

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.854

БЕНЗО[4,5]ИМИДАЗО[1,2-с]ХИНАЗОЛИНЫ. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

А. А. АРУТЮНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Поступило 18 IV 2016

Обобщены результаты исследований по синтезу и биологическим свойствам производных бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолина. В синтезе последних широко используются классические подходы, основанные на конденсации замещенных 1,2-диаминобензолов с 2-аминобензойными кислотами и замыкании цикла введением одноуглеродного фрагмента в промежуточный 2-(1Н-бензо[d]имидазо-2-ил)анилин, а также реакции замещенных 2-карбоксиметилфенилизотиоцианатов с 1,2-диаминобензолом и взаимодействие 2-арил-бензоксазин-4(3Н)онов с 1,2-диаминобензолом.

Разработаны новые методологии, основанные на окислительном С-Н-аминировании 2-ариламинопроизводных, синтезированных, в свою очередь, из 2-(2-бром-, йодфенил)бензимидазолов по реакции Ульмана в присутствии солей меди, а также окислительном и неокислительном С-N-сочетании 4-анилинохиназолин- и 3-арил-4-имино-3,4-дигидрохиназолин-2-карбонитрилов, инициируемом солями меди и палладия в присутствии окислителей и лигандов.

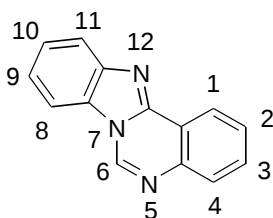
Согласно данным биологических исследований, производные бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолина, имеющие планарное строение, обладают аффинитетом к ДНК и рассматриваются как потенциальные противоопухолевые и противовирусные соединения. Ввиду того, что общее число работ по обсуждаемой теме относительно невелико, в обзор включены публикации преимущественно за последние 15 лет.

Библ. ссылок 53.

Последние два десятилетия характеризуются непрерывно растущим интересом к синтезу и изучению различных полициклических азагетероциклических систем, многие из которых проявляют широкий спектр физиологической активности и рассматриваются как важные скаффолды в синтезе новых препаратов медико-фармацевтического назначения, а некоторые имеют также и техническое применение [1,2].

Помимо этого, исследования в области синтеза полициклических азагетероциклов неразрывно связаны с расширением границ уже известных и развитием и применением новых методологий активирования и создания новых C-C, C-N-связей для осуществления гетероциклизаций различного типа с использованием новых реагентов, катализаторов, растворителей и условий для проведения реакций.

Среди полициклических азагетероциклов наше внимание привлекала тетрациклическая система бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолина, объединяющая в структуре элементы двух фармакофорных гетероциклических систем — хиназолина (бензопиримидина) и бензимидазола (структурного изомера пурина).



Бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолин (**1**)

Несмотря на то, что синтезу и изучению биологических свойств бензимидазолов и хиназолинов посвящено значительное число работ, гетероциклическая система бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолина недостаточно изучена, сведения о ней носят несколько фрагментарный характер и обсуждаются лишь вместе с другими гетероциклическими системами [3-6]. В связи с этим возникала необходимость обобщения имеющихся в литературе данных по синтезу и биологическим свойствам производных бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолина, что позволило бы создать рациональную базу для дальнейших исследований в этой области.

Синтезы бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов.

В основе большинства синтезов различных производных обсуждаемой гетероциклической системы лежит классический синтез, заключающийся во взаимодействии 1,2-бензолдиамина (**2**) с 2-аминобензойной кислотой (**3**) в условиях кислотного катализа [7], наиболее эффективно в ПФК, приводящего к получению ключевого 2-(2-аминофенил)бензимидазола (**4**). Последний получают также взаимодействием диамина **2** с 2-нитробензальдегидом с последующим восстановлением 2-(2-нитрофенил)бензимидазола (**5**), либо ацилированием 2-нитроанилина

Схема 1

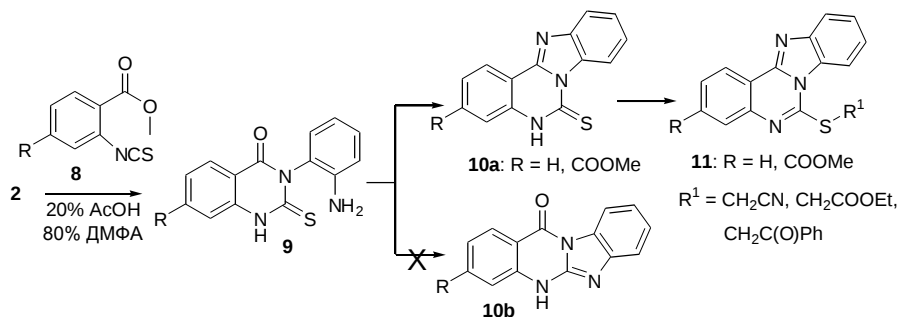
The scheme illustrates the synthesis of 2-aminobenzimidazole (4) and 2-nitrobenzimidazole (5). Compound 4 is formed from 2-aminobenzoic acid (3) via cyclization with PPA. Compound 5 is formed from 2-nitrobenzaldehyde and 1,2-diaminobenzene (2) via condensation. Compound 5 can be reduced to 4 using [H]. Compound 4 can be cyclized to 2-aminobenzoxazole (7) using HCl. Additionally, 2-nitroaniline and 2-nitrobenzoyl chloride react to form an intermediate, which is then reduced with [H] to yield 2-aminobenzamide (6).

Для получения 6-сульфанилбензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов **7** (X = SH) бензимидазол **4** вводят во взаимодействие с CS₂ и KOH в метаноле [10, 17]. 6-Алкил- и арилпроизводные **7** (X = Alk, Ar) получают кипячением диамина **4** с ортоэфирами в этаноле или при микроволновом излучении [9], а 6-(1,3-бензоксазол-2-ил- или 1,3-бензтиазол-2-ил)производные — в тех же условиях в присутствии P₂S₅ в качестве катализатора [12]. При введении в эту реакцию альдегидов или хлорангидридов кислот лучшие результаты достигаются мягким нагреванием реагентов в ледяной AcOH или в смеси этанола с AcOH [5,13,19].

474

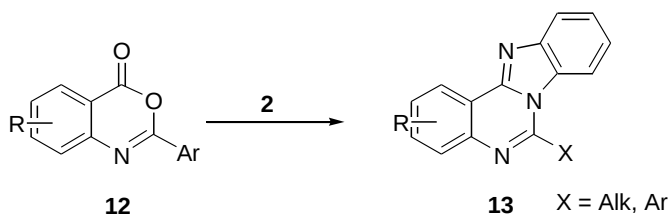
боксиметилфенилизотиоцианатов **8** с 1,2-бензоддиамином, был использован в работе [27]. Интересно, что из двух возможных направлений циклизации промежуточного 3-(2-аминофенил)хиназолин-2-тиоксо-4-она **9** неожиданно реализуется только одно, приводящее к образованию 3-замещенного бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолин-6(5H)-тиона **10a**. Алкилированием последнего авторами были получены продукты S-алкилирования **11** (схема 2).

Схема 2



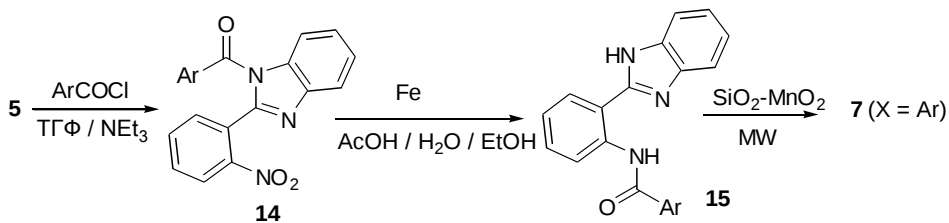
Предложен также метод синтеза бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов **7** реакцией замещенных 2-арилбензоксазин-4(3H)онов **12** (получаемых, в свою очередь, из соответствующих антралиновых кислот и ароилхлоридов) с 1,2-бензоддиамином (схема 3) [28-34].

Схема 3



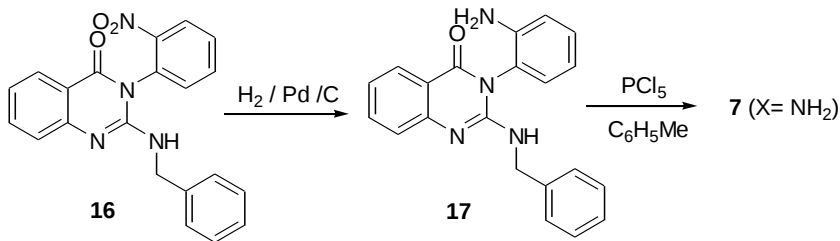
По методу, предложенному в работе [35], соединение **5** ацилируют ароилхлоридами $ArCOCl$ ($Ar = Ph, 4-(Cl, F, MeO, NO_2)C_6H_4$), восстанавливают полученные амиды **14** порошкообразным железом в смеси $AcOH-H_2O$ -этанол, после чего имеет место перегруппировка, приводящая к образованию 2-(2-арилкарбоксамидо)фенилбензимидазолов **15**. Последние в условиях микроволнового излучения на твердом неорганическом носителе (SiO_2-MnO_2) образуют целевые бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолины **7** ($X = Ar$) с умеренными выходами (схема 4).

Схема 4



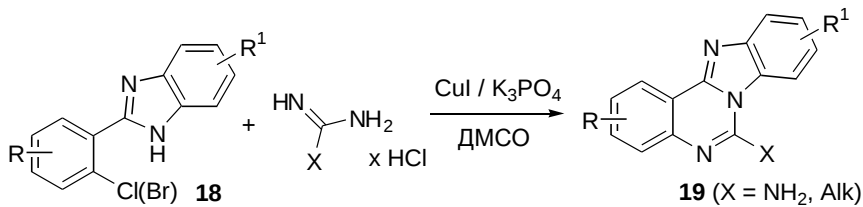
Другой метод синтеза бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов заключается в восстановлении 2-бензиламино-3-(2-нитрофенил)-3,4-дигидро-4-хиназолинона **16** в 3-(2-аминофенил)хиназолинон **17**, который после обработки PCl_5 в кипящем толуоле превращается в бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолин-6-амин **7** ($\text{X} = \text{NH}_2$) [36] (схема 5).

Схема 5



Разработан эффективный каскадный метод синтеза производных бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов реакцией 2-(2-бром-, хлор)фенил-бензимидазолов **18** с амидинами или гуанидином в присутствии CuI / K₃PO₄ в ДМСО по схеме 6 [37].

Схема 6



К описанному методу примыкают два других, один из которых основан на окислительном C-H-аминировании получающихся из 2-(2-бром-, иодфенил)бензимидазолов по реакции Ульмана 2-ариламинопроизводных **20** в системе $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ в ДМСО [38] (схема 7), а второй – на трехкомпонентной окислительной аэробной конденсации 2-(2-галофенил)бензимидазолов **18** ($\text{R} = \text{H}$), ароматических альдегидов и NaN_3 (в качестве источника атома азота) в присутствии порошка меди, L-пролина и Cs_2CO_3 (схема 8) [39].

Схема 7

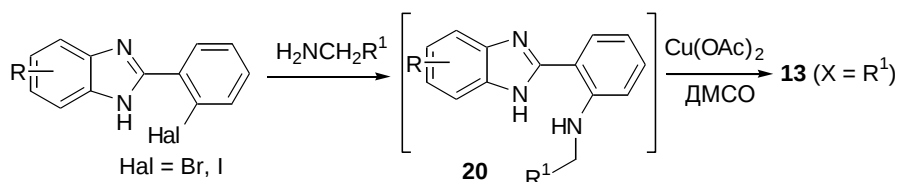
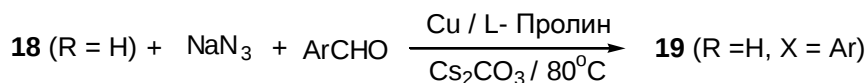
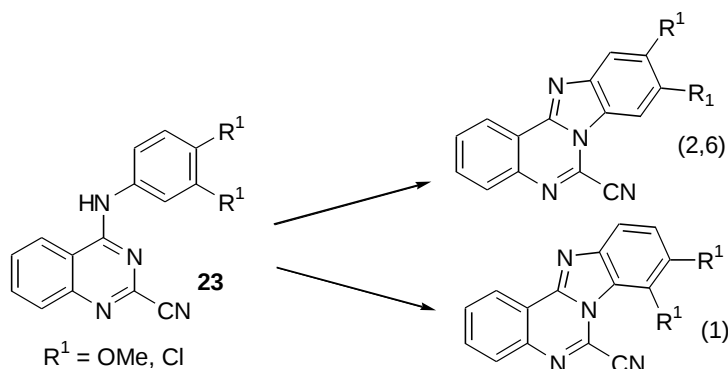
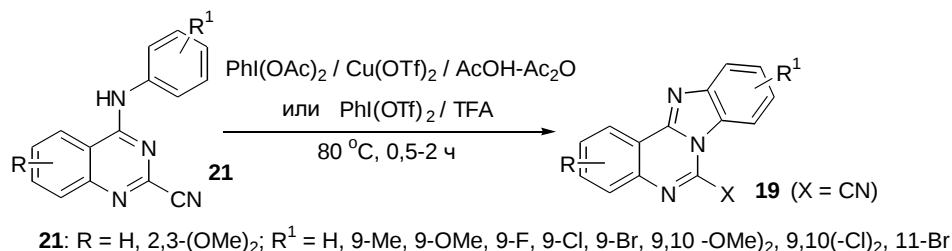


Схема 8



В последние годы разработан принципиально новый синтетический подход к получению 6-CN-производных бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолина **7** (X = CN) внутримолекулярным окислительным и неокислительным C-N-сочетанием 4-анилинохиназолин-2-карбонитрилов **21** (схемы 9,10) и 3-арил-4-имино-3,4-дигидрохиназолин-2-карбонитрилов **22** (схема 11) [6].

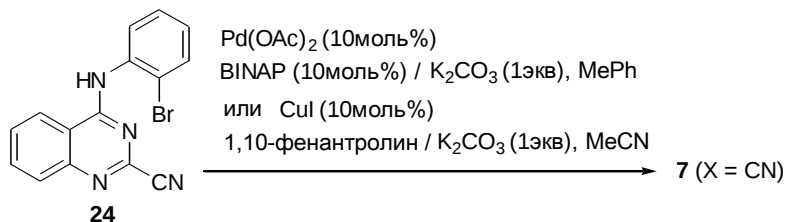
Схема 9



В случае несимметрично замещенных 4-анилинохиназолинов **23** образуется смесь изомеров в соотношении, отражающем стерические затруднения в реакции C-N-сочетания. Оптимальными условиями для окислительной циклизации 4-анилинохиназолинов является использование фенилиодония диацетата (PIDA) в присутствии соокислителя трифлата меди CuO(Tf)₂ в смеси AcOH/Ac₂O или фенилиодония бис(три-

фторацетата) (PIFA) в трифторуксусной кислоте. Реакция же 4-(2-броманилино)-2-хиназолинкарбонитрила **24** протекает в отсутствие окислителя по типу неокислительного C-N-сочетания, катализируемого металлами.

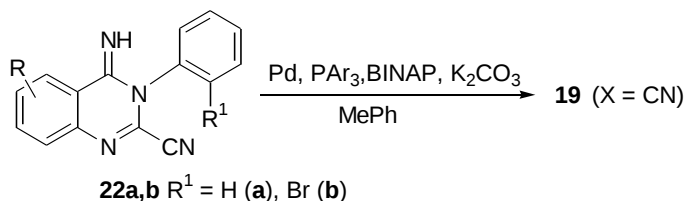
Схема 10



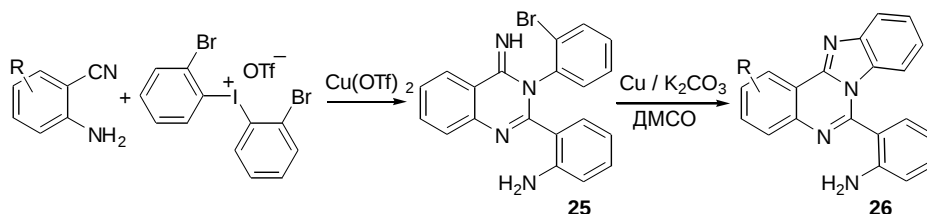
Оптимальным условием для данного превращения является использование следующих реагентов: Pd (II) ацетата, BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила) в качестве лиганда и K_2CO_3 в качестве основания в среде толуола (выход 85%), либо CuI, 1,10-фенантролина и K_2CO_3 в среде ацетонитрила (выход 93%), соответственно.

Попытки окислительного C-N-сочетания 3-арил-4-имино-3,4-дигидрохиназолин-2-карбонитрилов **22a** в условиях синтеза бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов **19** (X = CN) из 4-анилинопроизводных **21** не увенчались успехом. Вместе с тем, вариант неокислительного сочетания 4-иминохиназолина **22b** в присутствии Pd и PPh_3 в качестве лиганда позволил получить целевые соединения с выходами 90-97% (схема 11).

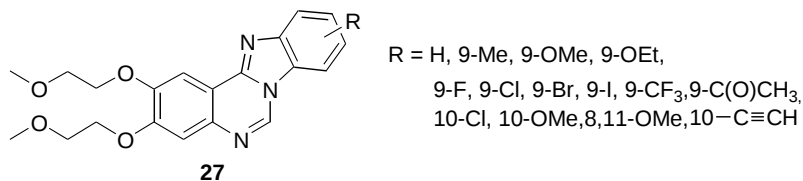
Схема 11



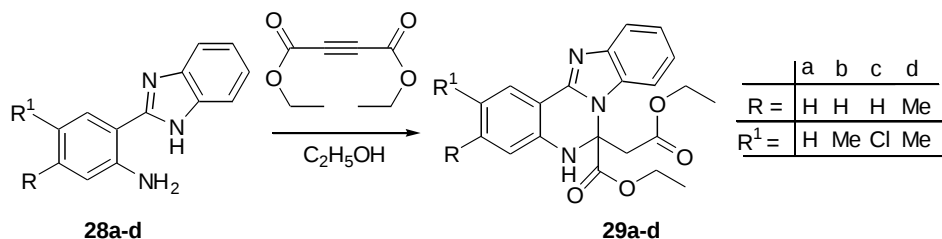
По сходной схеме, взаимодействием 2-аминобензонитрила с трифлатом ди-(2-бромфенил)иодония в присутствии трифлата меди, получается замещенный 3-(2-бромфенил)-4-иминохиназолин **25**, который в условиях реакции Ульмана (Cu, K_2CO_3) гладко превращается в замещенный 6-(2-аминофенил)бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолин **26** [40].



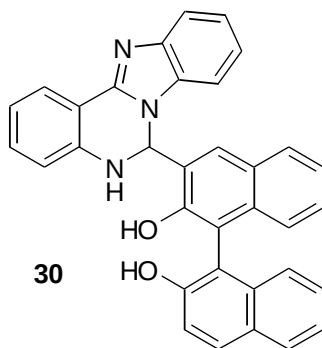
Недавно китайскими авторами осуществлен синтез замещенных 2,3-бис(2-метоксиэтокси)бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов **27** окислительной циклизацией 6,7-бис(2-метоксиэтокси)-N-арилхиназолин-4-аминов с помощью PIDA в среде гексафторизопропанола в отсутствие каких-либо катализаторов на основе металлов [41].



Взаимодействием дизамещенных 2-(2-аминофенил)бензимидазолов **28a-d** с диэтиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты синтезированы 6,6-дизамещенные бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолины **29a-d**. Однако в случае монозамещенных бензимидазолов **28b,c** имеет место образование трудноразделяемой смеси двух возможных изомеров [42].

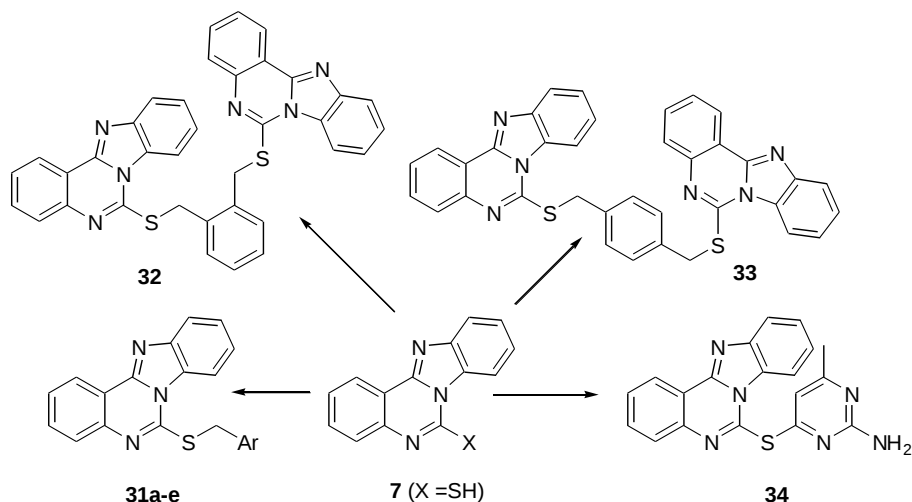


Получены комплексы 5Н-бензимидазо[1,2-с]хиназолин-6-тиона с оловом, свинцом, рутением [43,44], а динафтильное производное бензимидазохиназолина **30** предложено в качестве флуоресцентного зонда с высокой селективностью к цианид-ионам [45].



Поскольку было известно, что производные бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов обладают высокой биологической активностью, были синтезированы новые S-алкилированные производные **31-34** (схема 12) [46,47].

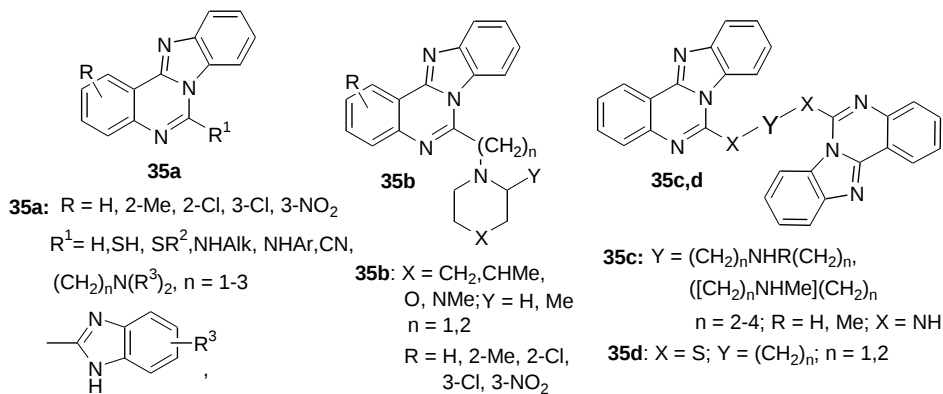
Схема 12



31a-e: Ar = 2-ClC₆H₄ (**a**), 4-OMe3NO₂C₆H₃ (**b**), 2,4-Me₂C₆H₃ (**c**), 2,4,6-Me₃C₆H₄ (**d**), 4-FC₆H₄ (**e**)

Биологические свойства бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов.

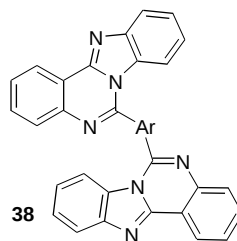
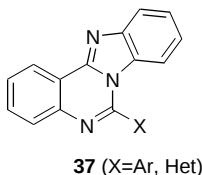
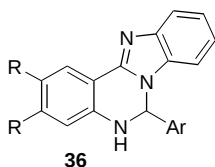
Предпосылками для синтеза и изучения замещенных бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов **35a-d** в качестве интеркалирующих в ДНК молекул и потенциальных противоопухолевых соединений послужили данные рентгеноструктурного анализа, подтверждающие плоское строение последних [5,17,18,48-50].



Показано, что соединение **35a** (R=H, R¹=NH(CH₂)₂N(CH₂)₅) [47,48] и ряд соединений **35b** (R=H) [5] обладают аффинитетом к ДНК, взаимодействуя с ней по интеркаляционному механизму, а первое из них и соединение **35c** (X=NH(CH₂)₃, Y=NMe) обладают также умеренной цитотоксичностью *in vitro* на клетках рака толстой кишки HT-29, хотя в экспериментах на моделях меланомы человека LOX и опухоли MX-1 *in vivo* они оказались неактивными. Аффинитетом к РНК и ДНК обладает соединение **35a** (R=3-NO₂, R¹=NH(CH₂)₃N(CH₂)₅), а цитотоксическими

свойствами *in vitro* в отношении клеток лейкемии L-1210, человеческой карциномы HT-29 и CX-1, саркомы MG-63 – соединение **35a** ($R=H$, $R^1=NH(CH_2)_3N(CH_2)_5$) [17]. Бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолины **35b** проявляют также выраженную противовирусную активность [51], очевидно, посредством интерферон-опосредованного механизма, т. е. являются индукторами интерферона [5].

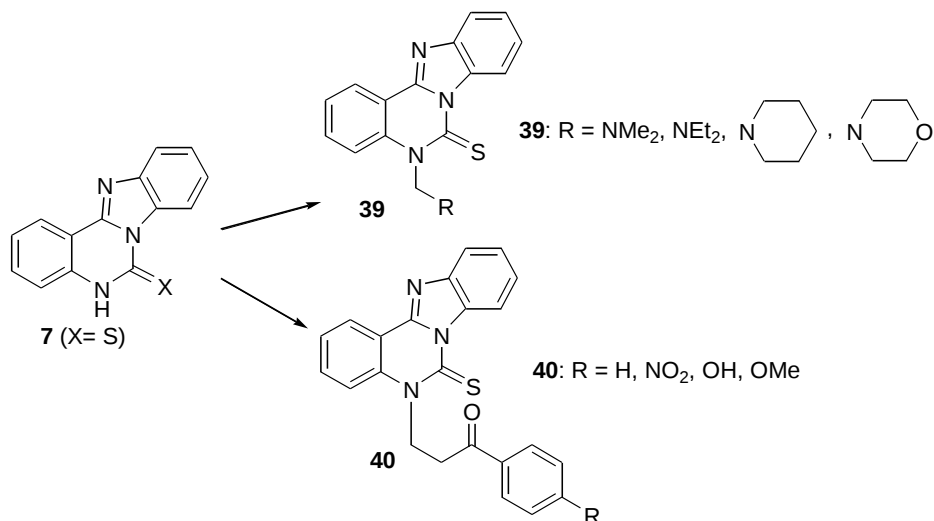
В ряду 6-арил-5,6-дигидробензо[4,5-с]имидазо[1,2-с]хиназолинов **36** выявлена фунгицидная активность в отношении дерматофитов *T. rubrum* и *E. floccosum* только у соединения с электронодонорными заместителями в фенильной группе, при этом метильные группы в фрагменте хиназолина оказывают неблагоприятное влияние на активность [13]. Синтезированные в работе [19] моно- и бис-6-арилбензо[4,5-с]имидазо[1,2-с]хиназолины **37** ($X=Ar$), **38** проявляют антибактериальную активность в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий и фунгицидную активность (препараты сравнения – ампициллин и кетоконазол, соответственно), более выраженную среди биспроизводных пиридина и тιοфена.



36: $Ar = Ph, 4-(Cl, Br, F)C_6H_4, 4-OMeC_6H_4, 3,4,5-(OMe)_3C_6H_2, 4-NO_2C_6H_4$. $R = H, Me$
37: $X = Ph; 2\text{-пиридил}; 2\text{-тиенил}; 2\text{-пирролил}; 2\text{-фурил}; 2,6\text{-}Cl_2C_6H_3; 3,5\text{-}Cl_2C_6H_3; 2,4\text{-}Cl_2C_6H_3$
38: $Ar = 2,6\text{-пиридил}; 2,5\text{-тиенил}; 1,2\text{-фенил}; 1,3\text{-фенил}; 1,4\text{-фенил}$

В дальнейшем теми же авторами с целью изучения антибактериальных и фунгицидных свойств синтезирован новый ряд 6- Ar -бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов **37** с ароматическими и гетероциклическими заместителями, причем упомянутая активность обнаружена у соединений с 4-нитрофенил-, 3-пиридинил- и 1-изохинолилизаместителями [20]. У сходного ряда изомерных 6-(дигалогенарил)замещенных бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолинов **37** при испытании антибактериальных и фунгицидных свойств выявлена противогрибковая активность только в отношении штамма *A. niger*, хотя и меньшая по сравнению с контрольным препаратом клотримазолом [24].

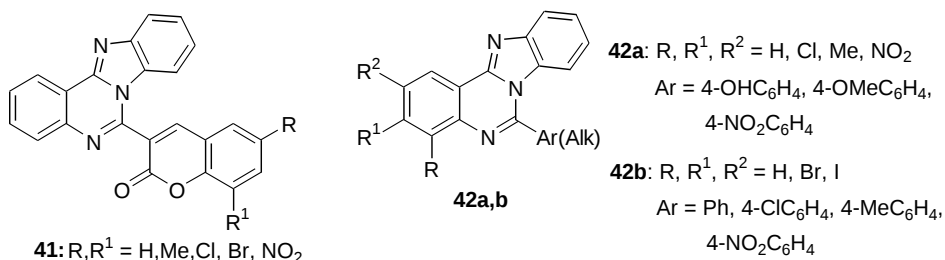
Серия N^5 -замещенных производных 5,6-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолин-6-тиона **39, 40** была синтезирована по реакции Манниха исходного бензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолина **7** ($X=SH$) в таутомерной тион-форме со вторичными аминами и кетонами [21].



Соединения **39,40** проявляют некоторую активность в отношении штаммов бактерий *S. aureus*, *E. fecalis*, *P. aeruginosa* и *E. coli*, уступая, однако, контрольному препарату ампициллину.

Согласно данным исследований антибактериальной и фунгицидной активности 3-[бензимидазо(1,2-с)хиназолин-5-ил]-2Н-хромен-2-онов **41**, 6,8-дихлорпроизводные проявляют высокую антибактериальную активность в отношении ряда штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, в то время как 6-бром и 6,8-дибромпроизводные — высокую фунгицидную активность в отношении ряда патогенных грибов [30].

Недавно индийскими исследователями была синтезирована и испытана на антибактериальную и фунгицидную активность небольшая библиотека 6-арилдигидробензо[4,5]-имидазо[1,2-с]хиназолинов с заместителями в хиназолиновом цикле **42a** [34].



Установлено, что среди синтезированных соединений производные с электронодонорными заместителями (OH, OMe) в ароматическом кольце проявляют наибольшую активность в отношении микробных штаммов *S. aureus* и *E. coli* и грибов *Candida albicans* in vitro.

6-Арилдигидробензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолины **42b** проявляют некоторые бронходилатирующие свойства, уступая, однако, в этом от-

ношении аминифилину; при этом наиболее активным оказался 10-йод-6-(*n*-пропил)бензимидазо[1,2-с]хиназолин [28,52].

Отдельные соединения ряда бензо[4,5]-имидазо[1,2-с]хиназолинов **31-34** ингибируют моноаминоксидазу в дозе 1 мкмоль/мл на 12-60%, причем антимонаминоксидазные свойства в ряду S-бензилпроизводных **31a-e** возрастают параллельно с ростом электроотрицательности заместителей в бензильной группе [53].

ԲԵՆԶՈ[4,5]ԻՄԻԴԱԶՈ[1,2-с]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆՆԵՐ: ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ԿԵՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Ընդհանրացված աշխատանքը նվիրված է բենզո[4,5]իմիդազո[1,2-с]խինազոլինի ածանցյալների սինթեզին և նրանց կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությանը: Ցույց է տրված, որ նոր ածանցյալների սինթեզի ժամանակ կիրառվում են կլասիկ մեթոդներ, որոնք հիմնված են ինչպես տեղակալված 1,2-դիամինոբենզոլների կոնդենսացիայի 2-ամինոբենզոական թթվի, այնպես էլ վերը նշված դիամինների կոնդենսացիայի 2-արիլբենզոքսազին-4[3H]-ոնների հետ: Բացի այդ, մշակված են 2-արիլամինոածանցյալների C-H ամինացման նոր մեթոդներ՝ պղնձի և պալադիումի աղերի առկայությամբ:

Կենսաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացությունները, չնորհիվ իրենց հարթ կառուցվածքի, փոխազդում են ԴՆԹ-ի հետ, և կարող են դիտվել որպես պոտենցիալ հակառուսքային և հակավիրուսային միացություններ:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ տվյալ համակարգին նվիրված աշխատանքները այդքան էլ չատ չեն, այդ իսկ պատճառով ակնարկում ընդգրկվել են հիմնականում վերջին 15 տարվա տվյալները:

BENZO[4,5]IMIDAZO[1,2-c]QUINAZOLINES. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES

A. A. HARUTYUNYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

The available approaches to the synthesis of the benzo[4,5]imidazo[1,2-c]quinazoline derivatives were summarized. It is shown that the synthesis of the aforementioned heterocyclic system includes most common methods, based on condensation of the 1,2-diaminobenzenes with 2-aminobenzoic acid followed by introduction of one carbon fragment into 2-(1H-benzo[4,5]imidazo-2-yl)aniline or condensation of the same 1,2-diaminobenzenes with 2-arylbenzoxazin-4(3H)ones.

Recently new synthetic strategies based on metal mediated conversion of 4-anilinoquinazoline and 3-aryl-4-imino-3,4-dihydroquinazoline-2-carbonitriles into benzo[4,5]imidazo[1,2-c]quinazoline-6-carbonitriles via oxidative and nonoxidative C-N-coupling were developed.

Fused cyclic benzimidazo[1,2-*c*]quinazolines because of their planar structure have also interesting biological activities and most of them are good anticancer and antiviral agents.

The present review covers literature for the past 15 years.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Asif M.* // SOP Trans. Org. Chem., 2014, v. 1, №1, p. 1.
- [2] *Ajani O.O., Isaac J.T., Owoeye T.F., Akinsik A.A.* // Int. J. Biol. Chem., 2015, v. 9, №4, p. 148.
- [3] *Mosby W.L.* Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms. Interscience Publ., NY, 1961.
- [4] *Dawood K.M., Abdel-Wahab B.F.* // ARKIVOC, 2010, (i), p. 333.
- [5] *Ляхова Е.А., Гусева Ю.А., Ляхов С.А., Андронати С.А.* // Журнал орг. фарм. химии, 2010, т. 8, №2(30), с. 3.
- [6] *Mirallai S.I.* New chemistry of N-arylbenzamidines. Doctor of philosophy dissertation, University of Cyprus, 2015.
- [7] *Von Niementowski S.* // Ber., 1899, v. 32, p. 1456.
- [8] *Domany G., Gizur T., Gere A., Takacs-Novak K., Farsang G., Ferenczy G.G., Tarkanyi G., Demeter M.* // Eur. J. Med. Chem., 1998, v. 33, p.181.
- [9] *Khajavi M.S., Rad-moghadama K., Hazarkhanian H. A.* // Synth. Commun., 1999, v. 29, №15, p. 2617.
- [10] *Soukri M., Guillaumet G., Besson T., Aziane D., Aadil M., Essassi El-M., Akssira M.* // Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, p. 5857.
- [11] *Ivachtchenko A.V., Kovalenko S.M., Drushlyak O.G.* // J. Comb. Chem., 2003, v. 5, №6, p. 775.
- [12] *Frere S., Thiery V., Bailly C., Besson T.* // Tetrahedron, 2003, v. 59, p.773.
- [13] *Insuasty B.A., Torres H., Quiroga J., Abonia R., Rodriguez R., Nogeras M., Sanchez A., Saitz C., Alvarez S.L., Zacchino S.A.* // J. Chil. Chem. Soc., 2006, v. 51, №2, p. 927.
- [14] *Davoodnia A., Heravi M.M., Golshani E., Bakavoli M., Dehabadi L.* // J. Chem. Res., 2007, p. 257.
- [15] *Saha B., Sharma S., Kundu B.* // Synth. Commun., 2007, v. 37, p. 3455.
- [16] *Galarce G.D., Foncea R.E., Edwards A.M., Pessoa-Mahana H., Pessoa-Mahana C.D., Ebensperger R.A.* // Biol. Res., 2008, v. 41, p. 43.
- [17] *Hranjec M., Karminski-Zamola G.* // Kem. Ind., 2008, v. 57, №6, p. 299.
- [18] *Lyakhova E.A., Gusyeva Y.A., Nekhoroshkova J.V., Shafran L.M., Lyakhov S.A.* // Eur. J. Med. Chem., 2009, v. 44, p. 3305.
- [19] *Rohini R., Shanker K., Reddy P.M., Ho Y.-P., Ravinder V.* // Eur. J. Med. Chem., 2009, v. 44, №8, p. 3330.
- [20] *Rohini R., Shanker K., Reddy P.M., Ravinder V.* // J. Braz. Chem. Soc., 2010, v. 21, №1, p. 49.
- [21] *Saraswathi M., Rohini R.M., Singh R., Naira N.* // Pak. J. Pharm.Sci., 2010, v. 23, №4, p. 459.
- [22] *Yang F., Dou G., Shi D.* // J. Xuzhou Norm. Univ. Natur. Sci. Ed., 2012, v. 30, №1, p. 61. РЖХимия 15.04-19Ж.553 (2015).
- [23] *Cimarelli C., Di Nicola M., Diomedi S., Giovannini R., Hamprecht D., Properzi R., Sorana F., Marcantoni E.* // Org. Biomol. Chem., 2015, v. 13, p. 11687.
- [24] *Nishashri C., Aruna A., Vettrichevan T.* // Int. J. Sci. Res., 2015, v. 4, №8, p. 713.
- [25] *Lamazzi C., LeAonce S., Pfeiffer B., Renard P., Guillaumet G., Reese C.W., Bessona T.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, v. 10, p. 2183.

- [26] Vlaar T., Bensch L., Kraakman J., Vande Velde C.M.L., Maes B.U.W., Orru R.V.A., Ruijter E. // *Adv. Synth. Catal.*, 2014, v. 356, p. 1205.
- [27] Ivachtchenko A., Kovalenko S., Drushlyak O. // *Het. Commun.*, 2002, v. 8, №3, p. 233.
- [28] Rao A.R.R., Bahekar R.H. // *Ind. J. Chem.*, 1999, v. 38(B), p. 434.
- [29] El-Sayed R., Wasfy A.A., Aly A.A. // *J. Het. Chem.*, 2005, v. 42, p. 125.
- [30] Kuarm B.S., Reddy Y.T., Madhav J.V., Crooks P.A., Rajitha B. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, v. 21, p. 524.
- [31] El-Hashash M.A., Rizk S.A., El-Bassiouny F.A. // *Chem. Process Engineering Res.*, 2012, v. 2, p. 17.
- [32] Rizk S. A. // *Int. J. Chem. Material Sci.*, 2013, v. 1, №7, p. 189.
- [33] Habib O.M.O. Hassan H.M., El-Mekabaty A. // *Med.Chem.Res.*, 2013, v. 22, p. 507.
- [34] Joshi P.P., Shirodkar S.G. // *World J. Pharmacy Pharmaceutical Sci.*, 2014, v.3, №9, p. 950.
- [35] Pessoa-Mahana H.C., Pessoa-Mahana C.D., Salazar R., Valderrama J.A., Saez E., Araya-Maturana R. // *Synthesis*, 2004, v. 3, p. 436.
- [36] Bleda J.A., Fresneda P.M., Orenes R., Molina P. // *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, p. 2490.
- [37] Xu S., Lu J., Fu H. // *Chem. Commun.*, 2011, v. 47, №19, p. 5596.
- [38] Sang P., Xie Y., Zou J., Zhang Y. // *Org. Lett.*, 2012, v. 14, №15, p. 3894.
- [39] Rai B., Kumar P., Kumar A. // *RSC Adv.*, 2015, v. 5, p. 85915.
- [40] Pang X., Chen C., Li M., Xi C. // *Beilstein J. Org. Chem.*, 2015, v. 11, p. 2365.
- [41] Shen C., Wang L., Wen M., Shen H., Jin J. Zhang P. // *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2016, Article ASAPDOI: 10.1021/acs.iecr.5b04452 Publication Date (Web): March 07, 2016.
- [42] Harmaoui R.A., Hajbi Y., Aziane D., Lazar S., Leger J.M., Jarry C., Essassi E.M., Guillaumet G. // *Scientific study and research*, 2006, v.VII, №1, p. 5.
- [43] Esparza-Ruiz A., Pena-Hueso A., Ramos-Garcia I., Flores-Parra A., Contreras R. // *J. Organomet. Chem.*, 2008, v. 693, №16, p. 2739.
- [44] Paul H., Mukherjee T., Drew M.G.B., Chattopadhyay P. // *J. Coord. Chem.*, 2012, v. 65, p. 1289.
- [45] Tang L., Wang N., Zhang Q., Guo J., Nandhakumar R. // *Tetrahedron Lett.*, 2013, v.54, №6, p. 536.
- [46] Арутюнян А.А. // *ЖОрХ*, 2014, т. 50, №1, с. 100. [Harutyunyan A.A. // *Russ. J. Org. Chem.*, 2014, v. 50(1), p. 94.
- [47] Арутюнян А.А., Паносян Г.А., Галстян М.В., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Сукасян Р.С., Григорян А.С. / В сб. "Некоторые успехи органической фармацевтической химии". Сб. трудов, выпуск 2, с. 299, Ереван, 2015.
- [48] Brana M.F., Castellano J.M., Keilhauser G., Machuca A., Martin Y., Redondo C., Schlick E., Walker N. // *Anti-Cancer Drug Des.*, 1994, v. 9, №6, p. 527. *Chem. Abstr.*, 122, 204569q (1995).
- [49] Brana M.F., Perez de Vega M.J., Perron D., Conlon D., Bousquet P.F., Robinson S.P. // *J. Het. Chem.*, 1997, v. 34, p. 807.
- [50] Matteucci M., Duan J.X., Rao P. // *WO Pat.* 2006 / 65.448 (2006).
- [51] Kozlowski J.A., Rosenblum S.B., Coburn C.A., Shankar B.B., Anilkumar G.N., Chen L., Dwyer M.P., Jiang Y., Keertikar K.M., Lavey B.J., Selyutin O.B., Tong L., Wong M., Yang D.Y., Yu W., Zhou G., Wu H., Hu B., Zhong B., Sun F., Ji T., Shen C. // *WO Pat.* 2012 / 40.923 (2012).
- [52] Bahekar R.H., Rao A.R. // *Arzneimittelforschung.*, 2000, v. 50, №8, p. 712.
- [53] Арутюнян А.А., Сукасян Р.С., Григорян А.С. // *Биол. ж. Армении*, 2016, т. 68, №1, с. 60.