

УДК 547.856.859

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ИМИДАЗОПИРИМИДИНОВ С ОБЩИМ АТОМОМ АЗОТА И ИХ БЕНЗОАНАЛОГОВ

И. А. Мазур, Б. Е. Мандриченко, Р. И. Каткевич

Рассмотрены методы синтеза имидазопиримидинов с общим атомом азота — имидазо(1,2-*a*)- и имидазо(1,2-*c*)пиримидинов и их бензоаналогов. Основное внимание уделено способам синтеза, имеющим препаративное значение. Обсуждены некоторые теоретические вопросы, связанные с образованием этих гетероциклических конденсированных систем.

Библиография — 157 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1233
II. Алкилирование аминопиримидинов и аминоимидазолов	1233
III. Аминирование галоген-, алкилмеркапто-, ароксипиримидинов и имидазолов	1239
IV. Конденсация 2-замещенных имидазолов с альдегидами, 1,3-дикарбонильными соединениями, кислотами и их производными	1242
V. Другие методы синтеза	1245

I. ВВЕДЕНИЕ

Среди азотистых гетероциклов, являющихся фрагментами алкалоидов, витаминов, нуклеиновых кислот, ферментных систем и т. д., в последние годы привлекли к себе внимание имидазолины с общим атомом азота, а именно, имидазо(1,2-*a*)- и имидазо(1,2-*c*)пиримидины. Производные последнего — алкалоиды алхорнин, алхорнидин и алхорнейн — выделены недавно из растений рода *Alchornea*¹⁻³.

Предпринятый в последние годы поиск биологически активных веществ в ряду имидазопиримидинов с общим атомом азота, которые представляют собой структурные аналоги пуринов, привели к обнаружению среди них соединений с широким спектром биологического действия⁴⁻¹⁸. Это явилось причиной усиленного внимания к разработке путей и методов синтеза этих гетероциклических систем.

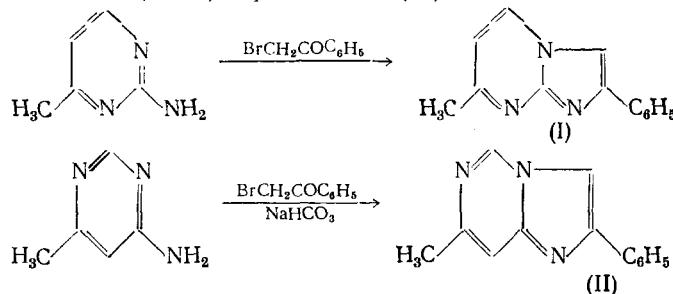
Настоящий обзор является, по существу, первой попыткой обобщения и критического рассмотрения литературных данных, преимущественно последнего времени, по методам синтеза имидазопиримидинов с общим атомом азота, так как сведения по этому вопросу, приведенные в обзоре Швачкина¹⁹, опубликованном двадцать лет назад, весьма ограничены и уже устарели. В данном обзоре систематизированы все имеющиеся литературные данные по методам синтеза имидазо(1,2-*a*)- и имидазо(1,2-*c*)пиримидиновых систем и проведены оценки границ их применимости и препаративной значимости.

II. АЛКИЛИРОВАНИЕ АМИНОПИРИМИДИНОВ И АМИНОИМИДАЗОЛОВ

1. Алкилирование 2(4)-аминопиримидинов

Классический метод получения производных имидазо(1,2-*a*)- и имидазо(1,2-*c*)пиримидинов — алкилирование 2-амино- и 4-аминопиримидинов, впервые осуществленное Охиаи с сотр.²⁰ в 1939 г. Нагреванием 2-амино-6-метил- и 4-амино-6-метилпиримидинов с фенацилбромидом ими были синтезированы 2-фенил-7-метилимидазо(1,2-*a*)- (I) и 2-фе-

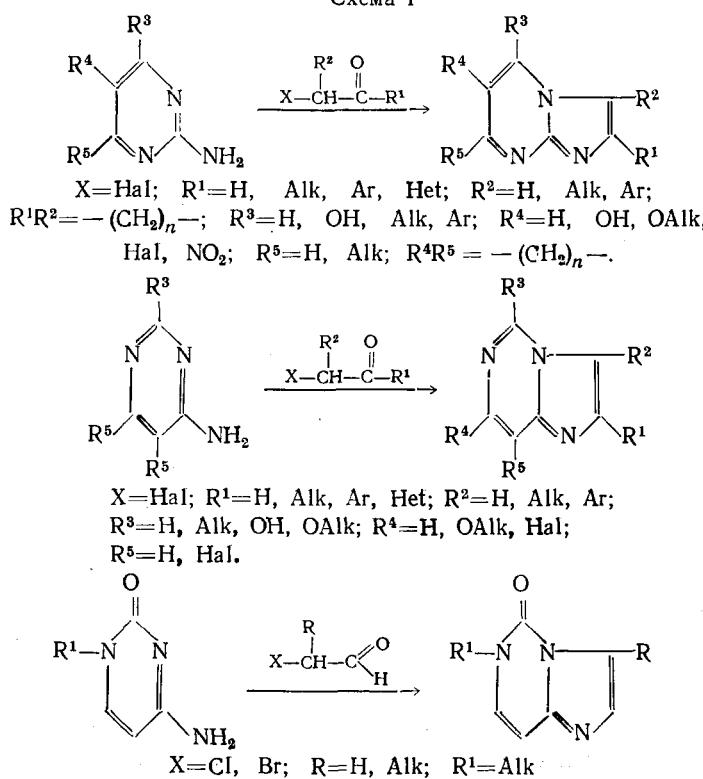
нил-7-метилимидазо(1,2-*c*)пиrimидины (II).



Впоследствии этот метод был описан применительно к синтезу целого ряда незамещенных и С- или N-замещенных 2- и 4-аминопиrimидинов^{12-14, 21-46}. Широту границ применения этой реакции, пригодной для синтеза практически всех функционально замещенных имидазопиrimидинов, иллюстрирует схема 1.

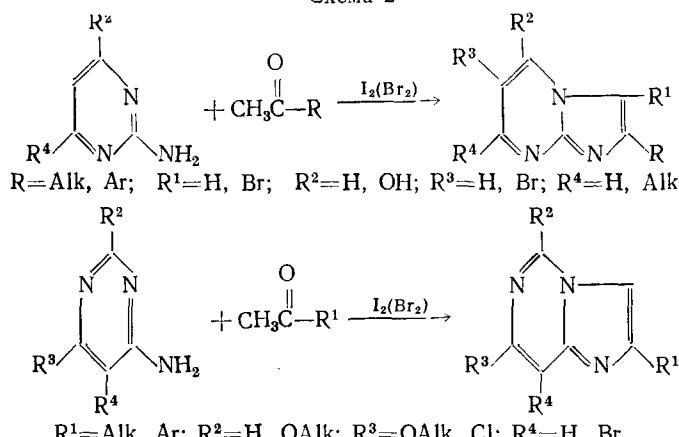
Обсуждаемый метод достаточно перспективен, так как делает возможным применение целой серии алкилирующих агентов и допускает значительное варьирование экспериментальных условий. В качестве алкилирующих средств были использованы α -бром(хлор)кетоны, α -бром(хлор)альдегиды или их ацетали. Обычно процесс алкилирования проводят путем нагревания до 60—100° эквимолярных количеств реагирующих веществ в среде органического растворителя (низшие спирты, диоксан, толуол, ДМФА) или в воде. Для предотвращения солеобразования аминопиrimидинов⁴⁶, препятствующего реакции, используют основания: едкий натр, бикарбонат натрия, триалкиламины³¹.

Схема 1

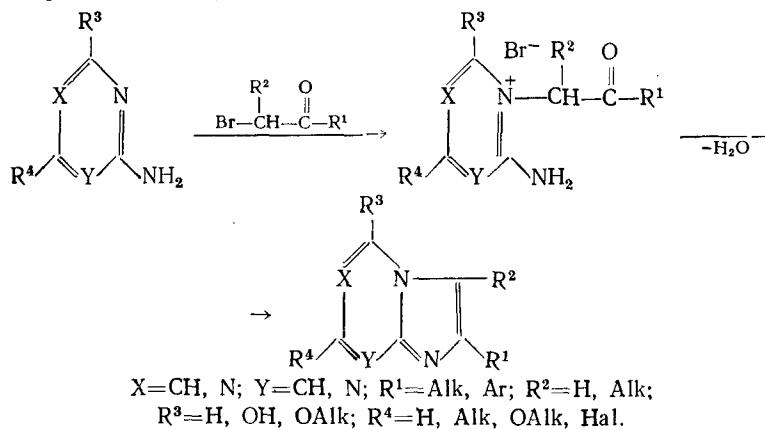


При всех достоинствах рассматриваемый метод обладает существенным недостатком, связанным с сильным лакриматорным действием α -галогенкарбонильных соединений. Поэтому небезынтересным представляется вариант одностадийного синтеза производных имидазопиримидинов⁴⁷⁻⁴⁹ (схема 2), исключающего стадии получения и очистки галогенкарбонильной компоненты. Вторым несомненным достоинством этого варианта является возможность получения чистых негалогенированных имидазопиримидинов, а также ихmono- и дигалогензамещенных, что достигается строгим контролем количественных соотношений брома и других реагентов.

Схема 2



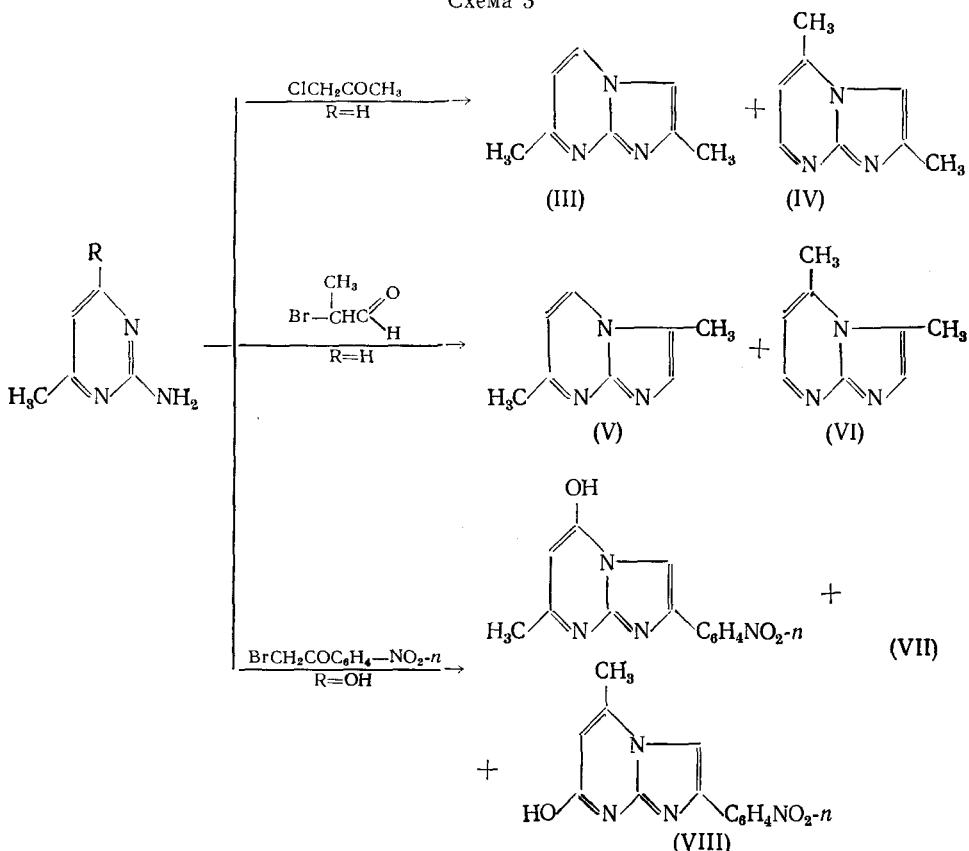
Взаимодействие аминопиримидинов с α -галогенальдегидами (кетонами) теоретически может протекать через первоначальную стадию кватернизации атома N пиримидина или образования оснований Шиффа. Авторы обзора¹⁹ разделяют мнение Охайи²⁰, считающего что первоначальным актом этой реакции является образование азометинов, циклизующихся в присутствии оснований. В работах последнего времени^{37, 38, 41-43, 46} показано, что аминопиримидины кватернизуются, образуя весьма лабильные соли, которые легко превращаются в имидазопиримидины при нагревании или при попытке выделения свободных оснований. Образование четвертичных солей не вызывает сомнения и убедительно аргументировано спектральными данными.



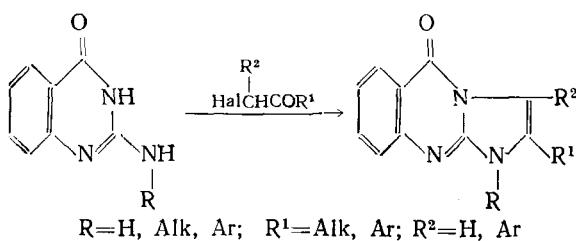
Аликилирование несимметричных 2-аминопиримидинов^{38, 43, 46} α -галогенкетонами и альдегидами может проходить по атомам N(1) и N(3),

что приводит к изомерной смеси продуктов (III) и (IV), (V) и (VI), (VII) и (VIII) соответственно. Анализ изомерного состава продуктов реакции позволил определить доминирующие соединения — (III), (V), (VII), что, по-видимому, можно объяснить стерическими факторами (схема 3).

Схема 3



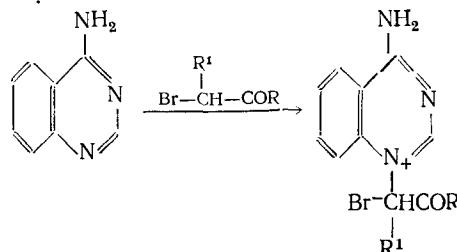
Метод алкилирования оказался пригодным для получения производных 1,5-дигидроимидазо(2,1-*b*)хиназолона-5, исходя из 2-амино(алкил-, ариламино)хиназолонов-4 и α -галогенкетонов^{49, 50}.



R=H, Alk, Ar; R¹=Alk, Ar; R²=H, Ar

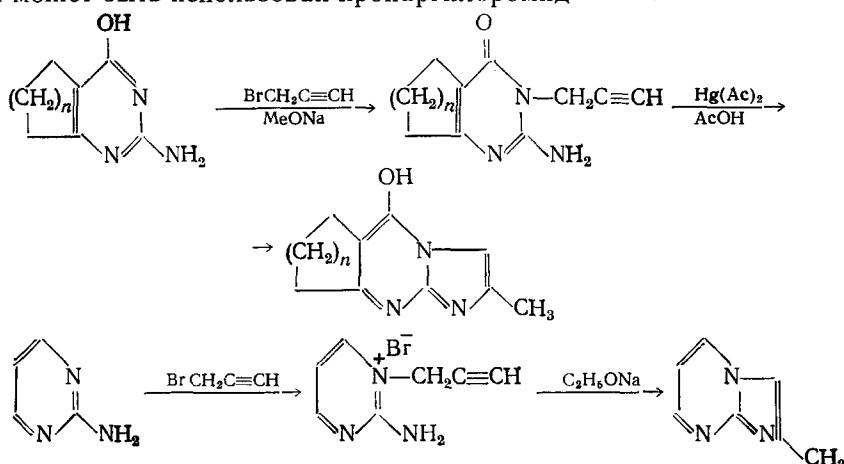
Примечательно, что в отличие от большинства α -аминозамещенных азотистых гетероциклов, которые алкилируются по эндоциклическому азоту, соседнему с аминогруппой, 4-аминохиназолин взаимодействует с α -галогенкетонами преимущественно с образованием четвертичных солей 1-ацилалкил-4-аминохиназолиния^{49, 51}. Направление атаки алкилирующего агента по атому N (1) может быть объяснено на основании молекулярных диаграмм, приведенных в монографии Армарего⁵².

Специфичность алкилирования 4-аминохиназолинов α -галогенкетонами не позволило получить данным методом производные имидазо-(1,2-*c*)хиназолина^{49, 51}.



$R = \text{Alk, Ar, Het}; R^1 = \text{H, Alk}$

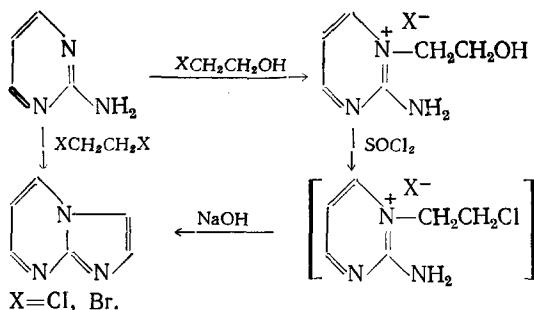
Наряду с α -галогенкарбонильными соединениями, для получения 2-метилзамещенных имидазопиримидинов в качестве алкилирующего агента может быть использован пропаргилбромид^{14, 53, 54}.



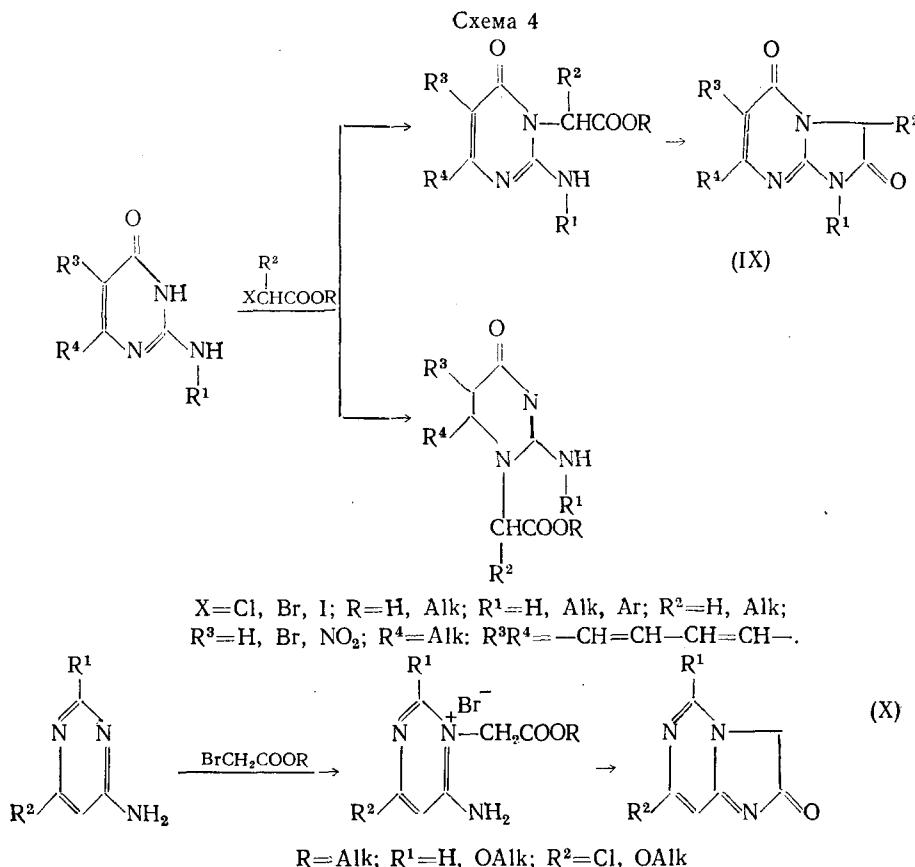
Как следует из этой схемы, N-пропаргильные производные могут быть превращены в метилированные имидазопиримидины двумя путями: гидратацией тройной связи по Кучерову с последующей циклизацией или посредством нуклеофильного аминирования тройной связи в условиях основного катализа.

Для получения гидрированных аналогов имидазопиримидинов (хиназолинов) были использованы β -галогеноспирты и 1,2-дигалогеналканы^{46, 49, 55-57}, алкилирующие 2-амино-, 2-ариламино-, 4-аминопиримидины, 2-амино(алкил-, ариламино)хиназолоны-4^{49, 57}.

Практически более предпочтительным является использование в этой реакции дигалогеналканов, что позволяет проводить реакцию в одну стадию^{46, 56, 57}.



Применение α -галогенкарбоновых кислот и их эфиров позволяет получить серию различных производных имидазопиримидин (хиназолин)-2-онов, исходя из 2-амино-, 4-аминопиримидинов^{48, 49, 58-60} и 2-амино(алкил-, ариламино)хиназолон-4-онов⁴⁹ (схема 4).

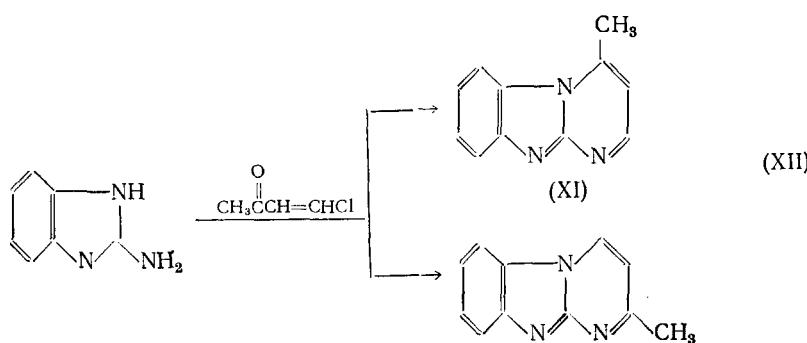


Следует особо отметить, что алкилирование α -галогенкарбоновыми кислотами (эфирами) несимметричных 2-аминопиrimидинов идет одновременно по атомам N(1) и N(3)^{46, 49, 58}. Промежуточные N-карбоксикарбоксил(карбоалкоксиалкил) пиrimидины (хиназолины) весьма лабильны и зачастую циклизуются в условиях проводимой реакции в гидрированные имидазопиrimидин(хиназолин)-2-оны^{46, 49, 58-60}. Наличие в соединениях (IX), (X) активных реакционных центров делает их важными полупродуктами в синтезах потенциальных биологически активных веществ или красителей^{46, 49, 59, 60}.

Использование в реакции ангидридов α -галогенкарбоновых кислот приводит к первоначальному получению N-ацильных производных 2-аминоназидинов, которые циклизуются в условиях, малопригодных для практической реализации, с довольно низкими выходами^{19, 61-69}.

2. Алкилирование 2-аминоимидазолов

Синтез имидазопиримидинов с общим атомом азота может быть осуществлен путем алкилирования 2-аминоимидазолов. Известно⁷⁰, что 2-аминобензимидазол при обработке метил- β -хлорвинилкетоном превращается в 4-метил- (XI) и 2-метил- (XII) пиримидо(1,2-*a*)бензимидазолы в соотношении 8:1.



Кочергин⁷¹ показал возможность получения тетрагидропиримидо-(1,2-*a*)бензимидазола, исходя из 1-алкил-2-аминобензимидазола и 1,3-дигалогенпропана.

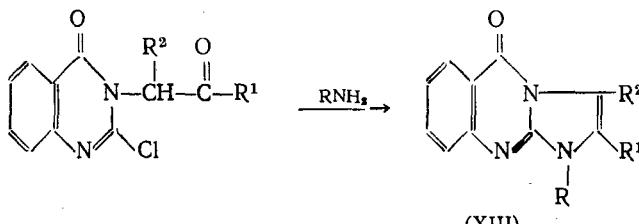
III. АМИНИРОВАНИЕ ГАЛОГЕН-, АЛКИЛМЕРКАПТО-, АРОКСИПИРИМИДИНОВ И ИМИДАЗОЛОВ

Не менее важным в препаративном отношении методом получения имидазопиримидинов и их бензоаналогов является аминирование галоген-, алкилмеркапто-, алкооксикиримидинов (хиназолинов) и имидазолов. В большинстве случаев этот метод более трудоемок по сравнению с предыдущим, но тем не менее он нашел широкое применение для синтеза имидазопиримидиновых систем и их гидрированных аналогов. Реакцию нуклеофильного замещения галоген-, алкилмеркапто-, алк(ар)оксигрупп указанных систем обычно проводят в органических растворителях в широком интервале температур. Армарего⁷² и другие авторы^{73,74} несколько модифицировали общий метод. Ими осуществлен синтез имидазо-(1,2-*a*)- и имидазо-(1,2-*c*)пиримидинов на основе 2-хлор-, 4-хлорпиримидинов и аминоацеталей⁷²⁻⁷⁴ в присутствии иодида калия. Перевод исходных хлорпиримидинов в более реакционноспособные иодпиримидины позволил достичь количественных выходов α -пиримидиламиноацеталей. Последние, в зависимости от типа циклизующих агентов, превращаются в соответствующие имидазо-, 3-оксиимидазолино- и 3-алкооксиимидазолидинопиримидины (схема 5).

Аналогично протекает реакция с 4-хлорхиназолином⁴.

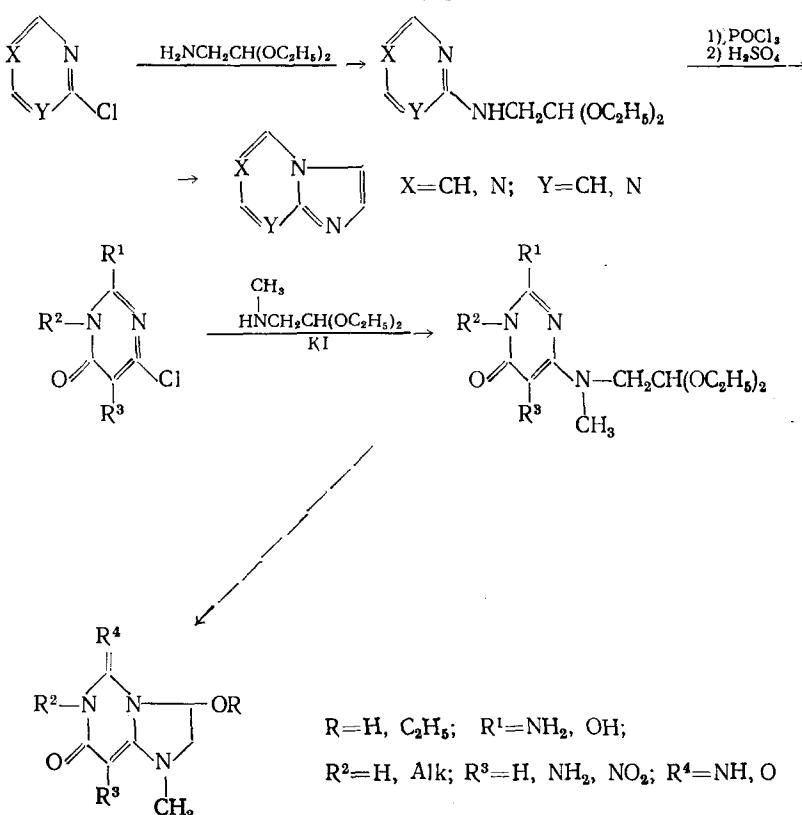
Плейдерер с сотр.⁷⁴, аминируя 4-хлор-5-нитропиримидин-2,6-диона глюкозамином в водно-щелочной среде, показал принципиальную возможность получения 2-формил-3-окси-8-нитро-1,2,3,5,6,7-гексагидроимидазо-(1,2-*c*)пиримидин-5,7-диона и его 6-замещенных.

Недавно^{49,75} предложен интересный метод синтеза имидазохиназолон-5: аминированию аммиаком и первичными аминами подвергаются 3-ацилалкил-2-хлорхиназолоны-4,⁷⁶ которые легко превращаются в соединения типа (XIII).



$R=H, Alk, Ar; R^1=Alk, Ar; R^2=H, Ar.$

Схема 5

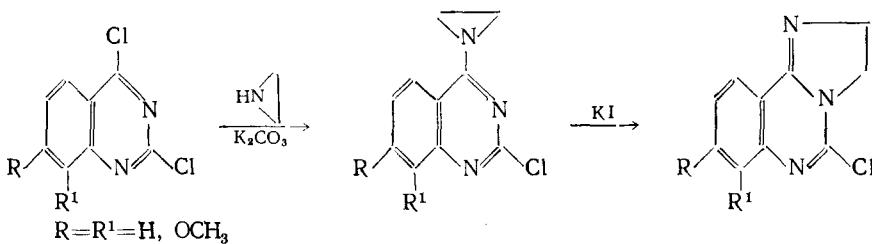


Имеется ряд сообщений^{4, 72, 79–82, 87, 126, 140–146}, в которых представлены результаты исследований взаимодействия хлор- и алкилмеркаптопиридинов (хиназолинов, пуринов) с аминоспиртами и их эфирами. В этом случае синтез гидрированных имидазопиридиновых систем проходит в две стадии, включающие образование β -оксиалкиламинопиридинов с последующим превращением их в соответствующие циклизующиеся β -хлорпроизводные. По этой причине использование в данной реакции β -галогеналкиламинов вместо β -аминоспиртов более целесообразно^{77, 79–86}.

Хорняк и Лемпарт⁸⁷ заменили стадию галогенирования промежуточных гетериламиноспиртов окислением их хромовым ангидридом в уксусной кислоте или уксусном ангидриде. Примечательно, что применение данного способа приводит к образованию 3-оксизамещенных имидазопиридинов.

Рейтер с сотр.^{88, 89} разработал метод термической циклизации β -ароксиэтиламинопиридинов, что значительно упростило получение имидазопиридинов.

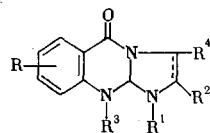
Известный интерес представляет методика получения имидазолинохиназолинов, предполагающая использование этиленимина в качестве аминирующего агента. Согласно патентным данным¹¹, исходные 2,4-дихлорхиназолины в довольно мягких условиях селективно аминируются по четвертому положению. Следующая за этим обработка аминированного продукта иодистым калием в ацетоне приводит к образованию трицикла:



В результате аминирования 4-хлорхиназолина этилендиамином образуется имидазолино(1,2-*c*)хиназолин⁹⁹, однако неоднозначность проекции процесса резко снижает достоинства этого метода.

Действием аммиака, первичных аминов и гидроксиламина на 2-хлор-3-(β-хлорэтил)хиназолон-4⁹¹⁻⁹³ и 8-бром-7-(γ-бромпропил)теофиллин⁹⁴ получены гидрированные системы имидазо(2,1-*b*)хиназолина и пиридио(1,2-*f*)ксантинова. Возможности этого метода ограничены малой доступностью лабильных галогенкомпонентов.

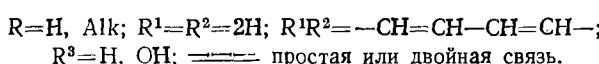
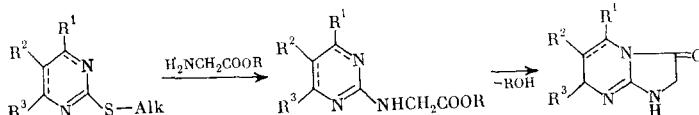
В последние годы появился ряд публикаций, указывающих на возможность использования алкилмеркаптоизоцианатов и бензимидазолов для синтеза имидазопиримидиновых систем. 2-Алкилмеркаптоимидазолины, их N-замещенные⁹⁵⁻⁹⁹ и 2-алкилмеркаптобензимидазолы^{100, 101} при нагревании с *o*-аминобензойными кислотами, их ангидридами, изатином или изатоиновыми кислотами образуют три- и тетрациклы:



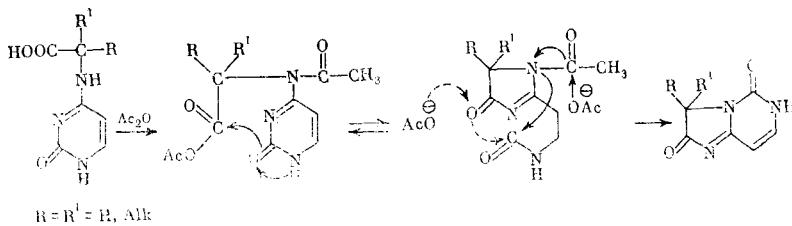
Аналогичные соединения можно получить, исходя из 2-галогенимидазолов¹⁰⁰⁻¹⁰⁵.

Существуют два радикальных подхода к решению вопроса синтеза гидрированных имидазопиримидин-2(3)-онов. Один из них заключается в аминировании галоген- или алкилмеркаптоимидазолов аминокислотами или их эфирами. Этот метод был успешно применен для получения гексагидроимидазо(1,2-*a*)пиримидин-3-она^{106, 107}, тетрагидроимидазо(1,2-*c*)пиримидин-2-онов⁶⁹, тетрагидроимидазо(2,1-*a*)хиназолин-3-онов^{108, 109}, дигидроимидазо(1,2-*c*)хиназолин-2-онов⁴⁹ и дигидроимидазо(1,2-*i*)пурин-2-онов¹¹⁰⁻¹¹².

Реакция 2(4)-галоген- или алкилмеркаптоимидазолов (хиназолинов) с аминокислотами или их эфирами, отличающаяся простотой, проходит с высокими выходами при нагревании (как правило, в низших спиртах) до 20—100°:

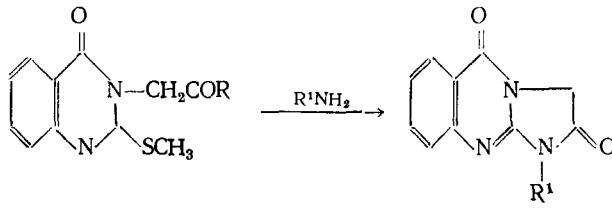


Полученные таким образом тетрагидропиrimидил-2-аминоуксусная кислота и ее эфиры^{106, 107} неустойчивы в виде гидрохлоридов; их нейтрализация приводит к образованию гексагидроимидазо(1,2-*a*)пиrimидин-3-она. В отличие от них N-(2-хиназолил-4-он)аминоуксусная кислота вполне устойчива, циклизация ее в присутствии дициклогексилкарбодиимида или уксусного ангидрида протекает преимущественно по ребру «*a*» хиназолинового ядра с образованием циклических 3-онов^{108, 109}. Превращения N-(4-пиrimидил-, хиназолил- и 6-аденил)- α -аминокарбоновых кислот в условиях циклизации под действием ледяной уксусной кислоты или смеси уксусная кислота — уксусный ангидрид описаны в работах^{49, 69, 110–112}. Следует отметить обстоятельную работу Уеды с сотр.⁶⁹, в которой обсуждены два альтернативных пути циклизации N-(4-пиrimидил-2-он)- α -аминокарбоновых кислот. Авторы показали, что единственным продуктом реакций является 3-алкил-1,2,3,5-тетрагидроимидазо(1,2-*c*)пиrimидин-2,5-диона и предложили следующий механизм их образования:



Аналогичные результаты наблюдались при циклизации N-(4-хиназолил-, 6-аденил- α -аминокарбоновых кислот^{49, 110–112}. В последние годы Хеда с сотр.^{110, 111}, используя метод меченых атомов, окончательно подтвердили состоятельность теоретических предположений Уеды.

Второй вариант предполагает применение эфиров или амидов 2-метилмеркаптохиназолил-3-уксусной кислоты^{91, 108, 109, 113–116}.



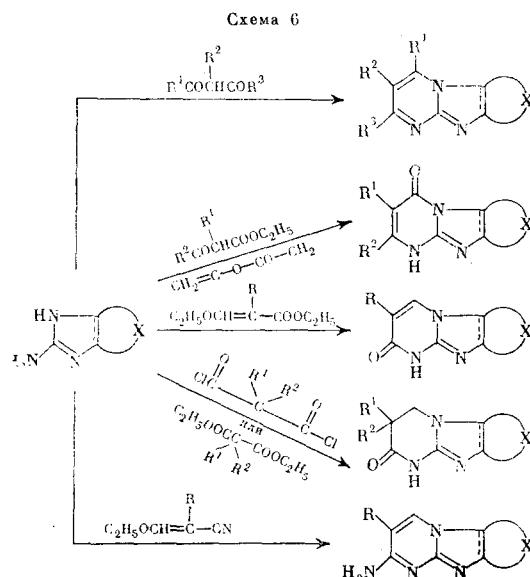
$R = OAlk, NH_2; R' = H, Alk, Ar$

К сожалению, данный метод, который синтетически более перспективен, так как не требует применения аминокислот и их эфиров, не распространен на другие системы.

IV. КОНДЕНСАЦИЯ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛОВ С АЛЬДЕГИДАМИ, 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ, КИСЛОТАМИ И ИХ ПРОИЗВОДНЫМИ

Конденсация как метод получения имидазопиrimидиновых систем известна давно. Впервые в 1931 г. Каваи¹¹⁷, используя 2-аминоимидазолин и ацетоуксусный эфир, получил 7-метилтетрагидроимидазо(1,2-*a*)-пиридимин. В дальнейшем preparативные возможности этого метода широко исследовались многими авторами. Широкому изучению этой реакции благоприятствовала относительная доступность исходных 1,3-

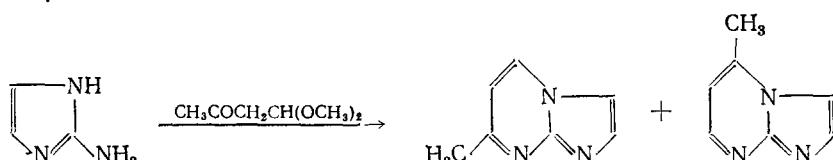
дикарбонильных соединений и 2-аминоимидазолов (бензимидазолов) и их гидрированных аналогов. Конденсация этого типа (схема 6) удобна



для получения многоядерных гетероциклических систем с имидазопиримидиновым фрагментом. В то же время следует указать на неоднозначность протекания процесса, приводящую к образованию смеси изомерных продуктов. Несмотря на трудность разделения изомеров, этот метод можно считать достаточно препаративным, позволяющим варьировать экспериментальные условия (температуру, время реакции, растворители, pH среды).

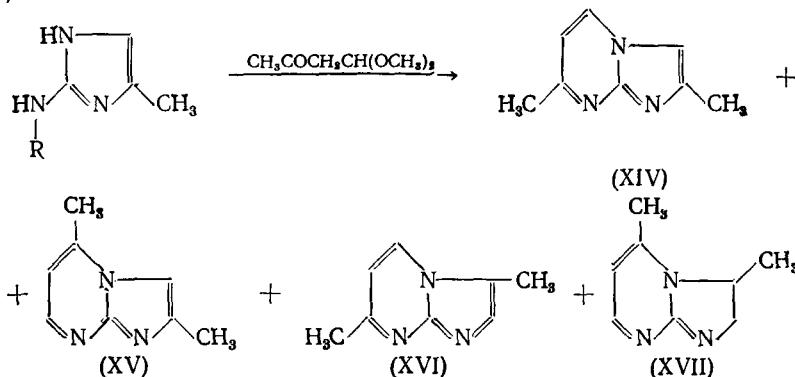
Здесь --- простая или двойная связь; X — различные заместители в имидазольном кольце или конденсированное бензольное ядро.

Конденсацией 2-аминоимидазолов^{30, 34, 38, 118, 119}, 2-аминоимидазолов^{117, 120-125} и 2-аминобензимидазолов^{118, 119, 126-139} с 1,3-дикарбонильными соединениями или веществами, превращающимися в эти реагенты в условиях реакции, получены имидазо(1,2-*a*) пирамидиновые системы. В качестве 1,3-дикарбонильных соединений использовались диальдегиды и их ацетали, альдегидокетоны, дикетоны, кетокислоты или их эфиры, дикетены, дикарбоновые кислоты и их эфиры и галогенангидриды, а также α, β -ненасыщенные кислоты, хлорангидриды и их эфиры. Состав продуктов реакции определяется структурными особенностями реагирующих компонентов. Два изомерных продукта получаются обычно при действии несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений на 2-аминоимидазол или его 4,5-дизамещенные с одинаковыми заместителями^{38, 118, 119, 132, 139}:



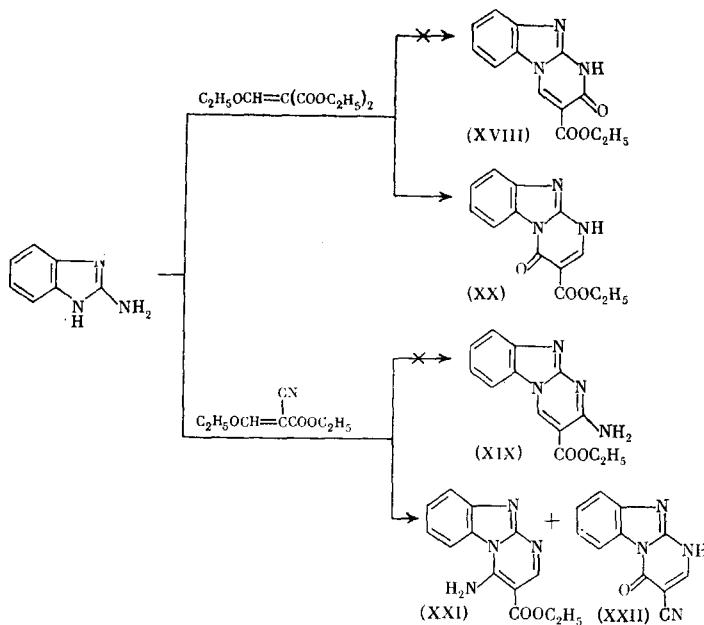
Конденсация 2-амино-4(5)-метилимидазола с ацеталем ацетоуксусного альдегида в нейтральной среде приводит к четырехкомпонентной

смеси изомеров (XIV—XVII), а в кислой — к двухкомпонентной (XV) и (XVII) ³⁸.



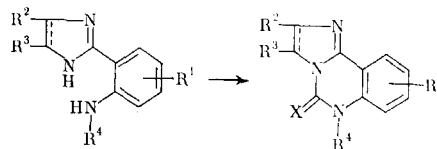
Заслуживает особого рассмотрения работа Чоу с сотр. ¹³⁹, изучившими реакцию 2-аминобензимидазола с бифункциональными производными карбоновых кислот. Исследуя эту реакцию, авторы получили результаты, противоречащие выводам, сделанным ранее ¹¹⁹. Конденсация 2-аминобензимидазола с диэтилэтоxиметиленмалонатом, по утверждению Кета и Дормэла ¹¹⁹, приводит к образованию продукта (XVIII), а с этилэтоxиметиленцианоацетатом — продукта (XIX).

Чоу с сотр. ¹³⁹ воспроизвели эти реакции в идентичных условиях и получили вместо вещества (XVIII) изомерный ему продукт (XX), а вместо вещества (XIX) — соединения (XXI) и (XXII).



Решая структурные проблемы, Чоу с сотр. осуществили серию химических превращений соединений (XX) — (XXII) и провели анализ их ПМР спектров. Все это делает полученные данные достаточно убедительными, что выгодно отличает работу ¹³⁹ от более ранних работ, выводы которых вызывают сомнения и нуждаются в дополнительной проверке.

Ценные в биологическом отношении^{4-10, 17, 18} имидазо-(1,2-*c*)хиназолины стали доступными благодаря конденсации имидазолсодержащих соединений, являющихся диаминными компонентами, с альдегидами^{7, 8, 10}, карбоновыми кислотами, их хлор- и тиоангидридами^{5, 8, 10, 15, 147-150}.



$X=O, S$; $R^1=Alk, Hal$; $R^2=R^3=H, Alk$;
 $R^2R^3=-CH=CH-CH=CH-$; $R^4=H, Alk$; --- простая или двойная связь

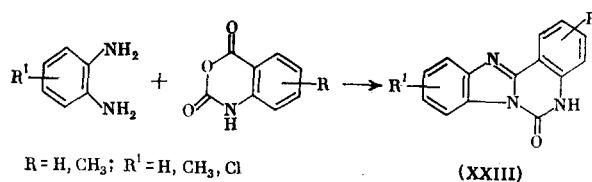
Определенный интерес представляет работа¹⁵¹, в которой проведено восстановление 2-(*o*-нитрофенил-1-окси)имидазол-3-оксида цинком в 5,6-дигидроимидазохиназолиновый трицикл.

Запатентованы способы синтеза гексагидроимидазохиназолинов на основе этилендиаминов и 1-ациламинофенонов^{6, 9}.

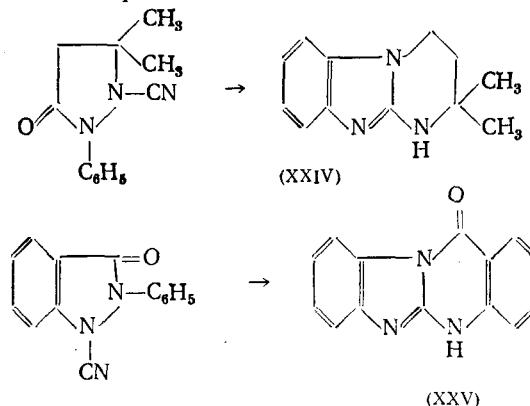
В работах¹⁵² и⁹² имеются указания на получение тетрагидроимидазо-(1,2-*c*)хиназолинов наряду с диазепинами¹⁵² или смеси имидазо-(1,2-*c*)- и имидазо-(2,1-*b*)хиназолинов⁹².

V. ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Помимо общих методов, рассмотренных выше, известны специфические способы получения имидазопиримидинов и их бензоаналогов, имеющие частное значение и не нашедшие широкого использования. Так, сплавление *o*-фенилендиамина с изатоиновыми кислотами приводит к образованию соединений типа (XXIII)^{148, 153}:

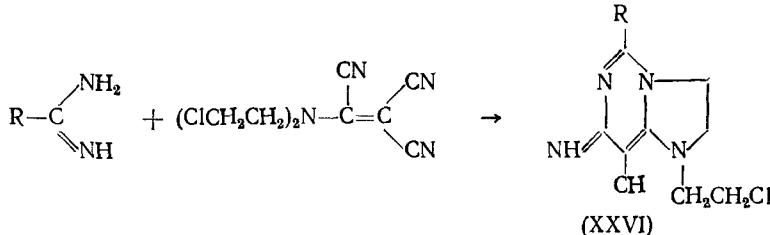


Аналогично протекает реакция этилендиамина с 2,6-дитиобензотиазином — тиоаналогом изатионовой кислоты¹⁵⁴. Описан оригинальный способ получения бензимидазопиримидинов (XXIV) и (XXV) путем нагревания 1-фенил-2-циан-3,3-диметилпиразолидин-5-она и 1-циан-2-фенилбензпиразолидин-3-она при 270°¹⁵⁵:

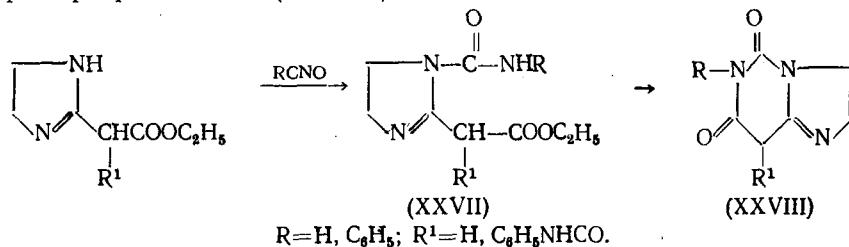


Механизм образования указанных соединений авторами не обсуждается.

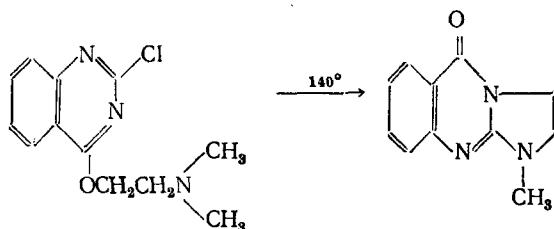
Из амидинов под действием *бис*-(β -хлорэтиламино)трицианоэтилена синтезировали 1- β -хлорэтил-5-Р-7-имино-8-циан-1,2,3,7-тетрагидроимидазо(1,2-с)пириимины (XXVI) ¹⁵⁶:



Применение цианатов в реакции с 2-имидазолилэтилацетатами в бензоле позволило получить производные гексагидроимидазо(1,2-с)пиримин-5,7-диона (XXVIII) ¹⁵⁷. Данный процесс протекает через стадию образования промежуточного продукта (XXVII), который при кипячении в спирте превращается в (XXVIII):



Обнаружено ⁹², что при кратковременном нагревании соединения (XXIX) до 140° образуются следы 1-метилтетрагидроимидазо(2,1-*b*)-хиназолона-5:



ЛИТЕРАТУРА

1. N. K. Hart, S. R. Johns, J. Lamberton, J. Chem. Soc., (D), 1969, 1484.
2. F. Khuong-Huu, I. P. Leforestier, G. Mallard, R. Goutard, Compt. rend., (C), 270, 2070 (1970).
3. M. Cesario, L. J. Gulhem, Там же, 271, 1552 (1970).
4. Пат. ФРГ 2206012 (1972); С. А., 77, 126598 (1972).
5. Голландск. заявка 6409191 (1963); С. А., 63, 2984 (1965).
6. Пат. ФРГ 2141616 (1972); С. А., 76, 140859 (1972).
7. Швейц. пат. 452537 (1968); С. А., 68, 96766 (1968).
8. Швейц. пат. 422810 (1967); РЖХим., 1968, 16Н404.
9. Пат. США 3329679 (1967); РЖХим., 1968, 21Н409.
10. Пат. США 3309369 (1967); С. А., 67, 73617 (1967).
11. Пат. ФРГ 1946188 (1970); С. А., 72, 132774 (1970).
12. Пат. ФРГ 1177645 (1965); Zbl., 136, 2253 (1965).
13. Пат. США 3105834 (1963); РЖХим., 1965, 17Н256.
14. Пат. США 3257401 (1966); РЖХим., 1969, 3Н416.
15. Швейц. пат. 452540 (1968); С. А., 68, 96767 (1968).
16. Японск. пат. 6824434 (1968); С. А., 70, 57878 (1969).

17. W. Schmitt, G. Stille, Present status Psychotropic Drugs; *Excerpta medica foundation*, Amsterdam, 1969, p. 541.
18. G. Stille, H. Launer, E. Eichenberger, N. Matussek, W. Poldinger, *Pharmakopsychiat* — *Neuro-Psychopharmacol.*, 1968, 123.
19. Ю. П. Швачкин, Успехи химии, 26, 824 (1957).
20. E. Ochiai, M. Jamai, J. Pharm. Soc. Japan, 59, 97 (1939); *Zbl.*, 112, 1806 (1941).
21. W. L. Mosby, Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms, *Intersci. N. Y.*, v. v. 1, 2, 1961.
22. T. Matsukawa, S. Ban, J. Pharm. Soc. Japan, 756 (1951); *C. A.*, 46, 8094 (1952).
23. N. P. Buu-Hoi, N. Dat Huong, *J. Org. Chem.*, 19, 1370 (1954).
24. N. P. Buu-Hoi, N. Dat Huong, *Compt. rend.*, 243, 2090 (1956).
25. N. P. Buu-Hoi, N. Dat Huong, Там же, 248, 1832 (1959).
26. N. P. Buu-Hoi, N. Dat Huong, *Bull. Soc. chim. France*, 1961, 1344.
27. S. C. Bell, W. T. Coldwell, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 1469 (1960).
28. M. Maziere, N. P. Buu-Hoi, *Bull. Soc. chim. France*, 1963, 1000.
29. T. Pyl, S. Melde, H. Beyer, *Lieb. Ann.*, 663, 108 (1965).
30. T. Pyl, K.-H. Wunsch, *Z. Chem.*, 10, 361 (1965).
31. L. Almirante, L. Polo, A. Mugnaini, E. Provinciali, P. Rugarli, A. Gamba, A. Olivi, W. Murmann, *J. Med. Chem.*, 9, 29 (1966).
32. L. Almirante, A. Mugnaini, L. Polo Friz, E. Provinciali, *Boll. Chim. Pharm. (Ital.)*, 105, 32 (1966).
33. W. W. Paudler, J. E. Kuder, *J. Org. Chem.*, 31, 809 (1966).
34. T. Pyl, W. Baufel, *Lieb. Ann.*, 699, 127 (1966).
35. L. Pentimalli, G. Milani, *Gazz. Chim. Ital.*, 100, 1106 (1970).
36. L. Pentimalli, V. Passalacqua, Там же, 100, 110 (1970).
37. P. Guerret, R. Jacquier, G. Maury, *J. Het. Chem.*, 8, 643 (1971).
38. R. Geurret, R. Jacquier, G. Maury, *Bull. Soc. chim. France*, 1972, 3503.
39. B. B. Thompson, J. P. LaRocca, C. A. Gibson, *J. Pharm. Sci. (Engl.)*, 60, 74 (1971).
40. V. P. Arya, F. Fernandes, V. Sudarsanam, *Ind. J. Chem.*, 10, 598 (1972).
41. Б. Е. Мандриченко, И. А. Мазур, П. М. Кочергин, В сб. Современные проблемы фармацевтической науки и практики. Тезисы докл. II съезда фармацевтов УССР, Киев, 1972, стр. 380.
42. Г. К. Рогульченко, И. А. Мазур, П. М. Кочергин, Там же, стр. 370.
43. П. М. Кочергин, В. А. Гринь, Синтез и исследования в ряду моно-, би-, трициклических ароматических и гетероциклических систем производных имидазола, пиридина, диазинов и аминокарбоновых кислот, Сб. рефератов НИР и ОКР, М., вып. № 9, 1973, стр. 9.
44. W. L. Mosby, R. J. Boyle, *J. Org. Chem.*, 24, 374 (1959).
45. П. М. Кочергин, Б. М. Петрейкова, В сб. Химия пиримидина и конденсированных систем, включающих ядро пиримидина. Тезисы докл. Всесоюзн. коллоквиума, Новосибирск, 1969, стр. 45.
46. Б. Е. Мандриченко, Автореф. канд. дис., Харьковский фарм. ин-т, 1974.
47. Авт. свид. СССР № 452203 (1974).
48. Г. К. Рогульченко, И. А. Мазур, П. М. Кочергин, Химия гетероцикл. соед., 1975, 93.
49. В. А. Гринь, Исследования в ряду имидазола и его аннелированных систем. Сб. рефератов НИР и ОКР, М., вып. 19, 1975, стр. 6.
50. Авт. свид. СССР № 445665 (1974); *Бюлл. изобр.*, 1974, № 37, 64.
51. Р. С. Синяк, И. А. Мазур, П. М. Кочергин, Хим.-фарм. ж., 1976, № 3, 67.
52. W. L. F. Armarego, Quinazolines, *Intersci. Publ. N. Y.* — London — Sydney, 1967.
53. J. Iwai, I. Hiraoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 813 (1964); *C. A.*, 61, 9487 (1964).
54. D. J. Brown, B. T. England, *J. Chem. Soc., (C)*, 1967, 1922.
55. Авт. свид. СССР № 427012 (1974); *Бюлл. изобр.*, 1974, № 17, 102.
56. Авт. свид. СССР № 434085 (1974); *Бюлл. изобр.*, 1974, № 24, 40.
57. Б. Е. Мандриченко, Г. К. Гогульченко, А. Ф. Власенко, Р. С. Синяк, И. А. Мазур, П. М. Кочергин, Химия гетероцикл. соед., 1976, 834.
58. Б. Е. Мандриченко, И. А. Мазур, П. М. Кочергин, Там же, 1974, 1140.
59. Б. Е. Мандриченко, И. А. Мазур, П. М. Кочергин, П. Н. Стеблюк, Там же, 1974, 1143.
60. Г. К. Рогульченко, И. А. Мазур, Фармацевтический журнал, 1975, № 4, 27.
61. М. А. Прокофьев, З. А. Румянцева, Д. Л. Росина, Э. Д. Сопач, Уч. зап., МГУ, 151, 349 (1951).
62. М. А. Прокофьев, Е. Г. Антонович, Ю. П. Швачкин, ДАН СССР, 87, 783 (1952).
63. М. А. Прокофьев, Е. Г. Антонович, Ю. П. Швачкин, Вестник МГУ, 1957, № 3, 199.
64. Е. Г. Антонович, М. А. Прокофьев, Там же, 1955, № 3, 57.
65. З. А. Шабарова, М. А. Прокофьев, ДАН СССР, 101, 699 (1965).
66. М. А. Прокофьев, З. А. Шабарова, Там же, 95, 997 (1954).
67. C. W. Noell, R. K. Robins, *J. Het. Chem.*, 1, 34 (1964).

68. T. Ueda, J. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 4024 (1963).
 69. T. Ueda, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **29**, 1762 (1964).
 70. G. B. Grippa, S. Mafei, *Gazz. Chim. Ital.*, **71**, 418 (1941); *Zbl.*, **113**, 174 (1942).
 71. П. М. Кочергин, Химия гетероциклических соединений, 1967, сб. 1, 137.
 72. W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2778.
 73. H. Zondler, *W. Pfleiderer, Chem. Ber.*, **99**, 2984 (1966).
 74. W. Pfleiderer, E. Biichler, D. Schmidt, *Tam же*, **101**, 3794 (1968).
 75. Авт. свид. СССР № 411089 (1974); Бюлл. изобр., 1974, № 20, 78.
 76. Авт. свид. СССР № 405895 (1973); Бюлл. изобр., 1973, № 45, 97.
 77. Р. С. Синяк, И. А. Мазур, *Фармацевтический журнал*, **1975**, № 2, 29.
 78. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, *Ж. общей химии*, **31**, 1173 (1961).
 79. J. Clark, T. Ramsden, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 675.
 80. J. Clark, T. Ramsden, *Tam же*, **1971**, 679.
 81. J. Clark, T. Ramsden, *Tam же*, **1971**, 1942.
 82. G. R. Ramage, G. Trappe, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4410.
 83. R. H. Martin, J. Mathieu, *Tetrahedron*, **1**, 75 (1957).
 84. J. Clark, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2821.
 85. P. R. Brook, G. R. Ramage, *Tam же*, **1955**, 896.
 86. M. L. Scherrill, E. Ortelt, S. Duckworth, Z. Budenstein, *J. Org. Chem.*, **19**, 699 (1954).
 87. J. Hornyak, K. Lempert, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **68**, 277 (1971).
 88. J. Reiter, P. Sohar, L. Toldy, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 1411.
 89. J. Reiter, L. Toldy, *Tam же*, **1970**, 2451.
 90. Z. Kolodynska, S. Biniecki, *Acta Polon. Pharm.*, **21**, 225 (1964).
 91. G. Doleschall, K. Lempert, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **45**, 357 (1965).
 92. R. J. Grout, M. W. Patridge, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3551.
 93. G. Doleschall, K. Lempert, *Chem. Ber.*, **99**, 1532 (1966).
 94. M. Eckstein, *Dissert. Pharm. PAN*, **1962**, 435; РЖХим., **1964**, 1Ж329.
 95. B. Loev, T. Jen, R. A. Melean, *Experimentia*, **27**, 875 (1971).
 96. T. Jen, B. Danel, H. Brown, I. Petta, A. Heit, B. Low, *J. Med. Chem.*, **15**, 727 (1972).
 97. Пат. ФРГ 2025248 (1970); С. А., **74**, 42373 (1971).
 98. Пат. США 3621025 (1971); С. А., **76**, 34288 (1972).
 99. G. E. Hardtmann, B. S. Huegi, J. H. Gogert, L. C. Lorio, H. W. Barnes, *J. Med. Chem.*, **14**, 878 (1971).
 100. W. H. Lunn, R. W. Harper, *Tam же*, **14**, 1069 (1971).
 101. W. H. Lunn, R. W. Harper, *J. Het. Chem.*, **8**, 141 (1971).
 102. W. H. Lunn, R. W. Harper, *Tetrahedron*, **27**, 2079 (1971).
 103. W. H. Lunn, R. W. Harper, *J. Org. Chem.*, **37**, 607 (1972).
 104. C. W. Bird, *Tetrahedron*, **21**, 2179 (1965).
 105. Пат. ФРГ 2058185 (1971); С. А., **75**, 63815 (1971).
 106. A. F. McKay, M. E. Kreling, *Canad. J. Chem.*, **40**, 205 (1962).
 107. A. F. McKay, W. G. Hatton, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1618 (1956).
 108. K. Lempert, G. Doleschall, *Chem. Ber.*, **96**, 1271 (1963).
 109. K. Lempert, G. Doleschall, *Magy. Kem. Folyurat*, **69**, 387 (1963).
 110. G. B. Chheda, R. H. Hall, *J. Org. Chem.*, **34**, 3492 (1969).
 111. G. B. Chheda, R. H. Hall, P. M. Tana, *Tam же*, **34**, 3498 (1969).
 112. J. Ohrt, R. Parthasarathy, G. B. Chheda, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6604 (1970).
 113. K. Lempert, G. Doleschall, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **37**, 457 (1963).
 114. K. Lempert, G. Doleschall, *Experimentia*, **18**, 401 (1962).
 115. G. Doleschall, L. Lang, K. Lempert, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **47**, 405 (1966).
 116. B. Agal, G. Gornjak, L. Lang, K. Lempert, P. Sohar, *Chem. Eng.*, **15**, 43 (1971).
 117. S. Kawai, *Scien. Paper Inst. Phys. Chem. Res.*, **16**, 24 (1931); С. А., **25**, 5669 (1931).
 118. A. de Cat, A. von Dormal, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **59**, 573 (1950).
 119. A. de Cat, A. von Dormal, *Tam же*, **60**, 69 (1951).
 120. Ю. И. Лисункин, В. А. Чайгук, *Фармацевтический журнал*, **1971**, № 5, 20.
 121. М. А. Прокофьев, Ю. П. Швачкин, *Ж. общей химии*, **24**, 1046 (1954).
 122. М. А. Прокофьев, Ю. П. Швачкин, *Tam же*, **25**, 975 (1955).
 123. Пат. ФРГ 2011970 (1971); С. А., **76**, 85839 (1972).
 124. Пат. ФРГ 2008998 (1971); С. А., **76**, 3891 (1972).
 125. Пат. ФРГ 2109524 (1972); С. А., **77**, 164750 (1972).
 126. J. Reiter, P. Sohar, J. Liptak, L. Toldy, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 1417.
 127. G. B. Crippa, G. Peroncito, *Gazz. Chim. Ital.*, **65**, 38 (1935).
 128. G. B. Crippa, G. Peroncito, *Tam же*, **65**, 1067 (1935).
 129. H. Antaki, V. Petrov, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 551.
 130. R. Checchi, *Ann. Chim. (Rome)*, **44**, 28 (1954); С. А., **49**, 4658 (1955).
 131. M. Kuwabara, B. Aoku, *J. Chem. Soc. Japan*, **48**, 410 (1955); С. А., **49**, 14544 (1955).
 132. W. Ried, W. Muller, *J. prakt. Chem.*, **1959**, N 3—4, 132.
 133. I. Shiokawa, S. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 401 (1971).
 134. Г. М. Голубушина, В. А. Чайгук, *Укр. Хим. ж.*, **1971**, 1132.

135. Герм. пат. 882883 (1947); C. A., 42, 2193 (1948).
136. Пат. США 2432419 (1953); C. A., 48, 1695 (1954).
137. Пат. США 2837521 (1958); C. A., 53, 2262 (1959).
138. Швейц. пат. 510989 (1971); РЖХим., 1972, 8Н596.
139. A. W. Chow, D. R. Jakas, B. P. Trotter, N. M. Hall, J. R. E. Hoover, J. Het. Chem., 10, 71 (1973).
140. A. F. McKay, M. E. Kreling, Canad. J. Chem., 35, 1438 (1957).
141. Б. А. Ивин, В. Г. Немец, Ж. общей химии, 35, 1303 (1965).
142. K. L. Nadpal, M. M. Dhar, Tetrahedron, 23, 1297 (1967).
143. S. H. Burstein, H. J. Ringold, Canad. J. Chem., 40, 561 (1962).
144. T. P. Johnston, A. L. Fikes, J. A. Montgomery, J. Org. Chem., 27, 973 (1962).
145. Пат. США 3320256 (1967); C. A., 67, 108666 (1967).
146. Авт. свид. СССР № 433149 (1974); Бюлл. изобр., 1974, № 23, 58.
147. L. L. Poot, J. F. Willems, F. C. Heugebert, Bull. Soc. Chim. Belg., 72, 365 (1963).
148. D. Michel, F. G. Mann, J. Chem. Soc., 1962, 945.
149. L. L. Zaika, M. M. Joullie, J. Het. Chem., 3, 289 (1966).
150. B. B. Коршак, А. Л. Рusanов, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 1917.
151. P. Franchetti, M. Grifantini, J. Het. Chem., 7, 1295 (1970).
152. R. J. Fryer, J. V. Earley, L. H. Sternbach, J. Org. Chem., 32, 3798 (1967).
153. E. S. Taylor, F. Goneda, Angew. Chem., 79, 901 (1967).
154. S. Leistner, G. Wagner, Leitschrift fur Chemie, 12, 289 (1972); C. A., 77, 164629 (1972).
155. C. W. Bird, Tetrahedron, 21, 2179 (1965).
156. W. Schulze, H. Willitzer, Chem. Ber., 100, 3460 (1967).
157. M. Cardelini, F. Liberatore, E. Mortocehi, Ann. Chim. (Rome), 58, 1995 (1968); C. A., 70, 68296 (1969).

Медицинский институт, Запорожье