

Синтез 5-гидрокси- и 5-сульфанилзамещенных [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепинов

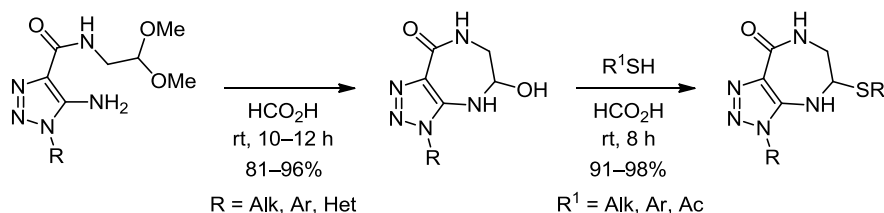
Сергей В. Кемский¹, Наталия А. Сирота^{2*}, Андрей А. Болъбут^{1,3}, Виктор И. Дорохов¹, Михаил В. Вовк¹

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mvovk@com.ua

² Национальный университет "Киево-могилянская академия",
ул. Григория Сковороды, 2, Киев 04655, Украина; e-mail: natalie.syrota@gmail.com

³ НПО "Енамин",
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: bolbut@ukr.net

Поступило 10.05.2018
Принято 7.06.2018



5-Амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды в муравьиной кислоте подвергаются внутримолекулярной циклизации в 5-гидрокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепины, которые при действии *S*-нуклеофилов превращаются в 5-тиофункциональные производные.

Ключевые слова: 5-амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды, [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепины, внутримолекулярная циклизация, тиофункционализация.

Азолааннелированные [1,4]дiazепины – синтетически и биологически интересные конденсированные гетероциклические системы.^{1,2} В настоящее время наиболее подробно исследованы производные [1,4]дiazепинов, аннелированные с пиразольным и имидазольным циклами. Фармакологическая значимость пиразоло[1,4]дiazепинов продемонстрирована их применением в качестве активных субстанций анксиолитического препарата золазепам³⁻⁵ и антидепрессанта зометапина.^{6,7} Кроме этого, в ряду пиразоло[1,4]дiazепинов выявлены селективные ингибиторы фосфодиэстеразы⁸ и антагонисты рецепторов окситоцина.⁹

Не менее ценными для медицинской химии являются имидазо[1,4]дiazепины, среди которых особое место занимают антагонисты аденозиновых рецепторов¹⁰ и ингибиторы металлоэнзима гуаназы – продукт природного происхождения азепиномицин¹¹ (рис. 1) и его синтетические аналоги.¹²⁻¹⁶ Недавно авторы работы¹⁷ показали возможность использования в качестве ингибиторов гуаназы производных позицион-

ного изомера азепиномицина – изоазепиномицина (II) (5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*e*][1,4]дiazепин-8-ола), и выдвинули предположение о существенном влиянии гидрофобного кармана между атомами азота имидазольного и diaзепинового циклов на ингибирующую активность этих соединений. Следовало ожидать, что структурные изменения в азольном цикле также могут сказываться на процессе ингибирования гуаназы, которое катализирует гидролитическое дезаминирование гуанина в ксантин.^{18,19}

С учетом изложенного выше представлялось обоснованным разработать удобный способ синтеза изоэлектронных аналогов изоазепиномицина – произ-

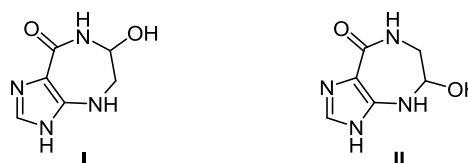
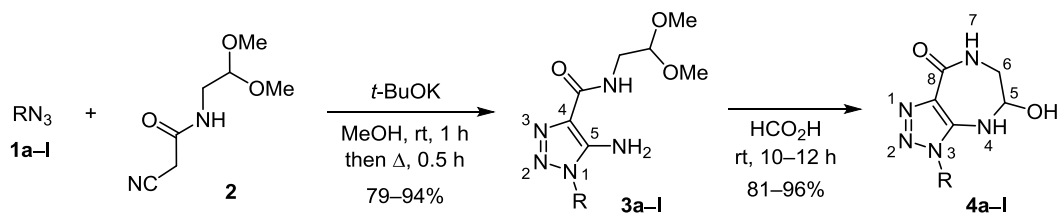


Рисунок 1. Структуры азепиномицина (I) и изоазепиномицина (II).

Схема 1



водных триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепина. Отметим, что среди литературных источников обнаружена лишь одна публикация,²⁰ в которой описан синтез производных тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепин-8-ола циклизацией 5-амино-*N*-(2-хлорэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамидов в присутствии NaH.

Предложенный ранее нами²¹ и другими авторами¹⁷ способ формирования гидросидазепинового цикла на основе 5-амино-*N*-(2,2-диалкоксиэтил)-1*H*-пиазол(имидазол)-4-карбоксамидов оказался приемлемым и для получения новых производных триазоло[1,4]дiazепинов. Ключевыми субстратами для этой реакции послужили синтезированные нами анионной циклизацией азидов **1a–l** с *N*-(2,2-диметоксиэтил)-2-цианацетамидом (**2**) 5-амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамиды **3a–l** (схема 1). Метод носит общий характер и позволяет вовлекать в процесс образования триазольного цикла алкил-, арил- и гетерилазиды и в мягких условиях в присутствии *t*-BuOK как основания приводит к соединениям **3a–l** с выходами 79–94% (табл. 1). Полученные *N*-функционально замещенные аминотриазолкарбоксамиды **3a–l** в муравьиной кислоте при комнатной температуре подвергаются легкой внутримолекулярной циклизации с образованием 5-гидроксизамещенных триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепинов **4a–l** с близкими к количественным выходами (схема 1, табл. 1).

ИК спектры соединений **4a–l** характеризуются набором полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям связей C=O (1627–1636 см⁻¹), N–H (3247–3312 см⁻¹) и OH (3247–3312 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H, наряду с типичными сигналами заместителей R, присутствуют мультиплеты протонов 6-CH₂ при 2.98–3.38 м. д., протонов 5-CH при 4.86–5.18 м. д., а также сигналы протонов NH: дублеты при 7.26–8.01 м. д. и мультиплеты при 7.13–7.66 м. д. Спектры ЯМР ¹H соединений **4a–l** не подвергаются каким-либо изменениям при выдерживании образцов в растворе ДМСО-*d*₆ в течение недели. Такой факт свидетельствует о том, что, в отличие от 7-гидроксипиазоло[1,4]дiazепинов,²¹ более акцепторный 1,2,3-триазольный цикл не содействует элиминированию молекулы воды из O,N-кетен-ацетального фрагмента соединений **4** и установлению равновесия с азометиновой формой. В то же время

Таблица 1. Выходы продуктов **3, 4 a–l**

Азид	R	Продукт (выход, %)	Продукт (выход, %)
1a	Me ₂ CHCH ₂	3a (79)	4a (81)
1b	PhCH ₂	3b (85)	4b (89)
1c	4-MeOC ₆ H ₅ CH ₂	3c (89)	4c (87)
1d	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂	3d (84)	4d (88)
1e	Ph	3e (81)	4e (92)
1f	4-ClC ₆ H ₄	3f (93)	4f (95)
1g	4-MeC ₆ H ₄	3g (88)	4g (91)
1h	4-MeOC ₆ H ₄	3h (86)	4h (93)
1i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	3i (91)	4i (96)
1j	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	3j (91)	4j (90)
1k	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	3k (81)	4k (89)
1l	1-Метилпиазол-3-ил	3l (92)	4l (94)

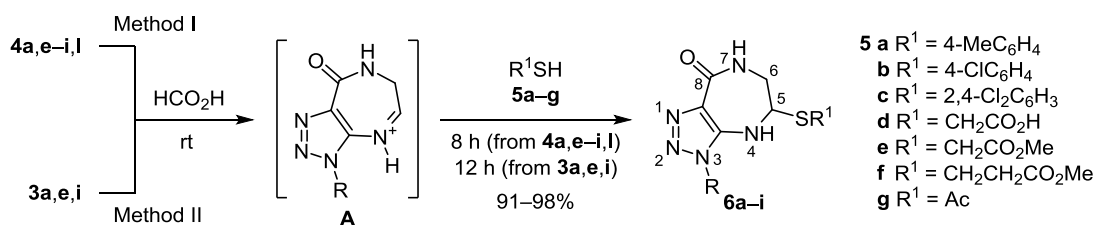
такого рода процесс может легко реализоваться в кислой среде, что было использовано нами для селективной функционализации положения 5 триазолодiazепинов серосодержащими группами.

Найдено, что diaзепины **4a,e–i,l** при действии S-нуклеофильных реагентов **5a–g** в муравьиной кислоте при комнатной температуре (метод I) легко превращаются в 5-сульфанилзамещенные триазолодiazепины **6a–i** с выходами 91–98% (схема 2, табл. 2). Более подробное исследование данного превращения

Таблица 2. Выходы соединений **6a–i**

Соединение	R	R ¹	Выход, % (метод)
6a	Me ₂ CHCH ₂	CH ₂ CO ₂ Me	96 (I)
		Ac	92 (II)
6b	Me ₂ CHCH ₂	Ac	98 (I)
		CH ₂ CO ₂ H	95 (II)
6c	Ph	CH ₂ CO ₂ H	97 (I)
		Ac	93 (II)
6d	4-ClC ₆ H ₄	Ac	97 (I)
6e	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	96 (I)
6f	4-MeOC ₆ H ₄	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	94 (I)
6g	4-MeOC ₆ H ₄	Ac	98 (I)
6h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	96 (I)
		CH ₂ CO ₂ Me	92 (II)
6i	1-Метилпиазол-3-ил	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	91 (I)

Схема 2



на примерах соединений **6a–c, h** показало, что они также могут быть получены с использованием одно-реакторного метода при взаимодействии амидов **3a, e, i** с серосодержащими нуклеофилами **5a, d, e, g** в аналогичных условиях без выделения промежуточных 5-гидрокситриазолодиазепинов (метод II) (схема 2, табл. 2). Наиболее вероятно, что в обоих случаях происходит катализируемое кислотой образование циклического иминиевого интермедиата **A**, к которому собственно и присоединяются реагенты, содержащие группу HS. Отметим, что спирты, будучи менее нуклеофильными, не являются эффективными реагентами в подобном превращении. Так, согласно данным хромато-масс-спектрометрии, при проведении реакции со спиртами в аналогичных условиях содержание 5-алкокси-производных не превышало 12–15%.

Таким образом, нами показано, что внутримолекулярная циклизация 5-амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамидов в муравьиной кислоте представляет собой удобный способ синтеза изоэлектронных аналогов изоазепиномицина – 5-гидрокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]диазепинов, которые являются перспективными объектами для синтетической и медицинской химии.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы в импульсном фурье-режиме на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц), а спектры ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (125 МГц). Растворитель CDCl_3 (спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **3a–d, f–h, k**, спектр ЯМР ^{13}C соединения **3e**) и $\text{DMSO-}d_6$ (спектры ЯМР ^1H и ^{13}C остальных соединений). Внутренний стандарт – сигналы растворителя (CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.0 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMSO-}d_6$: 2.49 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры записаны на приборе Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932); растворитель ДМСО, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer CHN Analyzer 2400. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

Синтез соединений 3a–l (общая методика). К раствору 1.89 г (11 ммоль) цианацетамида **2** и 1.23 г (11 ммоль) *t*-BuOK в 20 мл MeOH добавляют раствор алкилазида **1a–d**, полученного из 14 ммоль соответствующего алкилгалогенида по методу,²² или арилазида **1g–l**, полученного из соответствующего ариламина по методу,²³ в 10 мл MeOH. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем кипятят в течение 0.5 ч. Реакционную смесь упаривают, к остатку добавляют 20 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, сушат и перекристаллизуют из MeOH.

5-Амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1-изобутил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3a). Выход 2.35 г (79%), белый порошок, т. пл. 162–163 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} :

1646 (C=O), 3311, 3455 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.91 (6H, д, $J = 6.4$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.16–2.23 (1H, м, CH_2CHMe_2); 3.37 (6H, с, 2OCH_3); 3.52 (2H, д, $J = 5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 3.88 (2H, д, $J = 7.2$, CH_2CHMe_2); 4.42 (1H, т, $J = 5.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 5.18 (2H, с, NH_2); 7.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.9 (2C); 28.5; 40.1; 53.2; 54.3 (2C); 102.8; 122.9; 143.7; 162.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100). Найдено, %: C 48.61; H 7.96; N 25.94. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 48.70; H 7.80; N 25.81.

5-Амино-1-бензил-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3b). Выход 2.85 г (85%), белый порошок, т. пл. 144–145 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (C=O), 3295, 3369 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.39 (6H, с, 2OCH_3); 3.53 (2H, т, $J = 5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 4.43 (1H, т, $J = 5.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 4.80 (2H, с, NH_2); 5.36 (2H, с, CH_2Ph); 6.98 (1H, т, $J = 5.4$, NH); 7.18–7.38 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 39.8; 49.1; 53.9 (2C); 102.2; 124.1 (2C); 128.7; 130.4 (2C); 139.4; 143.3; 147.1; 161.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (97). Найдено, %: C 54.92; H 6.19; N 23.11. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 55.07; H 6.27; N 22.94.

5-Амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1-(4-метоксибензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3c). Выход 2.85 г (89%), белый порошок, т. пл. 136–137 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=O), 3283, 3394 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.43 (6H, с, 2OCH_3); 3.59 (2H, т, $J = 5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 3.85 (3H, с, ArOCH_3); 4.47 (1H, т, $J = 5.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 5.27 (2H, с, NH_2); 5.30 (2H, с, CH_2Ar); 6.88 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.05 (1H, т, $J = 5.2$, NH); 7.18 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.3; 47.8; 54.3 (2C); 55.9; 102.8; 115.2 (2C); 122.9; 130.1 (2C); 134.7; 143.7; 162.7; 163.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100). Найдено, %: C 53.80; H 6.46; N 21.07. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: C 53.72; H 6.31; N 20.88.

5-Амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1-(3-хлорбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3d). Выход 3.13 г (84%), бежевый порошок, т. пл. 129–130 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=O), 3278, 3389 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.40 (6H, с, 2OCH_3); 3.53 (2H, т, $J = 5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 4.44 (1H, т, $J = 5.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 5.01 (2H, с, NH_2); 5.32 (2H, с, CH_2Ar); 7.00–7.07 (2H, м, NH, H Ar); 7.18 (1H, с, H Ar); 7.25–7.30 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.2; 49.4; 54.3 (2C); 102.7; 123.5; 125.3; 127.3; 128.9; 130.5; 135.2; 135.6; 143.9; 162.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100). Найдено, %: C 49.61; H 5.27; N 20.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 49.49; H 5.34; N 20.61.

5-Амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3e). Выход 2.98 г (81%), белый порошок, т. пл. 152–153 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1634 (C=O), 3275, 3382 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.29 (6H, с, 2OCH_3); 3.58 (2H, т, $J = 5.3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 3.73 (3H, с, OCH_3); 5.17 (1H, т, $J = 5.1$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$); 5.35 (2H, с, CH_2Ph); 6.27 (2H, с, NH_2); 6.90 (2H, д, $J = 7.2$, H Ar); 7.21 (2H, д, $J = 7.2$, H Ar); 7.70 (1H, т, $J = 5.2$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 40.3; 54.3 (2C); 102.8; 122.6; 123.9 (2C); 129.6; 130.1 (2C); 134.7; 143.7; 162.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100). Найдено, %:

C 53.81; H 5.76; N 23.85. C₁₃H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: C 53.60; H 5.88; N 24.04.

5-Амино-N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3f). Выход 3.33 г (93%), желтый порошок, т. пл. 159–160 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1637 (C=O), 3281, 3396 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.43 (6H, с, 2OCH₃); 3.58 (2H, т, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂); 4.48 (1H, т, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂); 5.31 (2H, с, NH₂); 7.03 (1H, т, *J* = 5.2, NH); 7.48–7.57 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 40.3; 54.3 (2C); 102.8; 122.8; 125.1 (2C); 130.3 (2C); 133.2; 135.6; 143.7; 162.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 324 [M–H][–] (100). Найдено, %: C 47.78; H 4.84; N 21.76. C₁₃H₁₆ClN₅O₃. Вычислено, %: C 47.93; H 4.95; N 21.50.

5-Амино-N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3g). Выход 295 г (88%), бежевый порошок, т. пл. 108–109 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1629 (C=O), 3294, 3405 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.44 (3H, с, ArCH₃); 3.43 (6H, с, 2OCH₃); 3.60 (2H, т, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂); 4.49 (1H, т, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂); 5.25 (2H, с, NH₂); 7.30 (1H, т, *J* = 5.2, NH); 7.31–7.42 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.3; 40.3; 54.3 (2C); 102.8; 122.5; 123.9 (2C); 130.6 (2C); 132.0; 139.9; 143.8; 162.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 304 [M–H][–] (100). Найдено, %: C 55.26; H 6.14; N 23.16. C₁₄H₁₉N₅O₃. Вычислено, %: C 55.07; H 6.27; N 22.94.

5-Амино-N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(4-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3h). Выход 3.04 г (86%), бежевый порошок, т. пл. 123–124 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632 (C=O), 3282, 3398 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.42 (6H, с, 2OCH₃); 3.57 (2H, т, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂); 3.86 (3H, с, ArOCH₃); 4.46 (1H, т, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂); 5.22 (2H, с, NH₂); 7.02–7.07 (3H, м, NH, H Ar); 7.42 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 40.3; 54.4 (2C); 55.7; 102.9; 115.2 (2C); 122.5; 125.8 (2C); 127.2; 143.9; 160.5; 162.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 320 [M–H][–] (100). Найдено, %: C 52.56; H 5.74; N 21.58. C₁₄H₁₉N₅O₄. Вычислено, %: C 52.33; H 5.96; N 21.79.

5-Амино-N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3i). Выход 3.47 г (91%), желтый порошок, т. пл. 174–175 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1637 (C=O), 3275, 3395 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.29 (6H, с, 2OCH₃); 3.36 (2H, т, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂); 4.56 (1H, т, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂); 6.71 (2H, с, NH₂); 7.93 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.23 (1H, т, *J* = 5.2, NH); 8.44 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 41.3; 53.3 (2C); 102.2; 121.2; 124.9 (2C); 125.6 (2C); 140.4; 145.3; 147.3; 162.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 335 [M–H][–] (97). Найдено, %: C 46.22; H 4.69; N 25.21. C₁₃H₁₆N₆O₅. Вычислено, %: C 46.43; H 4.80; N 24.99.

5-Амино-N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(2,4-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3j). Выход 3.27 г (91%), бежевый порошок, т. пл. 182–183 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1634 (C=O), 3275, 3395 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.30 (6H, с, 2OCH₃); 3.38 (2H, т, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂); 4.56 (1H, т, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂); 6.51 (2H, с, NH₂); 7.31–7.36 (1H, м, H Ar); 7.57–7.74

(2H, м, H Ar); 8.04 (1H, т, *J* = 5.2, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 40.4; 53.3 (2C); 102.2; 106.0 (д, ²J_{CF} = 22.6, C-3'); 106.1 (д, ²J_{CF} = 22.6, C-3'); 106.2 (д, ²J_{CF} = 22.6, C-3'); 113.2 (д, д, ²J = 22.6, ⁴J = 3.7, C-5'); 119.3 (д, д, ²J = 22.6, ⁴J = 3.7, C-1'); 120.8; 131.3 (д, ³J = 10.0, C-6'); 146.5; 157.6 (д, д, ¹J = 253.6, ³J = 13.8, C-4'); 162.6; 163.5 (д, д, ¹J = 251.4, ³J = 12.5, C-2'). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 326 [M–H][–] (100). Найдено, %: C 47.97; H 4.49; N 21.17. C₁₃H₁₅F₂N₅O₃. Вычислено, %: C 47.71; H 4.62; N 21.40.

5-Амино-1-(2,4-диметилфенил)-N-(2,2-диметоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3k). Выход 2.84 г (81%), бежевый порошок, т. пл. 133–134 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1638 (C=O), 3294, 3410 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.09 (3H, с, ArCH₃); 2.40 (3H, с, ArCH₃); 3.42 (6H, с, 2OCH₃); 3.58 (2H, т, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂); 4.48 (1H, т, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂); 5.03 (2H, с, NH₂); 7.15 (1H, т, *J* = 5.2, NH); 7.20 (2H, м, H Ar); 7.26 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.4; 21.3; 40.3; 54.3 (2C); 102.9; 122.0; 127.0; 128.0; 130.2; 132.4; 135.8; 141.1; 144.5; 162.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 318 [M–H][–] (100). Найдено, %: C 56.27; H 6.46; N 22.19. C₁₅H₂₁N₅O₃. Вычислено, %: C 56.41; H 6.63; N 21.93.

5-Амино-N-(2,2-диметоксиэтил)-1-(1-метилпиразол-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (3l). Выход 2.98 г (92%), белый порошок, т. пл. 150–151 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632 (C=O), 3291, 3407 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.27 (6H, с, 2OCH₃); 3.35 (2H, т, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂); 3.92 (3H, с, NCH₃); 4.54 (1H, т, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂); 6.59 (1H, с, H Ar); 6.63 (1H, с, NH₂); 7.91 (1H, с, H Ar); 8.11 (1H, т, *J* = 5.2, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 38.5; 39.1; 53.3 (2C); 97.5; 102.2; 121.6; 133.5; 143.9; 145.4; 162.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 294 [M–H][–] (100). Найдено, %: C 44.91; H 5.66; N 33.04. C₁₁H₁₇N₇O₃. Вычислено, %: C 44.74; H 5.80; N 33.20.

Синтез соединений 4a–I (общая методика). Раствор 7 ммоль амида **3a–I** в 10 мл HCO₂H перемешивают при комнатной температуре в течение 10–12 ч, разбавляют 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 50 мл воды и сушат на воздухе.

5-Гидрокси-3-изобутил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]диазепин-8(3H)-он (4a). Выход 1.28 г (81%), белый порошок, т. пл. 241–244 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632 (C=O), 3252, 3297 (N–H), 3347 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.82–0.88 (6H, м, CH₂CH(CH₃)₂); 2.04–2.11 (1H, м, CH₂CHMe₂); 3.00–3.18 (1H, м) и 3.22–3.31 (1H, м, 6-CH₂); 3.92 (2H, д, *J* = 7.2, CH₂CH(CH₃)₂); 4.97–5.02 (1H, м, 5-CH); 5.82 (1H, д, *J* = 4.4, OH); 7.35–7.39 (1H, м, NH); 7.73 (1H, д, *J* = 3.6, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.5 (2C); 27.7; 44.9; 52.3; 74.0; 122.9; 144.7; 163.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 226 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 47.64; H 6.59; N 31.27. C₉H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: C 47.99; H 6.71; N 31.09.

3-Бензил-5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]диазепин-8(3H)-он (4b). Выход 1.62 г (89%), белый порошок, т. пл. 185–187 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1636 (C=O), 3256, 3299 (N–H), 3356 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.02–3.09 (1H, м) и 3.18–

3.31 (1H, м, 6-CH₂); 4.97–5.03 (1H, м, 5-CH); 5.41 (2H, с, CH₂Ph); 5.92 (1H, уш. с, OH); 7.18–7.41 (6H, м, NH, H Ph); 7.92 (1H, д, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 44.9; 48.5; 74.0; 127.1 (2C); 127.3; 127.7; 128.7 (2C); 135.8; 141.1; 163.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 260 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 55.33; H 4.96; N 27.27. C₁₂H₁₃N₅O₂. Вычислено, %: C 55.59; H 5.05; N 27.01.

5-Гидрокси-3-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4c). Выход 1.78 г (87%), белый порошок, т. пл. 180–182 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1631 (C=O), 3251, 3305 (N–H), 3360 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.98–3.06 (1H, м) и 3.18–3.31 (1H, м, 6-CH₂); 3.72 (3H, с, OCH₃); 4.97–5.03 (1H, м, 5-CH); 5.31 (2H, с, CH₂Ar); 5.88 (1H, уш. с, OH); 6.89 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.18 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.39–7.46 (1H, м, NH); 7.90 (1H, д, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 45.3; 48.5; 55.5; 114.4 (2C); 123.6; 128.2 (2C); 141.3; 159.3; 163.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 290 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 54.19; H 5.29; N 24.47. C₁₃H₁₅N₅O₃. Вычислено, %: C 53.97; H 5.23; N 24.21.

5-Гидрокси-3-(3-хлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4d). Выход 1.81 г (88%), желтый порошок, т. пл. 176–178 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1634 (C=O), 3249, 3301 (N–H), 3361 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.04–3.13 (1H, м) и 3.22–3.32 (1H, м, 6-CH₂); 4.98–5.05 (1H, м, 5-CH); 5.43 (2H, с, CH₂Ar); 5.81 (1H, уш. с, OH); 7.13–7.44 (5H, м, NH, H Ar); 7.82 (1H, д, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 45.3; 48.3; 74.6; 123.7; 126.4; 127.6; 128.2; 131.0; 133.6; 138.7; 141.6; 163.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 50.23; H 4.24; N 23.67. C₁₂H₁₂ClN₅O₂. Вычислено, %: C 49.07; H 4.12; N 23.84.

5-Гидрокси-3-фенил-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4e). Выход 1.58 г (92%), белый порошок, т. пл. 237–239 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1629 (C=O), 3253, 3307 (N–H), 3378 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.11–3.19 (1H, м) и 3.32–3.38 (1H, м, 6-CH₂); 4.96–5.04 (1H, м, 5-CH); 5.72 (1H, д, $J = 4.4$, OH); 7.40–7.48 (1H, м, NH); 7.52–7.66 (6H, м, NH, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 45.1; 74.4; 123.8; 125.5 (2C); 129.9; 130.5 (2C); 135.1; 141.5; 163.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 53.63; H 4.41; N 28.88. C₁₁H₁₁N₅O₂. Вычислено, %: C 53.87; H 4.52; N 28.56.

5-Гидрокси-3-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4f). Выход 1.96 г (95%), белый порошок, т. пл. 258–260 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1630 (C=O), 3249, 3303 (N–H), 3371 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.14–3.21 (1H, м) и 3.23–3.31 (1H, м, 6-CH₂); 4.92–5.00 (1H, м, 5-CH); 5.82 (1H, д, $J = 4.4$, OH); 7.49–7.55 (1H, м, NH); 7.57 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.69 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.75 (1H, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 45.1; 74.5; 123.8; 127.5 (2C); 130.3 (2C); 133.9; 134.4; 141.7; 163.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 47.47; H 3.53; N 24.84. C₁₁H₁₀ClN₅O₂. Вычислено, %: C 47.24; H 3.60; N 25.04.

5-Гидрокси-3-(4-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4g). Выход 1.65 г (91%), белый порошок, т. пл. 197–199 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1628 (C=O), 3247, 3311 (N–H), 3366 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.37 (3H, с, CH₃); 3.09–3.16 (1H, м) и 3.26–3.32 (1H, м, 6-CH₂); 4.93–5.02 (1H, м, 5-CH); 5.79 (1H, д, $J = 4.4$, OH); 7.38–7.48 (4H, м, H Ar); 7.49–7.51 (1H, м, NH); 7.59 (1H, д, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.2; 45.2; 74.4; 123.6; 125.4 (2C); 130.6 (2C); 132.6; 139.6; 141.5; 163.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 260 [M+H]⁺ (99). Найдено, %: C 55.77; H 4.94; N 26.86. C₁₂H₁₃N₅O₂. Вычислено, %: C 55.59; H 5.05; N 27.01.

5-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4h). Выход 1.79 г (93%), белый порошок, т. пл. 251–253 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1631 (C=O), 3251, 3308 (N–H), 3369 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.07–3.15 (1H, м) и 3.24–3.33 (1H, м, 6-CH₂); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.91–4.97 (1H, м, 5-CH); 5.76 (1H, уш. с, OH); 7.14 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.40–7.48 (3H, м, NH, H Ar); 7.51 (1H, д, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 45.3; 56.5; 74.3; 115.2 (2C); 122.9; 130.1 (2C); 135.3; 141.0; 163.4; 164.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 52.07; H 4.55; N 25.69. C₁₂H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: C 52.36; H 4.76; N 25.44.

5-Гидрокси-3-(4-нитрофенил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4i). Выход 1.95 г (96%), желтый порошок, т. пл. 242–244 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1628 (C=O), 3254, 3306 (N–H), 3361 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.08–3.15 (1H, м) и 3.27–3.33 (1H, м, 6-CH₂); 4.97–5.02 (1H, м, 5-CH); 5.91 (1H, уш. с, OH); 7.54–7.62 (1H, м, NH); 7.88 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 8.01 (1H, д, $J = 3.6$, NH); 8.45 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 45.1; 74.7; 124.3; 125.7 (2C); 126.2 (2C); 140.3; 141.7; 147.6; 163.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 45.39; H 3.35; N 29.18. C₁₁H₁₀N₆O₄. Вычислено, %: C 45.52; H 3.47; N 28.96.

5-Гидрокси-3-(2,4-дифторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4j). Выход 1.77 г (90%), белый порошок, т. пл. 223–225 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1634 (C=O), 3253, 3307 (N–H), 3368 (O–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.07–3.14 (1H, м) и 3.26–3.32 (1H, м, 6-CH₂); 4.90–4.98 (1H, м, 5-CH); 5.88 (1H, уш. с, OH); 7.29–7.35 (1H, м, H Ar); 7.44–7.49 (1H, м, NH); 7.60–7.69 (2H, м, H Ar); 7.81–7.89 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 45.2; 74.4; 106.0 (д, ² $J_{\text{CF}} = 22.6$, C-3'); 106.2 (д, ² $J_{\text{CF}} = 22.6$, C-3'); 113.1 (д, д, ² $J = 22.6$, ⁴ $J = 3.7$, C-5'); 119.2 (д, д, ² $J = 22.6$, ⁴ $J = 3.7$, C-1'); 122.8; 131.6 (д, ³ $J = 10.0$, C-6'); 143.0; 157.6 (д, д, ¹ $J = 253.6$, ³ $J = 13.8$, C-4'); 163.7; 164.5 (д, д, ¹ $J = 251.4$, ³ $J = 12.5$, C-2'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 [M+H]⁺ (98). Найдено, %: C 47.19; H 3.13; N 24.76. C₁₁H₉F₂N₅O₂. Вычислено, %: C 46.98; H 3.23; N 24.90.

5-Гидрокси-3-(2,4-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-е][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4k). Выход 1.70 г (89%), бежевый порошок, т. пл. 258–260 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1627 (C=O), 3257, 3312 (N–H), 3379

(O–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.99 (3H, с, CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 3.06–3.12 (1H, м) и 3.26–3.32 (1H, м, 6- CH_2); 4.89–4.93 (1H, м, 5-CH); 5.69 (1H, уш. с, OH); 7.18–7.22 (2H, м, H Ar); 7.26–7.29 (2H, м, NH, H Ar); 7.38–7.42 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.4; 21.2; 45.3; 74.2; 122.9; 128.1; 128.2; 131.1; 132.2; 135.9; 140.5; 142.2; 163.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97). Найдено, %: C 57.34; H 5.41; N 25.47. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 57.13; H 5.53; N 25.63.

5-Гидрокси-3-(1-метилпиразол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-8(3H)-он (4l). Выход 1.74 г (94%), белый порошок, т. пл. 218–220 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1626 (C=O), 3254, 3298 (N–H), 3359 (O–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.13–3.19 (1H, м) и 3.21–3.33 (1H, м, 6- CH_2); 3.92 (3H, с, NCH_3); 5.12–5.18 (1H, м, 5-CH); 6.07 (1H, д, $J = 4.4$, OH); 6.59 (1H, с, H Ar); 7.50–7.57 (1H, м, NH); 7.87 (1H, д, $J = 3.6$, NH); 7.92 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45.0; 74.6; 98.0; 123.4; 133.7; 140.6; 145.2; 163.5; 163.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (96). Найдено, %: C 43.19; H 4.36; N 39.71. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: C 43.37; H 4.45; N 39.34.

Синтез соединений ба–i (общая методика). Метод I. К раствору 4 ммоль триазолодiazепина **4a, e, i** в 10 мл HCO_2H добавляют 4 ммоль тиосоединения **5a–g**, перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, разбавляют 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, сушат и перекристаллизовывают из MeCN.

Метод II. К раствору 5 ммоль амида **3a, e, i** в 15 мл HCO_2H добавляют 5 ммоль тиосоединения **5a, d, e, g** перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавляют 10 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл воды, сушат и перекристаллизовывают из MeCN.

Метил-[3-изобутил-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидро-[1,2,3]триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-5-ил)сульфанил]ацетат (6a). Выход 1.20 г (96%, метод I), 1.44 г (92%, метод II), белый порошок, т. пл. 239–240 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O), 1734–1756 (CO_2Me), 3321, 3415 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.79–0.88 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.03–2.12 (1H, м, CH_2CHMe_2); 3.35–3.62 (4H, м, 6- CH_2 , SCH_2); 3.64 (3H, с, OCH_3); 3.95 (2H, д, $J = 7.2$, CH_2CHMe_2); 5.09–5.19 (1H, м, 5-CH); 7.59–7.68 (1H, м, NH); 8.04 (1H, д, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.8 (2C); 27.9; 30.9; 44.8; 52.1; 52.4; 60.6; 123.4; 140.2; 163.3; 170.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 46.21; H 5.95; N 22.19. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 45.99; H 6.11; N 22.35.

S-(3-Изобутил-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1,2,3]-триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-5-ил)этантгоат (6b). Выход 1.11 г (98%, метод I), 1.35 г (95%, метод II), белый порошок, т. пл. 256–257 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O), 1715 (C=O), 3317, 3447 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.77–0.85 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.97–2.05 (1H, м, CH_2CHMe_2); 2.34 (3H, с, COCH_3); 3.31–3.53 (2H, м, 6- CH_2); 3.95 (2H, д, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.61–5.70 (1H, м, 5-CH); 7.72–7.79 (1H, м, NH); 8.07 (1H, д, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.7 (2C); 28.5;

31.4; 45.2; 52.8; 60.7; 123.6; 140.9; 163.4; 194.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 46.85; H 6.01; N 24.79. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 46.63; H 6.05; N 24.72.

[(8-Оксо-3-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1,2,3]триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-5-ил)сульфанил]уксусная кислота (6c). Выход 1.24 г (97%, метод I), 1.49 г (93%, метод II), белый порошок, т. пл. 206–208 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1675 (C=O), 2530–2851 (CO_2H), 3302, 3391 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.29–3.51 (4H, м, 6- CH_2 , SCH_2); 4.97–5.04 (1H, м, 5-CH); 7.53–7.64 (5H, м, H Ph); 7.74–7.78 (1H, м, NH); 7.93 (1H, д, $J = 3.6$, NH); 12.59 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 31.7; 45.2; 61.5; 125.6 (2C); 130.0; 130.3 (2C); 134.9; 140.9; 163.6; 172.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (96). Найдено, %: C 48.69; H 3.98; N 22.21. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 48.90; H 4.10; N 21.93.

S-[8-Оксо-3-(4-хлорфенил)-3,4,5,6,7,8-гексагидро-[1,2,3]триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-5-ил]этантгоат (6d). Выход 1.31 г (97%, метод I), белый порошок, т. пл. 272–274 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1668 (C=O), 1721 (C=O), 3323, 3449 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.33 (3H, с, COCH_3); 3.39–3.48 (1H, м) и 3.56–3.65 (1H, м, 6- CH_2); 5.57–5.62 (1H, м, 5-CH); 7.54 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.66 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.88–7.96 (1H, м, NH); 8.04 (1H, д, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 31.4; 44.8; 60.9; 123.8; 127.7 (2C); 130.3 (2C); 133.7; 134.6; 141.5; 163.1; 194.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 46.01; H 3.46; N 21.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 46.23; H 3.58; N 20.73.

(4-Метилфенил)-5-[(4-хлорфенил)сульфанил]-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-8(3H)-он (6e). Выход 1.48 г (96%, метод I), белый порошок, т. пл. 281–284 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (C=O), 3298, 3394 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH_3); 3.41–3.51 (1H, м) и 3.54–3.67 (1H, м, 6- CH_2); 5.23–5.31 (1H, м, 5-CH); 7.24–7.50 (9H, м, NH, H Ar); 7.85 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.4; 45.8; 64.1; 122.9; 123.2 (2C); 123.9; 127.8 (2C); 130.1 (2C); 130.9 (2C); 132.1; 133.4; 141.5; 163.1; 164.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99). Найдено, %: C 55.89; H 4.06; N 18.34. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{OS}$. Вычислено, %: C 56.03; H 4.18; N 18.15.

5-[(2,4-Дихлорфенил)сульфанил]-3-(4-метоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-8(3H)-он (6f). Выход 1.64 г (94%, метод I), белый порошок, т. пл. 289–292 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1657 (C=O), 3309, 3407 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.45–3.54 (1H, м) и 3.60–3.71 (1H, м, 6- CH_2); 3.82 (3H, с, OCH_3); 5.32–5.43 (1H, м, 5-CH); 7.09 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.31–7.47 (3H, м, H Ar); 7.65–7.77 (2H, м, H Ar); 7.81 (1H, д, $J = 3.6$, NH); 7.87–7.93 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45.7; 56.1; 64.2; 115.3 (2C); 123.9; 127.4; 127.7 (2C); 128.2; 129.6; 131.9; 133.6; 136.6; 137.6; 140.9; 160.5; 163.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99). Найдено, %: C 49.78; H 4.34; N 15.89. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 49.55; H 3.47; N 16.05.

S-[3-(4-Метоксифенил)-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидро-[1,2,3]триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-5-ил]этантгоат (6g).

Выход 1.31 г (98%, метод I), белый порошок, т. пл. 265–267 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1658 (C=O), 1727 (C=O), 3323, 3452 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, COCH_3); 3.38–3.49 (1H, м) и 3.52–3.63 (1H, м, 6- CH_2); 3.84 (3H, с, OCH_3); 5.52–5.59 (1H, м, 5-CH); 7.13 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.40 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.79 (1H, д, $J = 3.6$, NH); 7.83–7.89 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.6; 45.8; 56.1; 60.5; 60.9; 115.3 (2C); 123.5; 127.5 (2C); 141.4; 160.4; 163.2; 194.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99). Найдено, %: C 50.28; H 4.46; N 21.33. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.44; H 4.54; N 21.01.

5-[(4-Метилфенил)сульфанил]-3-(4-нитрофенил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-8(3H)-он (6h). Выход 1.52 г (96%, метод I), 1.82 г (92%, метод II), белый порошок, т. пл. 275–278 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1662 (C=O), 3303, 3396 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.29 (3H, с, CH_3); 3.44–3.55 (1H, м) и 3.60–3.72 (1H, м, 6- CH_2); 5.20–5.29 (1H, м, 5-CH); 7.17 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.37 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.72 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.91–7.99 (1H, м, NH); 8.20 (1H, д, $J = 3.6$, NH); 8.38 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1; 45.5; 65.1; 124.7; 125.5 (2C); 129.8; 130.2 (2C); 134.0; 140.1; 140.9; 147.7; 163.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 54.29; H 3.98; N 21.44. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 54.54; H 4.07; N 21.20.

Метил-3-[3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидро[1,2,3]триазоло[4,5- e][1,4]дiazепин-5-ил)сульфанил]пропаноат (6i). Выход 1.35 г (91%, метод I), белый порошок, т. пл. 269–272 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1669 (C=O), 1731–1764 (CO_2Me), 3319, 3420 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.61–2.71 (2H, м, CH_2); 2.78–2.87 (2H, м, CH_2); 3.39–3.50 (1H, м) и 3.57–3.62 (1H, м, 6- CH_2); 3.55 (3H, с, OCH_3); 5.19–5.24 (1H, м, 5-CH); 6.60 (1H, с, H Ar); 7.69–7.75 (1H, м, NH); 7.95 (1H, с, H Ar); 8.16 (1H, д, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.6; 34.9; 45.5; 51.7; 51.9; 60.5; 98.7; 123.7; 133.8; 140.2; 144.6; 163.3; 172.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98). Найдено, %: C 44.29; H 4.76; N 28.13. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 44.44; H 4.88; N 27.90.

Список литературы

- Ramajayam, R.; Girdhar, R.; Yadav, M. R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 793.
- Кемский, С. В.; Больбут, А. В.; Дмитрів, Ю. В.; Вовк, М. В. *Журн. орган. фарм. хімії* **2017**, *15*, 3.
- DeWald, H. A.; Lobbstaal, S.; Butler, D. E. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1562.
- Sleeman, J. M.; Cameron, K.; Mudakikwa, A. B.; Nizeyi, J.-B.; Anderson, S.; Cooper, J. E.; Richardson, H. M.; Macfie, E. J.; Hastings, B.; Foster, J. W. *J. Zoo Wild. Med.* **2000**, *31*, 9.
- Cattet, M. R.; Caulkett, N. A.; Polischuk, S. C.; Ramsay, M. A. *J. Zoo Wild. Med.* **1999**, *30*, 354.
- Katz, R. J. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **1984**, *21*, 487.
- Fairchild, C. J.; Rush, A. J.; Vasavada, N.; Giles, D. E.; Khatami, M. *Psychiatry Res.* **1986**, *18*, 217.
- Henriksson, K.; Lisius, A.; Sjö, P.; Storm, P. WO Patent 2007040435.
- Hudson, P.; Pitt, G. R. W.; Batt, A. R.; Roe, M. B. US Patent 20070197608.
- Daly, J. W.; Hide, I.; Bridson, P. K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2818.
- Isshiki, K.; Takahashi, Y.; Iinuma, H.; Naganawa, H.; Umezawa, Y.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Nishimura, S.; Okada, N.; Tatsuta, K. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1461.
- Rajappan, V.; Hosmane, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3649.
- Ujjinamatada, R. K.; Bhan, A.; Hosmane, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5551.
- Chakraborty, S.; Shah, N. M.; Fishbein, J. C.; Hosmane, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 756.
- Bhan, A.; Hosmane, S. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **1995**, *14*, 455.
- Bhan, A.; Hosmane, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6831.
- Tantravedi, S.; Chakraborty, S.; Shah, N. H.; Fishbein, J. C.; Hosmane, R. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4893.
- Chang, Y.-J.; Huang, C.-H.; Hu, C.-Y.; Liaw, S.-H. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2004**, *D60*, 1152.
- Yang, G.; Bin, J. C.; McKay, D. J.; Snyder, F. F. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 2004.
- Ivanov, E. I.; Kalayakov, G. D.; Yaroshenko, I. M. *J. Org. Chem. USSR* **1989**, *25*, 1785. [*Журн. орган. хімії* **1989**, *25*, 1975.]
- Bol'but, A. V.; Kemsii, S. V.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 991. [*Журн. орган. хімії* **2012**, *48*, 994.]
- Mauray, J.; Feray L.; Bertrand, M. P.; Kapat, A.; Renaud, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9606.
- Zanato, C.; Cascio, M. G.; Lazzari, P.; Pertwee, R.; Testa, A.; Zanda, M. *Synthesis* **2015**, 817.