили изучению механизма и региоселективности процесса.

Схема 34



Как было упомянуто ранее, реакции, катализируемые микроволновым излучением, являются довольно распространенными и актуальными в процессах конденсации, протекающих с отщеплением низкомолекулярных соединений (H₂O, спиртов и др.). Придерживаясь такого подхода, был разработан метод синтеза производных пиримидобензимидазолонов 137a–g на основе 2-аминобензимидазола (1a) и фенилэтанонов 136 (схема 35).⁸⁰

Схема 35



137 a R¹ = R² = H (81%); b R¹ = Me, R² = H (72%)
c R¹ = H, R² = Me (86%); d R¹ = OMe, R² = H (70%)
e R¹ = H, R² = OMe (92%); f R¹ = Br, R² = H (93%)
g R¹ = H, R² = Br (88%)

Таким образом, методы построения пиримидобензимидазольного скэффолда на основе бифункциональных синтетических эквивалентов разработаны в целом достаточно подробно, хотя нельзя сказать, что они полностью исчерпаны.

Построение пиримидобензимидазольной структуры методом многокомпонентных реакций

Среди методов построения азолопиримидинового фрагмента особое место занимают многокомпонентные реакции (МКР). Благодаря простоте в применении и широким возможностям варьирования всех компонентов, МКР открывают оригинальные синтетические пути для создания новых труднодоступных гетероциклических молекулярных структур. В литературе примеры использования МКР для синтеза пиримидобензимидазолов представлены трехкомпонентными реакциями, основными компонентами которых являются производные бензимидазолов и альдегидов. Третий компонент является лабильным и зачастую представляет собой СН-активную составляющую. Настоящий раздел обзора систематизирован по варьированию третьего компонента МКР.

Разработка новых каталитических систем и определение их эффективности в МКР является целью большого числа исследований, связанных с развитием методологии МКР.^{81–96} Применение новых катализаторов и их систем позволяет: упростить процедуру получения целевого продукта, повысить селективность процесса, снизить его стоимость и сделать менее экологически вредным за счет использования нетоксичных растворителей. Последнее условие имеет особое значение для использования метода в фармацевтической промышленности, когда на первый план в качестве критериев оценки возможности его технологического применения выходят экологичность производства и чистота получаемого лекарственного соединения.

В многочисленных исследованиях^{81–101} представлен синтез производных пиримидобензимидазолов **140** путем трехкомпонентной реакции 2-аминобензимидазола (**1a**), производных ароматических альдегидов **138** и циклогексан-1,3-дионов **139** (схема 36). При всей однообразности применяемой синтетической схемы в представленных публикациях особое внимание уделено разработке и исследованию различных каталитических систем.

Схема 36

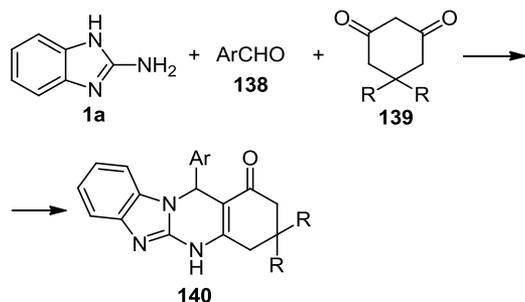


Таблица 3. Примеры трехкомпонентной реакции соединений **1a**, **138** и **139**, катализируемой $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$, для получения соединений **140**

№	Ar	R	Время реакции, мин	Выход, %
1	Ph	Me	15	94
2	4-ClC ₆ H ₄	Me	15	90
3	4-BrC ₆ H ₄	Me	15	90
4	4-MeOC ₆ H ₄	Me	18	90
5	4-HOC ₆ H ₄	Me	20	90
6	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Me	18	95

Коллектив иранских авторов описывает применение сульфаминовой кислоты в качестве многоазового зеленого катализатора в условиях нагревания в MeCN для синтеза производных **140** (табл. 3). Отмечено, что использование сульфаминовой кислоты в качестве катализатора дает определенные преимущества, в том числе удобность применения, простоту выделения и хорошие выходы продуктов, а также возможность ее повторного использования.⁸¹

Для синтеза производных **140** были разработаны каталитические системы, представляющие собой модифицированные наночастицы Fe_3O_4 , содержащие:^{82–87}

- кремнезем с концевыми сульфогруппами;⁸²
- L-пролиновые фрагменты;⁸³
- хитозановые структуры;⁸⁴
- крахмал с *n*-бутилсульфогруппой;⁸⁵
- диоксид титана, функционализированный сульфогруппами;⁸⁶
- систему $\text{Cu}@\text{Fe}_3\text{O}_4$.⁸⁷

Среди преимуществ данных катализаторов отмечается высокая эффективность (выходы производных **140** более 90%), возможность повторного использования и соответствие принципам зеленой химии. Кроме того, одной из главных особенностей данных каталитических систем является их магнитоактивность, что позволяет отделять катализатор от реакционной смеси при помощи внешнего магнита.

Еще одной группой катализаторов, используемых для осуществления МКР, приведенной на схеме 36, являются ионные жидкости **141–145** (рис. 3).^{88–92} Среди преимуществ рассмотренных катализаторов отмечается их дешевизна, легкость в получении и высокая стабильность. Кроме того, в исследованиях акцентируется

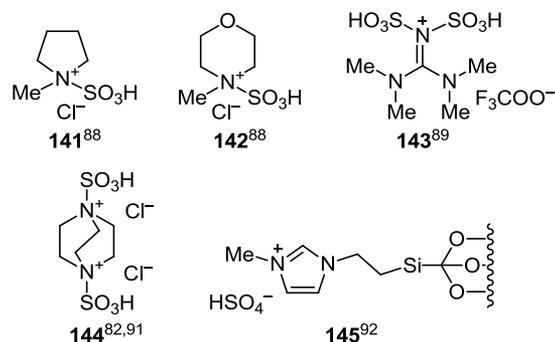


Рисунок 3. Ионные жидкости, используемые в МКР синтеза пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **140**.

возможность рециклизации катализаторов без потери их активности. В дополнение стоит отметить, что значительное сокращение времени реакции и высокие выходы производных **140** делают эти катализаторы привлекательными для многих других исследований в области синтеза разнообразных азотистых гетероциклов и имеют не доказанный, но предполагаемый общий характер.

Серия исследований была посвящена применению кислотных катализаторов в синтезе производных **140**.^{93–96} Среди катализаторов представлены гидросульфат поливинилпирролидония,⁹³ $(\text{CH}_2)_4(\text{DABCO}-\text{SO}_3\text{H})_2\text{Cl}_4$ в виде наночастиц,⁹⁴ ПТСК,⁹⁵ а также AcOH .⁹⁶ Среди преимуществ использования данной серии катализаторов приводятся высокие выходы продуктов реакции, простота в применении и экологичность процесса.

К основным задачам по оптимизации условий проведения любого синтетического процесса, наряду с увеличением выхода целевого продукта, относится уменьшение времени его протекания. Для интенсификации многих реакций в органической химии используют микроволновое излучение. С этой точки зрения осуществление процесса, представленного на схеме 36, в условиях микроволнового излучения без растворителя и катализаторов,⁹⁷ а также при катализе $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ⁹⁸ представляет большую синтетическую значимость.

В работе 2016 г. описан синтез производных **140** с использованием глубокого эвтектического растворителя **146**, представляющего собой смесь холин-хлорида и глицерина (рис. 4).⁹⁹ Наряду с высокими выходами, быстротой протекания и мягкими условиями реакции главным преимуществом исследованного растворителя является его биоразлагаемость.

Был представлен синтез ряда новых конденсированных тетрациклических тиопирано[3,4:4,5]пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-4-онов **149a–m** из 2-аминобензимидазола (**1a**), ароматических альдегидов **147** и

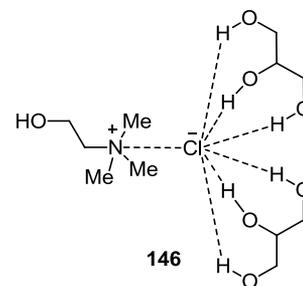
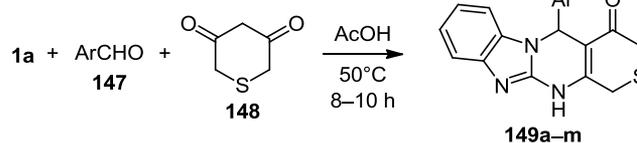


Рисунок 4. Структура растворителя **146**.

тиопроизводного **148** (в качестве СН-активного компонента).¹⁰⁰ Процесс осуществлялся в условиях нагревания компонентов в среде AcOH при 50°C в течение 8–10 ч (схема 37).

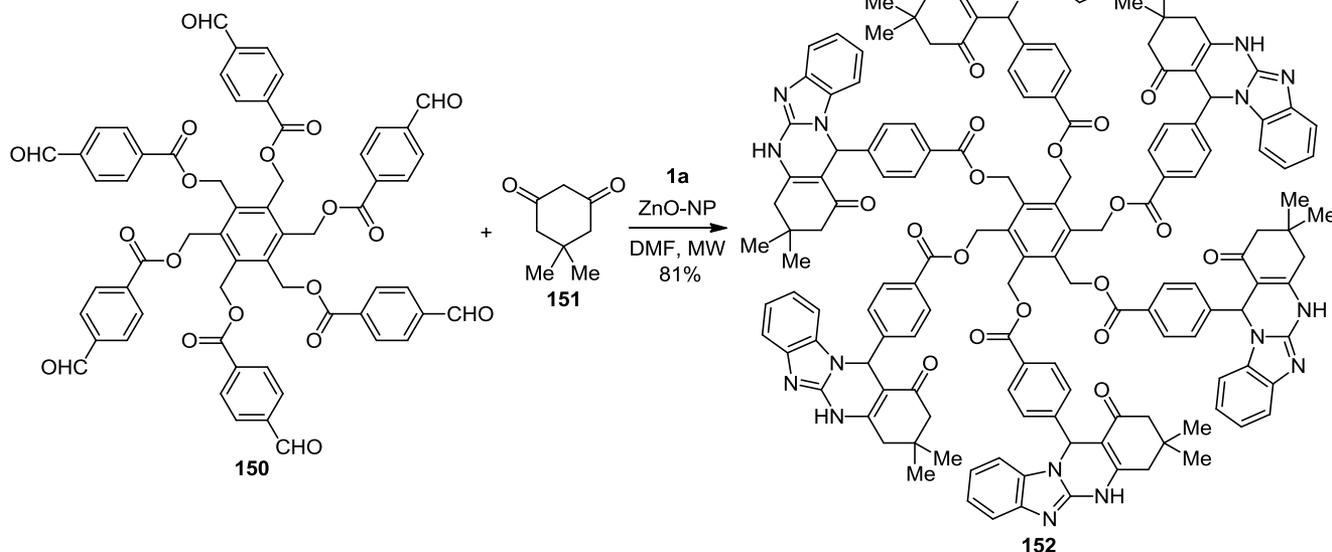
Схема 37



	Ar	Yield, %		Ar	Yield, %
149a	Ph	82	149g	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	84
149b	4-BrC ₆ H ₄	82	149h	3-O ₂ NC ₆ H ₄	85
149c	2-FC ₆ H ₄	77	149i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	85
149d	4-FC ₆ H ₄	80	149j	4-MeC ₆ H ₄	84
149e	2-ClC ₆ H ₄	73	149k	3-MeOC ₆ H ₄	76
149f	3-ClC ₆ H ₄	75	149l	4-MeOC ₆ H ₄	80
			149m	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	85

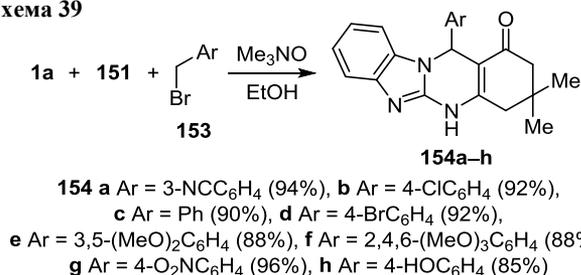
Другой интересный пример продемонстрирован в работе египетских исследователей и представляет собой способ получения поли(тетрагидробензимидазо[2,1-*b*]хиназолин-1-она) **152**, катализируемый наночастицами ZnO путем многокомпонентной конденсации 2-аминобензимидазола (**1a**), полиальдегида **150** и димедона (**151**) в ДМФА при микроволновом излучении (схема 38).¹⁰¹

Схема 38



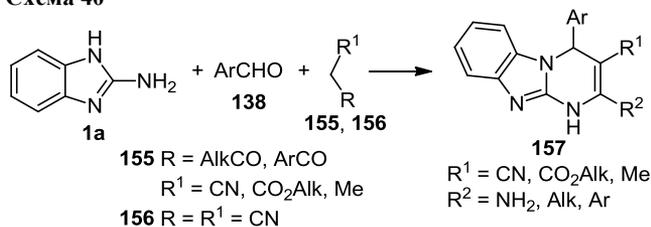
Нетривиальный метод построения бензимидазо-хиназолиновых структур **154a–h** представлен в публикации 2016 г.¹⁰² Отличие данного подхода от вышеприведенных заключается в том, что вместо ароматического альдегида используются производные бензилгалогенидов **153**, которые подвергаются окислению *N*-оксидом триметиламина (схема 39).

Схема 39



Большое число исследований,^{103–120} представленных в общем виде на схеме 40, посвящено синтезу пиримидобензимидазолов **157** с использованием МКП кетозэфиров и их различных производных **155**, а также малононитрила (**156**).

Схема 40



В цикле работ^{103–106} исследуются МКП малононитрила (**156**), 2-аминобензимидазола (**1a**) и ароматических альдегидов **138**. Были использованы квасцы¹⁰³ в

качестве катализатора конденсации, в то же время успешно применялась ПТСК,¹⁰⁴ а мексиканскими исследователями синтез осуществлен путем кипячения компонентов в H₂O.¹⁰⁵ В дополнение к этому сообщается об успешном использовании перхлората поливинилпирролдония в качестве высокоэффективного катализатора при получении производных 1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбонитрилов **157** (R¹ = NH₂, R² = CN).¹⁰⁶

Изучена селективность процесса МКП 2-аминобензимидазола (**1a**), ароматических альдегидов **158a–f**, цианакусного эфира (**155a**) и малононитрила (**156**) (схема 41).^{108,109} В приведенных исследованиях в качестве катализаторов конденсации были исследованы соединения, проявляющие основные свойства: NaOAc, Et₃N, и MgO. Показано, что их использование обеспечивает высокие выходы и чистоту продуктов. Кроме того, отмечается, что в данном случае реакция протекает селективно с образованием продуктов **161a,b** и **162a–f**. Региоселективность процесса объясняется образованием продуктов конденсации Кнёвенагеля **159** и **160**, дальнейшее взаимодействие которых с аминобензимидазолом **1a** обусловлено повышенной электрофильностью метиленового и этоксикарбонильного фрагментов. В результате продукты взаимодействия **161'** и **162'** оказываются непереподобными в данных условиях проведения процесса.

Еще один пример МКП с использованием малононитрила (**156**) и ароматических альдегидов **163a–l** описан в работе 2018 г.¹¹⁰ Примечательно, что в разработанном подходе в качестве катализатора реакции используется наноструктурная ионная жидкость, представляющая собой соль имидазола и тринитрометана [HIMI]C(NO₂)₃ (схема 42). Как отмечают авторы, использование данного катализатора значительно уменьшает время реакции, повышает выходы

Схема 41

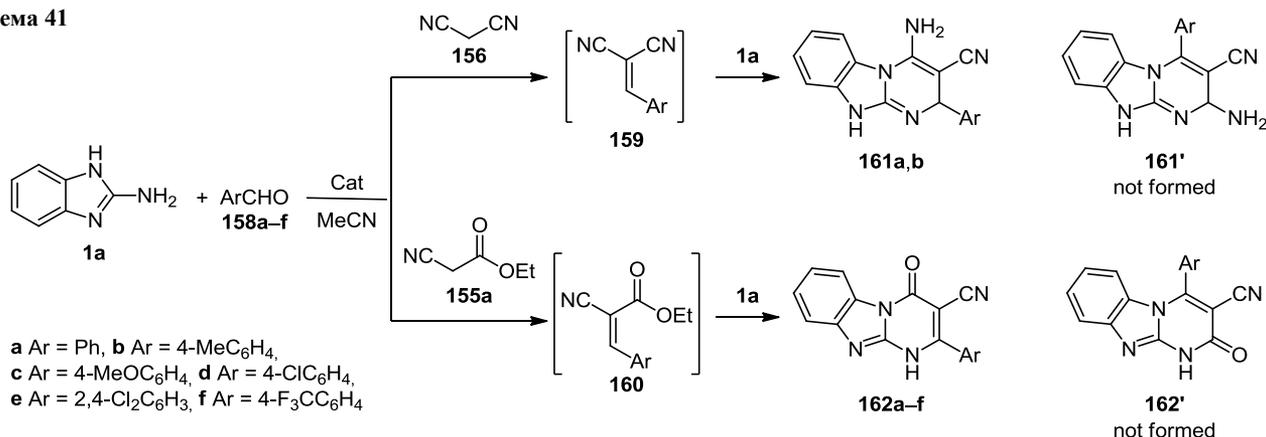
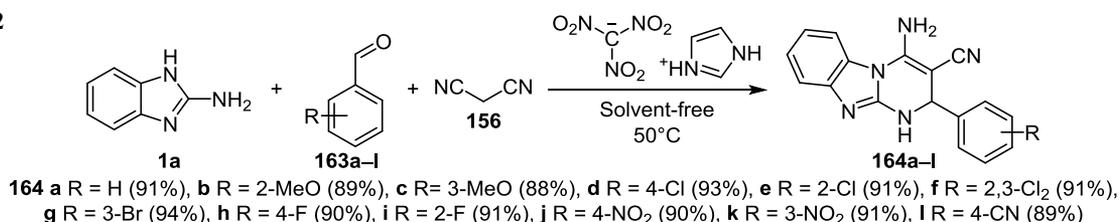


Схема 42

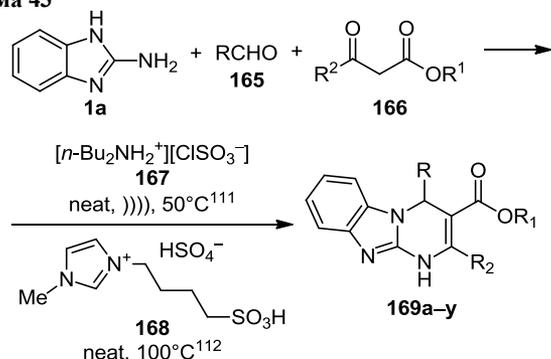


пиримидобензимидазолов **164a–l**, а также позволяет проводить процесс в соответствии с принципами зеленой химии.

Кетозфиры и дикетоны являются важными субстратами с точки зрения построения пиримидобензимидазольного скаффолда.^{111–120} В исследованиях настоящая синтетическая стратегия получения пиримидобензимидазолов соответствует подходу, приведенному на схеме 36. Актуальность исследований заключается в демонстрации широких возможностей различных катализаторов и их систем в МКР.

Так, был представлен синтез 1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоксилатов **169a–y** с использованием ионных жидкостей **167**, **168** в качестве катализаторов и в отсутствие растворителей (схема 43).^{111,112} Отмечалось, что при использовании данных катализаторов конденсация протекает гладко с широким спектром субстратов **165**, **166**, а продукты были получены с хорошими или отличными выходами (табл. 4). Кроме того, дешевизна катализаторов и возможность их повторного использования, а также простота выделения продуктов являются основными преимуществами разработанных методов.

Схема 43



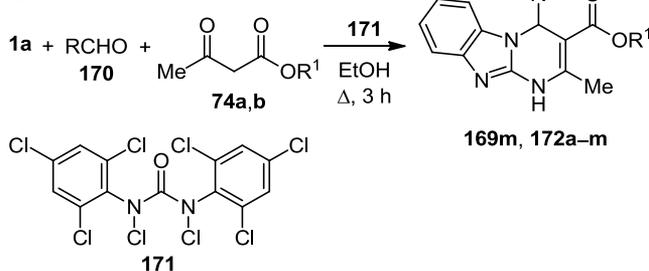
В ряде работ для получения пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов исследована каталитическая активность некоторых природных соединений, таких как L-пролин,¹¹³ гидрохлорид тиамин¹¹⁴ и лимонная кислота.¹¹⁵ Наряду со всеми преимуществами органокатализаторов, описанные методики осуществляются в водных средах, что расширяет область применения МКР. В то же время эффективность катализаторов, широкий ряд применяемых субстратов, мягкие условия реакции значительно расширяют возможности для синтеза актуальных производных пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов.

Простой и эффективный способ синтеза производных пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **169m**, **172a–m** (табл. 5) с использованием *N,N'*-дихлорбис(2,4,6-трихлорфенил)мочевин (CC-2) (**171**), ароматических альдегидов **170** и кетозфиров **74a,b** продемонстрировали индийские исследователи (схема 44).¹¹⁶ Основное преимущество метода заключается в том, что в ходе реакции реагент **171** превращается в нерастворимую 1,3-бис-(2,4,6-трихлорфенил)мочевину, которая может быть легко отделена простой фильтрацией и снова преобразована в CC-2 путем обработки $\text{AsOH}/\text{Cl}_2/\text{NaOH}$.

Таблица 4. Выходы 1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоксилатов **169a–y**

Соединение	R	R ¹	R ²	Выход, %
169a	4-FC ₆ H ₄	Et	Ph	95
169b	4-ClC ₆ H ₄	Et	Ph	92
169c	3-ClC ₆ H ₄	Et	Ph	91
169d	Et	<i>t</i> -Bu	Me	90
169e	Pr	<i>t</i> -Bu	Me	92
169f	2-Тиенил	<i>t</i> -Bu	Me	89
169g	4-O ₂ NC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	Me	94
169h	4-MeC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	Me	95
169i	3-ClC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	Me	91
169j	4-NCC ₆ H ₄	Et	Me	93
169k	4-MeOC ₆ H ₄	Et	Me	92
169l	1,3-Бензодиоксол-5-ил	Et	Me	89
169m	4-EtOC ₆ H ₄	Et	Me	93
169n	2,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Et	Me	91
169o	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	Et	Me	90
169p	2-F-5-BrC ₆ H ₃	Et	Me	89
169q	C ₆ H ₁₁	Et	Me	92
169r	2-F-4-BrC ₆ H ₃	Et	Me	89
169s	2-F-4-BrC ₆ H ₃	Me	Me	91
169t	C ₆ H ₁₁	Me	Me	90
169u	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	Me	Me	91
169v	4-NCC ₆ H ₄	Me	Me	92
169w	1,3-Бензодиоксол-5-ил	Me	Me	88
169x	2-F-5-BrC ₆ H ₃	Me	Me	90
169y	2,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	Me	91

Схема 44

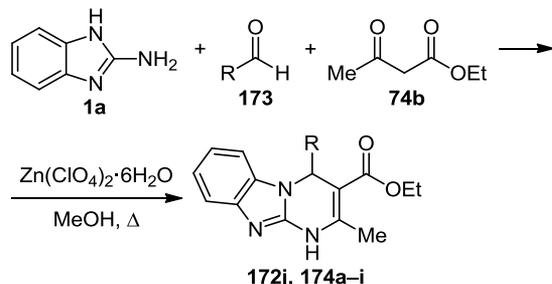
Таблица 5. Выходы 1,4-дигидропиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоксилатов **169m**, **172a–m**

Соединение	R	R ¹	Выход, %	Соединение	R	R ¹	Выход, %
169m	4-EtOC ₆ H ₄	Et	78	172g	4-HONC ₆ H ₄	Et	71
172a	4-MeOC ₆ H ₄	Et	82	172h	4-MeOC ₆ H ₄	Et	75
172b	4-EtC ₆ H ₄	Et	76	172i	3-HOC ₆ H ₄	Et	66
172c	4-Me ₂ CH	Et	72	172j	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Et	65
172d	4-FC ₆ H ₄	Et	68	172k	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Et	58
172e	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Et	70	172l	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	Me	55
172f	3-O ₂ NC ₆ H ₄	Me	68	172m	Индолил*	Me	55

* В публикации отсутствует информация, какой изомер индолил альдегида был использован.

Индийские исследователи в 2014 г. изучили влияние перхлората цинка ($Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$) на МКР альдегидов **173**, этилацетоацетата (**74b**) и 2-аминобензимидазола (**1a**) в синтезе ряда производных пиримидо[1,2-*a*]-бензимидазолов **172j**, **174a–i** (схема 45).¹¹⁷ Авторы отмечают высокие выходы продуктов реакции, однако в случае использования альдегидов, содержащих группу OH в положении 2 или 4 фенильного цикла, наблюдается снижение выходов целевых продуктов.

Схема 45



172j R = 4-Me₂NC₆H₄ (71%)

174 a R = 2-Py (73%), **b** R = 3-Py (72%), **c** R = 4-Py (70%),

d R = 2-thienyl (71%), **e** R = 2-pyrrolyl (72%),

f R = 2-O₂NC₆H₄ (72%), **g** R = 2-HOC₆H₄ (65%),

h R = 4-HOC₆H₄ (64%), **i** R = 2-hydroxynaphthalen-1-yl (75%)

Еще одной каталитической системой, применяемой в синтезе пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов, является H₃PO₄, нанесенная на Al₂O₃.¹¹⁸ Среди преимуществ данного катализатора – возможность его повторного использования без потери эффективности, а также проведение реакции без растворителя. В дополнение к вышеописанному подходу коллектив авторов из Ирана сообщил об использовании *N,N,N,N'*-тетрабромбензол-1,3-дисульфонамида (TBBD) (**175**) и поли(*N*-бром-*N*-этилбензол-1,3-дисульфонамида) (PBBS) (**176**) в качестве катализаторов МКР (рис. 5).¹¹⁹ Эти катализаторы также позволяют проводить реакции без растворителя.

Был разработан метод синтеза новых антагонистов аденозиновых рецепторов A₂B. Среди синтезированных структур наиболее значимыми с точки зрения их активности оказались пиримидо[1,2-*a*]бензимидазольные производные **178a–h**, которые были синтезированы путем МКР альдегидов **177**, кетоэфиров **74b,c** и 2-аминобензимидазола (**1a**).¹²⁰ Оптимизация синтеза показала, что синергетическое использование хлоруксусной кислоты (в качестве катализатора) и микроволнового облучения приводит к значительному увеличению выходов соединений **178a–h** (схема 46).

Среди других субстратов, применяемых в МКР, интерес представляют производные терминальных

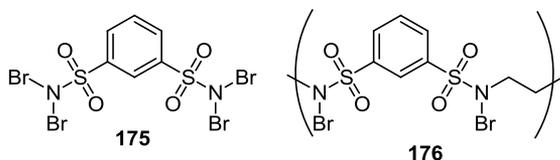
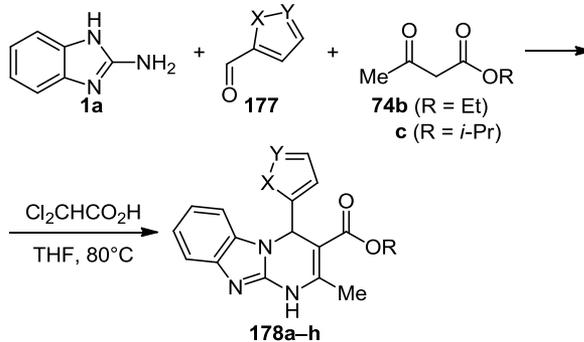


Рисунок 5. Структуры катализаторов **175** и **176**.

Схема 46



178 a R = Et, X = O, Y = CH (55%); **b** R = *i*-Pr, X = O, Y = CH (61%)

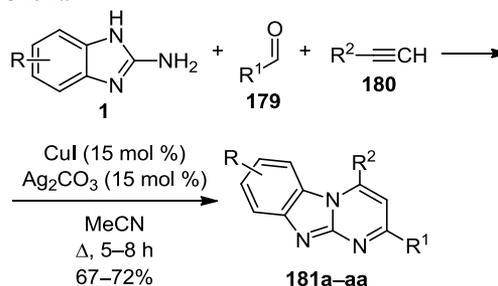
c R = Et, X = CH, Y = O (72%); **d** R = *i*-Pr, X = O, Y = CH (71%)

e R = Et, X = S, Y = CH (68%); **f** R = *i*-Pr, X = S, Y = CH (66%)

g R = Et, X = CH, Y = S (68%); **h** R = *i*-Pr, X = CH, Y = S (67%)

алкинов.^{121–123} Так, описывается региоселективный синтез пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **181a–aa** по реакции 2-аминобензимидазолов **1**, альдегидов **179** и алкинов **180**. Реакцию проводят в кипящем MeCN, применяя в качестве катализатора систему, состоящую из солей меди и серебра (схема 47).¹²¹

Схема 47



181 a R = H, R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = Ph

b R = H, R¹ = 3,4-Cl₂C₆H₃, R² = Ph

c R = H, R¹ = 4-O₂NC₆H₄, R² = Ph

d R = H, R¹ = 3-O₂NC₆H₄, R² = Ph

e R = H, R¹ = 4-NCC₆H₄, R² = Ph; **f** R = H, R¹ = 4-FC₆H₄, R² = Ph

g R = H, R¹ = 4-BrC₆H₄, R² = Ph

h R = H, R¹ = 2,6-Cl₂C₆H₃, R² = Ph

i R = H, R¹ = Ph, R² = Ph; **j** R = H, R¹ = 2,4-Cl₂C₆H₃, R² = Ph

k R = H, R¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, R² = Ph

l R = H, R¹ = 3,4-(OCH₂O)₂C₆H₃, R² = Ph

m R = H, R¹ = 3,4-(OCH₂O)-6-O₂NC₆H₂, R² = Ph

n R = H, R¹ = *i*-Pr, R² = Ph; **o** R = H, R¹ = *s*-Bu, R² = Ph

p R = H, R¹ = *n*-Pr, R² = Ph; **q** R = H, R¹ = 4-BnO, R² = Ph

r R = Me, R¹ = Ph, R² = 4-ClC₆H₄; **s** R = 8-Me, R¹ = R² = 4-ClC₆H₄

t R = Me, R¹ = 3-MeC₆H₄, R² = 4-ClC₆H₄

u R = Cl, R¹ = Ph, R² = 4-ClC₆H₄; **v** R = Cl, R¹ = R² = 4-ClC₆H₄

w R = H, R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = CO₂Et

x R = H, R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = *n*-Bu

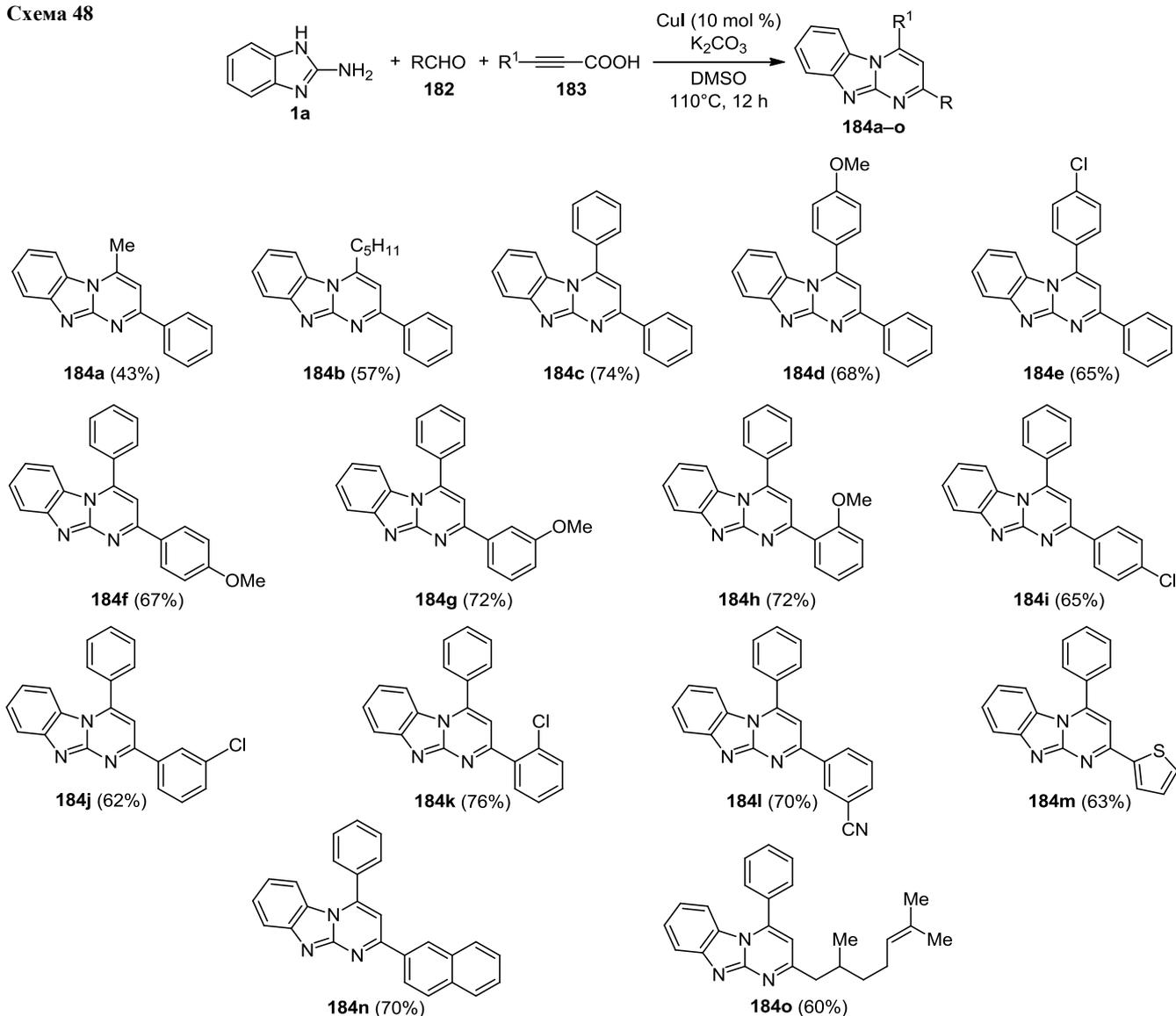
y R = H, R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = SiMe₃

z R = H, R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = 4-MeC₆H₄

aa R = H, R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = 3-MeC₆H₄

Частным примером использования производных алкинов в синтезе пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов являются работы китайских исследователей.^{124,125} Авторами разработан подход к синтезу дизамещенных пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **184a–o** с помощью МКР бензимидазола **1a**, альдегидов **182** и алкин-

Схема 48

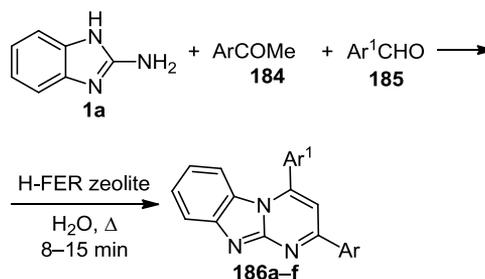


карбоновых кислот **183** в присутствии каталитического количества CuI и K₂CO₃ (схема 48).

Многокомпонентная конденсация между ацетофенонами **184**, аминобензимидазолом **1a** и ароматическими альдегидами **185** была осуществлена Хассанин и Фаргали в 2014 г.¹²⁶ Реакцию проводили в H₂O в присутствии H-ферриеритного цеолита в течение короткого времени – 8–15 мин. Разработанный метод позволил получить новую серию пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **186a–f** с хорошими выходами (схема 49).

Китайские исследователи продемонстрировали возможности использования тетрафторбората 1-бензил-3-метилимидазолия ([bmim]BF₄) как эффективного катализатора в трехкомпонентной конденсации аминобензимидазола **1a**, 1,4-нафтохинона (**187**) и ароматических альдегидов **188** для синтеза производных пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **189a–o** (схема 50).¹²⁷ При подборе условий было установлено, что проведение реакции в отсутствие растворителя при 100°C позволяет добиваться лучших выходов (табл. 6).

Схема 49



- 186 a** Ar = Ar¹ = 4-FC₆H₄ (85%)
b Ar = 4-FC₆H₄, Ar¹ = 4-BrC₆H₄ (85%)
c Ar = 4-FC₆H₄, Ar¹ = 4-MeC₆H₄ (88%)
d Ar = 4-FC₆H₄, Ar¹ = 4-MeOC₆H₄ (87%)
e Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₄, Ar¹ = 4-FC₆H₄ (81%)
f Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₄, Ar¹ = 4-FC₆H₄ (80%)

Как было упомянуто ранее, микроволновое излучение в большинстве случаев оказывает положительный эффект на протекание МКР. Так, в одном из

Схема 50

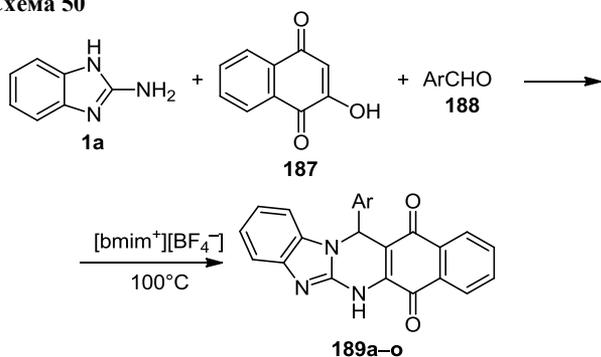


Таблица 6. Выходы производных пиридино-[1,2-а]бензимидазолов 189а-о

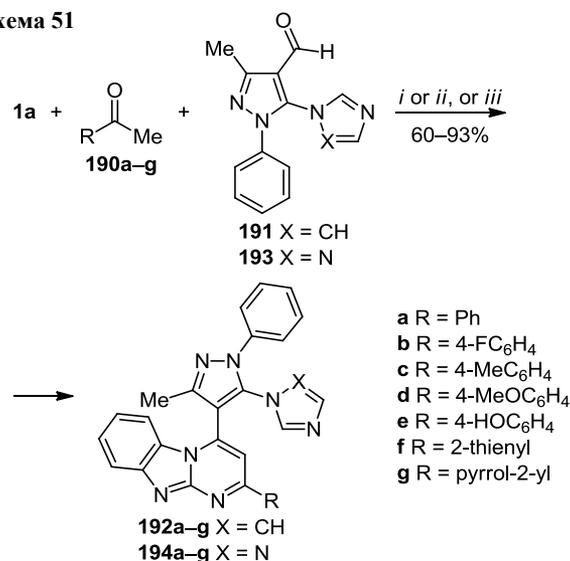
Соединение	R	Время реакции, мин	Выход, %
189a	4-ClC ₆ H ₄	11	83
189b	3-FC ₆ H ₄	11	83
189c	3-HOC ₆ H ₄	12	85
189d	4-FC ₆ H ₄	12	86
189e	3-ClC ₆ H ₄	11	86
189f	3-ClC ₆ H ₄	12	86
189g	2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	12	85
189h	4-BrC ₆ H ₄	12	85
189i	2-BrC ₆ H ₄	12	84
189j	2-ClC ₆ H ₄	14	82
189k	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	11	86
189l	2-MeOC ₆ H ₄	12	84
189m	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	14	83
189n	2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	13	85
189o	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	14	86

исследований микроволное излучение было использовано для трехкомпонентной конденсации бензимидазола **1a**, производных кетонов **190** и альдегидов **191**, **193** при получении производных пиридино[1,2-а]бензимидазола (схема 51). Выходы соединений **192a-g** составили от 60 до 93%, соединений **194a-g** – от 67 до 92%.¹²⁸

В еще одном примере построения пиридино[1,2-а]бензимидазольной структуры в условиях МКР в качестве компонентов реакции использовались 2-аминобензимидазол (**1a**), ароматические альдегиды **195** и (*E*)-*N*-метил-1-(метилсульфанил)-2-нитроэтиленамин (**196**).^{129,130} Процесс осуществлялся путем сплавления компонентов в присутствии новой ионной жидкости на основе дикатиона имидазолия, привитого на полиэтиленгликоль-метакрилатную основу, – PEGMA-g-TEGBDIM,¹²⁹ или при кипячении в EtOH и ПТСК в качестве катализатора (схема 52).¹³⁰

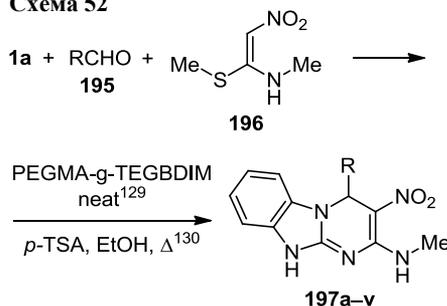
Особенность описанного подхода заключается в возможности получения нитропроизводных пиридинобензимидазолов **197a-v**. Известно, что нитроазолопиримидины и их производные, обладают полезной биологической активностью.^{33,131–135} Кроме того, нали-

Схема 51



i (X = CH): KOH, EtOH, H₂O, MW (340 W), 15–20 min
ii (X = N): 1. KOH, EtOH, H₂O, rt, 10 min;
 2. MW (340 W), 10–15 min
iii (X = N): 1. KOH, EtOH, H₂O, rt, 10 min; 2. Δ, 28 h

Схема 52

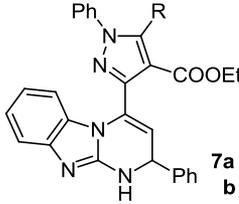


a R = 4-ClC₆H₄ (91%), **b** R = 4-BrC₆H₄ (89%),
c R = 2-ClC₆H₄ (89%), **d** R = 3-FC₆H₄ (87%), **e** R = 4-FC₆H₄ (90%),
f R = 3-MeOC₆H₄ (91%), **g** R = 4-MeOC₆H₄ (91%),
h R = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (90%), **i** R = 1-Naphth (87%),
j R = Ph (91%), **k** R = 3-O₂NC₆H₄ (88%), **l** R = 2-BrC₆H₄ (89%),
m R = 3-BrC₆H₄ (88%), **n** R = 2-F-5-BrC₆H₃ (90%),
o R = 2-thienyl (90%), **p** R = 2-Fur (91%), **q** R = 4-Py (89%),
r R = 4-HOC₆H₄ (90%), **s** R = 4-MeC₆H₄ (91%),
t R = 2-MeC₆H₄ (89%), **u** R = 3-ClC₆H₄ (88%),
v R = 2-Cl-5-FC₆H₃ (90%)

чие такого важного структурного фрагмента, как нитро-группа, представляется перспективным с точки зрения дальнейших превращений, например, при создании полициклических пуриноподобных структур.¹³⁶

Биологическая активность производных пиридинобензимидазолов

Ниже приведены некоторые примеры биологически активных производных пиридинобензимидазолов. Соединения **7a,b** исследованы на противомикробную и противогрибковую активность *in vitro* в отношении двух видов грибов, а именно *Aspergillus niger* и *Syncephalastrum racemosum*, и четырех видов бактерий: грамположительных *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и грамотрицательных *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 7). Соединения **7a,b** не

Таблица 7. Противомикробная активность соединений **7a,b***


7a R = Ph
7b R = Me

Соединение	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
7a	17.3 ± 0.63	НА**	17.4 ± 0.58	НА
7b	19.3 ± 1.2	НА	19.2 ± 0.58	НА
Ампициллин	23.8 ± 1.2	27.4 ± 0.72	НА	НА
Ципрофлоксацин	НА	НА	25.3 ± 1.2	23.4 ± 0.63

* Активность выражена как диаметр зоны ингибирования (среднее значение ± стандартное отклонение), мм.

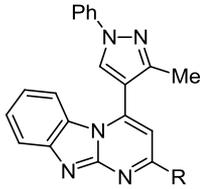
** НА – нет активности.

продемонстрировали противогрибковой активности. Противомикробная активность этих соединений оказалась ниже, чем у препаратов сравнения.

Пиримидобензимидазолы **9a–d** были исследованы на наличие антибактериальной активности в отношении грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 8).³⁹

По табл. 8 видно, что соединение **9d** проявило наилучшую активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий – его значения зон ингибирования близки к таковым препаратов сравнения.

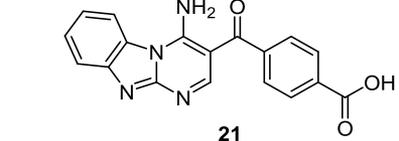
Изучение биологической активности пиримидобензимидазольных структур **21**, **23** было представлено в работе 2017 г.⁴⁵ Была исследована их антипролиферативная активность *in vitro* в отношении клеточной

Таблица 8. Антибактериальная активность *in vitro* соединений **9a–d***


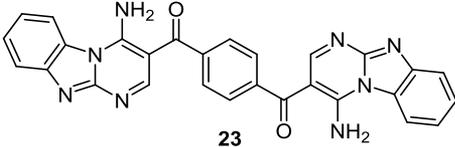
9a R = Ph
9b R = 4-ClC₆H₄
9c R = 2-thienyl
9d R = 4-(1,3-diphenylpyrazolyl)

Соединение	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
9a	16.7 ± 0.3	16.4 ± 0.3	10.4 ± 0.3	8.1 ± 0.3
9b	18.5 ± 0.3	13.7 ± 0.3	9.4 ± 0.3	6.8 ± 0.3
9c	18.5 ± 0.5	20.4 ± 0.6	15.5 ± 0.3	18.4 ± 0.2
9d	24.1 ± 0.3	20.2 ± 0.4	19.0 ± 0.3	20.3 ± 0.3
Пенициллин G	26.2 ± 0.3	24.6 ± 0.3	–	–
Стрептомицин	–	–	26.7 ± 0.5	20.6 ± 0.8

* Активность выражена как диаметр зоны ингибирования (среднее значение ± стандартное отклонение), мм.

Таблица 9. Противомикробная активность соединений **21** и **23***


21



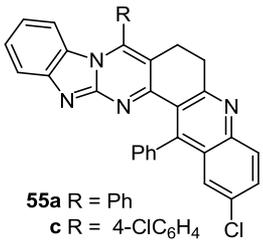
23

Соединение	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>
21	18.7 ± 0.25	16.2 ± 0.58	–	17.3 ± 0.44
23	16.2 ± 0.44	13.9 ± 0.19	–	15.8 ± 0.19
Амфотерицин В	25.4 ± 0.1	28.7 ± 0.2	19.7 ± 0.2	23.7 ± 0.1

* Активность выражена как диаметр зоны ингибирования (среднее значение ± стандартное отклонение), мм.

линии MCF-7. В то время как соединение **23** продемонстрировало хорошую активность, производное бензойной кислоты **21** оказалось малоактивным (значения IC₅₀ 18.2 и 41 мкг/мл соответственно). Была исследована и противомикробная активность соединений **21** и **23** в отношении грамположительных бактерий *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pneumoniae* и грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. По сравнению с препаратом сравнения амфотерицином В, соединения **21** и **23** проявили умеренную активность (табл. 9).

Были представлены *in vitro* исследования широкого круга пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолов **55a–k** на антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и *Vibrio parahaemolyticus*, *Proteus mirabilis* с использованием в качестве стандарта антибактериального средства широкого спектра действия хлорамфеникола. По результатам *in vitro* исследования соединения **55a,c** отобраны в качестве кандидатов для дальнейших биологических испытаний (табл. 10).⁵⁷

Таблица 10. Антибактериальная активность *in vitro* соединений **55a,c**


55a R = Ph
55c R = 4-ClC₆H₄

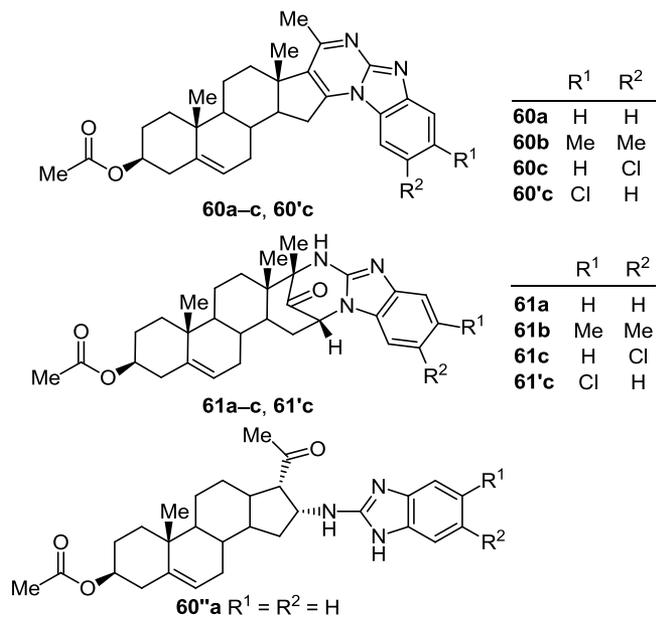
Соединение	МИК, мкг/мл			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
55a	95.5	55.5	10.0	110.5
55c	73.5	32.5	8.5	85.5
Хлорамфеникол	3.21	1.71	3.01	2.12

Синтезированные производные галетерона, содержащие пиримидобензимидазольный фрагмент, исследовали на антипролиферативную активность. Значения максимального ингибирования пролиферации клеток (GI_{50}) соединений **60a–c**, **60'c**, **61a–c**, и **60''a** лежат в среднем микромолярном диапазоне (табл. 11).⁶⁰

Производные пиримидобензимидазола **70**, **71 a–h**⁶⁵ показали антибактериальную активность с МИК 2 мкг/мл в отношении грамположительных бактерий и 1 мкг/мл в отношении грамотрицательных бактерий. Соединения **70**, **71 a–h** проявили превосходящую ципрофлоксацин антибактериальную активность в отношении *Enterococcus faecalis* с МИК от 0.2 до 0.8 мкг/мл.

Противогрибковую активность этих соединений оценивали в сравнении с флуконазолом (МИК 16 мкг/мл для *Candida albicans* и 8 мкг/мл для *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium*

Таблица 11. Антипролиферативная активность соединений **60**, **60'**, **61**, **61'** и **60''a**



Соединение	GI_{50} , мкМ			
	22Rv1-ARE14*	C4-2*	VcaP*	PC3**
60a	7.2 ± 1.5	22.5 ± 2.3	>50	>50
60b	40.0 ± 10.0	36.5 ± 0.2	>50	>50
60c	29.9 ± 3.1	24.4 ± 1.6	>50	>50
60'c	>50	>50	>50	>50
61a	5.4 ± 0.3	18.0 ± 2.1	>50	>50
61b	7.4 ± 0.6	>50	н. т.* ⁴	>50
61c	>50	>50	н. т.* ⁴	>50
60''a	6.2 ± 0.7	11.9 ± 0.1	20.3 ± 1.6	29.5 ± 7.8
Галетерон***	37.8 ± 0.7	>40 (74.3%)	>40 (57.2%)	37.7 ± 1.7
Энзалутамид	>40 (84.0%)	>40 (91.5%)	>40 (61.2%)	>40 (74.0%)

* Клеточные линии, положительные по рецепторам андрогенов.

** Клеточная линия, отрицательная по рецепторам андрогенов.

*** Данные в скобках представляют жизнеспособность в присутствии 40 мкМ соединения.

*⁴ Не тестировалось.

oxysporum и *Penicillium chrysogenum*). Соединения **70f,g** оказались высокоактивными против *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus* с МИК 0.2 мкг/мл. Соединения **70b,d,e,g,h** проявили отличную активность против *Fusarium oxysporum* с МИК 0.2 мкг/мл.

Цитотоксичность, выраженную как доля (%) мертвых клеток при концентрации тестируемого соединения 100 мкг/мл, оценивали в сравнении с 5-фторурацилом (88% мертвых клеток) на раковых клетках Dalton's Ascitic Lymphoma. Соединения **70b,d,f,g** и **71b,d,e,g** оказались высокоактивными (>70% мертвых клеток) в отношении данных клеток.

Было проведено исследование соединений **76–79** на противомикробную и противогрибковую активность.⁶⁶ Наиболее широкий спектр противомикробной активности проявило соединение **77**. Все соединения проявили противогрибковую активность. Наилучшие показатели у соединений **76** и **77** в отношении *Aspergillus flavus*; у соединения **79** в отношении *Fusarium oxysporum* и у соединения **78** в отношении *Aspergillus ochraceus*.

Пиримидобензимидазолы **129** были изучены на пестицидную активность.⁷⁵ Наиболее активными в отношении *Plutella xylostella* оказались производные **129a–d** при концентрации 100 мг/мл – летальность 70–90%. При концентрации соединений **129a–d** 500 мг/мл летальность *Tetranychus cinnabarinus* составила 100% (табл. 12).

Для структур **133a–e,g–j** провели *in vitro* исследование ингибирования ацетилхолинэстеразы. Результаты представлены в сравнении с известными ингибиторами (табл. 13).⁷⁸ Соединения **133d,e** показали наилучший результат среди других соединений **133** и значительно более высокую ингибирующую эффективность при более низких значениях IC_{50} в сравнении с препаратами такрин и галантамин.

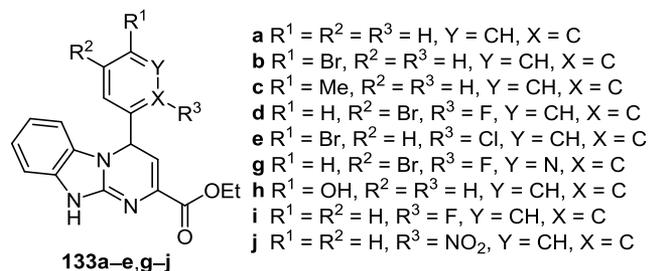
Соединение **135** было исследовано в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий, а также в отношении грибов *Geotrichum candidum* и *Aspergillus fumigatus*.⁷⁹ (табл. 14). Соединение **135** проявило как противомикробную, так и противогрибковую активность, однако показало значения МИК намного выше, чем у препаратов сравнения.

Таблица 12. Токсичность соединений **129a–d** по отношению к *Tetranychus cinnabarinus* и *Plutella xylostella*

Соединение	R	Летальность, %	
		<i>Tetranychus cinnabarinus</i> *	<i>Plutella xylostella</i> **
129a	4-ClC ₆ H ₄	100	80
129b	4-FC ₆ H ₄	100	70
129c	4-O ₂ NC ₆ H ₄	100	90
129d	2-Fur	100	80

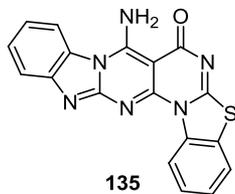
* Концентрация соединений **129a–d** 500 мг/мл.

** Концентрация соединений **129a–d** 100 мг/мл.

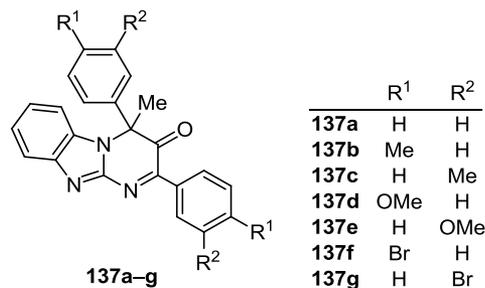
Таблица 13. Профиль ингибирования ацетилхолинэстеразы *in vitro* соединениями **133a–e,g–j**

Соединение	Ингибирование (при 208 нМ), %*	IC ₅₀ , нМ
133a	53	70.78 ± 10.01
133b	70	52.64 ± 1.07
133c	62	91.8 ± 3.6
133d	76	46.86 ± 1.16
133e	74	42.52 ± 5.17
133g	69	71.48 ± 5.04
133h	61	67.32 ± 4.94
133i	67	52.58 ± 15.65
133j	65	68.4 ± 7.94
Такрин	66	551.58 ± 19.17
Галантамин	–	360 ± 101

Производные пиримидобензимидазолов **137a–g** исследовали *in vitro* на антиоксидантную активность⁸⁰ (табл. 15). Исследования проводились по двум направлениям: а) взаимодействие с DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразилом) и б) ингибирование перекисного окисления линолеата натрия дигидрохлоридом 2,2'-азобис(2-амидинопропана) (AAPH) и липоксигеназой сои (LOX). В качестве объектов сравнения были выбраны такие известные антиоксидантные агенты как нордигидрогваяретовая кислота (NDGA), ионол (BHT) и тролокс. По результатам исследования наиболее эффективным соединением, обладающим антиокси-

Таблица 14. Противомикробная и противогрибковая активность (МИК, мкг/мл) соединения **135**

Соединение	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии	
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
135	100	100	100	12.5
Стрептомицин	3.125	3.125	6.25	6.25
Хлорамфеникол	6.25	6.25	6.25	6.25
Грибки				
135	<i>Geotrichum candidum</i>		<i>Aspergillus fumigatus</i>	
	25		50	
Трифлюкан	3.125		3.125	

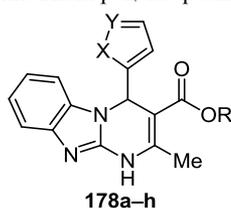
Таблица 15. Антиоксидантная активность соединений **137a–g**, оцененная по взаимодействию с DPPH и ингибированию *in vitro* перекисного окисления линолеата натрия APPH и LOX, и показатель липофильности (*C logP*)

Соединение	<i>C logP</i>	Антиоксидантная активность, %					
		DPPH (0.05 мМ)		AAPH		LOX	
		20 мин	60 мин	0.01 мМ	0.1 мМ	0.01 мМ	0.1 мМ
137a	5.03	2	1	11	100	49	100
137b	6.03	–	–	8	80	–	40
137c	6.03	4	5	35	84	–	19
137d	4.87	3	2	3	100	–	–
137e	6.45	2	2	33	97	–	–
137f	6.75	3	2	9	78	51	61
137g	6.56	–	3	51	88	–	12
NDGA	3.92	81	83	–	–	40	84
BHT	5.43	31	60	–	–	–	–
Тролокс	3.09	–	–	–	63	–	–

дантной активностью в отношении перекисного окисления, оказалось соединение **137a**, в то же время производные **137d,e** продемонстрировали умеренную активность.

Для соединений **178a–h** изучено в условиях *in vitro* сродство к человеческим аденозиновым рецепторам A₁, A_{2A}, A_{2B} и A₃, экспрессированных в трансфицированных клетках HeLa (*hA_{2A}*) и HEK-293 (*hA_{2B}*) (табл. 16).¹²⁰ Наряду с трициклическими соединениями также рассматривались моноциклические 3,4-дигидропирдин-2(1*H*)-оны, бициклические пирролопиримидиноны и фуropyrimидиноны. Пиримидобензимидазолы, в частности соединения **178a–d,g,h**, продемонстрировали наилучшее сродство к рецептору *hA_{2B}* (*K_i* ≤ 25 нМ). В качестве препаратов сравнения использовали селективный антагонист рецептора A₁ 1,3-дипропил-8-циклопентилксантин (DPCPX) и селективный антагонист рецептора A_{2A} ZM241385.

Авторским коллективом из Индии синтезированы производные бензимидазопиримидина **192, 194 a–g** и исследована в условиях *in vitro* их противомикробная, противотуберкулезная (табл. 17) и противомаларийная активность (табл. 18).¹²⁸ Большинство из протестированных на противомикробную активность соединений продемонстрировало превосходный потенциал в отношении *Salmonella typhi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis* и *Clostridium tetani* в сравнении с

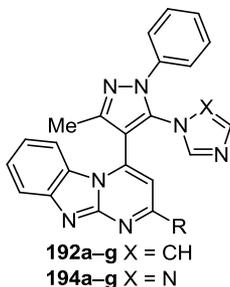
Таблица 16. Прочность связывания пиримидобензимидазолов **178a–h** с человеческими аденозиновыми рецепторами

- a** R = Et, X = O, Y = CH
b R = *i*-Pr, X = O, Y = CH
c R = Et, X = CH, Y = O
d R = *i*-Pr, X = O, Y = CH
e R = Et, X = S, Y = CH
f R = *i*-Pr, X = S, Y = CH
g R = Et, X = CH, Y = S
h R = *i*-Pr, X = CH, Y = S

Соединение	K_i , нМ, или ингибирование, %*			
	hA_1	hA_{2A}	hA_{2B}	hA_3
178a	5%	14%	12.03 ± 0.7	1%
178b	20%	25%	3.49 ± 0.2	2%
178c	7%	11%	20.60 ± 1.1	1%
178d	12%	22%	11.40 ± 0.5	2%
178e	8%	16%	484.6 ± 3	1%
178f	1%	17%	371.2 ± 5	3%
178g	3%	10%	29.71 ± 1.2	2%
178h	11%	3%	29.34 ± 1.1	21%
[³ H]DPCPX**	2.20 ± 0.2	157 ± 2.9	73.24 ± 1.4	1722 ± 11
[³ H]ZM241385**	683 ± 4.1	1.9 ± 0.1	65.7 ± 1.1	863 ± 4.0

* Данные выражены в виде K_i или процентного ингибирования специфического связывания при 1 мкМ соединения ($n = 2$) для тех соединений, которые не полностью вытесняли связывание радиолиганда.

** [³H]DPCPX и [³H]ZM241385 использовали в качестве радиолигандов в анализах связывания.

Таблица 17. Противотуберкулезная активность *in vitro* соединений **192**, **194 a–g** в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv при концентрации 250 мкг/мл

- a** R = Ph
b R = 4-FC₆H₄
c R = 4-MeC₆H₄
d R = 4-MeOC₆H₄
e R = 4-HOC₆H₄
f R = 2-thienyl
g R = pyrrol-2-yl

192a–g X = CH
194a–g X = N

Соединение	Ингибирование, %	Соединение	Ингибирование, %
192a	61	194b	94
192b	91	194c	62
192c	78	194d	85
192d	64	194e	90
192e	83	194f	74
192f	65	194g	73
192g	61	Рифампицин	98
194a	70	Изониазид	99

Таблица 18. Противомаларийная активность *in vitro* соединений **192**, **194 a–g** в отношении *Plasmodium falciparum*

Соединение	IC ₅₀ , мкг/мл	Соединение	IC ₅₀ , мкг/мл
192a	0.051	194b	0.041
192b	0.030	194c	1.50
192c	1.84	194d	1.45
192d	1.52	194e	0.054
192e	1.19	194f	0.83
192f	1.75	194g	0.092
192g	0.079	Хлорохин	0.020
194a	1.45	Хинин	0.268

антибиотиком ампициллином. Соединения **192c,g** и **194f,g** (МИК 100 мкг/мл) проявили большую активность, чем ампициллин (МИК 250 мкг/мл), и равную ципрофлоксацину (МИК 100 мкг/мл).

По данным противогрибкового скрининга *in vitro*, соединение **194b** проявило активность в отношении *Candida albicans* (МИК 100 мкг/мл), эквивалентную нистатину, а соединение **192f** также оказалось высокоактивным (МИК 250 мкг/мл) превзойдя известный препарат гризеофульвин (МИК 500 мкг/мл). Активность соединений **192b,d,e** и **194b,e,f** в отношении *Trichophyton rubrum* оказалась равной нистатину и гризеофульвину (МИК 500 мкг/мл).

При скрининге на противотуберкулезную активность было обнаружено, что соединения **192b** и **194b,e** обладают самой высокой эффективностью с долей ингибирования в 91, 94 и 90% соответственно. Остальные соединения показали слабое ингибирование роста *Mycobacterium tuberculosis*.

Соединения **192a,g** и **194b,e,g** показали наилучшую активность против штамма *Plasmodium falciparum* с полученными значениями IC₅₀ в диапазоне 0.030–0.092 мкг/мл (табл. 18). Авторы выделяют соединения **192b** и **194b,e** в качестве перспективных противомикробных, противотуберкулезных и противомаларийных средств.

В предлагаемом обзоре систематизированы результаты по созданию пиримидобензимидазольных структур за последние 10 лет. Полученные соединения демонстрируют широкий спектр биологической активности, сравнимый с активностью существующих актуальных на рынке лекарственных препаратов. Таким образом, пиримидобензимидазолы являются перспективными объектами в поиске средств борьбы с заболеваниями мирового масштаба и заслуживают самого серьезного внимания в дальнейших исследованиях их структурных модификаций.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90161.

The reported study was funded by RFBR, project number 19-33-90161.

Список литературы

1. Джоуль, Дж.; Миллс, К. *Химия гетероциклических соединений*; Юровская М. А., Ред.; Мир: Москва, 2004.
2. Andersen, P. I.; Ianevski, A.; Lysvand, H.; Vitkauskienė, A.; Oksenyuch, V.; Bjørås, M.; Telling, K.; Lutsar, I.; Dumpis, U.; Irie, Y.; Tenson, T.; Kantele, A.; Kainov, D. E. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, *93*, 268.
3. Álvarez, D. M.; Castillo, E.; Duarte, L. F.; Arriagada, J.; Corrales, N.; Fariás, M. A.; Henriquez, A.; Agurto-Muñoz, C.; González, P. A. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 139.
4. Al Bujuq, N. *Synthesis* **2020**, 3735.
5. Rusinov, V. L.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, *67*, 573. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2018**, 573.]
6. Karpenko, I.; Deev, S.; Kiselev, O.; Charushin, V.; Rusinov, V.; Ulomsky, E.; Deeva, E.; Yanvarev, D.; Ivanov, A.; Smirnova, O.; Kochetkov, S.; Chupakhin, O.; Kukhanova, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 2017.
7. Киселев, О. И.; Деева, Э. Г.; Мельникова, Т. И.; Козелецкая, К. Н.; Киселев, А. С.; Русинов, В. Л.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н. *Вопросы вирусологии* **2012**, *57*(6), 9.
8. Сологуб, Т. В.; Токин, И. И.; Мидикари, А. С.; Цветков, В. В. *Инфекционные болезни* **2017**, *15*(3), 25.
9. Тихонова, Е. П.; Кузьмина, Т. Ю.; Андропова, Н. В.; Тюшевская, О. А.; Елистратова, Т. А.; Кузьмин, А. Е. *Казанский медицинский журнал* **2018**, *99*, 215.
10. Токин, И. И.; Зубкова, Т. Г.; Дроздова, Ю. В.; Лиознов, Д. А. *Инфекционные болезни* **2019**, *17*(4), 13.
11. Логина, С. Я.; Борисевич, С. В.; Русинов, В. Л.; Уломский, Е. Н.; Чарушин, В. Н.; Чупахин, О. Н.; Сорокин, П. В. *Антибиотики и химиотерапия* **2015**, *60*(5–6), 8.
12. Тихонова, Е. П.; Кузьмина, Т. Ю.; Анисимова, А. А.; Калинина, Ю. С. *Экспериментальная и клиническая фармакология* **2018**, *81*(9), 21.
13. Сабитов, А. У.; Белоусов, В. В.; Един, А. С.; Олейниченко, Е. В.; Гладунова, Е. П.; Тихонова, Е. П.; Кузьмина, Т. Ю.; Калинина, Ю. С.; Сорокин, П. В. *Антибиотики и химиотерапия* **2020**, *65*(7–8), 27.
14. Wu, X.; Yu, K.; Wang, Y.; Xu, W.; Ma, H.; Hou, Y.; Li, Y.; Cai, B.; Zhu, L.; Zhang, M.; Hu, X.; Gao, J.; Wang, Y.; Qin, H.; Wang, W.; Zhao, M.; Wu, X.; Zhang, Y.; Li, L.; Li, K.; Du, Z.; Mol, V. W. J.; Yang, B. *Engineering* **2020**, *6*, 1185.
15. Деева, Э. Г.; Шевчик, Ю. И.; Шалджан, А. А.; Загородникова, К. А.; Тумашов, А. А.; Баклыков, А. В.; Котовская, С. К.; Чупахин, О. Н.; Чарушин, В. Н.; Русинов, В. Л.; Копчук, Д. С. *Разработка и регистрация лекарственных средств* **2018**, (3), 172.
16. Slepukhin, P. A.; Voinkov, E. K.; Ulomsky, E. N.; Savateev, K. V.; Korpchuk, D. S.; Zyryanov, G. V.; Fedotov, V. V.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N.; Rusinov, V. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 989. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, *55*, 989.]
17. Begunov, R. S.; Ryzvanovich, G. A. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 77. [*Успехи химии* **2013**, *82*, 77.]
18. Achar, K. C. S.; Hosamani, K. M.; Seetharamareddy, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2048.
19. Podunavac-Kuzmanović, S. O.; Cvetković, D. D. *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.* **2011**, *17*, 33.
20. Andrzejewska, M.; Yépez-Mulia, L.; Cedillo-Rivera, R.; Tapia, A.; Vilpo, L.; Vilpo, J.; Kazimierzczuk, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 973.
21. LaBarbera, D. V.; Skibo, E. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 387.
22. Agh-Atabay, N.; Dulger, B.; Gucin, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 875.
23. Sharma, D.; Narasimhan, B.; Kumar, P.; Judge, V.; Narang, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, *24*, 1161.
24. Sondhi, S. M.; Rani, R.; Singh, J.; Roy, P.; Agrawal, S. K.; Saxena, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2306.
25. Ndakala, A. J.; Gessner, R. K.; Gitari, P. W.; October, N.; White, K. L.; Hudson, A.; Fakorede, F.; Shackelford, D. M.; Kaiser M.; Yeates, C.; Charman, S. A.; Chibale, K. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4581.
26. Ansari, K. F.; Lal, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4028.
27. Kerimov, I.; Ayhan-Kilcigil, G.; Can-Eke, B.; Altanlar, N.; Iscan, M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, *22*, 696.
28. Pieroni, M.; Tipparaju, S. K.; Lun, S.; Song, Y.; Sturm, A. W.; Bishai, W. R.; Kozikowski, A. P. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 334.
29. Chou, S.; Marousek, G. I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 3470.
30. Oukoloff, K.; Lucero, B.; Francisco, K. R.; Brunden, K. R.; Ballatore, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, 332.
31. Savateev, K. V.; Fedotov, V. V.; Ulomskiy, E. N.; Rusinov, V. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 197. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, *54*, 197.]
32. Savateev, K. V.; Ulomsky, E. N.; Fedotov, V. V.; Rusinov, V. L.; Sivak, K. V.; Lyubishin, M. M.; Kuzmich, N. N.; Aleksandrov, A. G. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 421. [*Биоорганическая химия* **2017**, *43*, 402.]
33. Zhang, N.; Ayril-Kaloustian, S.; Nguyen, T.; Afragola, J.; Hernandez, R.; Lucas, J.; Gibbons, J.; Beyer, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 319.
34. Savateev, K.; Fedotov, V.; Butorin, I.; Eltsov, O.; Slepukhin, P.; Ulomsky, E.; Rusinov, V.; Litvinov, R.; Babkov, D.; Khokhlacheva, E.; Radaev, P.; Vassiliev, P.; Spasov, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *185*, 111808.
35. Manna, S. K.; Das, T.; Samanta, S. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 8781.
36. Ali, K. A.; Ragab, E. A.; Abdelghafar, H. S.; Farag, A. M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *42*, 3553.
37. Veeranarayana Reddy, M.; Chandra Sekhar Reddy, G.; Thi Kim Lien, N.; Kim, D. W.; Jeong, Y. T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *73*, 1317.
38. Abbas, I. M.; Abdallah, M. A.; Gomha, S. M.; Kazem, M. S. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 3447.
39. El-Hashash, M. A. E.-A.; Gomha, S. M.; El-Arab, E. E. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 90.
40. Devipriya, D.; Roopan, S. M. *J. Photochem. Photobiol., B* **2019**, *190*, 42.
41. Gao, M.; Wang, M.; Zheng, Q.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 254.
42. Marik, J.; Lyssikatos, J. P.; Williams, S. US Patent 2016250358.
43. Cashion, D. K.; Chen, G.; Gangadharmath, U. B.; Kasi, D.; Kolb, H. C.; Liu, C.; Sinha, A.; Szardenings, A. K.; Walsh, J. C.; Wang, E.; Yu, C.; Zhang, W. CN Patent 102985411.
44. Berlin, M.; Crew, A. P.; Dong, H.; Flanagan, J. J.; Ishchenko, A. US Patent 2018125821.
45. Farag, A. M.; Fahim, A. M. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1179*, 304.
46. Campos, P. T.; Rodrigues, L. V.; Belladonna, A. L.; Bender, C. R.; Bitencurt, J. S.; Rosa, F. A.; Back, D. F.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 257.
47. Mabkhot, Y.; Alatibi, F.; El-Sayed, N.; Kheder, N.; Al-Showiman, S. *Molecules* **2016**, *21*, 1036.
48. Mabkhot, Y. N.; Aladdi, S. S.; Al-Showiman, S. S.; Al-Majid, A. M. A.; Barakat, A.; Ghabbour, H. A.; Shaaban, M. R. *J. Chem.* **2015**, 382381.

49. Ibrahim, H.; Behbehani, H. *Molecules* **2014**, *19*, 2637.
50. Ho, S. L.; Dao, P. D. Q.; Cho, C. S. *Synlett* **2017**, 1811.
51. Drosos, N. M.; Kakoulidou, C.; Raftopoulos, M.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C. A.; Hatzidimitriou, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *73*, 1.
52. Ibrahim, M. A.; El-Gohary, N. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 859.
53. Zhang, Z.-T.; Qiu, L.; Xue, D.; Wu, J.; Xu, F.-F. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 225.
54. Deng, X.-Q.; Quan, L.-N.; Song, M.-X.; Wei, C.-X.; Quan, Z.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2955.
55. Abarbri, M.; Jismy, B.; Akssira, M.; Knez, D.; Guillaumet, G.; Gobec, S. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 9961.
56. Fang, S.; Niu, X.; Yang, B.; Li, Y.; Si, X.; Feng, L.; Ma, C. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 328.
57. Palaniraja, J.; Kumar, S. S.; Ramki, S.; Arunachalam, P.; Roopan, S. M. *J. Mol. Liq.* **2017**, *230*, 534.
58. Gnanasekaran, K. K.; Muddala, N. P.; Bunce, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7180.
59. Yong, J. S.; Hyun, J. S.; Min, K. D.; Kwan, L. B.; Ill, L. H.; Hyun, L. J.; Hyun, M. S.; Sun, Y. E. KR Patent 102027962.
60. Jorda, R.; Režničková, E.; Kielczewska, U.; Maj, J.; Morzycki, J. W.; Siergiejczyk, L.; Bazgier, V.; Berka, K.; Rárová L.; Wojtkielewicz, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *179*, 483.
61. Wojtkielewicz, A.; Uścińowicz, P.; Siergiejczyk, L.; Kielczewska, U.; Ratkiewicz, A.; Morzycki, J. W. *Steroids* **2017**, *117*, 71.
62. Belyaev, D. V.; Chizhov, D. L.; Kodess, M. I.; Ezhikova, M. A.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 249.
63. Kong, W.; Zhou, Y.; Song, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1943.
64. Liu, Y.; Xia, G.; Luo, C.; Sun, J.; Ye, B.; Yuan, Y.; Wang, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5071.
65. Puttaraju, K. B.; Shivashankar, K.; Chandra; Mahendra, M.; Rasal, V. P.; Venkata Vivek, P. N.; Rai, K.; Chanu, M. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 316.
66. Kouadri, Y.; Ouahrani, M. R.; Missaoui, B. E.; Chebrouk, F.; Gherraf, N. *Asian J. Chem.* **2015**, *27*, 3675.
67. El Bakri, Y.; Anouar, E. H.; Ramli, Y.; Essassi, E. M.; Mague, J. T. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1152*, 154.
68. Ulomskiy, E. N.; El'tsov, O. S.; Borisov, S. S.; Savateev, K. V.; Voinkov, E. K.; Fedotov, V. V.; Rusinov, V. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1005. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1090.]
69. Di Braccio, M.; Grossi, G.; Signorello, M. G.; Leoncini, G.; Cichero, E.; Fossa, P.; Alfei, S.; Damonte, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 564.
70. Sharma, P.; Kumar, A.; Sharma, M.; Singh, J.; Bandyopadhyay, P.; Sathe, M.; Kaushik, M. P. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *27*, 294.
71. Modranka, J.; Janecki, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9595.
72. Goryaeva, M. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 372. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 395.]
73. Solomyannii, R. N.; Pil'o, S. G.; Slivchuk, S. R.; Prokopenko, V. M.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. *Rus. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 407. [Журн. общ. химии **2017**, *87*, 398.]
74. Fedotov, V. V.; Ulomskiy, E. N.; Gorbunov, E. B.; El'tsov, O. S.; Voinkov, E. K.; Savateev, K. V.; Drokin, R. A.; Kotovskaya, S. K.; Rusinov, V. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 582. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 582.]
75. Ren, C.; Wang, Y.; Wang, D.; Chen, Y.; Liu, L. *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 1492.
76. Wang, Y.; Shafiq, Z.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *J. Heterocycl. Compd.* **2010**, *47*, 373.
77. Wang, Y.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 85.
78. Koti Reddy, E.; Chandran, R.; Sajith, A. M.; Dileep, K. V.; Sadasivan, C.; Anwar, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 77431.
79. Bondock, S. *Res. Chem. Intermed.* **2014**, *41*, 5451.
80. Neochoritis, C. G.; Zarganes-Tzitzikas, T.; Tsoleridis, C. A.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Kontogiorgis, C. A.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Choli-Papadopoulou, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 297.
81. Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Ranjbar, L. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 677.
82. Dam, B.; Pal, A. K.; Gupta, A. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 275.
83. Fekri, L. Z.; Nikpassand, M.; Khakshoor, S. N. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *894*, 18.
84. Maleki, A.; Aghaei, M.; Ghamari, N. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 259.
85. Shamsi-Sani, M.; Shirini, F.; Mohammadi-Zeydi, M. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2019**, *19*, 4503.
86. Tabrizian, E.; Amoozadeh, A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 96606.
87. Jiang, L.; Druzhinin, Z. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 15061.
88. Dehghan, M.; Davoodnia, A.; Bozorgmehr, M. R.; Bamoharram, F. F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2017**, *49*, 236.
89. Lu, H.; Shen, J.; Shen, Z. CN Patent 107312008.
90. Seyyedi, N.; Shirini, F.; Langarudi, M. S. N.; Jashnani, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2017**, *14*, 1859.
91. Shirini, F.; Langarudi, M. S. N.; Daneshvar, N.; Mashhadinezhad, M.; Nabinia, N. *J. Mol. Liq.* **2017**, *243*, 302.
92. Shirini, F.; Mazloumi, M.; Seddighi, M. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2018**, *18*, 1194.
93. Goli-Jolodar, O.; Shirini, F.; Seddighi, M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 44794.
94. Goli-Jolodar, O.; Shirini, F. *J. Iran. Chem. Soc.* **2017**, *14*, 2275.
95. Mousavi, M. R.; Maghsoodlou, M. T. *Monatsh. Chem.* **2014**, *145*, 1967.
96. Mousavi, M. R.; Maghsoodlou, M. T.; Hazeri, N.; Habibi-Khorassani, S. M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2015**, *12*, 1419.
97. Maloo, P.; Roy, T. K.; Sawant, D. M.; Pardasani, R. T.; Salunkhe, M. M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 41897.
98. Gajaganti, S.; Kumari, S.; Kumar, D.; Allam, B. K.; Srivastava, V.; Singh, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *11*, 2578.
99. Mahire, V. N.; Patel, V. E.; Mahulikar, P. P. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *43*, 1847.
100. Shen, S.; Zhang, H.; Yang, W.; Yu, C.; Yao, C. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1727.
101. Diab, H.; Abdelhamid, I.; Elwahy, A. *Synlett* **2018**, 1627.
102. Beerappa, M.; Shivashankar, K. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 421.
103. Karimi, A. R.; Bayat, F. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 631.
104. Reddy, M. V.; Oh, J.; Jeong, Y. T. *C. R. Chim.* **2014**, *17*, 484.
105. Risle, V. A.; Henry, S.; Kosyrikhina, M. V.; Manzanares, M. R.; Payan, I.; Downer, C. D.; Hellmann, C. C.; Slambrouck, S. V.; Frolova, L. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 185. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 209.]
106. Abedini, M.; Shirini, F.; Mousapour, M.; Goli Jolodar, O. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 6221.
107. Arya, K.; Tomar, R. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *41*, 3389.
108. Sheibani, H.; Hassani, F. *J. Heterocycl. Compd.* **2011**, *48*, 915.
109. Sheibani, H.; Babaie, M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, *62*, 2202. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 2202.]
110. Yarie, M.; Zolfigol, M. A.; Bagheri, S.; Khoshnood, A.; Alonso, D. A.; Kalhor, M.; Bayat, Y.; Asgari, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, *15*, 2259.

111. Reddy, M. V.; Reddy, A. V. S.; Jeong, Y. T. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 42, 4893.
112. Tran, P. H.; Thi Bui, T.-P.; Bach Lam, X.-Q.; Thi Nguyen, X.-T. *RSC Adv.* **2018**, 8, 36392.
113. Kalita, S. J.; Chandra Deka, D.; Mecadon, H. *RSC Adv.* **2016**, 6, 91320.
114. Liu, J.; Lei, M.; Hu, L. *Green Chem.* **2012**, 14, 840.
115. Warekar, P. P.; Patil, P. T.; Patil, K. T.; Jamale, D. K.; Kolekar, G. B.; Anbhule, P. V. *Synth. Commun.* **2016**, 46, 2022.
116. Rao, G. B. D.; Acharya, B. N.; Verma, S. K.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 809.
117. Kaur, N.; Kaur, K.; Raj, T.; Kaur, G.; Singh, A.; Aree, T.; Park, S.-J.; Kim, T.-J.; Singh, N.; Jang, D. O. *Tetrahedron* **2015**, 71, 332.
118. Shaterian, H. R.; Fahimi, N.; Azizi, K. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 40, 1879.
119. Ghorbani-Vaghei, R.; Toghraei-Semiromi, Z.; Karimi-Nami, R.; Salimi, Z. *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 979.
120. El Maatougui, A.; Azuaje, J.; González-Gómez, M.; Miguez, G.; Crespo, A.; Carbajales, C.; Escalante, L.; García-Mera, X.; Gutiérrez-de-Terán, H.; Sotelo, E. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 1967.
121. Kumar, A.; Kumar, M.; Maurya, S.; Khanna, R. S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6905.
122. Rawat, M.; Rawat, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2341.
123. Shinde, V. V.; Jeong, Y. T. *New J. Chem.* **2015**, 39, 4977.
124. Wu, J.; Luo, H.; Wang, T.; Sun, H.; Zhang, Q.; Chai, Y. *Tetrahedron* **2019**, 75, 1052.
125. Chai, Y.; Luo, H.; Wu, J.; Zhang, Q. CN Patent 108250202.
126. Hassaneen, H. M. E.; Farghaly, T. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 1154.
127. Li, Y.-L.; Cai, G.; Liu, X.-J.; Wang, K.; Du, B.-X. *J. Chem. Res.* **2013**, 37, 201.
128. Prasad, P.; Kalola, A. G.; Patel, M. P. *New J. Chem.* **2018**, 42, 12666.
129. Reddy, M. V.; Byeon, K. R.; Park, S. H.; Kim, D. W. *Tetrahedron* **2017**, 73, 5289.
130. Jadhav, A. M.; Kim, Y. I.; Lim, K. T.; Jeong, Y. T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 554.
131. Spasov, A. A.; Babkov, D. A.; Sysoeva, V. A.; Litvinov, R. A.; Shamshina, D. D.; Ulomsky, E. N.; Savateev, K. V.; Fedotov, V. V.; Slepukhin, P. A.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, V. L. *Arch. Pharm.* **2017**, 350, 1700226.
132. Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Kotovskaya, S. K.; Kiselev, O. I.; Deeva, E. G.; Savateev, K. V.; Borisov, S. S. **2013** RU Patent 2529487.
133. Savateev, K. V.; Ulomsky, E. N.; Borisov, S. S.; Voinkov, E. K.; Fedotov, V. V.; Rusinov, V. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 880. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 953.]
134. Zhao, L.; Christov, P. P.; Kozekov, I. D.; Pence, M. G.; Pallan, P. S.; Rizzo, C. J.; Egli, M.; Guengerich, F. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 5466.
135. Combs, D.; Langevine, C. M.; Qiu, Y.; Zusi, F. C. WO Patent 2005011609.
136. Fedotov, V. V.; Ulomsky, E. N.; Savateev, K. V.; Mukhin, E. M.; Gazizov, D. A.; Gorbunov, E. B.; Rusinov, V. L. *Synthesis* **2020**, 3622.