

4-(Вос-амино)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоновые кислоты – удобные реагенты для синтеза 1,4,6,7-тетрагидро[1,2,3]-триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5,8-дионов

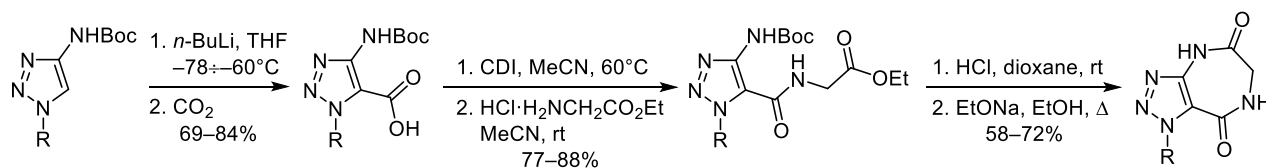
Наталья А. Сирота^{1*}, Сергей В. Кемский²,
Андрей В. Больбут^{2,3}, Михаил В. Вовк²

¹ Национальный университет "Киево-Могилянская академия",
ул. Григория Сковороды, 2, Киев 04655, Украина; e-mail: natalie.syrota@gmail.com

² Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

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

Поступило 5.07.2019
Принято 6.08.2019



R = Alk, Ar

Конденсацией 4-(Вос-амино)-1,2,3-триазол-5-карбоновых кислот с гидрохлоридом этилглицината синтезированы соответствующие этил-5-карбонилглицилаты, которые внутримолекулярно циклизовались с селективным образованием 1,4,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5,8-дионов

Ключевые слова: 4-амино-1,2,3-триазол-5-карбоновые кислоты, [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепин, этил[4-(Вос-амино)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонил]глицинат, внутримолекулярная циклизация.

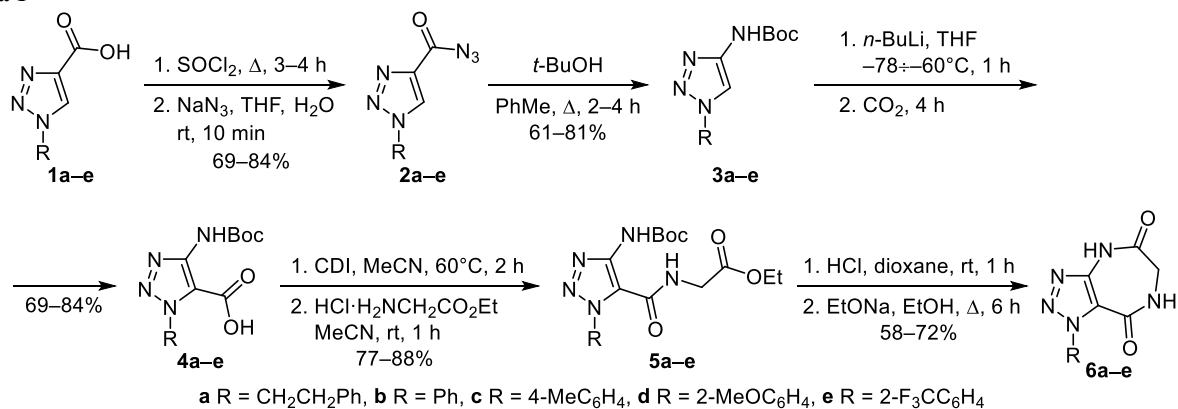
4,5-Бифункционализованные 1,2,3-триазолы находят применение в качестве эффективных реагентов для аннелирования 6- и 7-членных гетероциклических циклов. Так, нитрилы¹ и амиды^{2,3} 4(5)-амино-1,2,3-триазол-5(4)-карбоновых кислот успешно использовались для получения производных триазоло[4,5-*d*]пиримидина. На основе эфиров 5-формил-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот синтезированы производные триазоло[4,5-*c*]пиридина⁴ и триазоло[4,5-*d*]пиридазина.⁵ Разнообразные представители последнего типа соединений были получены из эфиров 1,2,3-триазол-4,5-дикарбоновых кислот.⁶ Описано также применение 5-ароил-4-(тозиламино)-1,2,3-триазолов⁷ для синтеза триазолоокс(ти)азепинов, а хлорангидридов 5-хлор-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот⁸ – для синтеза триазоло[4,5-*b*][1,5]бензоксазепинов. 4,5-Диамино-1,2,3-триазолы⁹ оказались весьма перспективными при построении 1,2,3-триазоло[4,5-*b*][1,5]дiazепинов, а амиды 5-амино-1,2,3-триазол-4-карбоновых кислот¹⁰ – для получения триазоло[4,5-*e*][1,5]дiazепинов. Недавно диметилловый эфир 1,2,3-триазол-4,5-дикарбоновой

кислоты был использован для дизайна 1,2,3-триазоло[4,5-*e*][1,3]дiazепинона, содержащего фрагмент метронидазола и обладающего антимикробной и антиВИЧ активностью.¹¹

Известно, что в ряду бензоаннелированных diaзепинов особая роль принадлежит тетрагидро[1,4]бензодiazепин-2,5-дионам, структурные фрагменты которых входят в состав природных соединений – нефротоксина форрестина¹² и противоопухолевого антибиотика оксотомаймицина,¹³ а синтетические производные проявляют анксиолитическую,¹⁴ антиконвульсионную,¹⁵ противоопухолевую,¹⁶ антитромболитическую¹⁷ и анти-туберкулезную¹⁸ активность. С учетом изложенного выраженный синтетический и биологический интерес представляют азоаннелированные аналоги diaзепинов – [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5,8-дионы, тем более, что в ряду родственных им структур были обнаружены агонисты фактора активации тромбоцитов.¹⁹

Исходя из того, что наиболее распространенный метод синтеза 1,4-бензодiazепин-2,5-дионов основан

Схема 1



вается на внутримолекулярной циклоконденсации амидов *N*-Boc-замещенных антралиловых кислот или их синтетических эквивалентов,²⁰ вполне обоснованным представлялось изучение подобной реакции с участием 4-амино-1,2,3-триазол-5-карбоновых кислот. Отметим, что в литературе имеются сведения только об 4-амино-1-метил-1,2,3-триазол-5-карбоновой кислоте, полученной щелочным гидролизом соответствующих 5-карбамоил- или 5-уреидопроизводных.²¹

В качестве базовых субстратов для такой цели использовались 1,2,3-триазол-4-карбоновые кислоты **1a–e**, которые через соответствующие хлорангидриды были превращены в триазолилазиды **2a–e**. Последние в условиях реакции Курциуса в кипящем PhMe в присутствии *t*-BuOH образуют с выходами 61–81% *N*-Boc-4-амино-1,2,3-триазолы **3a–e**. При действии на них *n*-BuLi в гексане при $-78 \div -60$ °C и CO₂ происходит карбоксилирование положения 5 триазольного цикла, что приводит к образованию ранее неизвестных *N*-Boc-4-амино-1,2,3-триазол-5-карбоновых кислот **4a–e** (схема 1). Они являются новым типом бифункциональных реагентов и представляют несомненный интерес как перспективные строительные блоки для конструирования разнообразных конденсированных триазолов, в том числе и триазоло-1,4-дiazепинов. Соединения **4a–e** при действии гидрохлорида этилглицината в присутствии 2-кратного избытка карбонилдиимидазола (CDI) трансформируются в амиды **5a–e** с выходами 77–88%. Следует отметить, что возможность протекания такой конденсации зависит от природы используемого эфира α -аминокислоты. Так, на примере триазолов **4a–c** показано, что метиловый эфир аланина или же этиловые эфиры фенилаланина и саркозина в указанных условиях не образуют амидов **5**, что, по-видимому, обусловлено влиянием стерических факторов в соответствующих аминокислотах.

Ранее было показано,^{20a,22} что внутримолекулярная циклоконденсация *N*-Boc-карбоксилкиламидов антралиловых кислот относительно легко протекает в растворе ДМФА при 60 °C в присутствии HCl. Нами установлено, что такие условия не содействуют превращению амидов **5a–e** в целевые триазоло[4,5-*e*][1,4]-diazепин-5,8-дионы **6a–e** и такой процесс целесообразно проводить через стадию предварительного

снятия Boc-защиты с аминогруппы при действии эквивалентного количества HCl в диоксане при комнатной температуре с последующей циклоконденсацией в растворе EtOH в присутствии EtONa. Такая препаративная процедура позволяет получить соединения **6a–e** с выходами 58–72% (схема 1).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **6a–e** имеется дублет метиленовой группы diaзепинового цикла при 3.55–3.90 м. д. и триплет протона 5-NH при 8.47–8.62 м. д. с КССВ 4.8 Гц.

Таким образом, нами разработан препаративно удобный подход к синтезу бифункционализированных реагентов нового типа – 4-(Boc-амино)-1,2,3-триазол-5-карбоновых кислот, синтетический потенциал которых продемонстрирован примерами получения производных [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]diazепина.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометрах Varian VXR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃ (соединения **2a–e**) и в DMSO-*d*₆ (соединения **1e**, **3–5 a–e**) и Bruker Advance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆ (соединения **6a–e**), внутренний стандарт TMC. 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 серии 2400 в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены.

1,2,3-Триазол-4-карбоновые кислоты **1a**,²³ **1b**,²⁴ **1c**,²⁵ **1d**²⁶ синтезированы по литературным методам.

Метил-1-[(2-трифторметил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат синтезирован по литературному методу²⁷ из 7.5 г (0.04 моль) 2-трифторметилфенилазида и 4.2 г (0.05 моль) метилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты. Выход 5.1 г (53%), белый порошок, т. пл. 144–146 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1723 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.89 (3H, с, CH₃); 7.81 (1H, д, *J* = 6.0, H Ar); 7.90

(1H, т, $J = 6.0$, H Ar); 7.96 (1H, т, $J = 6.0$, H Ar); 8.05 (1H, д, $J = 6.0$, H Ar); 9.28 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 52.5; 123.1 (к, $^1J = 276.2$); 125.5 (к, $^2J = 30.9$); 127.9; 130.0; 132.1; 132.3; 134.0; 134.6; 139.3; 161.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 48.97; Н 2.83; N 15.70. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 48.72; Н 2.97; N 15.49.

1-[(2-Трифторметил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота (1e) получена по литературному методу²⁵ из 5.0 г (0.18 моль) метил-1-[(2-трифторметил)фенил]-1H-[1,2,3]триазоло-4-карбоксилата. Выход 4.74 г (98%), белый порошок, т. пл. 192–194 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1692 (C=O), 2475–2755 (связанная OH группа COOH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.77 (1H, д, $J = 6.0$, H Ar); 7.81–7.99 (2H, м, H Ar); 8.03 (1H, д, $J = 6.0$, H Ar); 8.97 (1H, с, Н-5); 12.77 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 123.2 (к, $^1J = 271.3$); 125.2 (к, $^2J = 31.3$); 127.8; 129.9; 131.2; 131.9; 134.2; 134.6; 142.4; 162.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 46.94; Н 2.18; N 16.27. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 46.70; Н 2.35; N 16.34.

Синтез (1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)азидов 2a–e (общая методика). Смесь 10.6 ммоль кислоты **1a–e** в 10 мл SOCl_2 кипятят при перемешивании в течение 4–6 ч до образования гомогенного раствора. Избыток SOCl_2 отгоняют при пониженном давлении, полученный хлорангидрид растворяют в 10 мл ТГФ, добавляют к раствору 1.38 г (21.2 ммоль) NaN_3 в 30 мл H_2O и перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл гексана и сушат в вакууме масляного насоса в течение 3 ч при 20–25 °С.

(1-Фенэтил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)азид (2a). Выход 1.8 г (84%), белый порошок, т. разл. 123–126 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1702 (C=O), 2162 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.17 (2H, д, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.52 (2H, д, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.14–7.35 (5H, м, H Ph); 8.43 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.4; 51.1; 127.4; 128.2; 128.6 (2C); 129.0 (2C); 136.2; 140.4; 165.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 54.29; Н 4.27; N 34.53. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 54.54; Н 4.16; N 34.69.

(1-Фенил-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)азид (2b). Выход 1.7 г (81%), белый порошок, т. разл. 150–154 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1701 (C=O), 2164 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.43–7.62 (3H, м, H Ph); 7.70–7.79 (2H, м, H Ph); 8.57 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 126.9; 127.2 (2C); 128.6; 129.0 (2C); 136.1; 140.5; 165.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 50.68; Н 2.72; N 38.98. $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 50.47; Н 2.82; N 39.24.

[1-(4-Метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил]-азид (2c). Выход 1.8 г (77%), белый порошок, т. разл. 136–141 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705 (C=O), 2160 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.49 (3H, с, CH_3); 7.29 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.61 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.48 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2; 121.3; 124.1 (2C); 129.4 (2C); 134.5; 139.4; 144.3; 153.8. Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.88; Н 3.42; N 36.68. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 52.63; Н 3.53; N 36.83.

[1-(2-Метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил]-азид (2d). Выход 2.0 г (83%), белый порошок, т. разл. 112–114 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705 (C=O), 2160 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.90 (3H, с, OCH_3); 7.05–7.18 (2H, м, H Ar); 7.45 (1H, т, $J = 8.4$, H Ar); 7.82 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.71 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 56.0; 112.3; 121.3; 125.1; 125.7; 130.0; 130.9; 140.3; 150.7; 165.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 48.98; Н 3.17; N 34.56. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С 49.18; Н 3.30; N 34.41.

[1-(2-Трифторметил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил}азид (2e). Выход 2.1 г (69%), белый порошок, т. разл. 163–166 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1700 (C=O), 2165 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.62 (1H, д, $J = 6.0$, H Ar); 7.72–7.88 (2H, м, H Ar); 7.94 (1H, д, $J = 6.0$, H Ar); 8.64 (1H, с, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 123.1 (к, $^1J = 271.8$); 125.6 (к, $^2J = 31.6$); 127.8 (к, $^3J = 4.8$); 129.9; 131.1; 131.9; 134.2; 134.5; 142.4; 162.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 42.79; Н 1.67; N 29.84. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 42.56; Н 1.79; N 29.78.

Синтез трет-бутил(1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбаматов 3a–e (общая методика). К суспензии 7 ммоль триазолиазида **2a–e** в 15 мл PhMe добавляют 3.2 мл (35 ммоль) $t\text{-BuOH}$ и кипятят при перемешивании в течение 2–4 ч. Реакционную смесь упаривают, остаток кристаллизуют из $i\text{-PrOH}$.

трет-Бутил(1-фенэтил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-карбамат (3a). Выход 1.49 г (74%), белый порошок, т. пл. 145–146 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705 (C=O), 3382 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.15 (2H, д, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.54 (2H, д, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.17–7.32 (5H, м, H Ph); 7.83 (1H, с, Н-5); 9.76 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.5 (3C); 36.1; 51.2; 79.8; 113.2; 127.0; 128.9 (2C); 129.1 (2C); 138.1; 144.5; 153.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 189 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Woc}]^+$ (100). Найдено, %: С 62.29; Н 7.09; N 19.27. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.48; Н 6.99; N 19.43.

трет-Бутил(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбамат (3b). Выход 1.44 г (79%), белый порошок, т. пл. 184–186 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1701 (C=O), 3380 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.48 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 7.44–7.59 (3H, м, H Ph); 7.87–7.95 (2H, м, H Ph); 8.49 (1H, с, Н-5); 10.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.1 (3C); 79.9; 115.2; 127.0; 126.2 (2C); 129.4 (2C); 137.8; 144.4; 153.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 161 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Woc}]^+$ (100). Найдено, %: С 59.72; Н 6.31; N 21.39. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 59.99; Н 6.20; N 21.52.

трет-Бутил[1-(4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]карбамат (3c). Выход 1.21 г (76%), белый порошок, т. пл. 177–179 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1698 (C=O), 3378 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.35 (3H, с, CH_3); 7.35 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.77 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.42 (1H, с, Н-5); 10.18 (1H, с,

NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1; 28.3 (3C); 80.1; 121.2; 124.3 (2C); 129.6 (2C); 134.6; 139.7; 144.4; 153.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 175 [$\text{M}+2\text{H}-\text{Вос}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 61.47; Н 6.68; N 20.54. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.30; Н 6.61; N 20.42.

трет-Бутил[1-(2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]карбамат (3d). Выход 1.47 г (81%), белый порошок, т. пл. 167–168 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1706 (C=O), 3385 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.86 (3H, с, OCH₃); 7.13 (1H, т, $J = 8.4$, Н Ar); 7.30 (1H, д, $J = 8.4$, Н Ar); 7.51 (1H, т, $J = 8.4$, Н Ar); 7.61 (1H, д, $J = 8.4$, Н Ar); 8.11 (1H, с, H-5); 10.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.5 (3C); 56.6; 80.0; 113.4; 115.1; 121.4; 126.0; 126.4; 131.0; 144.7; 151.9; 153.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 191 [$\text{M}+2\text{H}-\text{Вос}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 57.71; Н 6.32; N 19.53. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 57.92; Н 6.25; N 19.30.

трет-Бутил[1-(2-трифторметил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]карбамат (3e). Выход 1.4 г (61%), белый порошок, т. пл. 142–144 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1707 (C=O), 3388 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.46 (9H, с, C(CH₃)₃); 7.65 (1H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 7.77–7.88 (2H, м, Н Ar); 7.93 (1H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 8.45 (1H, с, H-5); 10.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 28.5 (3C); 56.6; 80.0; 124.9 (к, $^1J = 274.6$); 125.9 (к, $^2J = 31.3$); 127.5; 130.5; 131.7; 134.9; 137.8; 144.4; 153.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 [$\text{M}+2\text{H}-\text{Вос}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 51.48; Н 4.46; N 16.97. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 51.22; Н 4.61; N 17.07.

Синтез 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновых кислот 4a–e (общая методика). К охлажденному до –78 °С раствору 4.9 ммоль карбамата 3a–e в 25 мл абсолютного ТГФ в атмосфере аргона добавляют 8.3 мл (10.8 ммоль) 2.5 М раствора *n*-BuLi в гексане и перемешивают в течение 1 ч при –60 °С. Реакционную смесь добавляют к 10 г сухого льда, перемешивают в течение 4 ч и упаривают. Остаток растворяют в 20 мл H₂O и подкисляют 5% раствором HCl до pH 5–6. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл H₂O, сушат и кристаллизуют из MeCN.

4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1-фенэтил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота (4a). Выход 1.37 г (84%), белый порошок, т. пл. 179–181 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1727 (C=O), 2478–2737 (COOH), 3345 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.12 (2H, д, $J = 7.2$, CH₂CH₂Ph); 4.79 (2H, д, $J = 7.2$, CH₂CH₂Ph); 7.12–7.36 (5H, м, Н Ph); 9.08 (1H, с, NH); 12.02 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.5 (3C); 36.2; 51.9; 79.9; 121.3; 127.1; 129.0 (2C); 129.2 (2C); 137.8; 145.1; 153.3; 160.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 [$\text{M}+2\text{H}-\text{Вос}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 57.66; Н 5.98; N 17.03. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.82; Н 6.07; N 16.86.

4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота (4b). Выход 1.22 г (82%), белый порошок, т. пл. 157–158 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1725 (C=O), 2472–2736 (COOH), 3340 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (9H, с, C(CH₃)₃);

7.49–7.67 (5H, м, Н Ph); 9.40 (1H, с, NH); 11.91 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.4 (3C); 80.2; 122.6; 126.0 (2C); 129.7 (2C); 130.4; 137.3; 144.9; 153.3; 159.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 [$\text{M}+2\text{H}-\text{Вос}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 55.41; Н 5.28; N 18.19. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.26; Н 5.30; N 18.41.

4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1-(4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота (4c). Выход 1.2 г (77%), белый порошок, т. пл. 165–166 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1726 (C=O), 2477–2741 (COOH), 3348 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.37 (3H, с, CH₃); 7.26 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.36 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 9.45 (1H, с, NH); 11.93 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2; 28.5 (3C); 80.2; 122.5; 125.8 (2C); 129.9 (2C); 134.9; 140.1; 144.7; 153.2; 159.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 219 [$\text{M}+2\text{H}-\text{Вос}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 56.39; Н 5.57; N 17.84. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.60; Н 5.70; N 17.60.

4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1-(2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота (4d). Выход 1.16 г (71%), белый порошок, т. пл. 163–164 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730 (C=O), 2475–2744 (COOH), 3344 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (9H, с, C(CH₃)₃); 3.73 (3H, с, OCH₃); 7.12 (1H, т, $J = 8.4$, Н Ar); 7.24 (1H, д, $J = 8.4$, Н Ar); 7.47 (1H, д, $J = 8.4$, Н Ar); 7.55 (1H, т, $J = 8.4$, Н Ar); 9.32 (1H, с, NH); 11.97 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.5 (3C); 56.3; 80.1; 113.0; 121.1; 124.1; 126.6; 127.6; 131.9; 143.9; 153.3; 153.6; 159.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 [$\text{M}+2\text{H}-\text{Вос}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 53.75; Н 5.29; N 16.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.89; Н 5.43; N 16.76.

4-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-1-(2-трифторметил)фенил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновая кислота (4e). Выход 1.26 г (69%), белый порошок, т. пл. 136–137 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1721 (C=O), 2470–2740 (COOH), 3350 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (9H, с, C(CH₃)₃); 7.67 (1H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 7.79–7.92 (2H, м, Н Ar); 7.97 (1H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 9.25 (1H, с, NH); 12.01 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 28.4 (3C); 80.0; 124.9 (к, $^1J = 274.6$); 125.9 (к, $^2J = 31.3$); 127.5; 130.5; 131.7; 134.8; 134.9; 137.8; 144.8; 152.8; 158.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273 [$\text{M}+2\text{H}-\text{Вос}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 48.56; Н 3.94; N 14.83. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.39; Н 4.06; N 15.05.

Синтез этил{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил}глицинатов 5a–e (общая методика). К раствору 3.3 ммоль кислоты 4a–e в 40 мл MeCN добавляют 0.7 г (3.96 ммоль) карбонилдиимидазола, перемешивают в течение 2 ч при 60 °С, затем добавляют 0.5 г (3.3 ммоль) гидрохлорида этилглицина и дополнительно перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в 20 мл CH₂Cl₂, промывают H₂O (2 × 50 мл), органический слой упаривают и кристаллизуют из *i*-PrOH.

Этил{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-фенэтил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил}глицинат (5a). Выход 1.22 г (88%), белый порошок, т. пл. 98–99 °С. ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 1695 (C=O), 1707 (C=O), 3388 (N–H), 3364 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.43 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.11 (2H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.03 (2H, д, $J = 5.6$, CH_2NH); 4.14 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 4.73 (2H, т, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.06–7.34 (5H, м, Н Ph); 8.53 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 9.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.5; 28.3 (3C); 35.9; 41.6; 51.4; 55.3; 61.2; 80.5; 124.6; 127.0; 128.9 (2C); 129.2 (2C); 137.8; 154.2; 158.9; 169.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 57.39; Н 6.61; N 16.84. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.54; Н 6.52; N 16.78.

Этил{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил}глицинат (5b). Выход 1.08 г (84%), белый порошок, т. пл. 153–154 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1698 (C=O), 1705 (C=O), 3385 (N–H), 3367 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.43 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.96 (2H, д, $J = 5.6$, CH_2); 4.11 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 7.48–7.61 (5H, м, Н Ph); 8.89 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 9.51 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.5; 28.4 (3C); 41.6; 61.2; 80.6; 124.4 (2C); 125.5; 129.7 (2C); 129.9; 136.8; 141.6; 158.6; 169.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.68; Н 5.87; N 17.84. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 55.52; Н 5.95; N 17.98.

Этил{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил}глицинат (5c). Выход 1.21 г (91%), белый порошок, т. пл. 174–176 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 1710 (C=O), 3390 (N–H), 3370 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.44 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.38 (3H, с, CH_3); 3.76 (2H, д, $J = 5.6$, CH_2); 4.08 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 7.26 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.34 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.29 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 9.45 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.5; 21.2; 28.4 (3C); 41.6; 61.2; 80.6; 124.3 (2C); 125.5; 130.1 (2C); 134.5; 139.7; 141.5; 154.1; 158.6; 169.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.39; Н 6.34; N 17.21. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 56.57; Н 6.25; N 17.36.

Этил{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(2-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил}глицинат (5d). Выход 1.12 г (81%), белый порошок, т. пл. 178–180 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O), 1708 (C=O), 3388 (N–H), 3369 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.47 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.72 (3H, с, OCH_3); 3.97 (2H, д, $J = 5.6$, CH_2); 4.09 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 7.11 (1H, т, $J = 8.4$, Н Ar); 7.20 (1H, д, $J = 8.4$, Н Ar); 7.45–7.57 (2H, м, Н Ar); 8.49 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 9.37 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.5; 28.4 (3C); 41.9; 56.2; 61.1; 80.7; 112.9; 121.0; 126.2; 127.4; 127.6; 131.7; 140.4; 153.2; 154.8; 158.0; 169.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 54.71; Н 5.88; N 16.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, %: С 54.41; Н 6.01; N 16.70.

Этил{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(2-трифторметил)фенил-1H-1,2,3-триазол-5-карбонил}глицинат (5e). Выход 1.04 г (77%), белый порошок, т. пл. 132–133 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1691 (C=O), 1710 (C=O), 3390 (N–H), 3370 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.45 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$);

3.91 (2H, д, $J = 5.6$, NHCH_2); 4.04 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 7.61 (1H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 7.81–7.93 (2H, м, Н Ar); 7.98 (1H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 8.53 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 9.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.4; 28.2 (3C); 41.5; 61.1; 80.9; 125.1 (к, $^1J = 272.4$); 127.4; 127.6 (к, $^2J = 31.3$); 130.3; 131.7; 133.9; 134.4; 139.8; 144.8; 153.4; 157.2; 169.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 49.73; Н 4.94; N 15.18. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: С 49.89; Н 4.85; N 15.31.

Синтез 1-замещенных 1,4,6,7-тетрагидро[1,2,3]-триазоло[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5,8-дионов ба-е (общая методика). К 2.16 ммоль глицината **5a-е** добавляют 10 мл насыщенного раствора HCl в диоксане, перемешивают в течение 1 ч и упаривают. Остаток суспендируют в 30 мл EtOH, добавляют 0.38 г (4.32 ммоль) EtONa и кипятят в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривают, остаток растворяют в 15 мл H_2O и подкисляют 5 мл 30% раствора HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат на воздухе.

1-Фенэтил-1,4,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*]-[1,4]diazепин-5,8-дион (6a). Выход 0.36 г (61%), белый порошок, т. пл. 206–208 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1673, 1715 (C=O), 3225, 3290 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.13 (2H, д, $J = 5.6$, CH_2CHPh); 3.55 (2H, д, $J = 4.8$, 6- CH_2); 4.84 (2H, д, $J = 5.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 7.07–7.29 (5H, м, Н Ph); 8.47 (1H, т, $J = 4.8$, NH); 11.21 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.3; 45.9; 51.2; 118.6; 127.1; 128.8 (2C); 129.2 (2C); 137.8; 145.5; 160.3; 168.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 57.39; Н 4.91; N 25.97. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 57.56; Н 4.83; N 25.82.

1-Фенил-1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-*e*]-[1,4]diazепин-5,8-дион (6b). Выход 0.38 г (72%), белый порошок, т. пл. 218–220 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1672, 1712 (C=O), 3225, 3287 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.90 (2H, д, $J = 4.8$, 6- CH_2); 7.51–7.68 (5H, м, Н Ph); 8.57 (1H, т, $J = 4.8$, NH); 11.42 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 46.0; 119.3; 125.1 (2C); 129.5 (2C); 130.0; 136.9; 146.5; 159.5; 169.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 54.58; Н 3.67; N 28.65. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 54.32; Н 3.73; N 28.79.

1-(4-Метилфенил)-1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]diazепин-5,8-дион (6c). Выход 0.36 г (64%), белый порошок, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1669, 1710 (C=O), 3218, 3291 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, CH_3); 3.88 (2H, д, $J = 4.8$, 6- CH_2); 7.35 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.51 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.58 (1H, т, $J = 4.8$, NH); 11.39 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.2; 45.9; 119.1; 124.8 (2C); 129.8 (2C); 134.6; 139.7; 146.4; 159.4; 169.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.19; Н 4.24; N 27.01. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 56.03; Н 4.31; N 27.22.

1-(2-Метоксифенил)-1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]diazепин-5,8-дион (6d). Выход 0.35 г (60%), белый порошок, т. пл. 212–214 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665, 1707 (C=O), 3215, 3290 (N–H). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.77 (3H, с, OCH_3); 3.86 (2H, д, $J = 4.8$, 6- CH_2); 7.07 (1H, т, $J = 8.4$, H Ar); 7.18 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.42–7.59 (2H, м, H Ar); 8.55 (1H, т, $J = 4.8$, NH); 11.35 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м. д.: 46.0; 56.8; 113.1; 120.8; 121.1; 126.1; 127.0; 131.8; 145.1; 153.1; 159.4; 169.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 52.89; H 3.99; N 25.49. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено, %: C 52.75; H 4.06; N 25.63.

1-[(2-Трифторметил)фенил]-1,4,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[4,5- ϵ][1,4]дiazепин-5,8-дион (6e). Выход 0.39 г (58%), белый порошок, т. пл. 224–226 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1674, 1715 (C=O), 3224, 3290 (N–H). Спектр ЯМР ^1H δ , м. д. (J , Гц): 3.84 (2H, д, $J = 4.8$, 6- CH_2); 7.78–8.02 (4H, м, H Ar); 8.62 (1H, т, $J = 4.8$, NH); 11.51 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 45.9; 121.1; 123.1 (κ , $^1J = 271.3$); 125.7 (κ , $^2J = 31.3$); 127.6 (κ , $^3J = 4.8$); 130.2; 131.7; 133.9; 134.2; 145.5; 159.1; 168.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 46.17; H 2.51; N 22.62. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 46.31; H 2.59; N 22.50.

Список литературы

- Kamel, E. M.; Ahmad, R. A.; Moustafa, O. S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, 52, 149.
- Albert, A.; Trotter, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 922.
- (a) Mohamed, A. M.; Al-Qalawi, H. R. M.; El-Sayed, W. A.; Arofa, W. A. A.; Alhumaimess, M. S.; Hossan, A. K. *Acta Pol. Pharm.* **2015**, 72, 307. (b) Yang, W.; Ma, H.; Wang, J.; Liu, Y.; Yang, Q.; Wu, J.; Song, C.; Chang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 379. (c) Gigante, A.; Canela, M.-D.; Delong, L.; Priger, E.-M.; Comarasa, M.-J.; Querat, G.; Neyts, J.; Leyssen, P.; Péres-Pérez, M.-J. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4000.
- Earl, R. A.; Townsend, L. B. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 2550.
- (a) Bussolari, J. C.; Ramesh, K.; Stoeckler, J. D.; Chen, S. F.; Panzica, R. R. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4113. (b) Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Ya.; Obushak, M. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 773. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 773.]
- (a) Biagi, G.; Giorgi, I.; Livi, O.; Manera, C.; Scartoni, V.; Lucacchini, A.; Senatore, G. *Farmaco* **1996**, 51, 601. (b) Biagi, G.; Giorgi, I.; Livi, O.; Manera, C.; Scartoni, V.; Betti, L.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A. *Farmaco* **1999**, 54, 615. (c) Mertzanos, G. E.; Stephaidou-Stephanatou, J.; Tsoberidis, C. A.; Alexandrou, N. E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4499. (d) Biagi, G.; Ciambrone, F.; Giorgi, I.; Livi, O.; Scartoni, V.; Barili, P. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 889. (e) Bankowska, E.; Balzarini, J.; Głowacka, I. E.; Wróblewski, A. E. *Monatsh. Chem.* **2014**, 145, 663.
- Weber, K. H.; Langbein, A.; Daniel, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1241.
- Neilsen, F. E.; Pedersen, E. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1693.
- Biagi, G.; Giorgi, I.; Livi, O.; Scartoni, V.; Velo, S.; Lucacchini, A.; Senatore, G.; Barili, P. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 169.
- Kemskiy, S. V.; Syrota, N. A.; Bol'but, A. V.; Dorokhov, V. I.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 789. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 789.]
- Al-Masoudi, N. A.; Abbas, Z. A. A. *Monatsh. Chem.* **2016**, 147, 383.
- Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R.; Shaw, T. J.; Skelton, B. W.; Vogel, P.; White, A. H. *Austr. J. Chem.* **1989**, 42, 1249.
- Kariyone, K.; Yazawa, H.; Kohsaka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 19, 2289.
- Wright, V. B.; Brabander, H. J.; Greenblatt, E. N.; Day, I. P.; Hardy, R. A. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 1087.
- DeMartino, G.; Massa, S.; Corelli, F.; Pantaleoni, G.; Fanini, D.; Palumbo, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, 18, 347.
- Jones, G. B.; Davey, C. L.; Jenkins, T. C.; Kamal, A.; Kneale, G. G.; Neidle, S.; Webster, G. D.; Thurston, D. E. *Anti-Cancer Drug Des.* **1990**, 5, 249.
- Webb, R. R.; Barker, P. L.; Baier, M.; Reynolds, M. E.; Robarge, K. D.; Blackburn, B. K.; Tieshler, M. H.; Weese, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2113.
- Anil, S. M.; Shobith, R.; Kiran, K. P.; Swaroop, T. R.; Mallesha, N.; Sadashiva, M. P. *New J. Chem.* **2019**, 43, 182.
- (a) Casals-Stenzel, J.; Weber, K.-H.; Walther, G.; Harreus, A.; Muacevic, G. DE Patent 3435974. (b) Ivanov, E. I.; Kalayanov, G. D.; Yaroshenko, I. M. *J. Org. Chem. USSR* **1989**, 25, 1785. [Журн. орган. химии **1989**, 25, 1975.]
- (a) Akssira, M.; Boumzebra, M.; Kasmi, H.; Dahdouh, A.; Roumestant, M. L.; Viallefont, Ph. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2265. (b) Akssira, M.; Boumzebra, M.; Kasmi, H.; Dahdouh, A.; Roumestant, M. L.; Viallefont, Ph. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9051. (c) Kaur, N.; Kishore, D. *Synth. Commun.* **2014**, 44, 1375. (d) Zhu, K.; Hao, J.-H.; Zhang, C.-P.; Zhang, J.; Feng, Y.; Qin, H.-L. *RCS Adv.* **2015**, 5, 11132.
- Albert, A.; Taguchi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1972**, 449.
- Townsend, L. B.; Acevedo, O. L. US Patent 4935505.
- Zhao, J.; Zhao, H.; Hall, J. A.; Brown, D.; Brandes, E.; Bazzill, J.; Grogan, P. T.; Subramanian, C.; Vielhauer, G.; Cohen, M. S.; Blagg, B. S. *MedChemComm* **2014**, 5, 1317.
- Li, W.; Ajitha, M. J.; Lang, M.; Huang, K.-W.; Wang, J. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2139.
- Wang, X.; Dai, Z.-C.; Chen, Y.-F.; Cao, L.-L.; Yan, W.; Li, S.-K.; Wang, J.-X.; Zhang, Z.-G.; Ye, Y.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 171.
- Bai, S.; Li, S.; Xu, J.; Peng, X.; Sai, K.; Chu, W.; Tu, Z.; Zeng, C.; Mach, R. H. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4239.
- (a) Zhou, S.; Liao, H.; Liu, M.; Feng, G.; Fu, B.; Li, R.; Cheng, M.; Zhao, Y.; Gong, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6438. (b) Xu, G.; Zhao, J.; Jiang, Y.; Zhang, P.; Li, W. *J. Chem. Res.* **2016**, 40, 269.