

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «КИЄВО-МОГИЛЯНСЬКА
АКАДЕМІЯ»**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Сирота Наталія Олександрівна

547.79 + 547-316 + 547.83 + 547.826 + 547.89

ДИСЕРТАЦІЯ

**4,5-ДИФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ [1,2,3]-ТРИАЗОЛИ В СИНТЕЗІ
НОВИХ [1,2,3]-ТРИАЗОЛОАНЕЛЬОВАНИХ ПІРИДИНІВ,
ДІАЗЕПІВ ТА ТІАЗЕПІВ**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
спеціальність 102 «Хімія»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Сирота Н.О.

Науковий керівник:

Вовк Михайло Володимирович

доктор хімічних наук, професор



Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Сирота Н.О. 4,5-Дифункціоналізовані [1,2,3]-триазоли в синтезі нових [1,2,3]-триазолоанельованих піридинів, діазепінів та тіазепінів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія». – Національний університет «Києво-Могилянська академія», Інститут органічної хімії НАНУ, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена створенню ефективних та препаративно зручних методів синтезу 4,5-біфункціоналізованих похідних 1,2,3-триазолу та дослідженню їх синтетичного потенціалу в процесах конструювання біопривабливих похідних [1,2,3]-триазолоанельованих середніх гетероциклів.

Розроблено оптимальні умови одержання 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбальдегідів, 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбонових кислот, 5-аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів та 4-(*N*-Вос-аміно)-1*H*-1,2,3-триазолкарботіоамідів – перспективних будівельних блоків для побудови нових функціональнозаміщених типів конденсованих триазолів.

Встановлено, що взаємодія 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбальдегідів з пентан-2,4-діоном (ацетилацетоном), малонітрилом, циклічними кетонами та β-дикетонами в умовах реакції Фрідлендера приводить до утворення функціоналізованих та карбоциклічних похідних [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридинів, а циклоконденсація із пропандіовою (малоновою) кислотою або 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном (кислотою Мельдрума) дає 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонові кислоти.

Показано, що 5-аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди в розчині мурашиної кислоти за кімнатної температури схильні

до внутрішньомолекулярної циклізації у 5-гідроксизаміщені [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни.

Виявлено, що синтезовані 5-гідроксизаміщені триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни при дії *S*-нуклеофільних реагентів легко перетворюються у відповідні 5-сульфанілтриазолодіазепіни, які також можуть бути отримані одnoreакторним перетворенням *N*-функціональнорозаміщених амінотриазолкарбоксамідів в метановій (мурашиній) кислоті за присутності *S*-нуклеофілів.

Селективне відновлення функціональних гідроксильної та карбонільної груп 5-гідрокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів було вдало використане для синтезу тетра- та гексагідротриазолодіазепінів.

З'ясовано, що аміногрупи тетрагідро- та гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів суттєво відрізняються за своїми хімічними властивостями. Так, 4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-он при дії ангідридів карбонових кислот ацилюються виключно по атому *N*⁴ з утворенням моноацильованих похідних, натомість гексагідротриазолодіазепін дає діацетильовану похідну.

Запропоновано новий підхід до похідних 1,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діону, який полягає в трансформуванні 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбонових кислот під дією гідрохлориду етилгліцинату в присутності надлишку карбонілдіімідазолу (CDI) у відповідні амідни та внутрішньомолекулярній циклоконденсації останніх у цільові продукти при знятті захисної *N*-Вос-групи та обробленні NaOEt.

Послідовним літіюванням *n*-BuLi та тіокарбамоїлюванням алкілізотіоціанатами 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазолів розроблено зручний метод отримання відповідних 5-тіоамідів. Їх селективне *S*-алкілювання етилбромоацетатом та подальше дебокування стало ефективним варіантом синтезу похідних нової гетероциклічної системи [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепіну.

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що препаративно доступні 4,5-біфункціоналізовані похідні 1,2,3-триазолу є зручними синтетичними скафолдами для побудови перспективних для біомедичних досліджень триазолоанельованих гетероциклів.

Знайдено, що циклоконденсація 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбальдегідів із метиленактивними сполуками є ефективним методом отримання функціоналізованих та карбоанельованих триазоло[4,5-*b*]піридинів.

Розроблено оригінальний варіант синтезу 5-гідрокси- та 5-сульфаніл[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів, що базується на внутрішньомолекулярній циклізації 5-аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів в розчині метанової (мурашиної) кислоти та при дії відповідно *S*-нуклеофілів.

Визначено оптимальні умови селективного відновлення гідроксильної та карбонільної груп 5-гідрокситриазолодіазепінів отримання до відповідних тетрагідро- та гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів, синтетичний потенціал яких було вивчено у реакціях ацилювання.

Показано, що 4-(*N*-Вос-аміно)1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти є принципово новими реагентами в двостадійному синтезі раніше невідомих триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів.

Запропоновано препаративно зручний та ефективний шлях до похідних нової гетероциклічної системи [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепіну, який передбачає 5-тіокарбамоїлювання 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазолів та подальше *S*-алкілювання і внутрішньомолекулярну циклізацію отриманих 5-тіоїмідатів.

Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні нових та препаративно доступних методів синтезу [1,2,3]-триазолоанельованих піридинів, діазепінів та тіазепінів, дослідженні їх хімічного та біологічного потенціалу.

Методами біоскрінінгу серед синтезованих сполук виявлено речовини із помірною антибактеріальною та протигрибковою активностями.

Ключові слова: 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазоли, 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбальдегіди, 5-аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди, 4-(*N*-Вос-аміно)-1*H*-1,2,3-триазолкарботіоаміди, 4-(*N*-Вос-аміно)-5-тіоїмідати, 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти, внутрішньомолекулярна циклізація, реакція Фрідлендера, [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридини, [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонові кислоти, [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни, [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепіни.

Список публікацій

1. Кемский, С.В.; **Сирота, Н.А.**; Больбут, А.В.; Дорохов, В.И.; Вовк, М.В. Синтез 5-гидрокси- и 5-сульфанилзамещенных [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]диазепинов. *Химия гетероциклических соединений*. **2018**, 54 (8), 789-795.
2. **Сирота, Н.О.**; Кемський, С.В.; Больбут, А.В.; Чернобаев, І.І.; Вовк М.В. Синтез похідних тетра(гекса)гідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів та їх ацилювання. *Журн. орг. фарм. хімії*. **2018**, 16 (4), 28-33.
3. **Сирота, Н.А.**; Кемский, С.В.; Больбут, А.В.; Вовк, М.В. 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]диазепин-5,8-дионов. *Химия гетероциклических соединений*. **2019**, 55 (11), 1092-1097.
4. **Сирота, Н.А.**; Кемский, С.В.; Больбут, А.В.; Чернобаев, И.И.; Вовк, М.В. Эффективный метод получения карбоаннелированных и функционализированных [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридинов. *Химия гетероциклических соединений*. **2020**, 56 (8), 1048-1053.
5. **Сирота, Н.**; Кемський, С.; Вовк М. Зручний варіант синтезу 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот. *Вісник Львівського університету. Серія хімічна*. **2021**, 62, 191-196.
6. **Сирота, Н.А.**; Кемский, С.В.; Больбут, А.В.; Чернобаев, И.И.; Лявинец, А.С.; Вовк, М.В. 4-(*N*-Вос-амино)-1*H*-1,2,3-триазолкарботіоаміди в синтезе производных новой гетероциклической системы

[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тиазепина. *Химия гетероциклических соединений*. **2021**, 57 (7/8), 841-847.

7. **Сирота, Н.**, Кемський, С., Яковичук, Н., Грозав, А., Салієва, Л., Сливка, Н., Вовк, М. Оцінка протимікробної активності 5-гідрокси(сульфаніл)[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*. **2022**, 1, 64-70.
8. **N.O. Syrota**, S.V. Kemskiy, L.M. Saliyeva, M.V. Vovk 1,2,3-Triazole-4(5)-amines – Convenient Synthetic Blocks for the Construction of Triazolo-Annulated Heterocycles. *J. Org. Pharm. Chem.* 2022, 20 (2), 27-51.
9. **Сирота, Н.О.**; Кемський, С.В.; Больбут, А.В.; Вовк, М.В. Синтез 3-заміщених-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8(3*H*)-діонів. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019», м. Львів, 2019.
10. **Сирота, Н.О.**; Кемський, С.В.; Больбут, А.В.; Вовк, М.В. Синтез 1,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів. XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, присвячена 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України, м. Луцьк, 2019.
11. **Сирота, Н.О.**; Кемський, С.В.; Больбут, А.В.; Вовк, М.В. Синтез 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот. Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю, м. Київ, 2020.

SUMMARY

Syrota N.O. 4,5-Difunctionalized [1,2,3]-triazoles in the synthesis of new [1,2,3]-triazoloannelated pyridines, diazepines and thiazepines. – Qualifying scientific work equated to manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 102 "Chemistry", specialization "Organic Chemistry". – National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, 2022.

The dissertation research is devoted to development of efficient and preparatively convenient methods of synthesis of 4,5-bifunctionalized derivatives of 1,2,3-triazole and investigation of their synthetic potential in processes of construction of bioattractive derivatives of [1,2,3]-triazoleannelated middle heterocycles.

Optimal conditions were developed for obtaining 4-(*N*-Boc-amino)-1,2,3-triazole-5-carbaldehydes, 4-amino-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids, 5-amino-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides and 4-(*N*-Boc-amino)-1*H*-1,2,3-triazolecarbothioamides, promising building blocks for the construction of new functional-substituted types of condensed triazoles.

It was determined that the interaction of 4-(*N*-Boc-amino)-1,2,3-triazole-5-carbaldehydes with acetylacetone, malonitrile, cyclic ketones and β -diketones under the conditions of the Friedlander reaction leads to the formation of functionalized and carbocyclic derivatives of [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridines, while cyclocondensation with malonic acid or Meldrum's acid gives 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine-6-carboxylic acids.

It was shown that 5-amino-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides in formic acid solution at room temperature are prone to intramolecular cyclization to 5-hydroxy-substituted [1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines.

It was found that the synthesized 5-hydroxy-containing triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines under the action of *S*-nucleophilic reagents are easily converted into the corresponding 5-sulfanyltriazolodiazepines which can also be obtained by single-reactor conversion of *N*-functionally substituted aminotriazolecarboxamides in formic acid in the presence of *S*-nucleophiles.

Selective reduction of functional hydroxyl and carbonyl groups of 5-hydroxy[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines was successfully used for the synthesis of tetra- and hexahydrotriazolodiazepines.

It was determined that the amino groups of tetrahydro- and hexahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines differ significantly in their chemical properties. For instance, 4,5,6,7-tetrahydro[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepine-8(3*H*)-ones are acylated exclusively in the *N*⁴ atom under the action of carboxylic acid anhydrides with the formation of monoacylated derivatives, whereas hexahydrotriazolodiazepine yields a diacetylated derivative.

A new approach to the derivatives of 1,4,6,7-tetrahydro[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepine-5,8-dione is proposed which consists in the transformation of 4-amino-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids under the action of ethyl glycinate hydrochloride in the presence of excess carbonyldiimidazole (CDI) in the corresponding amides and intramolecular cyclocondensation of the latter to the target products by removing the protective *N*-Boc group and treatment with NaOEt.

A convenient method for the preparation of the corresponding 5-thioamides by sequential treatment with *n*-BuLi and thiocarbamoylation with 4-(*N*-Boc-amino)-1,2,3-triazole alkyl isothiocyanates was developed. Their selective *S*-alkylation with ethyl bromoacetate and subsequent deprotection became an efficient option for the synthesis of derivatives of the new heterocyclic system [1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]thiazepine.

Scientific novelty of the obtained results. Preparatively available 4,5-bifunctionalized 1,2,3-triazole derivatives were shown to be convenient synthetic

scaffolds for the construction of promising triazoloannelated heterocycles for biomedical research.

Cyclocondensation of 4-(*N*-Boc-amino)-1,2,3-triazole-5-carbaldehydes with methylene active compounds was found an effective method for producing functionalized and carboannelated triazolo[4,5-*b*]pyridines.

An original variant of the synthesis of 5-hydroxy- and 5-sulfanyl-[1,2,3]-triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines was developed based on intramolecular cyclization of 5-amino-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides in formic acid solution and under the action of *S*-nucleophiles, respectively.

Optimal conditions were determined for the selective reduction of the hydroxyl and carbonyl groups of 5-hydroxytriazolodiazepines to the corresponding tetrahydro- and hexahydro[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines the synthetic potential of which was studied in acylation reactions.

It was shown that 4-(*N*-Boc-amino)-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids are fundamentally new reagents in the two-stage synthesis of previously unknown triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepine-5,8-diones.

A preparatively convenient and efficient way to derivatives of the new heterocyclic system [1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]thiazepine was suggested by 5-thiocarbamoylation of 4-(*N*-Boc-amino)-1,2,3-triazoles and subsequent *S*-alkylation and intramolecular cyclization of obtained 5-thioimides.

Practical significance of the results is the development of new and preparatively available methods for the synthesis of [1,2,3]-triazoloannelated pyridines, diazepines and thiazepines, the investigation of their chemical and biological potential.

Substances with moderate antibacterial and antifungal activity were found among the synthesized compounds by bioscreening methods.

Keywords: 4-(*N*-Boc-amino)-1,2,3-triazoles, 4-(*N*-Boc-amino)-1,2,3-triazole-5-carbaldehydes, 5-amino-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamides, 4-(*N*-Boc-amino)-1*H*-1,2,3-triazolecarbotothioamides, 4-(*N*-Boc-

amino)-5-thioimidates, 4-amino-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids, intramolecular cyclization, Friedlander reaction, [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridines, [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine-6-carboxylic acids, [1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines, [1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]thiazepines .

List of publications

1. Kemskey, S.V.; **Syrota, N.A.**; Bol'but, A.V.; Dorokhov, V.I.; Vovk, M.V. Synthesis of 5-hydroxy- and 5-sulfanyl-substituted[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2018**, 54 (8), 789-795.
2. **Syrota, N.O.**; Kemskey, S.V.; Bol'but, A.V.; Chornobaev, I.I.; Vovk, M.V. The synthesis of derivatives of tetra(hexa)hydro[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines and their acylation. *J. Org. Pharm. Chem.* **2018**, 16 (4), 28-33.
3. **Syrota, N.A.**; Kemskey, S.V.; Bol'but, A.V.; Vovk, M.V. 4-(Boc-amino)-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxylic acids – convenient reagents for the synthesis of 1,4,6,7-tetrahydro[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepine-5,8-diones. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2019**, 55 (11), 1092-1097.
4. **Syrota, N.A.**; Kemskey, S.V.; Bol'but, A.V.; Chernobaev, I.I.; Vovk, M.V. An efficient method for accessing carboannulated and functionalized [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2020**, 56 (8), 1048-1053.
5. **Syrota, N.**; Kemskey, S.; Vovk, M. Convenient variant of the synthesis of 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine-6-carboxylic acid. *Visnyk of the Lviv University. Series Chemistry.* **2021**, 62, 191-196.
6. **Syrota, N.A.**; Kemskey, S.V.; Bol'but, A.V.; Chernobaev, I.I.; Liavinets, O.S.; Vovk, M.V. 4-(*N*-Boc-amino)-1*H*-1,2,3-triazolecarbothioamides in the synthesis of a new heterocyclic [1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]thiazepine system. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2021**, 57 (7/8), 841-847.

7. **Syrota, N.**, Kemskeyi, S., Yakovychuk, N., Grozav, N., Saliyeva, L., Slyvka, N, Vovk, M. Evaluation of the antimicrobial activity of 5-hydroxy(sulfany1)[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*. **2022**, 1, P. 64-70.
8. **N.O. Syrota**, S.V. Kemskeyi, L.M. Saliyeva, M.V. Vovk 1,2,3-Triazole-4(5)-amines – Convenient Synthetic Blocks for the Construction of Triazolo-Annulated Heterocycles. *J. Org. Pharm. Chem.* 2022, 20 (2), 27-51.
9. **Сирота, Н.О.**; Кемський, С.В.; Больбут, А.В.; Вовк, М.В. Синтез 3-заміщених-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8(3*H*)-діонів. XVII Наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2019», м. Львів, 2019.
10. **Сирота, Н.О.**; Кемський, С.В.; Больбут, А.В.; Вовк, М.В. Синтез 1,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів. XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, присвячена 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України, м. Луцьк, 2019.
11. **Сирота, Н.О.**; Кемський, С.В.; Больбут, А.В.; Вовк, М.В. Синтез 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-[1,2,3]-триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот. Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю, м. Київ, 2020.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	14
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. 1,2,3-ТРИАЗОЛ-4(5)-АМІНИ – ЗРУЧНІ СИТЕТИЧНІ БЛОКИ ДЛЯ КОНСТРУЮВАННЯ ТРИАЗОЛОАНЕЛЬОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ	19
1.1. Синтез триазоло[4,5- <i>b</i>]піридинів	19
1.2. Синтез триазоло[4,5- <i>d</i>]піримідинів	22
1.2.1. Реакції за участю 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксилатів	22
1.2.2. Циклізації 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів	27
1.2.3. Циклоконденсації триазоліламініонітрилів	30
1.3. Синтез триазолоанельованих піридазинів, оксазинів та тіазинів	33
1.4. Синтез триазолоанельованих ді-, окса- та тіазепінів	34
1.5. Біоактивність триазолоанельованих гетероциклічних сполук	38
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ [1,2,3]-ТРИАЗОЛОАНЕЛЬОВАНИХ ПІРИДИНІВ, ДІАЗЕПІНІВ ТА ТІАЗЕПІНІВ ТА ДЕЯКІ ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ	43
2.1 Синтез 1,2,3-триазолоанельованих піридинів	43
2.1.1. <i>N</i> -Вос-4-аміотриазол-5-карбальдегіди в синтезі 5,6-дизаміщених [1,2,3]триазоло[4,5- <i>b</i>]піридинів	43
2.1.2. Синтез карбоанельованих триазоло[4,5- <i>b</i>]піридинів	52
2.2. Синтез та деякі перетворення [1,2,3]триазолоанельованих діазепінів	56
2.2.1. Синтез [1,2,3]триазоло[4,5- <i>e</i>][1,4]діазепін-8-онів	56
2.2.2. Хімічні трансформації 5-гідрокси[1,2,3]триазоло[4,5- <i>e</i>][1,4]- діазепін-8-онів	62
2.2.3. Синтетичний підхід до [1,2,3]триазоло[4,5- <i>e</i>][1,4]діазепін-5,8-діонів	71
2.2.4. Ефективний варіант синтезу [1,2,3]триазоло[4,5- <i>e</i>][1,4]тіазепін-5-онів	76
2.3. Протибактеріальна та протигрибкова активності деяких типів синтезованих сполук	83
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	87
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.	87

3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.	90
3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.	116
ВИСНОВКИ	117
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	119

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DMCO- d_6	Дейтерований диметилсульфоксид
CDCl ₃	Дейтерований хлороформ
Спектр ЯМР (^1H)	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H
Спектр ЯМР (^{13}C)	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C
ІЧ спектр	Інфрачервоний спектр
ν	Валентні коливання
м.ч.	Мільйонна частка
TMC	Тетраметилсилан
δ	Хімічний зсув
J або KCCB	Константа спін-спінової взаємодії
CDI	N,N' -Карбонілдіїмідазол
PPA	Поліфосфорна кислота
HMDS	Гексаметилдисилазан
Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл
t -BuOK	<i>трет</i> -Бутилат калію
t -BuOH	<i>трет</i> -Бутанол
n -BuLi	n -Бутиллітій
ТГФ	Тетрагідрофуран
МІК	Мінімальна інгібуюча концентрація

ВСТУП

Актуальність теми. Гетероциклічні сполуки₂ конденсовані із триазольним ядром₂ відносяться до фармакоформних систем, які характеризуються широким спектром біологічної дії. Зокрема, серед похідних триазоло[4,5-*b*]піридину знайдено антагоніст вірусу Денге, інгібітори ізоферменту карбоангідрази людини типу hCA IX, фосфодіестерези (PDE 10), людської рекомбінантної моноацетилгліцеринліпази (MAGL) та C-рецептора хемокіну 9 (CCR-9). В ряду триазолоанельованих діазепінів та тіазепінів виявлено агоністи фактора активації тромбоцитів, антимікробні та анти-BІЛ агенти. Незважаючи на вагомі досягнення у біомедичному аспекті, аналіз літературних джерел засвідчив, що актуальною залишається проблема синтетичного плану, а саме створення більш ефективних способів отримання таких типів триазоловмісних конденсованих гетероциклічних сполук₂.

Власне тому розроблення препаративно зручних методів синтезу триазолопіридинів₂, діазепінів₂ та тіазепінів на основі доступних реагентів з використанням селективних хімічних процесів є науково обґрунтованою задачею.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась в рамках бюджетної науково-дослідної теми відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України “Дослідження закономірностей циклоутворення та структурна модифікація нових типів функціональних азинових і азепінових систем” (2016-2020 рр., № держреєстрації 0115U004724).

Мета та завдання дослідження. Мета роботи полягала у створенні ефективних та препаративно зручних методів синтезу нових функціональнозаміщених триазолоанельованих піридо-, діазепіно- та тіазепіноанельованих 1,2,3-триазолів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

- розробити оптимальні умови та шляхи синтезу різноманітних 4,5-біфункціональних похідних 1,2,3-триазолу;
- запропонувати селективні методи побудови функціоналізованих похідних триазоло[4,5-*b*]піридинів, триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів та триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепінів;
- дослідити біологічний потенціал триазолоанельованих діазепінів та тіазепінів на прикладі антибактеріальної та протигрибкової активностей.

Об'єкт дослідження: 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбальдегіди, 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди, 4-(*N*-Вос-аміно)-1*H*-1,2,3-триазолкарботіоаміди, 4-(*N*-Вос-аміно)-5-тіоїмідати, 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти, 5-гідрокси(сульфаніл)заміщені триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни.

Предмет дослідження: реакції циклоконденсації, Фрідлендера, відновлення, ацилювання як методи синтезу та структурної модифікації триазолоанельованих піридинів, діазепінів та тіазепінів.

Методи дослідження: органічний синтез, елементний аналіз, спектральні методи (ІЧ-, ЯМР спектроскопія, хроматомас-спектрометрія), колонкова хроматографія, антимікробний скринінг на тест-культурах мікроорганізмів.

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що препаративно доступні 4,5-біфункціоналізовані похідні 1,2,3-триазолу є зручними синтетичними скафолдами для побудови перспективних для біомедичних досліджень триазолоанельованих гетероциклів.

Знайдено, що циклоконденсація 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбальдегідів із метиленактивними сполуками є ефективним методом отримання функціоналізованих та карбоанельованих триазоло[4,5-*b*]піридинів.

Розроблено оригінальний варіант синтезу 5-гідрокси- та 5-сульфаніл[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів, що базується на внутрішньомолекулярній циклізації 5-аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-

триазол-4-карбоксамідів в розчині метанової (мурашиної) кислоти та при дії відповідно *S*-нуклеофілів.

Визначено оптимальні умови селективного відновлення гідроксильної та карбонільної груп 5-гідрокситриазолодіазепінів отримання до відповідних тетрагідро- та гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів, синтетичний потенціал яких було вивчено у реакціях ацилювання.

Показано, що 4-(*N*-Вос-аміно)1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти є принципово новими реагентами в двостадійному синтезі раніше невідомих триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів

Запропоновано препаративно зручний та ефективний шлях до похідних нової гетероциклічної системи [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепіну, який передбачає 5-тіокарбамоїлювання 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазолів та подальше *S*-алкілювання і внутрішньомолекулярну циклізацію отриманих 5-тіоїмідатів.

Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні нових та препаративно доступних методів синтезу [1,2,3]-триазолоанельованих піридинів, діазепінів та тіазепінів, дослідженні їх хімічного та біологічного потенціалу.

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано 8 статей у фахових журналах та тези 3 доповідей на наукових конференціях.

Апробація роботи. Результати роботи були представлені і доповідались на XVII Науковій конференції «Львівські хімічні читання – 2019» (м. Львів, 2019), XXV Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії, присвяченій 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України (м. Луцьк, 2019), Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю (м. Київ, 2020).

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних досліджень, встановлення будови отриманих сполук та формулювання висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Постановка задачі дослідження проведена із науковим керівником

чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. М.В. Вовком, обговорення результатів із к.х.н. А.В. Больбутом та к.х.н. С.В. Кемським. Хроматографічну очистку синтезованих сполук здійснено у співпраці з м.н.с. І.І. Чорнобаєвим (ІОХ НАН України). Окремі етапи синтетичної роботи реалізовані у співпраці із к.х.н. В.І. Дороховим (Поліський національний університет), д.х.н., проф. О.С. Лявинцем (Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича) к.х.н. Л.М. Салієвою та к.х.н, доц. Н.Ю. Сливкою (Волинський національний університет ім. Лесі Українки). Дослідження біологічної активності триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів та триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепінів виконано у співпраці із к.х.н., доц. А.М. Грозав та к.м.н., доц. Н.Д. Яковичук (Буковинський державний медичний університет).

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 139 сторінках машинописного тексту та складається із анотації, вступу, 3 розділів, висновків та списку використаних джерел (179 найменувань). Робота містить 52 схеми та 15 таблиць. Перший розділ (літературний огляд) присвячено аналізу методів синтезу та біологічних властивостей описаних на даний час похідних [1,2,3]-триазолоанельованих азинів та азепінів. У другому розділі наведені результати власних досліджень автора по синтезу [1,2,3]-триазолоанельованих піридинів, діазепінів та тіазепінів, дослідженні їх хімічного та біологічного потенціалу.

Третій розділ містить методики синтезу та фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук.

РОЗДІЛ 1

1,2,3-ТРИАЗОЛ-4(5)-АМІНИ – ЗРУЧНІ СИНТЕТИЧНІ БЛОКИ ДЛЯ КОНСТРУЮВАННЯ ТРИАЗОЛОАНЕЛЬОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

(літературний огляд)

1,2,3-Триазоло-4(5)-аміни, в тому числі і додатково модифіковані іншими функціональними замісниками, займають чільне місце в хімії гетероциклічних сполук та завдяки своєму потужному синтетичному потенціалу користуються підвищеною увагою дослідників. Вони, зокрема, використовуються для отримання низки триазолоанельованих піридинів, піридазинів, піримідинів, оксазинів, тіазинів. Маловивченим, проте досить перспективним напрямком синтетичних перетворень є їх застосування в процесах анелювання ді-, окса- та тіазепінових ядер. З огляду на те, що масив літературних джерел, які стосуються методів отримання азино- та азепіноанельованих 1,2,3-триазольних систем, не піддавався аналізу та систематизації, видавалось доцільним комплексно узагальнити напрацьований матеріал.

Окрім цього, враховуючи широкий спектр біологічної активності триазолоанельованих структур, не менш важливим було узагальнити результати їх медико-біологічних досліджень.

1.1. Синтез триазоло[4,5-*b*]піридинів

5-Амінотриазоли **1.1**, як циклічні аналоги єнамінів, були вдало застосовані у трикомпонентній конденсації із 5-хлоріндол-2,3-діоном (5-хлорізатином) **1.2** та 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном (кислотою Мельдрума) **1.3** для отримання серій спіротриазолопіридонів **1.4** та **1.5** (схема 1.1). [1–3]

Використавши (*S*)- та (*R*)-1-[1-(4-хлорофеніл)етил]-1*H*-1,2,3-триазол-5-аміни **1.1** були отримані діастереомерні суміші оптично чистих спіропохідних **1.4** та **1.5**. Натомість конденсація 1-(4-хлоробензил)- та 1-[(5-хлоропіридин-2-іл)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-5-амінів **1.1** давала суміші енантіомерів, з яких

Chemical reaction scheme showing the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-1,2,3-triazolo[4,5-c]indole derivatives (1.4, 1.5, 1.6) from 1,1-diamino-1,2,3-triazole (1.1), 5-chloro-1H-indole-2,3-dione (1.2), and 1,3-dimethyl-2-oxo-1,3-dioxolane-4,5-dione (1.3) in AcOH, Δ, 2-4 h (for 1.4, 1.5) or 4 h (for 1.6).

The R groups are defined as:

- R = 4-chlorobenzyl
- R = (S)-1-(4-chlorophenyl)ethan-1-yl
- R = (R)-1-(4-chlorophenyl)ethan-1-yl
- R = 1-(4-(difluoromethyl)phenyl)ethan-1-yl
- R = 1-(4-chlorophenyl)propan-1-yl
- R = 4-chlorophenyl

4-Функціоналізовані 5-аміно-1,2,3-триазоли також зарекомендували себе як зручні «білдинг-блоки» для синтезу заміщених похідних триазоло[4,5-*b*]піридинів. Так, при обробці 5-аміно-4-формілтриазолів **1.7** надлишком ацетону та етил 3-оксобутанату (етилацетоацетату) **1.8** у водному розчині NaOH [4] або у спиртовому розчині алкоголяту натрію [5] отримано ди- та тризаміщені 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридини **1.9**. В свою чергу, їх циклоконденсація із малононітрилом **1.10** приводить до утворення 5-аміно-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилів **1.11**, а при використанні етилмалонової кислоти (етилмалонату) та етилціаноацетату **1.12** синтезовано 3,6-дизаміщені 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридин-5(4*H*)-они **1.13** (схема 1.2).

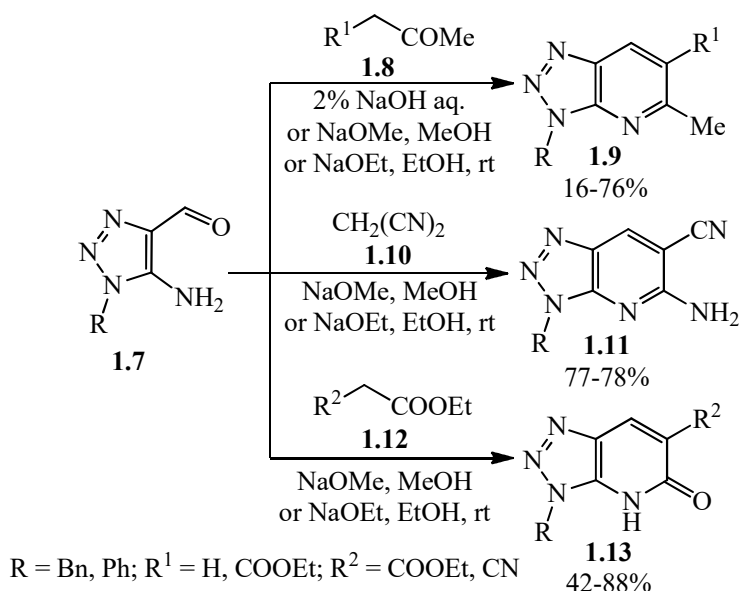


Схема 1.2

Циклізація 5-аміно-4-[3-(диметиламіно)акрилоїл]-2-метил-1,2,3-триазолу **1.15**, отриманого з відповідного *N*-{5-[3-(диметиламіно)акрилоїл]-2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-іл}бензаміду **1.14**, виявилась ефективною для отримання 2-метилтриазоло[4,5-*b*]піридин-7-ону **1.16** (схема 1.3). [6]

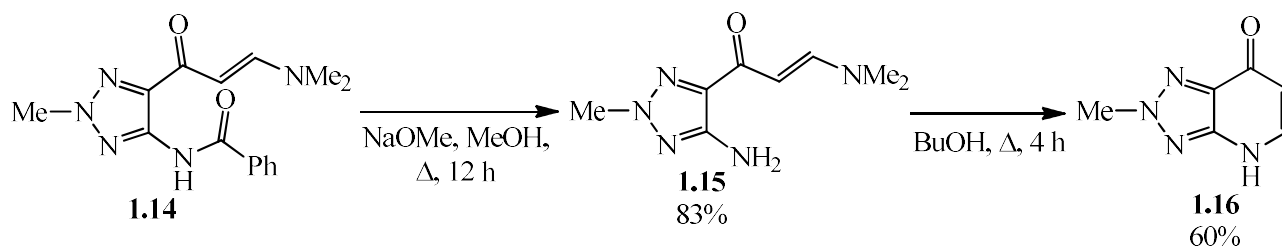


Схема 1.3

Як метод формування триазоло[4,5-*b*]хінолінового ядра автори [7] використали внутрішньомолекулярну циклізацію 4-*N*-ариламінозаміщених 1,2,3-триазол-5-карбонових кислот **1.17** під дією поліфосфорної кислоти (схема 1.4).

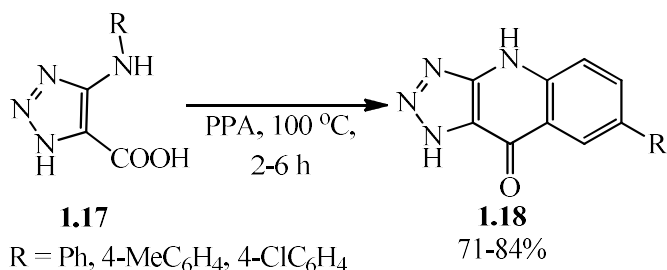


Схема 1.4

Конденсація нітрилу 5-аміотриазол-4-карбонової кислоти **1.19** із етилціаноацетатом **1.12** приводила до 7-аміно-5-оксотриазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилу **1.20**, а з бензиліденпохідними **1.21** – до 7-аміотриазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилів **1.22** (схема 1.5). [8]

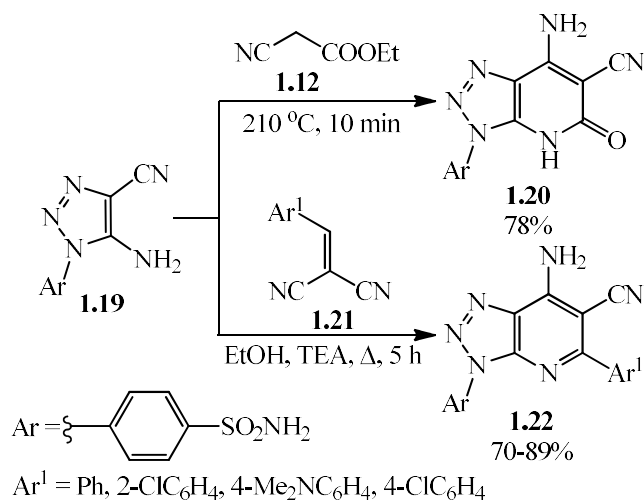


Схема 1.5

1.2. Синтез триазоло[4,5-*d*]піримідинів

1.2.1. Реакції за участю 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксилатів

4,5-Біфункціоналізовані 1,2,3-триазоли знайшли широке застосування для синтезу триазоло[4,5-*d*]піримідинів, які є представниками так званих біологічно перспективних 8-азапуринів.

Так, при взаємодії карбоксилатів **1.23** з діетоксиметоксиетаном (триетилортоформіатом) утворюються відповідні 5-етоксиметиленаміно-1,2,3-триазоли **1.24**, які легко піддаються циклізації до 6-аміотриазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів **1.25** при дії гідразин гідрату [9]. Натомість, реакція триазолів **1.23** в розчині гідразину при 3 год кип'ятінні приводила до 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбогідрозидів **1.26**, гетероциклізація яких із діетоксиметоксиетаном (триетилортоформіатом) виявилась ефективною для отримання (триазоло[4,5-*d*]піримідин-6-іл)формімідатів **1.27** (схема 1.6).

В свою чергу, обробка триазолів **1.23** надлишком первинного аміну **1.28** в присутності NH₄Cl при 200 °C приводить до аміноамідів **1.29**, які при

тривалому нагріванні з діетоксиметоксиетаном (триетилортоформіатом) дають цільові триазоло[4,5-*d*]піримідини **1.30** (схема 1.6).

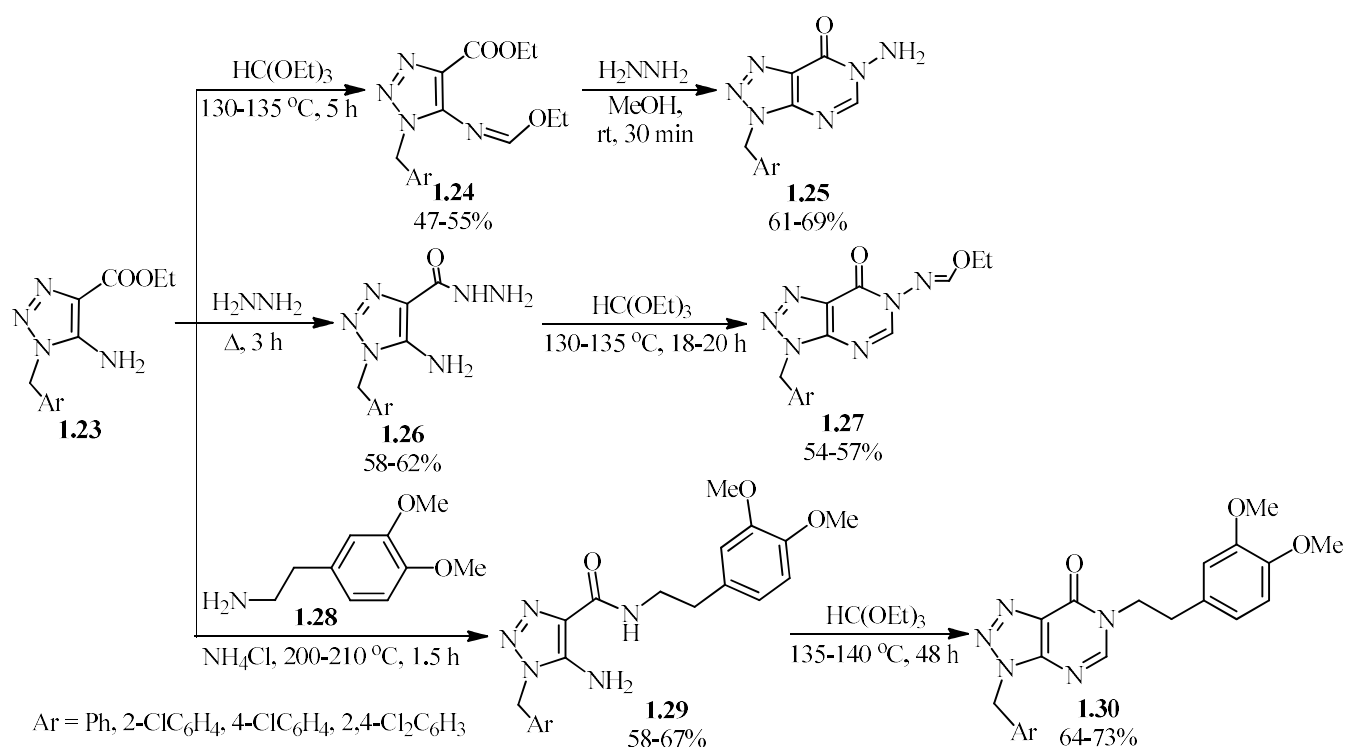


Схема 1.6

Реакцією аміноестеру **1.31** із імідоїлхлоридом **1.32** у мікрохвильовому реакторі синтезовано триазоло[4,5-*d*]піримідонон **1.33** з арильними замісниками у триазольному та піримідиновому ядрах (схема 1.7). [10, 11]

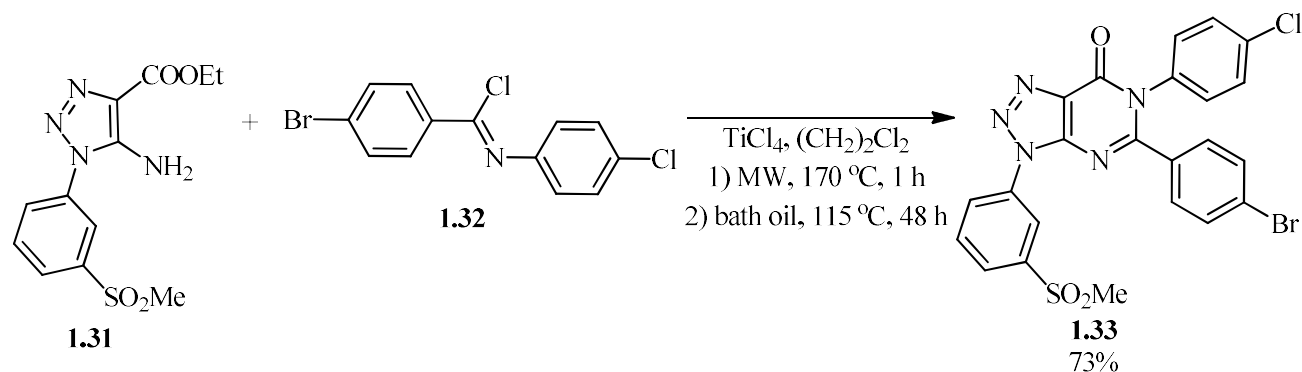


Схема 1.7

Наслідком високотемпературної циклоконденсації 1-гетарилзаміщеного 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксилату **1.34** із сечовиною або тіосечовиною стало утворення відповідно триазоло[4,5-*d*]піримідин-5,7(4*H*,6*H*)-діону та 5-тіоксо-5,6-дигідротриазоло[4,5-*d*]піримідин-7(4*H*)-ону **1.35** [12] (схема 1.8).

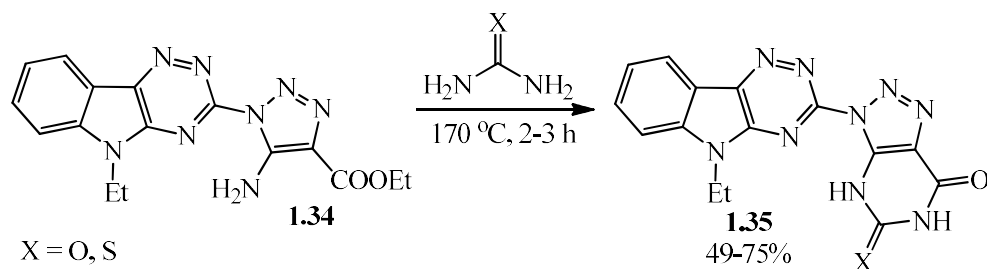


Схема 1.8

Автори [13, 14] розробили двостадійний спосіб синтезу *біс*[1,2,3]триазоло[1,5-*a*:4',5'-*e*]піримідинону **1.38**, на першій стадії якого відбувається азидування амінів **1.36** до відповідних 5-азидо-1,2,3-триазолокарбоксилатів **1.37**, а на другій – циклоконденсація з метиленактивними нітрилами **1.10** до трициклічної системи **1.38** (схема 1.9).

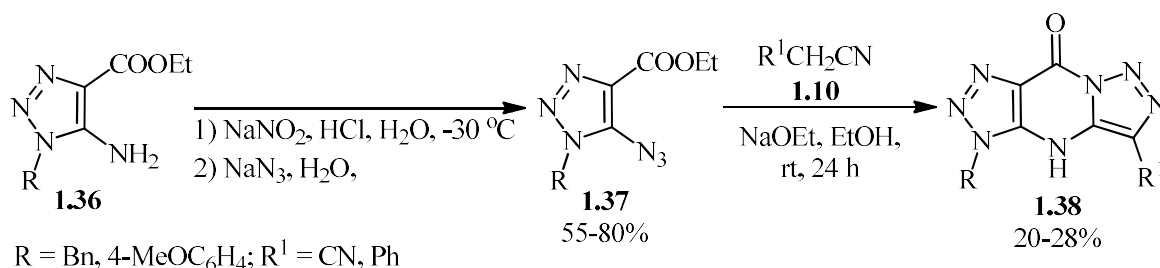


Схема 1.9

У низці робіт [15–22] описано підхід, який широко використовується для активації аміногрупи із пониженою нуклеофільністю в 1,2,3-триазолах. З цією метою 5-аміно-1-арил-1,2,3-триазол-4-карбоксилати **1.39** перетворювали обробкою Ph₃P в присутності Et₃N у відповідні імінофосфорани **1.40**. Останні, легко вступали в реакцію *аза*-Віттіга із ароматичними ізоціанатами **1.41** та утворювали триазолілвмісні карбодііміди **1.42**, що знайшли широке застосування для синтезу гетероциклів з триазоло[4,5-*d*]піримідиновим ядром (схема 1.10).

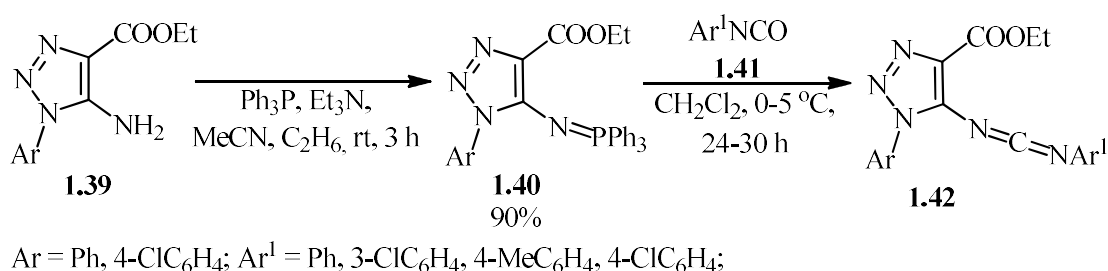


Схема 1.10

В праці [15] описано селективні умови одержання ізомерних 5-алкіламіно- та 5-ариламініотриазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів. Обробка карбодіімідів **1.42** амінами **1.43** із об'ємними замісниками в присутності основи приводить до 5-алкіламінопохідних **1.44**. В той же час, при дії аміаку або метиламіну у відсутності основи спостерігалось селективне утворення регіоізомерного 5-ариламініотриазоло[4,5-*d*]піримідин-7-ону **1.45** (схема 1.11).

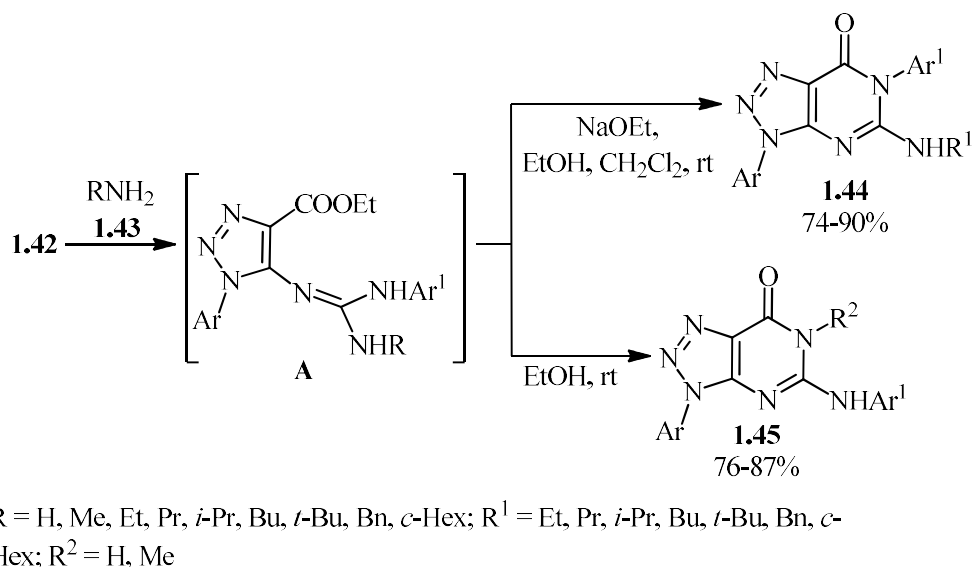


Схема 1.11

Взаємодія триазолілкарбодіімідів **1.42** з гідразингідратом в спирті за кімнатної температури також приводила до 5-ариламіно-6-амінотриазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів **1.46** (схема 1.12). [17, 18]

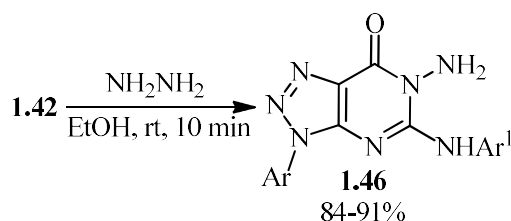
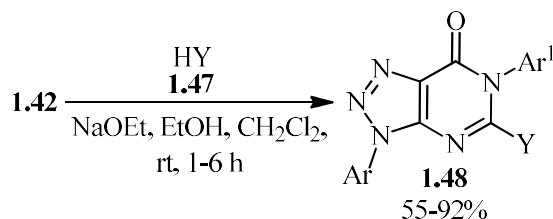


Схема 1.12

З метою розширення меж реакції та синтезу 5-*N,N*-діалкіламіно- та 5-алкокси(арокси)триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів **1.48** були використані *N,N*-діалкіламіни, вторинні аміни, спирти та феноли **1.47** [16, 19] (схема 1.13).



Y = NEt₂, N(Pr)₂, N(Bu)₂, N(*n*-C₅H₁₁)₂, N(*n*-C₆H₁₃)₂, N(CH₂)₅, N(CH₂)₄O, N(*i*-Bu)₂, NMe(Ph), N(*i*-Pr)₂, OMe, OEt, OPr, OBu, *i*-PrO, OCH₂C≡CH, OCH₂CH=CH₂, PhO, 4-MeC₆H₄O, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Схема 1.13

Натомість обробка карбодіїмідів **1.42** тіофенолами **1.49** за кімнатної температури не давала очікуваних продуктів циклізації, проте нагрівання реакційної суміші при 50 °С привело до утворення 5-арилтіотриазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів **1.50** (схема 1.14). [21, 22]

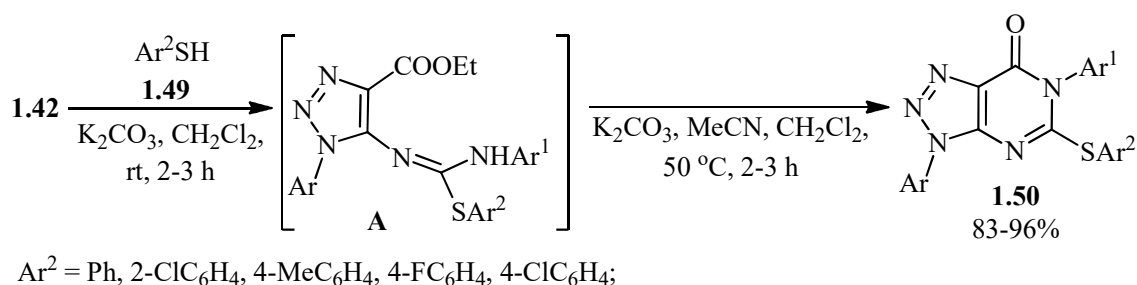


Схема 1.14

Серед синтезованих похідних **1.50** знайдено сполуки із високою гербіцидною активністю проти ріпаку та плоскухи звичайної.

1,4-*Bis*[триазоло[4,5-*d*]піримідин-7(6*H*)-он]піперазини **1.52** легко отримуються при взаємодії карбодіїмідів **1.42** із заміщеними піперазинами **1.51** (схема 1.15). [20]

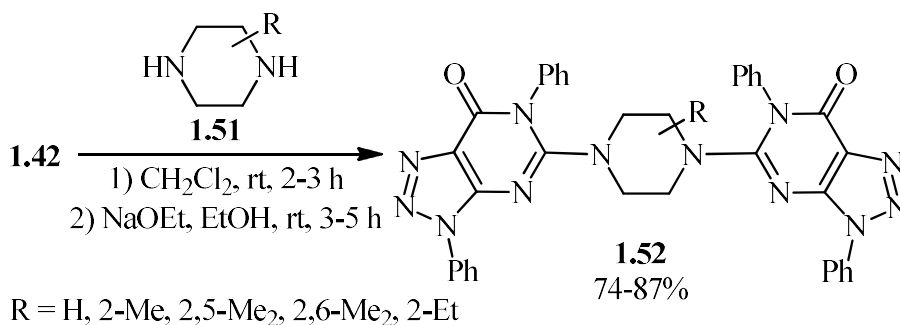


Схема 1.15

1.2.2. Циклізації 5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів

Ефективним підходом до синтезу 2,6-дизаміщених триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів **1.54** є циклоконденсація 5-амінотриазол-4-карбоксамідів **1.53** з бензальдегідами [23], хлорангідрідами карбонових кислот [24–30] та естерами моно- та дикарбонових кислот [31–38] (схема 1.16).

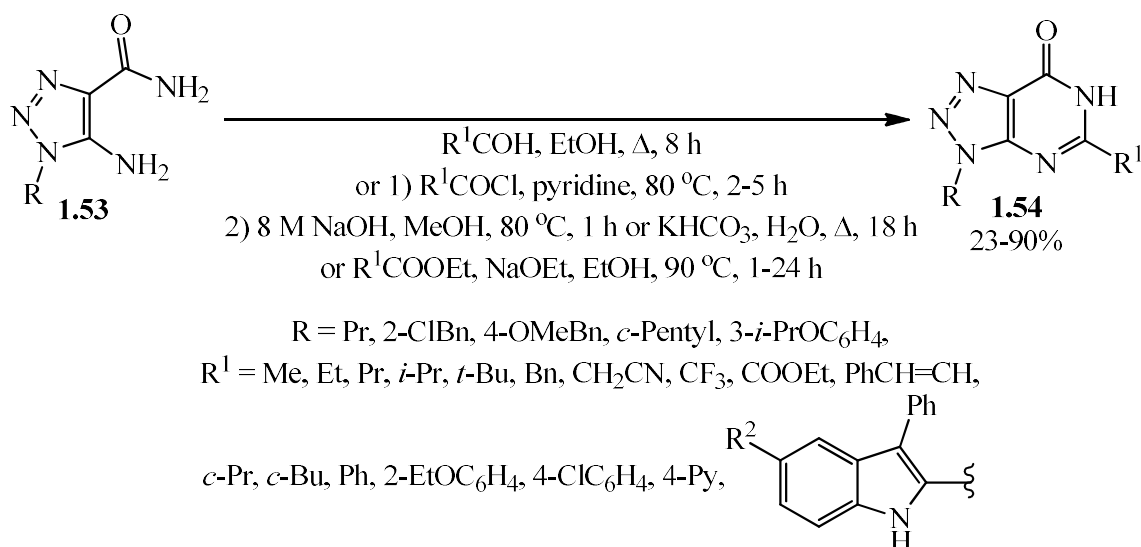


Схема 1.16

Для побудови триазоло[4,5-*d*]піримідинового ядра автори роботи [39] використали реакцію між аміноамідами **1.55** та амідинами **1.56**, а також внутрішньомолекулярну циклізацію [(1-аміно-2,2,2-трихлоретиліден)аміно]-триазолокарбоксамідів **1.58** в основних умовах (схема 1.17).

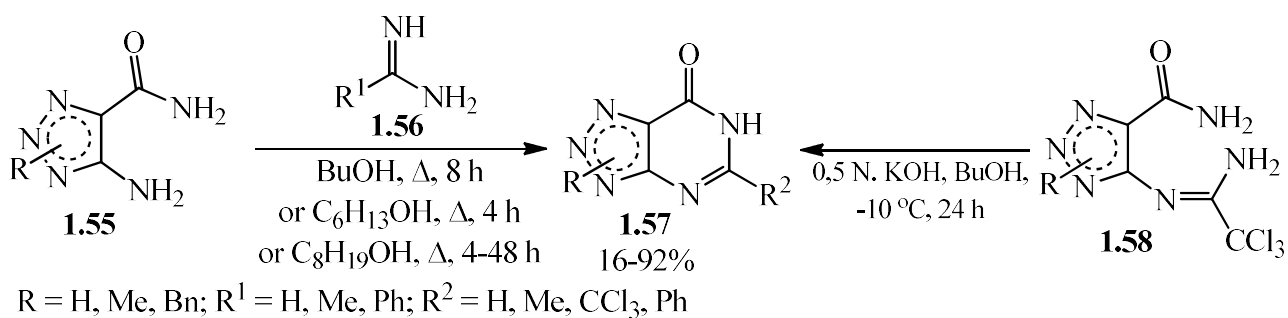


Схема 1.17

Синтез ізомерних 2,6-дизаміщених триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів **1.60** здійснювали використовуючи як конденсуючі реагенти ортоестери [23, 40], амід та естери форміатної кислоти [33, 41, 42], а також реагент Вільсмаєра-Хаака [43] (схема 1.18).

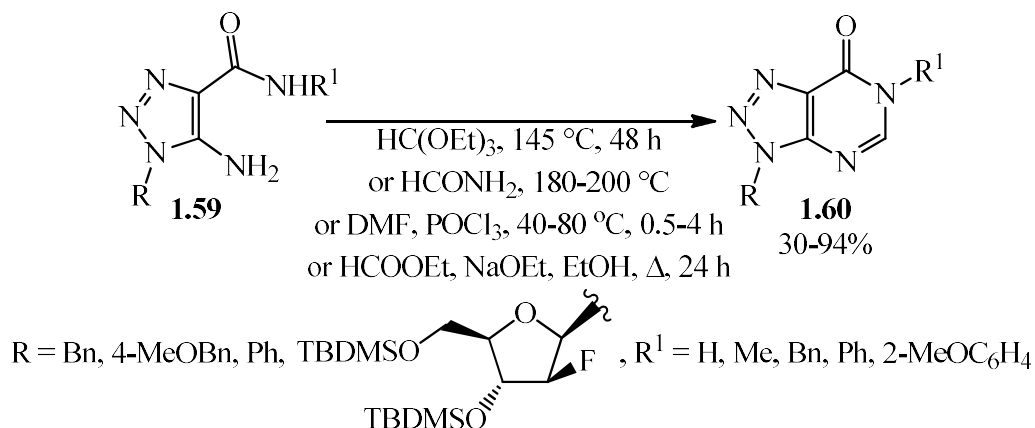


Схема 1.18

Суміш 5-бензамідотриазол-4-карбоксаміду **1.62**, попередньо отриманого із 5-аміно-4-карбамоїл-1,2,3-триазолу **1.61**, гексаметилдисилазану (HMDS), каталітичних кількостей $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ та *R*- або *S*-1-фенілетиламіну дає продукт **1.63**, шляхом нуклеофільного заміщення аміном ОН-групи в положенні 6 проміжного азапурину, який утворюється циклізацією сполуки **1.62** (схема 1.19). [44]

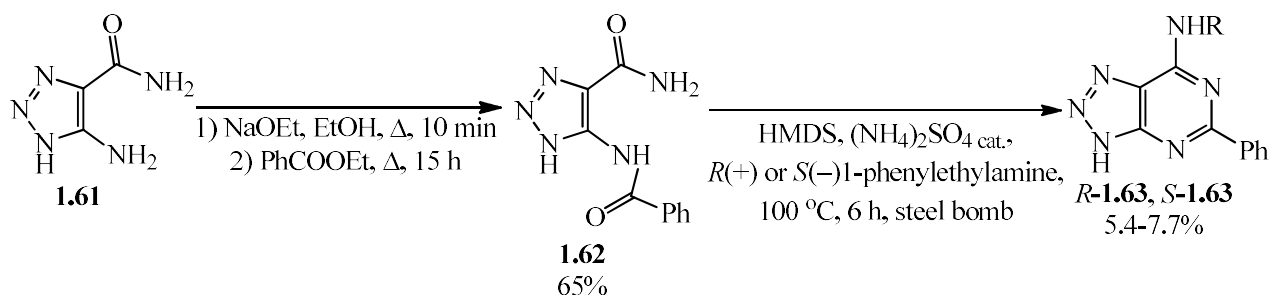


Схема 1.19

Циклоконденсація 5-амінотриазол-4-карбогідразиду **1.64** з надлишком ортоестерів приводить до етил *N*-(триазоло[4,5-*d*]піримідин-6(7*H*)-іл)формімідатів **1.65**, які в кислих умовах піддаються гідролізу до відповідних 6-амінопохідних **1.66** (схема 1.20). [45]

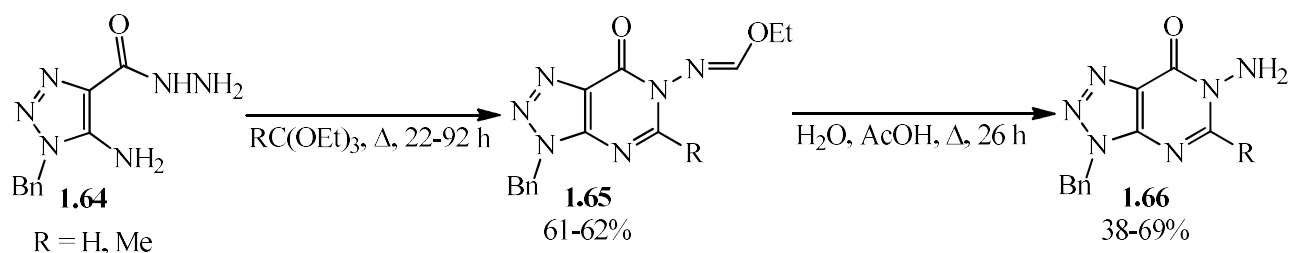
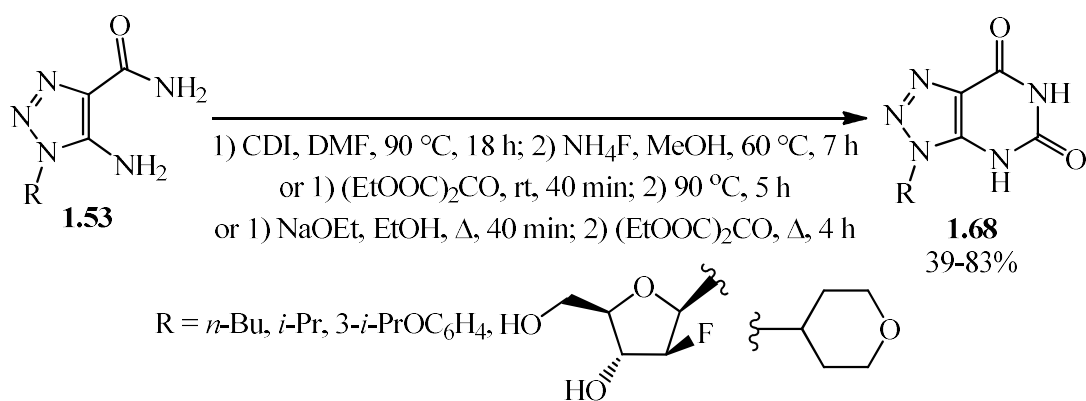


Схема 1.20

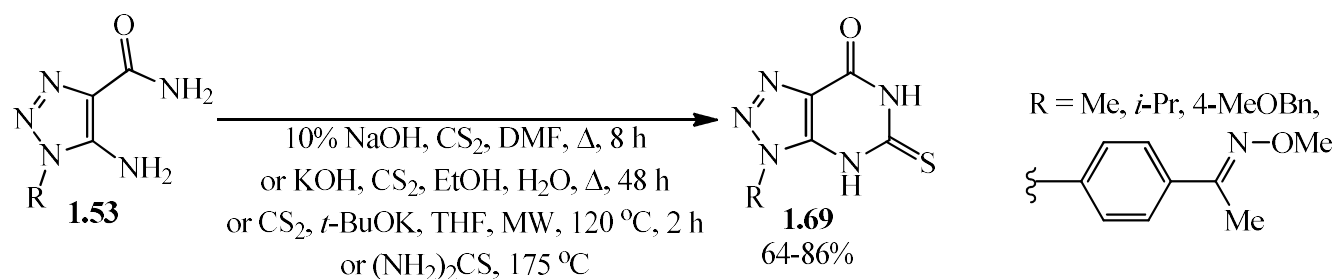
$$\text{1.59} \xrightarrow[\text{Ac}_2\text{O, 160 } ^\circ\text{C, 4 h}]{\text{MeC(OEt)}_3} \text{1.67}$$

R = H, Me, Bn, Ph
 40-90%

Синтез триазоло[4,5-*d*]піримідин-5,7(4*H*,6*H*)-діонів **1.68** був вдало зреалізований при нагріванні триазоліламіноамідів **1.53** з *N,N'*-карбонілдіімідазолом (CDI) в розчині ДМФА [31, 32, 40] або діетилкарбонатом в спирті (схема 1.22). [46–51]



Конденсація сполук **1.53** з карбон дисульфідом (сірковуглецем) в лужних умовах [23, 31, 52, 53] або сплавлення із тіосечовиною [54] приводить до 3-заміщених 5-тіоксотриазоло[4,5-*d*]піримідин-7(4*H*)-онів **1.69** (схема 1.23).



29

Високотемпературна реакція 5-аміно-2-фенілтриазол-4-карбоксаміду **1.70** із 1 моль дибутилоксифенілборонату **1.71** виявилась зручним шляхом отримання триазоло[4,5-*d*][1,3,2]дізаборинін-7(4*H*)-ону **1.72** (схема 1.24). [55]

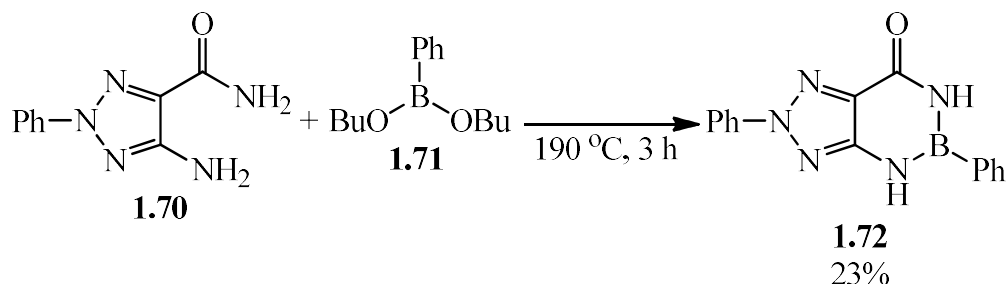


Схема 1.24

1.2.3. Циклоконденсації триазоліамінонітрилів

Для добудови піримідинового циклу до незаміщеного або 1-, 2-, 3-заміщеного 5-аміотриазол-4-карбонітрилу **1.73** з метою синтезу триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амінів **1.74**, як 1,3-бінуклеофільні реагенти були використані амідини або їх солі **1.56** (схема 1.25). [56]

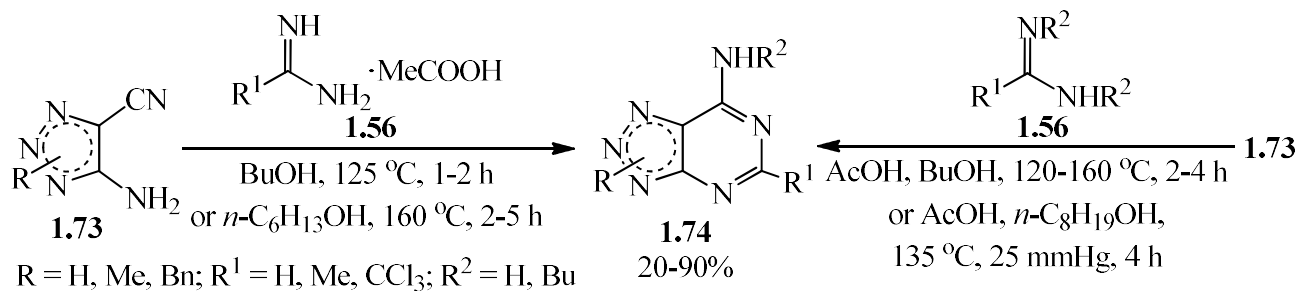


Схема 1.25

Реакцією 5-(метиламіно)триазол-4-карбонітрилу **1.75** із ацетімідамідатом **1.56** отримано структурний ізомер – 4-метил-4*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амін **1.76** (схема 1.26). [38]

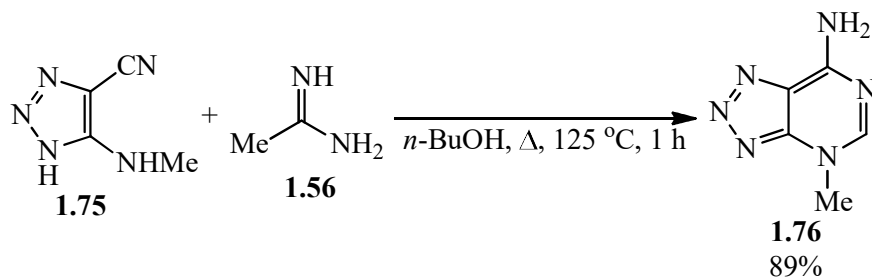


Схема 1.26

Конденсація аміонітрилів **1.77** із фенілізотіоціанатом дає 7-анілінотриазоло[4,5-*d*]піримідин-5-тіони **1.78**, а з калій *O*-етилдитіокарбонатом або карбон дисульфідом (сірковуглецем), із подальшою обробкою реакційної суміші метил йодидом, – 5,7-бісметилтіопохідні **1.79** (схема 1.27).

Для синтезу триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-тіонів **1.80** зручною виявилась внутрішньомолекулярна циклізація 5-ціано-4-етоксиметиленаміно-1,2,3-триазолів **1.77** при 10 год кип'ятінні в розчині NaHS (схема 1.27). [57]

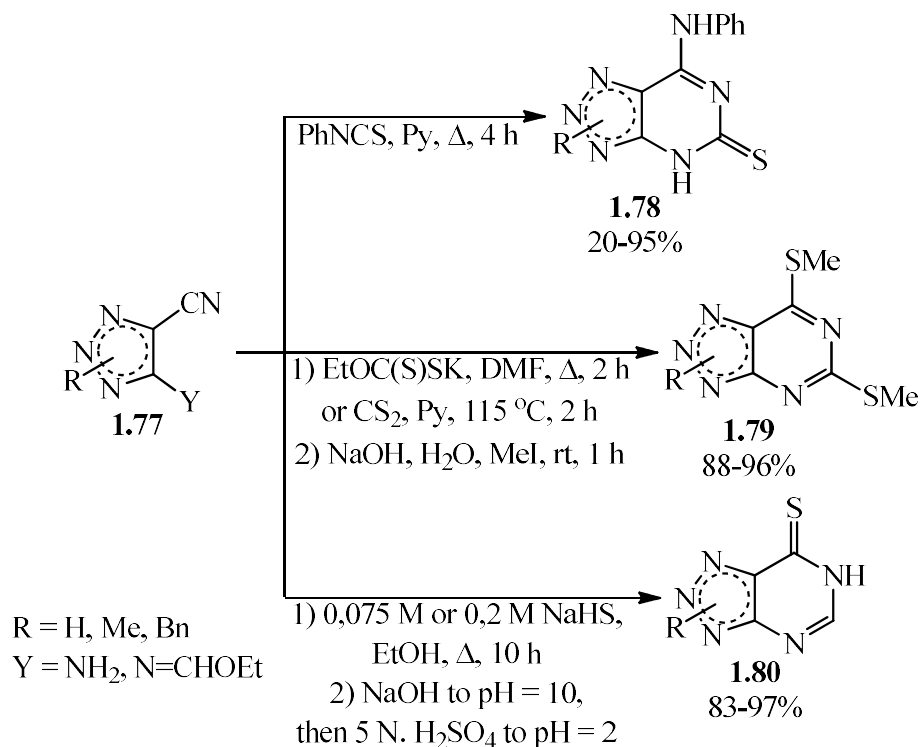


Схема 1.27

Реакція 5-амінотриазол-4-карбонітрилу **1.81** із фенілізоціанатом, тіосечовиною та ізотіоціанатами приводила до триазоло[4,5-*d*]піримідин-5-онів **1.82** та триазоло[4,5-*d*]піримідин-5-тіонів **1.83**, **1.84** відповідно [8] (схема 1.28).

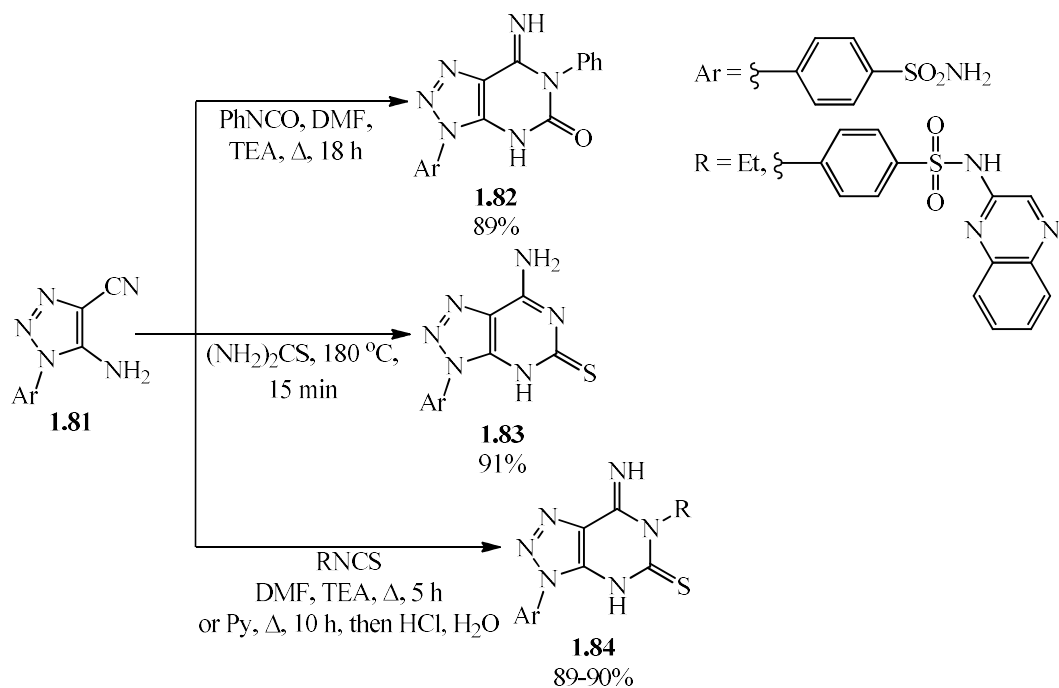


Схема 1.28

Ізомерний 4-аміотриазол-5-карбонітрил **1.85** піддавався циклізації до триазолопіримідинових систем **1.86-1.88** при обробці формамідом, фенілізотіоціанатом або CS_2 в спиртовому розчині KOH. При взаємодії сполуки **1.85** з 1,2-діаміноетаном (етилендіаміном) утворюється імідазоїл-1,2,3-триазол **1.89**, який циклізувався до імідазо[1,2-с][1,2,3]триазоло[4,5-е]піримідину **1.90** при дії з ортоестеру (схема 1.29). [58]

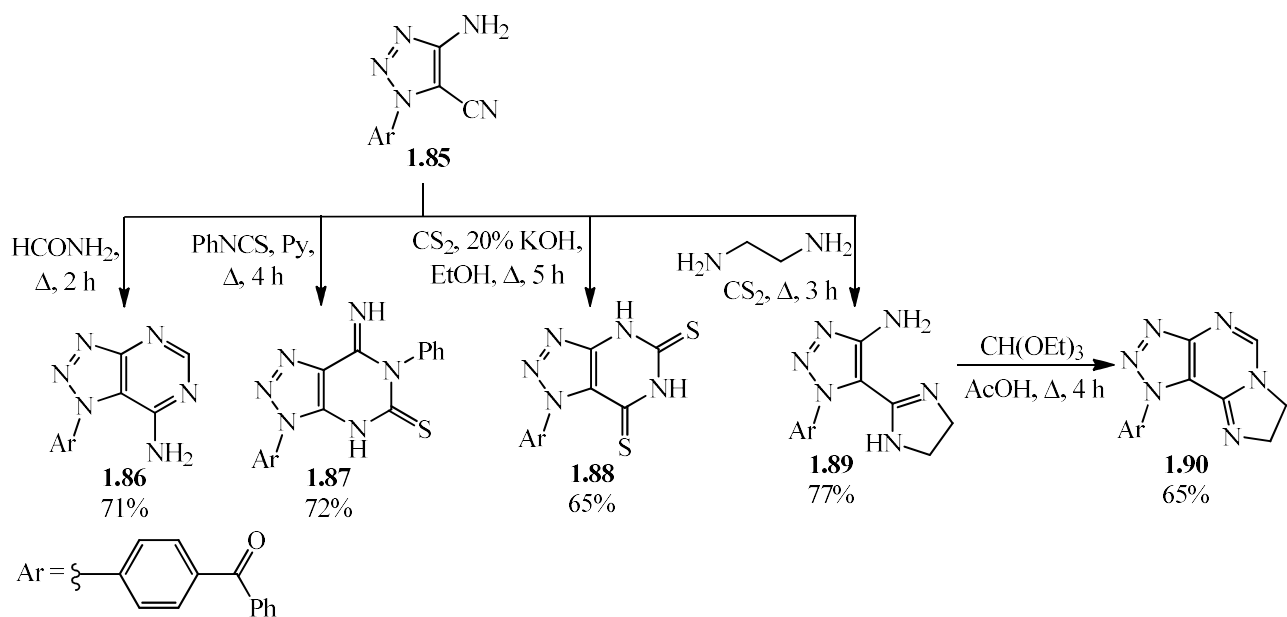


Схема 1.29

Автори роботи [59] вдало використали конденсацію 4-гетарилзаміщених триазол-5-амінів **1.92** із ортоестерами для синтезу низки імідазо[1,2-*c*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]піримідинів, піримідо[1,2-*c*][1,2,3]-триазоло[4,5-*e*]піримідинів, триазоло[4',5':4,5]піримідо[1,6-*a*][1,3]діазепінів **1.93** (схема 1.30).

Гідровані аналоги імідазо[1,2-*c*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]піримідинів **1.94** були отримані при взаємодії імідазоїл-1,2,3-триазолів **1.92** з ароматичними альдегідами (схема 1.30).

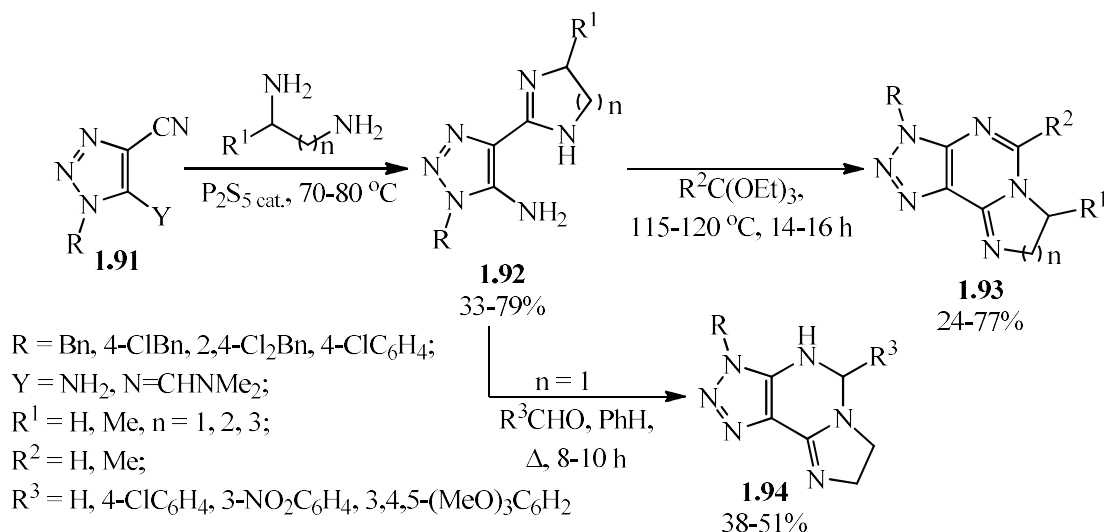


Схема 1.30

1.3. Синтез триазолоанельованих піридазинів, оксазинів та тіазинів

Незважаючи на відносну легкість анелювання піридинового та піримідинового ядер до триазольного циклу, отримати поліциклічні системи із іншими гетероядрами виявилось більш складною задачею.

Однак, авторам праці [60] вдалося здійснити синтез 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]циноліну **1.96** використовуючи нітразування NH_2 -групи 1,4-діарилзаміщеного 5-амінотриазолу **1.95** з подальшим внутрішньомолекулярним азосполученням (схема 1.31).

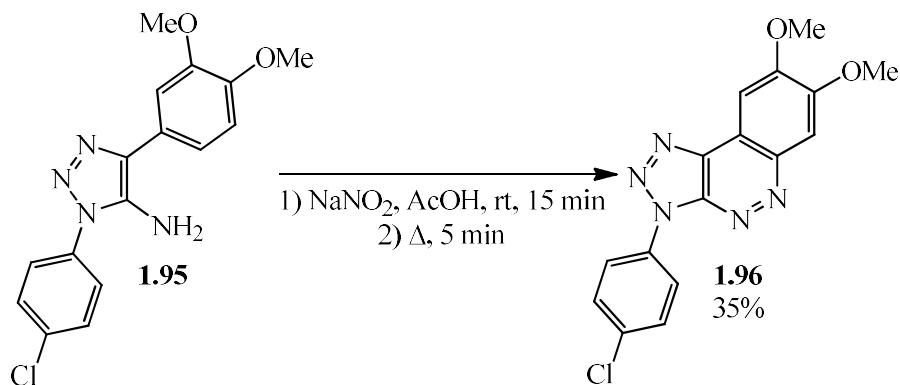


Схема 1.31

Циклоконденсація 5-амінотриазол-4-карбонової кислоти **1.96** із оцтовим ангідридом виявилась ефективною для отримання триазоло[4,5-*d*][1,3]оксазин-7-ону **1.97** (схема 1.32). [12]

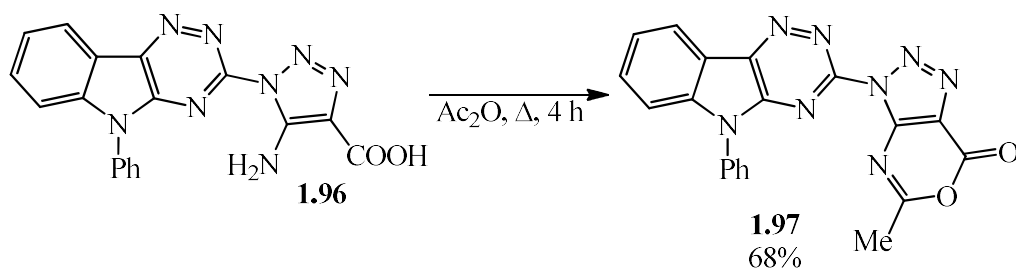


Схема 1.32

Циклізація натрій карбамодитіоату **1.99** в надлишку CS₂ дала можливість отримати триазоло[4,5-*d*][1,3]тіазин-5-тіон **1.100** (схема 1.33). [61]

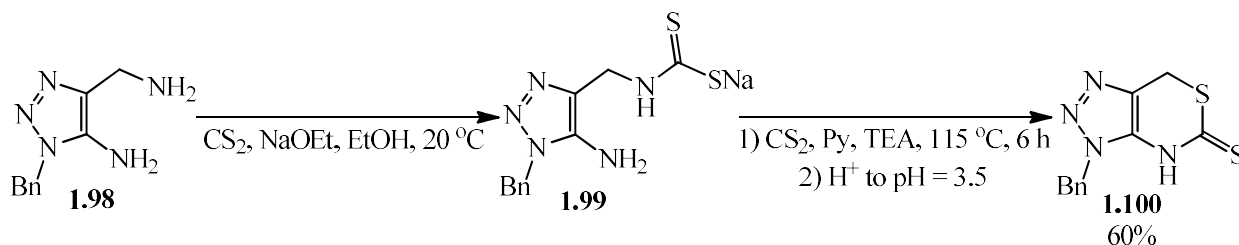


Схема 1.33

1.4. Синтез триазолоанельованих ді-, окса- та тіазепінів

Окрім описаних вище анельованих гетероциклів, амінотриазоли також знайшли використання як важливі субстрати для синтезу триазолодіазепінових систем.

Конденсація 4,5-діамінотриазолів **1.101** із метиленактивними сполуками виявилась зручним інструментом побудови триазоло[4,5-*b*][1,4]діазепінового

ядра із різним ступенем насиченості [62]. Так, взаємодією триазолів **1.101** з 1,3-дифенілпропан-1,3-діоном (дифензоїлметаном), 1-фенілбутан-1,3-діоном (бензоїлацетоном) та пентан-2,4-діоном (ацетилацетоном) **1.102** отримано серію 1,5,7-заміщених 1,6-дигідротриазоло[4,5-*b*][1,4]діазепінів **1.103** (схема 1.34).

Взаємодія 4,5-діамінотриазолів **1.101** із етил 3-оксобутанатом (етил ацетоацетатом) та етил бутироацетатом **1.104** приводить до 4-*N*-функціоналізованих амінотриазолів **1.105**, які в основних умовах циклізуються до 3,7-дизаміщених триазоло[4,5-*b*][1,4]діазепін-5-онів **1.106** (схема 1.34).

Подібним чином, із використанням етил 3-феніл-3-оксопропаноату (етил бензоїлацетату) **1.107**, синтезовано ізомерні 1,7-дизаміщені триазолодіазепін-5-они **1.109** (схема 1.34).

1,6-Дизаміщені триазоло[4,5-*b*][1,4]діазепін-5,7-діони **1.111** були отримані циклоконденсацією триазолів **1.101** з діетил 2-метил(2-феніл)малонатом **1.110** (схема 1.34).

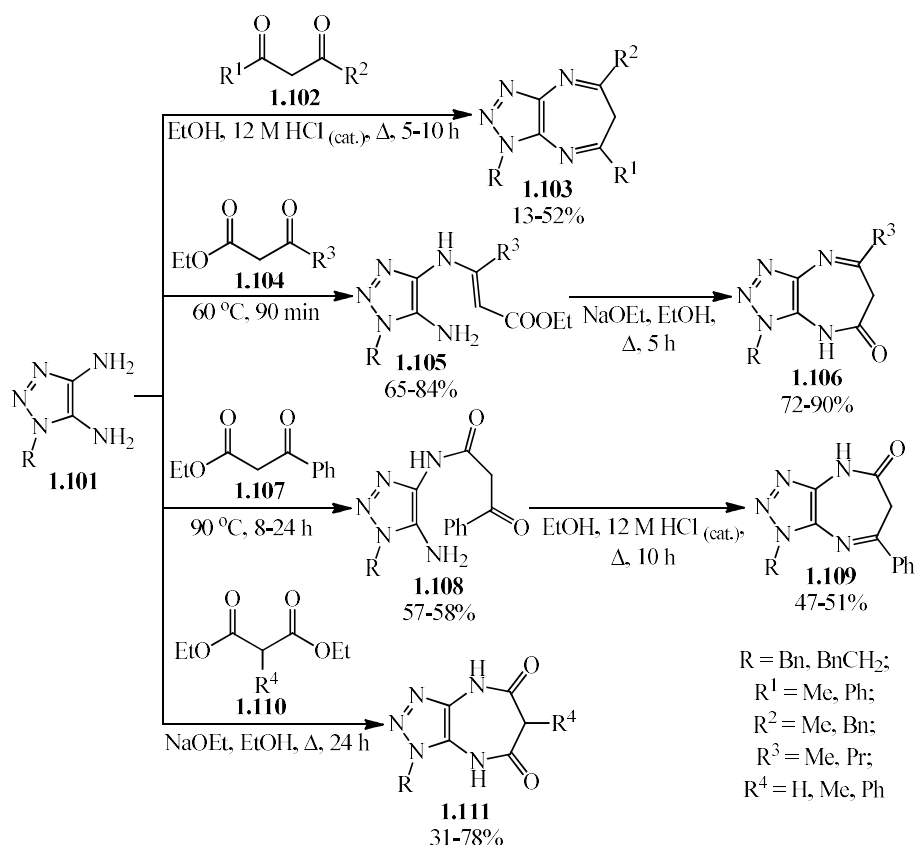


Схема 1.34

Синтез оптично чистих триазоло[4,5-*d*][1,3]діазепін-8-олів **1.115** та **1.116** здійснювали реакцією *N'*-(4-формілтриазол-5-іл)-*N,N*-диметилформімідату **1.112** із триметилсилілціанідом. Подальше відновлення нікелем Ренея нітрильної групи триметилсилілціангідринів **1.113** супроводжувалось ателюванням діазепінового циклу та утворенням триазолодіазепіну **1.114**. Зняття захисту з β-*D*-рибофуранозильної частини та наступне хроматографічне розділення рацемічної суміші **1.114** приводить до цільових продуктів **1.115** та **1.116** (схема 1.35). [63]

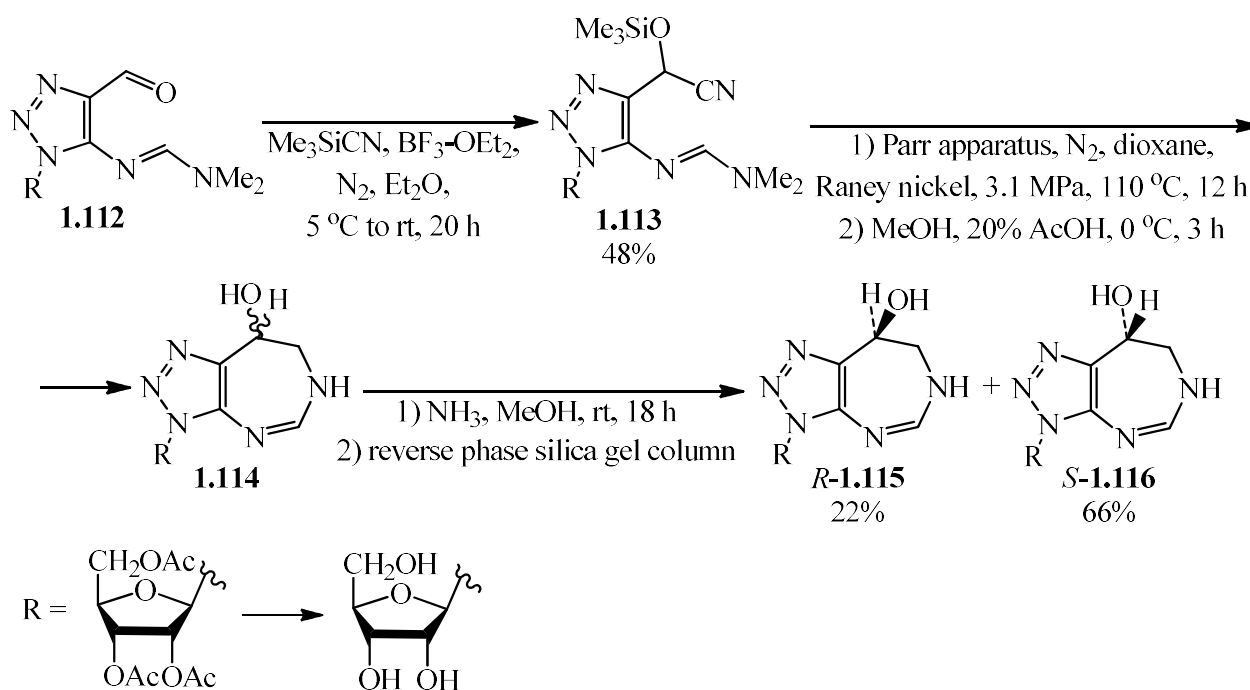


Схема 1.35

Для синтезу триазоло[4,5-*b*][1,5]бензодіазепінів **1.120** вихідні амініонітрили **1.117** обробкою 2-галогенонітробензенами **1.118** в присутності NaH перетворювали в проміжні *N*-нітроанілінотриазолкарбонітрили **1.119**. Їх відновлення та наступна циклізація була зреалізована при дії безводного SnCl₂ у спиртовому розчині HCl [64, 65] (схема 1.36).

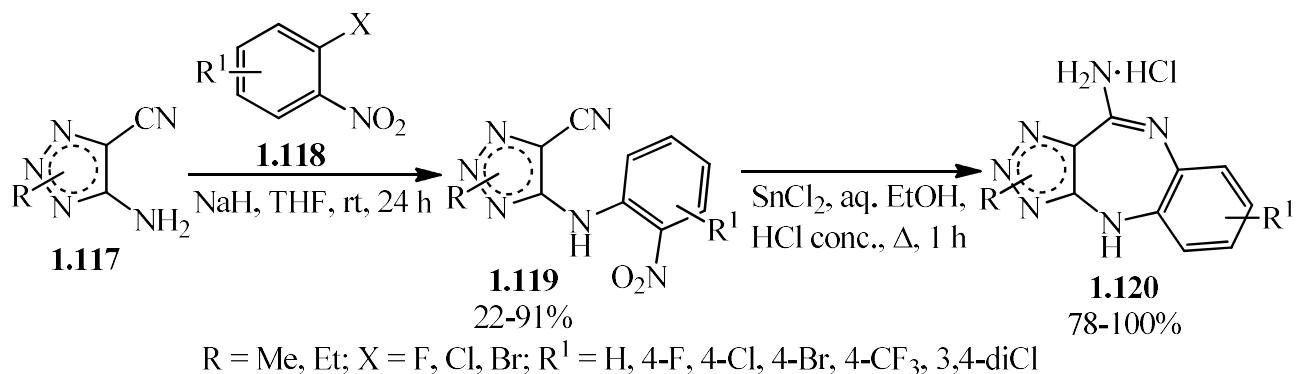


Схема 1.36

Автори роботи [66] використали відновлення амінокетонів **1.121** NaBH_4 до спиртів **1.122**, які зарекомендували себе як зручні субстрати для синтезу триазолооксо- та триазолотіазепінонів **1.124** та **1.126** відповідно (схема 1.37).

Оксазепінони **1.124** отримували реакцією аміноспиртів **1.122** з бромангідридом бромової кислоти (бромацетилбромідом) **1.123** та подальшою циклізацією в основних умовах. В свою чергу, тіазепінон **1.126** синтезували нагріванням аміноспирту **1.122** з меркаптооцтовою (тіогліолевою) кислотою **1.125** (схема 1.37).

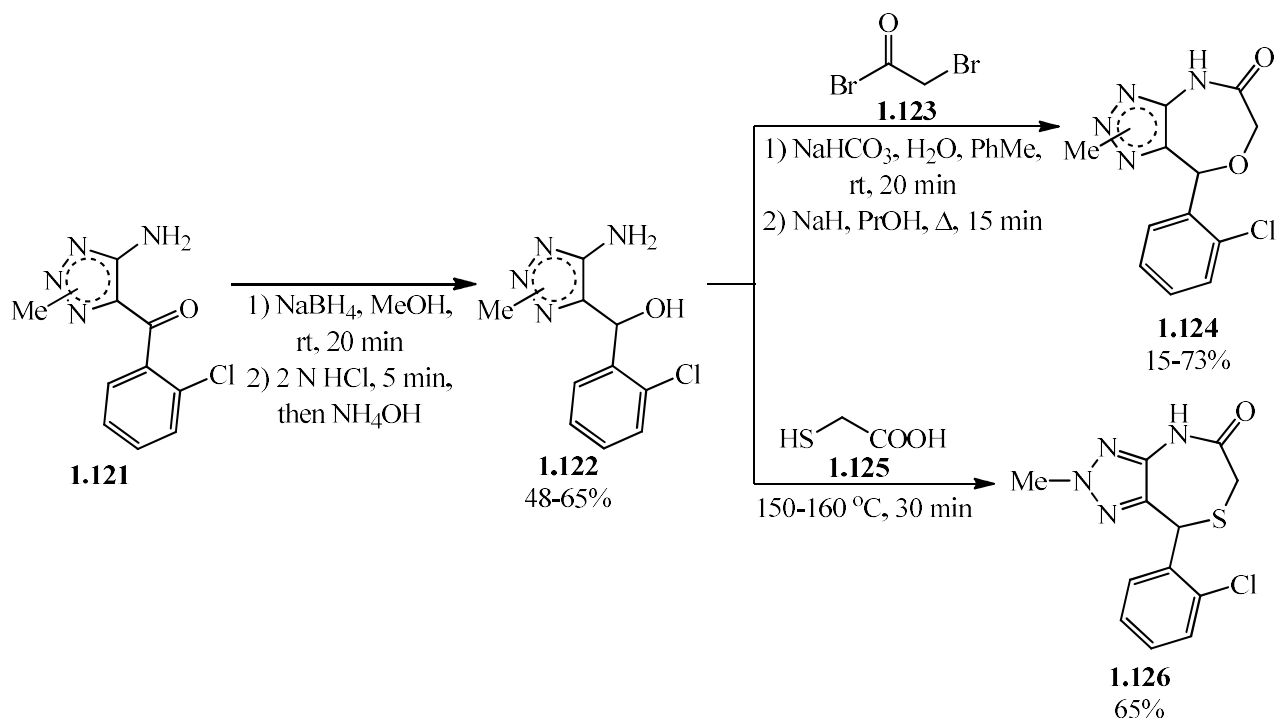
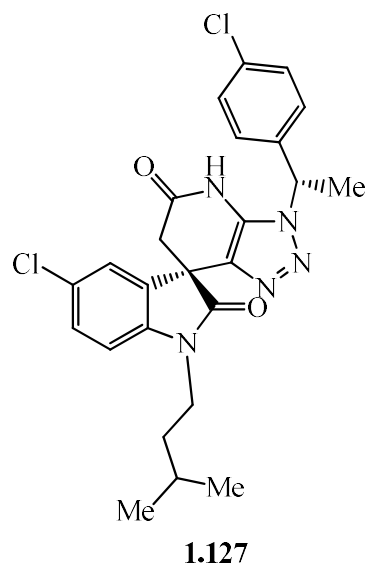


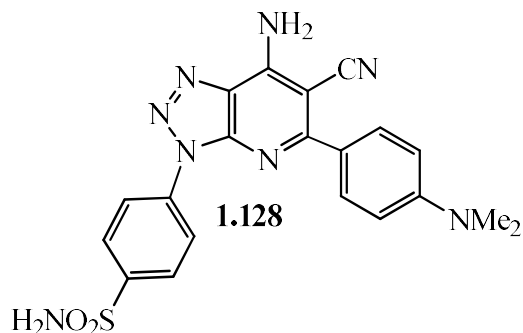
Схема 1.37

1.5. Біоактивність триазолоанельованих гетероциклів

4,6-Дигідроспіро{[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-7,3'-індолін}-2',5(3*H*)-діон **1.127** ідентифікований як сильнодіючий антагоніст вірусу Денге. Його інгібуюча дія EC_{50} проти трьох серотипів вірусу DENV-1, DENV-2 та DENV-3 складає 0.78, 0.16 та 0.035 мкМ відповідно. Крім цього вказана сполука продемонструвала виражені фармакокінетичні властивості і ефективність *in vivo* на моделі A129 мишей, що вказує на її терапевтичний потенціал проти інфекції вірусу Денге як кандидата в ліки для подальшої доклінічної розробки [1].

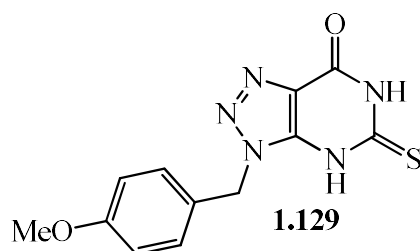


4-(Триазол[4,5-*b*]піридин-3-іл)бензенсульфонамід **1.128** проявив інгібуючу дію проти ізоферменту карбоангідрази людини типу hCA IX при тестуванні *in vitro* за концентрації 35.1 нМ [8].

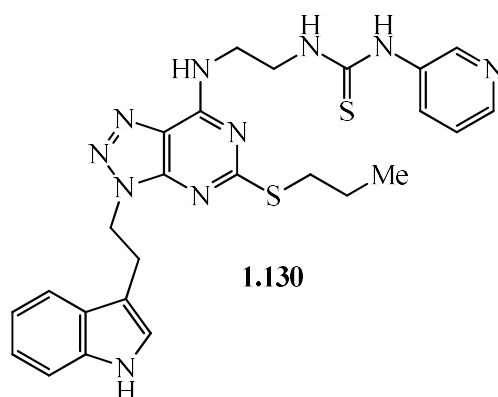


При тестуванні 3-(4-метоксибензил)-5-тіоксотриазоло[4,5-*d*]піримідин-7-ону **1.129** *in vitro* виявлено, що він відзначається сильнішою протипухлинною

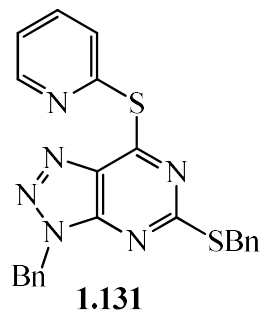
дією порівняно із використаним для контролю препаратом «Доксорубіцин». Його цитотоксична активність IC_{50} проти ракових клітин молочної залози MCF-7 та ракових клітин легень A549 становить 2.80 ± 0.33 мкг/мл та 4.20 ± 0.50 мкг/мл відповідно [23].



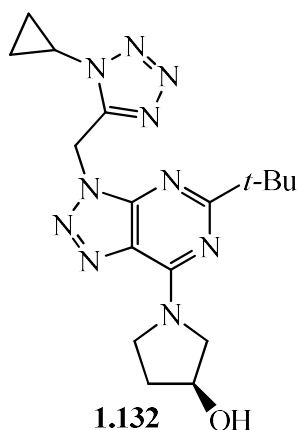
Результати біоскрінінгу триазоло[4,5-*d*]піримідинів з тіосечовинним фрагментом показали, що сполука **1.130** характеризується антипроліферативною активністю відносно клітин раку легень H1650 ($IC_{50} = 1.91$ мкМ). Механістичні дослідження показали, що триазолопіримідин **1.130** може помітно інгібувати утворення колоній клітин H1650, індукувати апоптоз, можливо, через внутрішні апоптотичні шляхи, і зупиняти клітинний цикл у фазі G2/M [67].



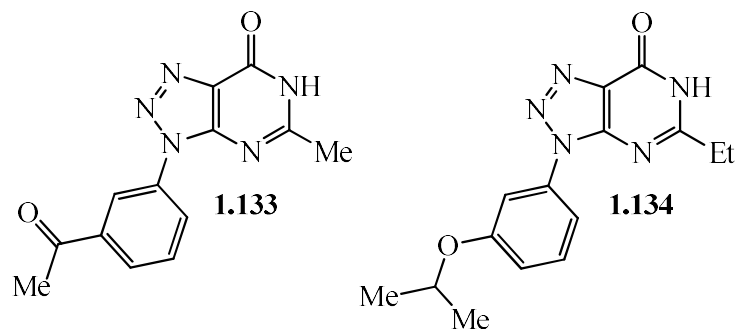
Триазоло[4,5-*d*]піримідин-5,7-дитіон **1.131** зарекомендував себе як сильний оборотний інгібітор лізинспецифічної деметилази 1 (LSD1) ($IC_{50} = 0,564$ мкМ), яка відіграє ключову роль у регуляції метилювання лізину. Крім цього сполука **1.131** показала кращу селективність до LSD1 порівняно з моноаміноксидазою А/В (MAO-A/B). Варто відзначити, що при обробці ракових клітин шлунку MGC-803 триазолопіримідином **1.131** спостерігалось пригнічення активності LSD1 та здатності клітин до міграції [68].



(3*S*)-1-(Триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-іл)піролідин-3-ол **1.132** був ідентифікований як низькомолекулярний агоніст канабіноїдного рецептора 2 (CB2). При тестуванні на моделі ішемії-реперфузії нирок його ефективна пероральна доза становила 10 мг/кг. Слід зауважити, що зазначена сполука проявила захисну дію на моделі фіброзу нирок, при пероральному введенні в дозі 3 мг/кг в день зменшило кількість фіброзу на ~40%, викликаного односторонньою обструкцією сечоводу [29].



Серед триазоло[4,5-*d*]піримідин-7-онів виявлено сполуки, які інгібують реплікацію вірусу Чікунгунья (CHIKV) в низькому мікромольному діапазоні без токсичності для власника (Vero) клітини. Сполуки **1.133** та **1.134** мають значення EC₅₀ (CHIKV) 19 ± 2 мкМ та 3 ± 1 мкМ відповідно, а їх цитотоксичність проявляється лише при CC₅₀ > 743 мкМ та CC₅₀ > 668 мкМ відповідно. Таким чином, вивчення цього класу селективних інгібіторів реплікації CHIKV сприятиме глибшому розумінню життєвого циклу CHIKV і може стати першим кроком на шляху до розробки кандидата для клінічного лікарського препарату [32].

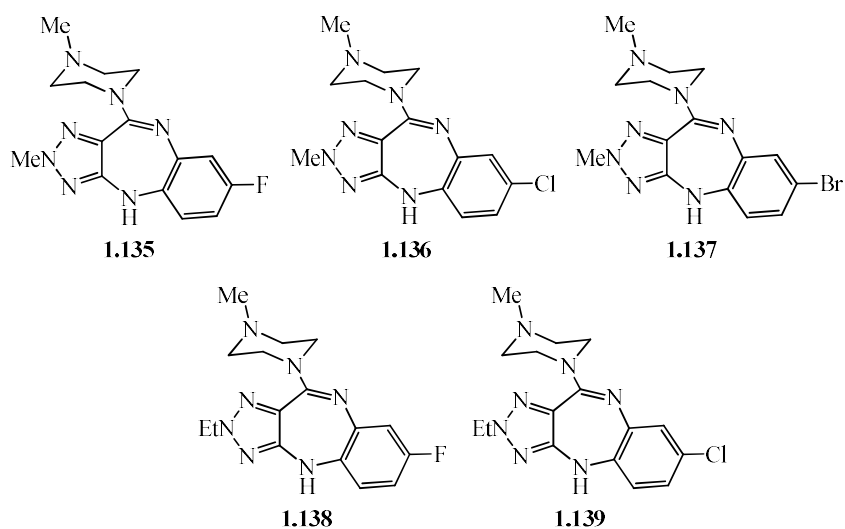


Серію триазоло[4,5-*b*][1,5]бензодіазепінів **1.135-1.139** досліджували *in vitro* на антидопамінергічну та антихолінергетичну активності з допомогою відповідного аналізу зв'язування [³H]спіперону та [³H]QNB рецептора. Так, активність зв'язування [³H]спіперону для цих сполук становила IC₅₀ 0.84, 0.21, 0.30, 0.18 та 0.067 мкМ відповідно, а зв'язування [³H]QNB рецептора відбувалось при концентрації триазолобензодіазепінів **1.135-1.139** IC₅₀ > 1.0, 2.6, 4.0, > 1.0, 2.4 мкМ відповідно.

Нейролептичний потенціал похідних **1.135-1.139** був оцінений з точки зору їх здатності викликати гіпотермію та каталепсію у мишей та блокування реакції умовного уникнення у щурів.

Так, при їх пероральному введенні гіпотермія наступала при ED_{min} 12.5, 6.0, 12.5, 12.5 та 12.5 мг/кг відповідно, а каталепсія з'являлась при ED_{min} 25.0, 12.5, 12.5, 12.5 та 12.5 мг/кг відповідно.

Блокування реакції умовного уникнення у щурів при пероральному введенні триазолобензодіазепінів **1.135-1.139** відбувалось при ED_{min} 5.0, 4.0, 5.0, 5.0 та 5.0 мг/кг відповідно [64].



Таким чином, аналіз літературних джерел засвідчує, що 4(5)-аміно-1,2,3-триазиoli знайшли широке використання як зручні молекулярні платформи для дизайну та синтезу триазоло[4,5-*b*]піридинів та триазоло[4,5-*d*]піримідинів. Натомість, їх синтетичний потенціал як ефективних реагентів для конструювання інших типів гетероциклів залишається практично майже нерозкритим.

Враховуючи актуальність пошуку біоактивних речовин серед сполук, які містять ядро 1,2,3-триазолу, доречною видається розробка нових селективних методів одержання триазолоанельованих піридинів, діазепінів та тіазепінів.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ [1,2,3]-ТРИАЗОЛОАНЕЛЬОВАНИХ ПІРИДИНІВ, ДІАЗЕПІВ ТА ТІАЗЕПІВ ТА ДЕЯКІ ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ

2.1. Синтез 1,2,3-триазолоанельованих піридинів

[1,2,3]Триазоло[4,5-*b*]піридинова система є синтетично важливою молекулярною платформою, яка впродовж декількох останніх років широко використовується для пошуку біологічно активних сполук. Зазвичай дизайн її фармакологічно привабливих похідних ґрунтується на структурній модифікації триазольного або піридинового циклів. В результаті були синтезовані різноманітні 1-заміщені [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридини, серед яких виявлені селективні інгібітори фосфодіестерези (PDE 10) [69], ліпаз та фосфоліпаз [70], людської рекомбінантної моноацетилгліцеринліпази (MAGL) [71], гідролази амідів жирних кислот [72], тубулінполімерази [73], *S*-аденозилгомоцистеїнгідролази [74], кислотної церамідази [75], C-рецептора хемокіну 9 (CCR-9) [76] та агоністи фарнезоїдного рецептора (FXR) [77]. Не менш важливими є і їх функціоналізовані по піримідиновому циклу похідні, в ряду яких знайдені інсектициди [78, 79], потенційні агенти для лікування метаболічних захворювань [80], інгібітори янус-кінази [81], полі(АДП-рибозо)полімерази (PAPR) [82], мієлопероксидази [83], а також модулятори рецепторів тирозинкінази [84].

2.1.1. *N*-Вос-4-аміотриазол-5-карбальдегіди в синтезі 5,6-дизаміщених [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридинів

Детальний аналіз літературних джерел показав, що 4-функціоналізовані 5-аміотриазоли є ключовими структурами для отримання триазолоанельованих піридинів. Натомість використання регіоізомерних до них 5-функціоналізованих 4-аміотриазолів описано тільки в одній праці. Саме тому видавалось доцільним дослідити синтетичний потенціал останніх у реакції, яка супроводжується анелюванням піридинового циклу.

Як вихідні сполуки для синтезу функціоналізованих [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридинів були використані *N*-Вос-4-аміотриазол-5-карбальдегіди **2.2a-г**, які отримували із відповідних 1-заміщених *N*-Вос-4-аміно-1,2,3-триазолів **1a-г** послідовною обробкою *n*-BuLi в розчині ТГФ при -78 °С та метил форміатом при -60 °С, що приводило до селективного формілювання положення 5 триазольного циклу (схема 2.1).

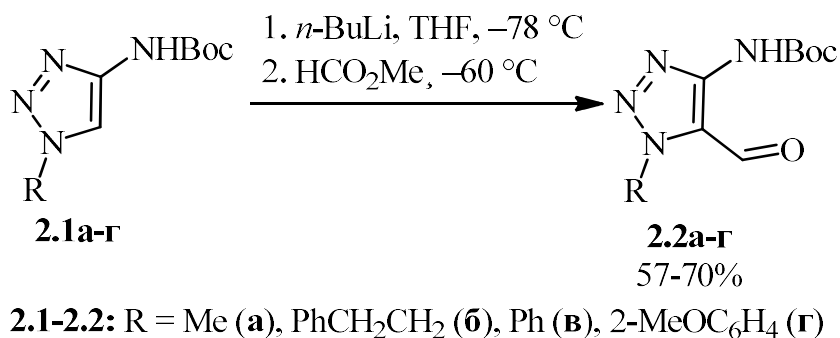


Схема 2.1

Будова аміноальдегідів **2.2a-г** підтверджується ІЧ-спектрами, в яких наявні інтенсивні смуги поглинання груп CH=O при 1682-1688 см⁻¹, C=O при 1727-1732 см⁻¹ та N-H при 3207-3213 см⁻¹, а також ЯМР ¹H спектрами із сигналами формільних груп при 9.86-9.96 м.ч. та аміногруп при 10.10-10.24 м.ч.

Відомо, що *N*-Вос-4-аміопіразол-5-карбальдегіди використовуються як зручні субстрати у реакції Фрідлендера із метиленактивними сполуками [85–87] для отримання функціоналізованих піразоло[4,3-*b*]піридинів. Натомість взаємодія ізостерного до них *трет*-бутил (5-форміл-1,2,3-триазол-4-іл)карбамату **2.2a** з кетонами, естерами маленової та ціаноцтової кислот у кислому середовищі перебігає неселективно та приводить до сумішей продуктів, які важко ідентифікувати. Для вирішення цієї проблеми ми реалізували 2 год кип'ятіння аміноальдегідів **2.2a-г** із пентан-2,4-діоном (ацетилацетоном) у оцтовій кислоті у присутності 0.1 екв піролідину та отримали цільові 6-ацетилтриазоло[4,5-*b*]піридини **2.3a-г** із виходами 65-74% (схема 2.2).

Знайдені умови реакції виявились ефективними для конденсації *N*-Вос-4-аміотриазол-5-карбальдегідів **2.2a-г** із малононітрилом, в результаті якої

стало утворення 5-аміотриазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилів **2.4а-г** із зручними для подальшої структурної модифікації функціональними групами (схема 2.2).

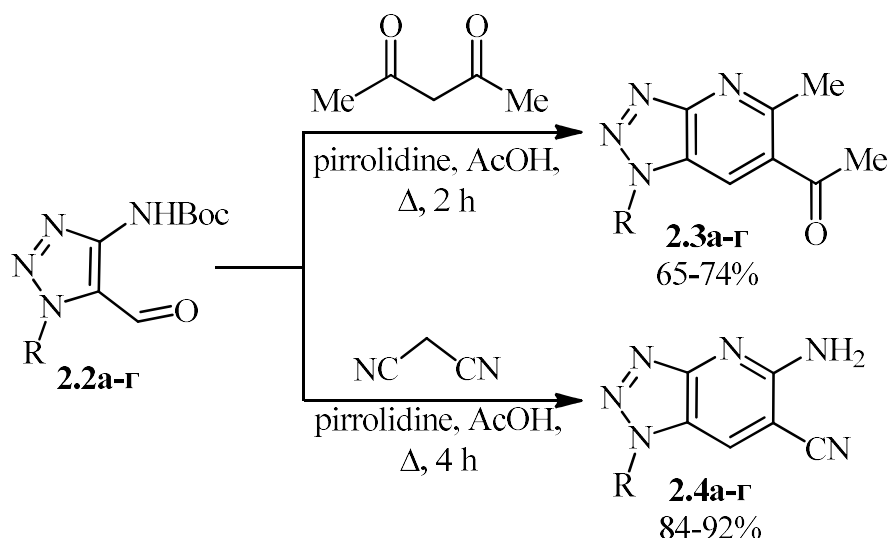


Схема 2.2

Будова синтезованих сполук **2.3а-г** та **2.4а-г** узгоджується з їх спектральними параметрами (табл. 2.1, 2.2). Зокрема, в ІЧ-спектрах 6-ацетилтриазоло[4,5-*b*]піридинів **2.3а-г** присутні смуги поглинання групи C=O в інтервалі 1685-1693 см⁻¹, а для аміонітрилів **2.4а-г** – смуги поглинання груп C≡N в межах 2220-2226 см⁻¹ та NH при 3288-3292 см⁻¹. Наявність в спектрах ЯМР ¹H синтезованих сполук **2.3а-г** та **2.4а-г** синглетів Н-7 протонів при 8.49-8.89 м.ч. надійно підтверджує анелювання піридинового циклу.

Згідно із літературними даними конденсація *o*-амінобензальдегідів із пропандіовою (малоновою) кислотою [88–90] або 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діоном (кислотою Мельдрума) [91–93] знайшла широке використання для синтезу 2-оксохінолін-3-карбонових кислот. Натомість аналоги 2-оксо-3-карбонових кислот із конденсованими азольними ядрами обмежені прикладом тільки 5-оксопіразоло[4,3-*b*]піридин-6-карбонових кислот [86]. Саме тому видавалось обґрунтованим розробити синтетичний підхід до одержання азотовмісних структур, в яких до фрагмента 2-оксопіридин-3-карбонової кислоти анелюваний фармакофорний 1,2,3-триазольний цикл [94–97].

З'ясовано, що нагрівання *N*-Вос-4-амінотриазол-5-карбальдегідів **2.2a-г** із пропандіовою (малоновою) кислотою в оцтовій кислоті при 100 °С за наявності 10 % піролідину впродовж 4 год приводить до утворення раніше не описаних 5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот **2.5a-г** із виходами 61–66 % (метод А). В той же час використання у цьому процесі замість малонової кислоти її синтетичного еквівалента – 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (кислоти Мельдрума)– в аналогічних реакційних умовах є значно продуктивнішим, оскільки дає можливість підвищити вихід цільових сполук до 91–94 % (метод Б). Достовірною є схема перетворень, яка у випадку малонової кислоти здійснюється через проміжні продукти **A** і **B**, а у разі кислоти Мельдрума – **C** і **D**. Власне ефективність останньої обумовлена структурою інтермедіату **D**, який, на відміну від інтермедіату **B**, вирізняється значно вищою селективністю процесу (схема 2.3).

Будова синтезованих кислот **2.5a-г** підтверджена результатами вимірів ІЧ, ЯМР ¹H, ¹³C та хроматомас-спектрів. Зокрема, ІЧ спектри характеризуються смугами валентних коливань груп NH (3142-3154 см⁻¹), C=O (1707-1725 см⁻¹) і COOH (2645-2684 см⁻¹). Вагомим доказом утворення в процесі циклізації піридинового ядра є наявність у спектрах ЯМР ¹H синглетів сигналів протонів Н-7 в діапазоні 8.42-9.04 м.ч., а в спектрах ЯМР ¹³C – п'яти сигналів вказаного циклу.

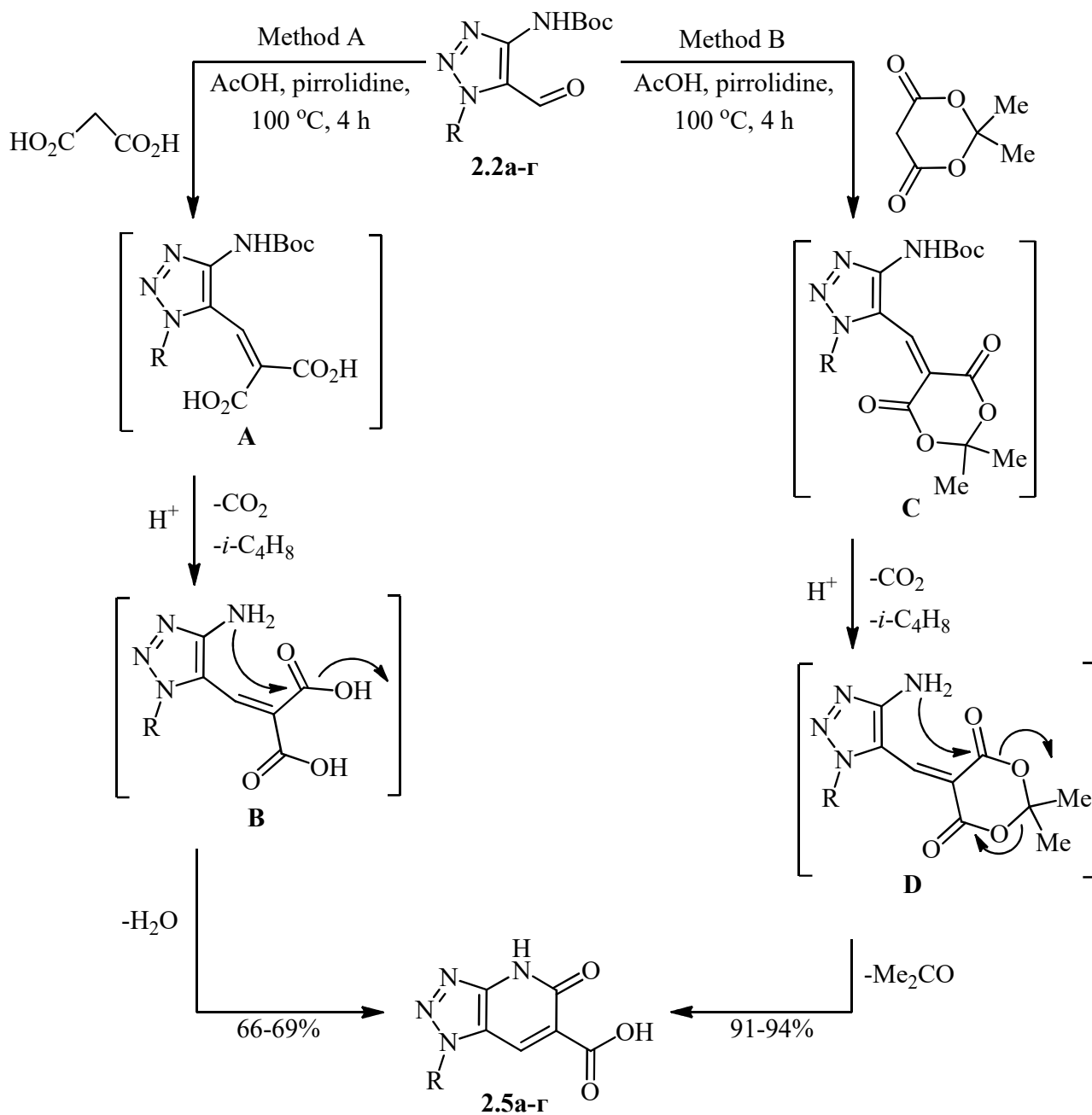


Схема 2.3

Одержані результати заслуговують на особливу увагу, оскільки є реалізацією доступного методу синтезу триазолоанельованих 5-оксопіридин-6-карбонових кислот. З літературних джерел відомо, що оксопіридинкарбонові кислоти, їх бензо- та гетероанельовані аналоги впродовж останніх років знаходять застосування як перспективні скафолди в лідер-орієнтованому синтезі біоактивних сполук. Результатом їх досліджень стало, зокрема, відкриття серед 5-заміщених 1,2-дигідро-2-оксопіридин-3-карбонових кислот –

цитотоксичних та антибактеріальних агентів [98], а в ряду відповідних 3-карбоксамідів – речовин із широким діапазоном афінності і функціональної активності по відношенню до канабіноїдних рецепторів [99]. На особливу увагу заслуговують 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксаміди, серед яких виявлені інгібітори тирозинкінази типу KGFR [91], ацетихолінестерази [100], канабіноїдних рецепторів [101], а також сполуки із потенційною протираковою [102], антиангіогенною [103] та протигрибковою [104] дією. В серії гетероконденсованих похідних 2-оксопіридин-3-карбонових кислот варто відзначити амідні 2-оксопіридо[2,3-*d*]піримідин-3-карбонових кислот із інгібуючою дією по відношенню до тирозинрегульованої кінази подвійної специфічності [105] та 2-оксобензопірано[2,3-*b*]піримідин-3-карбонові кислоти із антиалергічним ефектом [106].

Таблиця 2.1

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 6-ацетилтриазоло[4,5-*b*]піридинів **2.3а-г**, 5-амінотриазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилів **2.4а-г** та 5-оксотриазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот **2.5а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.3а	68	138-139	191	56.66	5.36	29.62	C ₉ H ₁₀ N ₄ O	56.83	5.30	29.46
2.3б	65	97-98	281	68.38	5.68	20.17	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O	68.55	5.75	19.99
2.3в	72	148-150	253	66.81	4.72	22.03	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O	66.66	4.79	22.21
2.3г	74	189-191	283	63.68	4.93	20.03	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂	63.82	5.00	19.85
2.4а	92	> 260	175	48.09	3.55	48.44	C ₇ H ₆ N ₆	48.27	3.47	48.25
2.4б	84	208-210	265	63.44	4.65	31.97	C ₁₄ H ₁₂ N ₆	63.62	4.58	31.80
2.4в	88	158-160	237	59.84	3.49	35.74	C ₁₂ H ₈ N ₆	61.01	3.41	35.57
2.4г	90	252-254	267	58.81	3.85	31.37	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O	58.64	3.79	31.58
2.5а	68 (метод А), 94 (метод Б)	> 260	195	43.47	3.05	28.71	C ₇ H ₆ N ₄ O ₃	43.30	3.11	28.86
2.5б	66 (метод А), 92 (метод Б)	254-256	285	59.01	4.30	19.86	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	59.15	4.25	19.71
2.5в	67 (метод А), 91 (метод Б)	> 260	257	56.09	3.11	22.02	C ₁₂ H ₈ N ₄ O ₃	56.25	3.15	21.87
2.5г	69 (метод А), 93 (метод Б)	> 260	287	54.69	3.47	19.41	C ₆ H ₁₂ N ₄ O ₄	54.55	3.52	19.57

Таблиця 2.2

ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 6-ацетилтриазоло[4,5-*b*]піридинів **2.3а-г**,
5-амінотриазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилів **2.4а-г** та 5-оксотриазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонових кислот **2.5а-г**

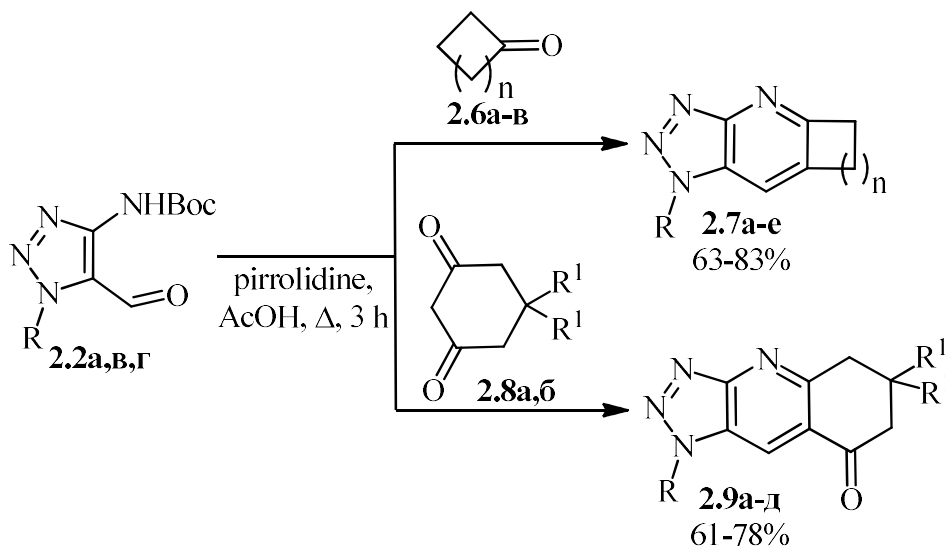
Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}				ЯМР ^1H спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (KCCB, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.
	C=O	C $\equiv$ N	NH	COOH		
2.3а	1693	-	-	-	2.70 с (3H, CH ₃ CO), 2.72 с (3H, CH ₃), 4.38 с (3H, NCH ₃), 8.89 с (1H, CH)	25.31 (CH ₃), 30.47 (COCH ₃), 35.72 (NCH ₃), 122.54 (C ⁶), 124.55 (C ^{7a}), 132.58 (C ⁷), 156.07 (C ^{3a}), 156.80 (C ⁵), 201.26 (C=O)
2.3б	1689	-	-	-	2.62 с (3H, CH ₃ CO), 2.68 с (3H, CCH ₃), 3.27 д (2H, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₂ Ar), 5.05 д (2H, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₂ Ar), 7.13-7.21 м (5H, Ar), 8.58 с (1H, CH)	25.19 (CH ₃), 30.33 (COCH ₃), 35.92, 50.33 (CH ₂), 122.38 (C ⁶), 123.94 (C ^{7a}), 127.15, 128.82, 129.34 (Ar), 132.37 (C ⁷), 138.11 (Ar), 155.81 (C ^{3a}), 156.50 (C ⁵), 201.09 (C=O)
2.3в	1686	-	-	-	2.72 (3H, с, CH ₃ CO), 2.74 (3H, с, CCH ₃), 7.59-7.77 (3H, м, Ar), 7.91-7.98 (2H, м, Ar), 8.80 (1H, с, CH)	24.94 (CH ₃), 30.84 (COCH ₃), 122.37 (C ⁶), 123.19 (C ^{7a}), 123.22, 129.80, 130.76 (Ar), 134.07 (C ⁷), 136.61 (Ar), 156.35 (C ^{3a}), 157.25 (C ⁵), 201.76 (C=O)
2.3г	1685	-	-	-	2.67 (3H, с, CH ₃ CO), 2.74 (3H, с, CCH ₃), 3.83 (3H,с, OCH ₃), 7.24 (1H, т, $J = 8.4$, Ar), 7.42 (1H, д, $J = 8.4$, Ar), 7.67-7.70 (2H, м, Ar), 8.53 (1H, с, CH)	24.97 (CH ₃), 30.77 (COCH ₃), 56.39 (OCH ₃), 113.69, 121.54 (Ar), 122.78 (C ⁶), 124.43 (C ^{7a}), 124.89, 128.07 (Ar), 132.28 (C ⁷), 133.64, 153.31 (Ar), 156.04 (C ^{3a}), 156.52 (C ⁵), 201.69 (C=O)

2.4a	-	2225	3293, 3457	-	4.22 c (3H, NCH ₃), 6.70 c (2H, NH ₂), 8.77 c (1H, CH)	35.83 (NCH ₃), 93.97 (C ⁶), 117.16 (CN), 120.18 (C ^{7a}), 129.74 (C ⁷), 157.86 (C ^{3a}), 158.20 (C ⁵)
2.4б	-	2226	3295, 3451	-	3.20 т (2H, <i>J</i> = 7.2, CH ₂ CH ₂ Ar), 4.85 т (2H, <i>J</i> = 7.2, CH ₂ CH ₂ Ar), 6.97 c (1H, NH ₂), 7.11-7.27 м (5H, Ar), 8.54 c (1H, CH)	35.74, 50.49 (CH ₂), 93.71 (C ⁶), 116.93 (CN), 119.48 (C ^{7a}), 127.12, 128.89, 129.31 (Ar), 129.59 (C ⁷), 138.05 (Ar), 157.61 (C ^{3a}), 158.04 (C ⁵)
2.4в	-	2220	3300, 3455	-	7.16 c (1H, NH ₂), 7.52-7.74 м (3H, Ar), 7.84-7.95 м (2H, Ar), 8.87 c (1H, CH)	95.12 (C ⁶), 116.87 (CN), 118.33 (C ^{7a}), 122.52, 129.65 (Ar), 130.20 (C ⁷), 130.62, 136.53 (Ar), 158.21 (C ^{3a}), 158.81 (C ⁵)
2.4г	-	2221	3288, 3460	-	3.82 c (3H, OCH ₃), 7.08 c (2H, NH ₂), 7.19 т (1H, <i>J</i> = 8.4, Ar), 7.37 д (1H, <i>J</i> = 8.4, Ar), 7.54-7.65 м (2H, Ar), 8.49 c (1H, CH)	56.41 (OCH ₃), 94.89 (C ⁶), 113.50 (Ar), 116.72 (CN), 120.27 (C ^{7a}), 121.42, 124.53, 127.71 (Ar), 130.38 (C ⁷), 132.19 (Ar), 153.19 (C ^{3a}), 157.93 (C ⁵)
2.5a	1707	-	3150	2657	4.33 c (3H, CH ₃), 9.04 c (1H, CH)	36.21 (NCH ₃), 117.35 (C ^{3a}), 120.63 (C ^{7a}), 131.40 (C ⁶), 148.84 (C ⁷), 164.89 (COOH), 165.33 (C ⁵)
2.5б	1718	-	3142	2645	3.20 д (2H, <i>J</i> = 7.2, CH ₂ CH ₂ Ar), 5.00 д (2H, <i>J</i> = 7.2, CH ₂ CH ₂ Ar), 7.15-7.22 м (5H, CH ₂ CH ₂ Ar), 8.83 c (1H, CH)	36.11, 50.63 (CH ₂), 117.52 (C ^{3a}), 120.05 (C ^{7a}), 127.26, 128.88, 129.17, 129.35 (Ar), 131.56 (C ⁶), 157.71 (C ⁷), 164.59 (COOH), 164.94 (C ⁵)
2.5в	1725	-	3154	2684	7.66-7.74 м (3H, Ar), 7.88-7.91 м (2H, Ar), 8.70 c (1H, CH)	118.83 (C ^{3a}), 119.39 (C ^{7a}), 123.67, 130.11 (Ar), 130.68 (C ⁶), 130.85, 135.92, (Ar), 149.66 (C ⁷), 164.45 (COOH), 165.18 (C ⁵)
2.5г	1710	-	3148	2669	3.83 c (3H, OCH ₃), 7.29-7.41 м (2H, Ar), 7.63-7.68 м (2H, Ar), 8.42 c (1H, CH)	56.58 (OCH ₃), 112.92, 113.51 (Ar), 118.65 (C ^{3a}), 120.71 (C ^{7a}), 121.83, 123.80, 128.11 (Ar), 130.98 (C ⁶), 132.93 (Ar), 152.91 (C ⁷), 164.30 (COOH), 164.94 (C ⁵)

2.1.2. Синтез карбоанельованих триазоло[4,5-*b*]піридинів

Похідні 1,2,3-триазолохіноліну користуються особливою увагою дослідників завдяки широкому діапазону їх біологічних властивостей. Серед цього типу гетероциклів знайдено сполуки із антимікробною дією відносно бактерій *H. pylori* [107], *M. tuberculosis* [108], грибів *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. neoformans*, *A. niger*, *A. flavus* [109], а також інгібітори сигнального шляху Hippo [110].

З метою отримання нових гетероциклічних аналогів карбоанельованих триазолопіридинів, як перспективних біоактивних сполук, аміноальдегіди **2.2а,в,г** були опробовані у циклоконденсації із циклоалканонами **2.6а-в** та 1,3-циклогександіонами **2.8а,б**, що дало змогу виділити карбоциклічні похідні **2.7а-е** та гідровані 1,2,3-триазоло[4,5-*b*]хінолінів **2.9а-д** відповідно (схема 2.4).



2.2: R = Me (**a**), Ph (**b**), 2-MeOC₆H₄ (**г**); **2.6:** n = 1 (**a**), n = 2 (**б**), n = 3 (**в**)

2.7: R = Me, n = 1 (**a**), R = Ph, n = 1 (**б**), R = Me, n = 2 (**в**), R = 2-MeOC₆H₄, n = 2 (**г**),

R = Me, n = 3 (**д**), R = 2-MeOC₆H₄, n = 3 (**е**); **2.8:** R¹ = H (**a**), R¹ = Me (**б**)

2.9: R = Me, R¹ = H (**a**), R = Ph, R¹ = H (**б**), R = 2-MeOC₆H₄, R¹ = H (**в**),

R = R¹ = Me (**г**), R = Ph, R¹ = Me (**д**)

Схема 2.4

Присутність в спектрах ЯМР ¹H сполук **2.7а-е** та **2.9а-д** мультиплетів метиленових груп та синглетів ароматичних протонів надійно підтверджує їх будову (табл. 2.4). В ІЧ-спектрах групи C=O триазолохінолінового ядра прописуються смугами поглинання в області 1692-1685 см⁻¹.

Таблиця 2.3

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу

1,5,6,7-тетрагідроциклобута(пента)[b][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]піридинів **2.7а-е** та гідрованих триазоло[4,5-*b*]хінолінів **2.9а-д**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.7а	63	161-162	161	60.18	4.96	34.81	C ₈ H ₈ N ₄	59.99	5.03	34.98
2.7б	66	157-159	223	70.08	4.59	25.39	C ₁₃ H ₁₀ N ₄	70.26	4.54	25.21
2.7в	67	137-138	175	61.88	5.84	32.34	C ₉ H ₁₀ N ₄	62.05	5.79	32.16
2.7г	70	147-148	267	67.83	5.21	20.87	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	67.65	5.30	21.04
2.7д	76	127-128	189	63.64	6.47	29.93	C ₁₀ H ₁₂ N ₄	63.81	6.43	29.77
2.7е	83	113-114	272	68.69	5.68	19.84	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O	68.55	5.75	19.99
2.9а	68	122-123	203	59.21	5.04	27.86	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	59.40	4.98	27.71
2.9б	61	169-171	265	67.98	4.63	21.37	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O	68.17	4.58	21.20
2.9в	65	139-140	295	65.47	4.71	18.88	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	65.30	4.79	19.04
2.9г	71	142-143	231	62.41	6.07	24.51	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	62.59	6.13	24.33
2.9д	68	145-146	293	70.04	5.45	19.01	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	69.85	5.52	19.17

Таблиця 2.4

ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 1,5,6,7-тетрагідроциклобута(пента)[*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]піридинів **2.7а-е**
та гідрованих триазоло[4,5-*b*]хінолінів **2.9а-д**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}	ЯМР ^1H спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O		
2.7а	-	3.14-3.21 м (2H, CH ₂), 3.41-3.51 м (2H, CH ₂), 4.29 с (3H, NCH ₃), 8.00 с (1H, CH)	25.63 (C ⁶), 33.85 (C ⁵), 35.21 (NCH ₃), 114.08 (C ^{7a}), 127.41 (C ^{6a}), 140.43 (C ⁷), 157.02 (C ^{3a}) 163.75 (C ^{4a})
2.7б	-	3.15-3.28 м (2H, CH ₂), 3.41-3.47 м (2H, CH ₂), 7.60-7.69 м (3H, Ar), 7.83-7.87 м (2H, Ar), 8.06 с (1H, CH)	25.72 (C ⁶), 33.82 (C ⁵), 114.66 (C ^{7a}), 123.53 (Ar), 126.39 (C ^{6a}), 129.60, 130.64, 136.5 (Ar), 141.91 (C ⁷), 157.44 (C ^{3a}), 164.52 (C ^{4a})
2.7в	-	2.11-2.19 м (2H, CH ₂), 2.95-3.07 м (2H, 2CH ₂), 4.26 с (3H, NCH ₃), 8.08 с (1H, CH)	24.36 (C ⁶), 30.59 (C ⁷), 33.73 (C ⁵), 35.24 (NCH ₃), 114.97 (C ^{8a}), 125.93 (C ^{7a}), 137.61 (C ⁸), 157.31 (C ^{3a}), 166.25 (C ^{4a})
2.7г	-	2.12-2.19 м (2H, CH ₂), 3.01-3.09 м (2H, 2CH ₂), 3.80 с (3H, OCH ₃), 7.21 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.39 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.55-7.67 м (2H, Ar), 7.73 с (1H, CH)	24.34 (C ⁶), 30.54 (C ⁷), 33.71 (C ⁵), 56.49 (OCH ₃), 113.52 (Ar), 115.81 (C ^{8a}), 121.50, 124.87 (Ar), 126.54 (C ^{7a}), 128.37, 132.11 (Ar), 138.82 (C ⁸), 153.63 (Ar), 157.09 (C ^{3a}), 166.54 (C ^{4a}),
2.7д	-	1.74-1.81 м (2H, CH ₂), 1.85-1.93 м (2H, CH ₂), 2.91-3.08 м (4H, 2CH ₂), 4.25 с (3H, NCH ₃), 8.02 с (1H, CH).	22.97 (C ⁶), 22.81 (C ⁷), 29.50 (C ⁸), 33.27 (C ⁵), 35.19 (NCH ₃), 119.07 (C ^{8a}), 125.13 (C ^{9a}) 132.43 (C ⁹), 155.85 (C ^{3a}), 157.06 (C ^{4a})
2.7е	-	1.72-1.81 м (2H, CH ₂), 1.86-1.91 м (2H, CH ₂), 2.90-2.99 м (2H, CH ₂), 3.02-3.05 м (2H, CH ₂), 3.80 с (3H, OCH ₃), 7.21 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.39 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.54-7.68 м (2H, Ar), 7.68 с (1H, CH)	22.59 (C ⁶), 22.81 (C ⁷), 29.54 (C ⁸), 33.31 (C ⁵), 56.67 (OCH ₃), 113.79 (Ar), 119.92 (C ^{8a}), 121.56, 124.90 (Ar), 125.75 (C ^{9a}), 128.26, 132.07 (Ar), 133.70 (C ⁹), 153.79 (Ar), 155.61 (C ^{3a}), 157.49 (C ^{4a})

Продовження таблиці 2.4

2.9а	1688	2.14-2.17 м (2H, CH ₂), 2.75-2.79 м (2H, CH ₂), 3.21-3.25 м (2H, CH ₂), 4.41 с (3H, NCH ₃), 8.86 с (1H, CH)	21.73 (C ⁶), 33.27 (C ⁵), 35.88 (NCH ₃), 38.95 (C ⁷), 120.80 (C ^{8a}), 125.52 (C ^{9a}), 127.05 (C ⁹), 157.93 (C ^{3a}), 162.04 (C ^{4a}), 197.63 (C ⁸)
2.9б	1685	2.17-2.19 м (2H, CH ₂), 2.79-2.82 м (2H, CH ₂), 3.29-3.33 м (2H, CH ₂), 7.63-7.76 м (3H, Ar), 7.94-7.96 м (2H, Ar), 8.68 (1H, CH)	21.66 (C ⁶), 33.17 (C ⁵), 38.74 (C ⁷), 120.49 (C ^{8a}), 123.11 (Ar), 127.70 (C ^{9a}), 129.91 (C ⁹), 130.73, 136.47, 158.42 (Ar), 162.6 (C ^{3a}), 166.19 (C ^{4a}), 197.38 (C ⁸)
2.9в	1690	2.18-2.20 м (2H, CH ₂), 2.78-2.80 м (2H, CH ₂), 3.28-3.31 м (2H, CH ₂), 7.25 т (1H, <i>J</i> = 8.4, Ar), 7.42 д (1H, <i>J</i> = 8.4, Ar), 7.60-7.72 м (2H, Ar), 8.31 с (1H, CH)	21.74 (C ⁶), 33.20 (C ⁵), 38.81 (C ⁷), 56.63 (OCH ₃), 113.72 (Ar), 120.53 (C ^{8a}), 121.79, 124.48 (Ar), 125.87 (C ^{9a}), 127.79 (C ⁹), 128.24, 132.51, 153.46 (Ar), 157.80 (C ^{3a}), 162.43 (C ^{4a}), 197.58 (C ⁸)
2.9г	1692	1.05 с (6H, 2CH ₃), 2.69 с (2H, CH ₂), 3.16 с (2H, CH ₂), 4.41 с (3H, NCH ₃), 8.86 с (1H, CH)	28.24 (2CH ₃), 33.00 (C ⁶), 36.04 (NCH ₃), 47.07 (C ⁵), 52.1 (C ⁷), 120.55 (C ^{8a}), 125.68 (C ^{9a}), 126.09 (C ⁹), 158.57 (C ^{3a}), 160.83 (C ^{4a}), 197.75 (C ⁸)
2.9д	1688	1.08 с (6H, 2CH ₃), 2.72 с (2H, CH ₂), 3.23 с (2H, CH ₂), 7.64-7.75 м (3H, Ar), 7.94-7.97 м (2H, Ar), 8.66 с (1H, CH)	28.13 (2CH ₃), 33.05 (C ⁶), 46.59 (C ⁵), 51.96 (C ⁷), 120.17 (C ^{8a}), 123.2 (Ar); 124.35 (C ^{9a}), 126.73 (C ⁹), 129.90, 130.74, 136.43 (Ar) 158.03 (C ^{3a}), 161.37 (C ^{4a}), 197.45 (C ⁸)

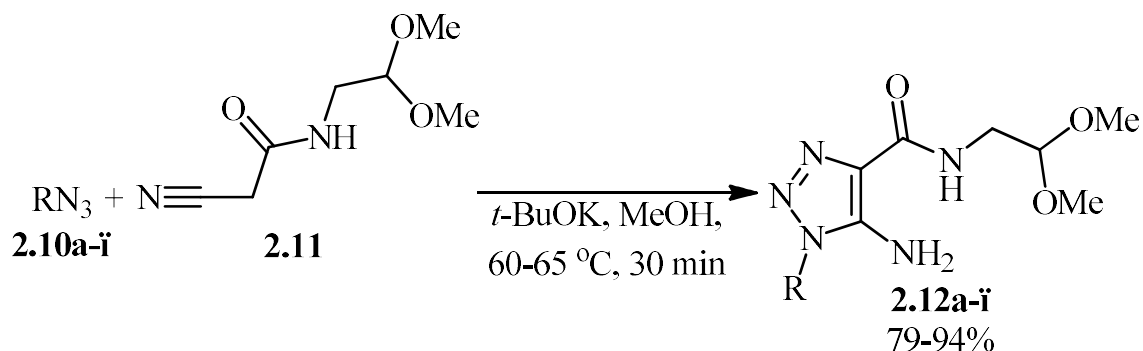
2.2. Синтез та деякі перетворення [1,2,3]-триазолоанельованих діазепінів

2.2.1. Синтез [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-онів

Азолоанельовані [1,4]діазепіни відносяться до синтетично та біологічно привабливого типу конденсованих гетероциклічних систем. Серед них найбільш детально вивченими є похідні [1,4]діазепінів, конденсовані із піразольним та імідазольним циклами. Фармакологічна значимість піразоло[1,4]діазепінів продемонстрована на прикладах їх застосування як діючих субстанцій в анксіолітика золазепах [111–113] та антидепресанта зометапін [114, 115]. Не менш значимими для медичної хімії є імідазо[1,4]діазепіни, із яких особливо слід відзначити антагоністи аденозинових рецепторів [116] та інгібітор металоензиму гуанази – продукт природного походження азепіноміцин [117]. Окрім цього автори роботи [118] показали можливість використання як інгібіторів гуанази похідних позиційного ізомера азепіноміцину – ізоазепіноміцину.

З врахуванням наведеного вище обґрунтованим стало розроблення зручного способу синтезу ізоелектронних аналогів ізоазепіноміцину – похідних триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіну. Варто відзначити, що в літературі нами виявлена тільки одна публікація [119], в якій описано синтез похідних тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-олу циклізацією 5-аміно-*N*-(2-хлоретил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів в присутності гідриду натрію.

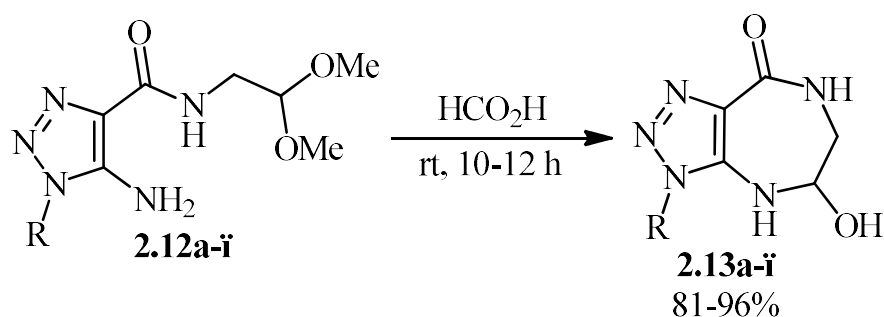
Ключовими субстратами для втілення поставленого завдання були вибрані синтезовані нами аніонною циклізацією азидів **2.10a-і** з *N*-(2,2-диметоксиетил)-2-ціанацетамідом **2.11** 5-аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди **2.12a-і**. Запропонований метод носить загальний характер і дозволяє вводити в процес анелювання триазольного циклу алкіл-, арил- та гетерилазиди і в м'яких умовах у присутності *t*-BuOK як основи приводить до сполук **2.12a-і** з виходами 79-94% (схема 2.5).



R = Me₂CHCH₂ (**a**), PhCH₂ (**б**), 4-MeOC₆H₅CH₂ (**в**), 3-ClC₆H₄CH₂ (**г**), Ph (**д**),
 4-ClC₆H₄ (**е**), 4-MeC₆H₄ (**є**), 4-MeOC₆H₄ (**ж**), 4-NO₂C₆H₄ (**з**), 2,4-F₂C₆H₃ (**и**),
 2,4-Me₂C₆H₃ (**і**), 1-метилпіразол-3-іл (**ї**)

Схема 2.5

Отримані *N*-функціонально заміщені амінотриазолкарбоксаміди **2.12a-ї** в метановій (мурашиній) кислоті при кімнатній температурі легко зазнають внутрішньомолекулярну циклізацію із утворенням 5-гідроксизаміщених триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів **2.13a-ї** з практично кількісними виходами (схема 2.6).

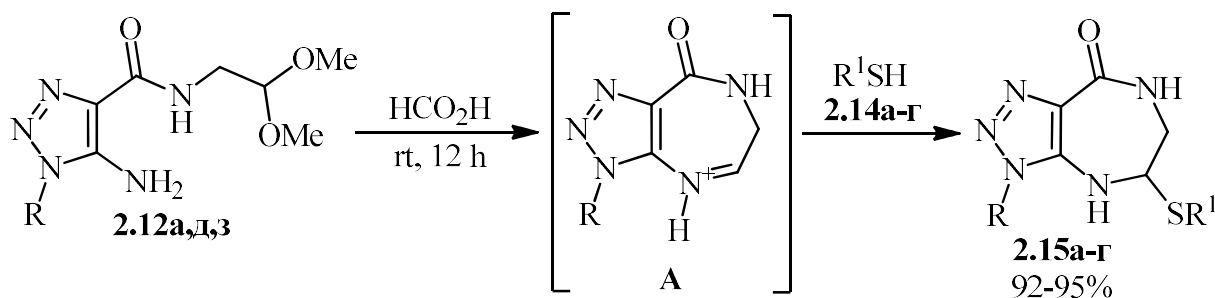


R = Me₂CHCH₂ (**a**), PhCH₂ (**б**), 4-MeOC₆H₅CH₂ (**в**), 3-ClC₆H₄CH₂ (**г**), Ph (**д**),
 4-ClC₆H₄ (**е**), 4-MeC₆H₄ (**є**), 4-MeOC₆H₄ (**ж**), 4-NO₂C₆H₄ (**з**), 2,4-F₂C₆H₃ (**и**),
 2,4-Me₂C₆H₃ (**і**), 1-метилпіразол-3-іл (**ї**)

Схема 2.6

ІЧ спектри сполук **2.13a-ї** відзначаються набором смуг поглинання, що відповідають валентним коливанням зв'язків C=O (1627-1636 см⁻¹), N-H (3247-3312 см⁻¹) та OH (3247-3312 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H поряд з типовими сигналами замісників R присутні мультиплети протонів 6-CH₂ при 2.98-3.38 м.ч., протонів 5-CH при 4.86-5.18 м.ч., а також сигнали протонів NH: дублети при 7.26- 8.01 м.ч. і мультиплети при 7.13-7.66 м.ч.

При взаємодії амідів **2.12a,д,з** із *S*-нуклеофілами **2.14a-г** в метановій (мурашиній) кислоті при кімнатній температурі зафіксовано утворення 5-сульфанілзаміщених триазолодіазепінів **2.15a-г**. Найбільш вірогідно, що в цій реакції має місце каталізоване кислотою утворення циклічного імінієвого інтермедіата **A**, до якого власне і приєднуються реагенти, що містять тіольну групу (схема 2.7).



2.12: R = Me₂CHCH₂ (**a**), Ph (**д**), 4-NO₂C₆H₄ (**з**)

2.14: R¹ = CH₂COOH (**a**), CH₂COOMe (**б**), Ac (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**)

2.15: R = Me₂CHCH₂, R¹ = CH₂COOMe (**a**), R = Me₂CHCH₂, R¹ = Ac (**б**),

R = Ph, R¹ = CH₂COOH (**в**), R = 4-NO₂C₆H₄, 4-MeC₆H₄ (**г**)

Схема 2.7

Структура отриманих 5-сульфанілзаміщених [1,2,3]-триазолодіазепінів **2.15a-г** надійно доведена результатами вимірів їх спектральних характеристик. Так, ІЧ-спектри відзначаються смугами поглинання зв'язків C=O в області 1662-1675 см⁻¹ та N-H при 3302-3321 і 3391-3447 см⁻¹. ЯМР ¹H спектри характеризуються наявністю мультиплетів метиленової групи в положенні 6 при 3.29-3.72 м.ч., метинові групи в положенні 5 при 4.97-5.70 м.ч., NH-групи в області 7.59-7.99 м.ч., дублетів NH-групи при 7.93-8.20 м.ч., а також відповідними сигналами замісників R та R¹.

Таблиця 2.5

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу

5-гідроксизаміщених триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів **2.13а-ї**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.13а	81	241-244	226	47.64	6.59	31.27	C ₉ H ₁₅ N ₅ O ₂	47.99	6.71	31.09
2.13б	89	185-187	260	55.33	4.96	27.27	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂	55.59	5.05	27.01
2.13в	87	180-182	290	54.19	5.29	24.47	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃	53.97	5.23	24.21
2.13г	88	176-178	294	50.23	4.24	23.67	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ O ₂	49.07	4.12	23.84
2.13д	92	237-239	246	53.63	4.41	28.88	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₂	53.87	4.52	28.56
2.13е	95	258-260	280	47.47	3.53	24.84	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₅ O ₂	47.24	3.60	25.04
2.13є	91	197-199	260	55.77	4.94	26.86	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂	55.59	5.05	27.01
2.13ж	93	251-253	276	52.07	4.55	25.69	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₃	52.36	4.76	25.44
2.13з	96	242-244	291	45.39	3.35	29.18	C ₁₁ H ₁₀ N ₆ O ₄	45.52	3.47	28.96
2.13и	90	223-225	282	47.19	3.13	24.76	C ₁₁ H ₉ F ₂ N ₅ O ₂	46.98	3.23	24.90
2.13і	89	258-260	274	57.34	5.41	25.47	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₂	57.13	5.53	25.63
2.13ї	94	218-220	250	43.19	4.36	39.71	C ₉ H ₁₁ N ₇ O ₂	43.37	4.45	39.34

Таблиця 2.6

ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 5-гідроксизаміщених триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів **2.13а-ї**

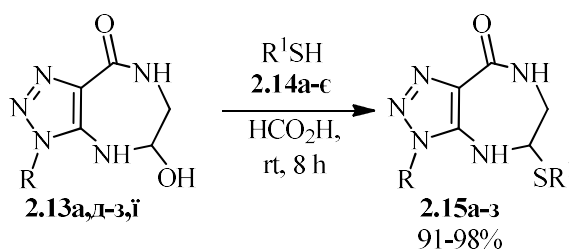
Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}			ЯМР ^1H спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH	OH		
2.13а	1632	3252, 3297	3347	0.82-0.88 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.04-2.11 м (1H, CH_2CHMe_2), 3.00-3.18 м (1H, 6- CH_2), 3.22-3.31 м (1H, 6- CH_2), 3.92 д (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.97-5.02 м (1H, 5-CH), 5.82 д (1H, $J = 4.4$, OH), 7.35-7.39 м (1H, NH), 7.73 д (1H, $J = 3.6$, NH)	19.53 (2CH_3), 27.70 (CH), 44.91 (C^6), 52.38 (CH_2), 74.07 (C^5), 122.94 (C^{8a}), 144.72 (C^{3a}), 163.88 (C^8)
2.13б	1636	3256, 3299	3356	3.02-3.09 м (1H, 6- CH_2), 3.18-3.31 м (1H, 6- CH_2), 4.97-5.03 м (1H, 5-CH), 5.41 с (2H, CH_2Ph), 5.92 ш.с (1H, OH), 7.18-7.41 м (6H, NH, Ph), 7.92 д (1H, $J = 3.6$, NH)	44.95 (C^6), 48.58 (CH_2), 74.01 (C^5), 127.15 (Ar), 127.30 (C^{8a}), 127.74, 128.72, 135.89 (Ar), 141.19 (C^{3a}), 163.65 (C^8)
2.13в	1631	3251, 3305	3360	2.98-3.06 м (1H, 6- CH_2), 3.18-3.31 м (1H, 6- CH_2), 3.72 с (3H, OCH_3), 4.97-5.03 м (1H, 5-CH), 5.31 с (2H, CH_2Ar), 5.88 ш.с (1H, OH), 6.89 д (2H, $J = 8.4$, Ar), 7.18 д (2H, $J = 8.4$, Ar), 7.39-7.46 м (1H, NH), 7.90 д (1H, $J = 3.6$, NH)	45.33 (C^6), 48.51 (CH_2), 55.53 (OCH_3), 78.12 (C^5), 114.46 (Ar), 123.66 (C^{8a}), 128.23 (Ar), 132.14 (Ar), 141.38 (C^{3a}), 159.30 (Ar), 163.91 (C^8)
2.13г	1634	3249, 3301	3361	3.04-3.13 м (1H, 6- CH_2), 3.22-3.32 м (1H, 6- CH_2), 4.98-5.05 м (1H, 5-CH), 5.43 с (2H, CH_2Ar), 5.81 ш.с (1H, OH), 7.13-7.44 м (5H, NH, Ar), 7.82 д (1H, $J = 3.6$, NH)	45.30 (C^6), 48.39 (CH_2), 74.66 (C^5), 123.74 (C^{8a}), 126.48, 127.60, 128.21, 131.05, 133.67, 138.77 (Ar), 141.69 (C^{3a}), 163.94 (C^8),
2.13д	1629	3253, 3307	3378	3.11-3.19 м (1H, 6- CH_2), 3.32-3.38 м (1H, 6- CH_2), 4.96-5.04 м (1H, 5-CH), 5.72 д (1H, $J = 4.4$, OH), 7.40-7.48 м (1H, NH), 7.52-7.66 м (6H, NH, Ph)	45.15 (C^6), 74.49 (C^5), 123.81 (C^{8a}), 125.52, 129.91, 130.55, 135.18 (Ar), 141.58 (C^{3a}), 163.81 (C^8)
2.13е	1630	3249, 3303	3371	3.14-3.21 м (1H, 6- CH_2), 3.23-3.31 м (1H, 6- CH_2), 4.92-5.00 м (1H, 5-CH), 5.82 д (1H, $J = 4.4$, OH), 7.49-7.55 м (1H, NH), 7.57 д (2H, $J = 8.8$, Ar), 7.69 д (2H, $J = 8.8$, Ar), 7.75 д (1H, $J = 3.6$, NH)	45.10 (C^6), 74.59 (C^5), 123.85 (C^{8a}), 127.58, 130.32, 133.91, 134.48 (Ar), 141.74 (C^{3a}), 163.76 (C^8),

2.13є	1628	3247, 3311	3366	2.37 с (3H, CH ₃), 3.09-3.16 м (1H, 6-CH ₂), 3.26-3.32 м (1H, 6-CH ₂), 4.93-5.02 м (1H, 5-CH), 5.79 д (1H, $J = 4.4$, OH), 7.38-7.48 м (4H, Ar), 7.49-7.51 м (1H, NH), 7.59 д (1H, $J = 3.6$, NH)	21.26 (CH ₃), 45.29 (C ⁶), 74.49 (C ⁵), 123.67 (C ^{8a}), 125.42, 130.62, 132.64, 139.66 (Ar), 141.50 (C ^{3a}), 163.83 (C ⁸)
2.13ж	1631	3251, 3308	3369	3.07-3.15 м (1H, 6-CH ₂), 3.24-3.33 м (1H, 6-CH ₂), 3.84 с (3H, OCH ₃), 4.91-4.97 м (1H, 5-CH), 5.76 ш.с (1H, OH), 7.14 д (2H, $J = 8.8$, Ar), 7.40-7.48 м (3H, NH, Ar), 7.51 д (1H, $J = 3.6$, NH)	45.31 (C ⁶), 56.51 (OCH ₃), 74.33 (C ⁵), 115.24 (Ar), 122.98 (C ^{8a}), 130.17, 135.37 (Ar), 139.68 (Ar), 141.08 (C ^{3a}), 164.61 (C ⁸)
2.13з	1628	3254, 3306	3361	3.08-3.15 м (1H, 6-CH ₂), 3.27-3.33 м (1H, 6-CH ₂), 4.97-5.02 м (1H, 5-CH), 5.91 ш.с (1H, OH), 7.54-7.62 м (1H, NH), 7.88 д (2H, $J = 8.8$, Ar), 8.01 д (1H, $J = 3.6$, NH), 8.45 д (2H, $J = 8.8$, Ar)	45.15 (C ⁶), 74.74 (C ⁵), 124.30 (C ^{8a}), 125.73, 126.28, 140.35 (Ar), 141.70 (C ^{3a}), 147.64 (Ar), 163.53 (C ⁸)
2.13и	1634	3253, 3307	3368	3.07-3.14 м (1H, 6-CH ₂), 3.26-3.32 м (1H, 6-CH ₂), 4.90-4.98 м (1H, 5-CH), 5.88 ш.с (1H, OH), 7.29-7.35 м (1H, Ar), 7.44-7.49 м (1H, NH), 7.60-7.69 м (2H, Ar), 7.81-7.89 м (1H, NH)	45.25 (C ⁶), 74.41 (C ⁵), 106.07 д ($^2J_{CF} = 22.6$, C ³), 106.22 д ($^2J_{CF} = 22.6$, C ^{3'}), 113.15 д.д ($^2J = 22.6$, $^4J = 3.7$, C ^{5'}), 119.28 д.д ($^2J = 22.6$, $^4J = 3.7$, C ^{1'}), 122.82 (C ^{8a}), 131.64 д ($^3J = 10.0$, C ^{6'}), 143.07 (C ^{3a}), 157.67 д.д ($^1J = 253.6$, $^3J = 13.8$, C ^{4'}), 163.75 (C ⁸), 164.54 д.д ($^1J = 251.4$, $^3J = 12.5$, C ^{2'})
2.13і	1627	3257, 3312	3379	1.99 с (3H, CH ₃), 2.34 с (3H, CH ₃), 3.06-3.12 м (1H, 6-CH ₂), 3.26-3.32 м (1H, 6-CH ₂), 4.89-4.93 м (1H, 5-CH), 5.69 ш.с (1H, OH), 7.18-7.22 м (2H, Ar), 7.26-7.29 м (2H, NH, Ar), 7.38-7.42 м (1H, NH)	17.44, 21.24 (CH ₃), 45.35 (C ⁶), 74.23 (C ⁵), 122.97 (C ^{8a}), 128.10, 128.23, 131.11, 132.29, 135.94, 140.53 (Ar), 142.21 (C ^{3a}), 163.90 (C ⁸)
2.13ї	1626	3254, 3298	3359	3.13-3.19 м (1H, 6-CH ₂), 3.21-3.33 м (1H, 6-CH ₂), 3.92 с (3H, NCH ₃), 5.12-5.18 м (1H, 5-CH), 6.07 д (1H, $J = 4.4$, OH), 6.59 с (1H, Ar), 7.50-7.57 м (1H, NH), 7.87 д (1H, $J = 3.6$, NH), 7.92 с (1H, Ar)	45.09 (C ⁶), 74.61 (C ⁵), 98.02 (NCH ₃), 123.47 (C ^{8a}), 133.72 (Спіразол), 140.64 (C ^{3a}), 145.21, 163.54 (Спіразол), 163.68 (C ⁸)

2.2.2. Хімічні трансформації 5-гідрокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]-діазепін-8-онів

Гетероциклічні системи з діазепіновими ядрами відіграють важливу роль у сучасних медичних та фармацевтичних дослідженнях завдяки своїй різноплановій біоактивності. Серед них в останні десятиріччя значна увага зосереджена на 1,4-бензодіазепінах [120] як на привілейованих структурах для дизайну інноваційних лікарських засобів та фізіологічно активних речовин [121–124]. В контексті сказаного вище видавалось доцільним здійснити структурну модифікацію 5-гідрокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-онів 2.13 фармакоформними фрагментами.

Знайдено, що діазепінони **2.13а,д-з,ї** при дії *S*-нуклеофільних реагентів **2.14а-є** в метановій (мурашиній) кислоті при кімнатній температурі легко перетворюються в 5-сульфанілзаміщені триазолодіазепіни **2.15а-з** із виходами 91-98% (схема 2.8).



2.13: R = Me₂CHCH₂ (**а**), Ph (**д**), 4-ClC₆H₄ (**е**), 4-MeC₆H₄ (**є**), 4-MeOC₆H₄ (**ж**), 4-NO₂C₆H₄ (**з**), 1-метилпіразол-3-іл (**ї**)

2.14: R¹ = CH₂COOH (**а**), CH₂COOMe (**б**), Ac (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**), CH₂CH₂COOMe (**д**), 4-ClC₆H₄ (**е**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**є**)

2.15: R = Me₂CHCH₂, R¹ = CH₂COOMe (**а**), R = Me₂CHCH₂, R¹ = Ac (**б**), R = Ph, R¹ = CH₂COOH (**в**), R = 4-NO₂C₆H₄, R¹ = 4-MeC₆H₄ (**г**), R = 4-ClC₆H₄, R¹ = Ac (**д**), R = 4-MeC₆H₄, R¹ = 4-ClC₆H₄ (**е**), R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = 2,4-Cl₂C₆H₃ (**є**), R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = Ac (**ж**), R = 1-метилпіразол-3-іл, R¹ = CH₂CH₂COOMe (**з**)

Схема 2.8

Структури синтезованих 5-сульфанілпохідних **2.15а-з** надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Так, у їх спектрах ЯМР ¹H та ¹³C присутні відповідні сигнали замісників R¹.

Підвищеною увагою дослідників також користуються сполуки, що містять частково або повністю гідрований діазепіновий цикл. Серед них відомі інгібітори ферментів: полі(АДГ)полімерази-1 [125–127], дипептидилпептидази

[128], фарнезилтрансферази [129, 130]; агоністи серотонін-5-гідрокситриптамін-2d рецептора [131], блокатори допамінових рецепторів D4 [132], антибактеріальні [133] та анти-ВІЛ [134] агенти.

Тому врахувавши особливу структурну комбінацію карбамойльного та амінального фрагментів, яка полягає у різній здатності до дії відновлюючих реагентів, нами було здійснено часткове та повне відновлення діазепного ядра 5-гідрокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-онів **2.13**.

З'ясовано, що триазолодіазепіни **2.13а,б,д,є,ж** при 8-год кип'ятінні в пропан-2-олові з 2-кратним надлишком NaBH₄ схильні до селективного відновлення гідроксильної групи з утворенням похідних тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-онів **2.16а-д** з виходами 61-82% (схема 2.9).

Натомість здійснити одночасне відновлення гідроксильноюї та карбонільної груп сполук **2.13а,б,д**, вдається тільки при використанні 5-кратного надлишку системи LiAlH₄-Me₃SiCl при 2-добовому кип'ятінні в ТГФ. Слід зазначити, що виходи цільових продуктів **2.17а-в** при цьому не перевищували 57 % внаслідок того, що не вдається досягти повної конверсії субстрату. У разі сполук **2.13є,ж** із донорними замісниками в ароматичному ядрі таке перетворення не приводить до позитивного результату навіть при 72-год нагріванні реагентів (схема 2.9).

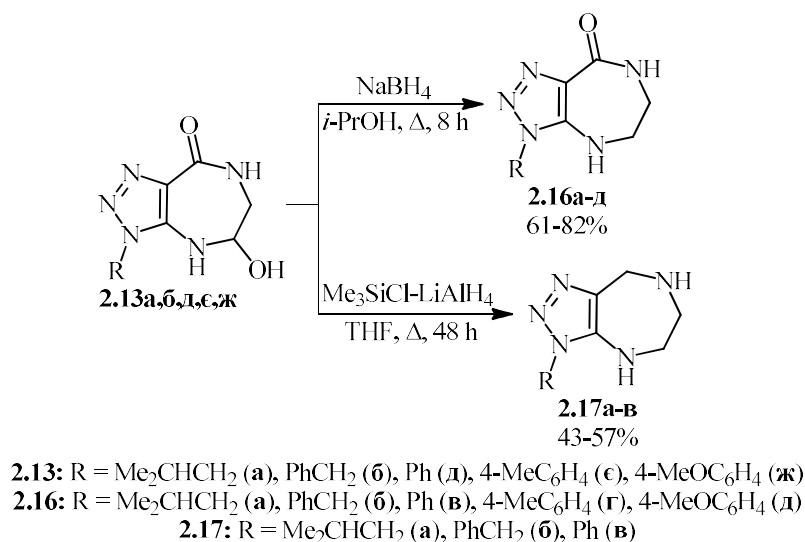
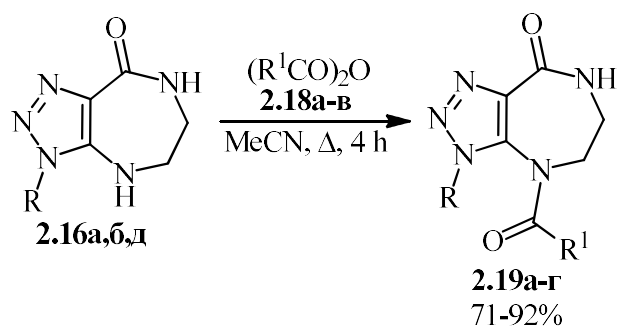


Схема 2.9

Будова синтезованих сполук надійно підтверджена їх спектральними параметрами. Зокрема в спектрах ЯМР ^1H тетрагідропохідних **2.16a-d** наявні розділені або такі, що накладаються, мультиплети метиленових протонів діазепінового циклу при 3.27-3.37 м.ч. В свою чергу, в гексагідропохідних **2.17a-в** з'являються додаткові мультиплети протонів метиленової групи в положенні 8 біциклічної системи при 2.81-2.92 м.ч.. Спектри ЯМР ^{13}C сполук **2.16a-d** характеризуються сигналами атомів карбону метиленових (41.4-46.6 м.ч.) та карбонільної (163.5-164.5 м.ч.) груп. Для гексагідропохідних **2.17a-в** замість останніх присутні сигнали метиленової групи в області 46.3-46.4 м.ч.

Враховуючи той факт, що аміногрупи тетрагідро- **2.16a-d** та гексагідротриазолодіазепінів **2.17a-в** суттєво відрізняються реакційною здатністю, видалось обґрунтованим вивчити їх відношення до процесів ацилювання.

Так, сполуки **2.16a,б,d** при дії оцтового, пропіонового або 3-метилпропіонового (ізомасляного) ангідридів **2.18a-в** в киплячому ацетонітрилі ацилюються за атомом N-4 із утворенням похідних **2.19a-г** (схема 2.10). Натомість, гексагідродіазепін **2.17a** в аналогічних умовах дає діацетильовану похідну **2.20a** (схема 2.11).



2.16: R = Me₂CHCH₂ (**a**), PhCH₂ (**б**), 4-MeOC₆H₄ (**d**)

2.18: R¹ = Me (**a**), Et (**б**), Me₂CH (**в**)

2.19: R = Me₂CHCH₂, R¹ = Me (**a**), R = Me₂CHCH₂, R¹ = Et (**б**),
R = PhCH₂, R¹ = Et (**в**), R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = Me₂CH (**г**)

Схема 2.10

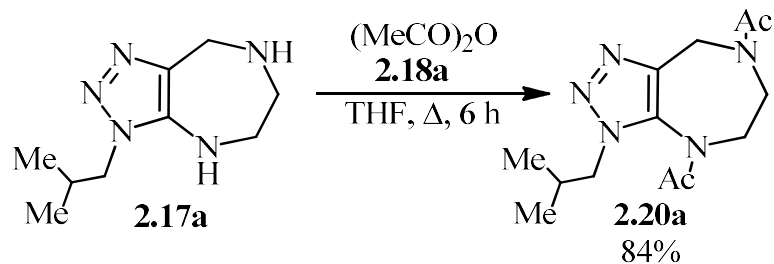


Схема 2.11

У спектрах ЯМР ^1H сполук **2.19a-г** окрім уширених синглетів амідних NH-протонів у діапазоні 7.47-8.30 м.ч. фіксуються протони алкільних груп ацильних замісників у положенні 4 в типових для них діапазонах. У спектрі ЯМР ^1H діацетилпохідної **2.20a** замість сигналів NH-протонів присутні синглети протонів ацетильних груп при 2.12-2.32 м.ч. (таб. 2.9, 2.10).

Таблиця 2.7

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу

4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-онів **2.16а-д** та 3,4,5,6,7,8-гексагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів **2.17а-в**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.16а	81	> 250	210	51.47	7.30	33.62	C ₉ H ₁₅ N ₅ O	51.66	7.23	33.47
2.16б	68	> 250	244	59.44	5.47	28.61	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O	59.25	5.39	28.79
2.16в	64	> 250	230	57.84	4.69	30.29	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O	57.63	4.84	30.55
2.16г	61	> 250	244	59.41	5.51	28.97	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O	59.25	5.39	28,79
2.16д	82	> 250	260	55.41	5.11	27.18	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂	55.59	5,05	27.01
2.17а	51	108-110	196	55.51	8.71	35.71	C ₉ H ₁₇ N ₅	55.36	8.78	35.87
2.17б	57	олія	230	62.64	5.68	30.75	C ₁₂ H ₁₅ N ₅	62.86	6.59	30.54
2.17в	43	олія	216	61.51	6.17	32.32	C ₁₁ H ₁₃ N ₅	61.38	6.09	32.54

Таблиця 2.8

ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-онів **2.16а-д** та
3,4,5,6,7,8-гексагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів **2.17а-в**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		ЯМР ^1H спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, <i>J</i> , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	NH	C=O		
2.16а	1619	3294, 3435	0.81-0.83 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.11-2.13 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.21-3.24 м (4H, 2CH_2), 4.05 д (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.90 ш.с (1H, NH), 8.15 ш.с (1H, NH)	19.95 (2CH_3), 28.84 (CH_2), 41.40 (C^5), 45.68 (C^6), 52.82 (CH), 122.64 (C^{3a}), 143.02 (C^{8a}), 163.51 (C^8)
2.16б	1615	3280, 3420	3.25-3.32 м (4H, 2CH_2), 5.47 с (2H, CH_2Ph), 7.26-7.34 м (5H, Ph), 7.72 ш.с (H, NH), 7.95 ш.с (1H, NH)	42.17 (C^5), 45.50 (C^6), 50.18 (CH_2Ph), 126.90, 127.34, 128.48, 139.95 (Ar), 122.63 (C^{3a}), 143.01 (C^{8a}), 164.54 (C^8)
2.16в	1617	3285, 3425	3.28-3.31 м (2H, CH_2), 3.32-3.37 м (2H, CH_2), 6.96 ш.с (1H, NH), 7.55-7.63 (5H, Ar), 7.71 ш.с (1H, NH)	41.72 (C^5), 46.40 (C^6), 123.22 (C^{3a}), 125.32, 129.84, 130.56, 135.30 (Ar), 143.55 (C^{8a}), 163.81 (C^8)
2.16г	1620	3280, 3427	2.40 с (3H, CH_3), 3.27-3.32 м (2H, CH_2), 3.33-3.37 м (2H, CH_2), 6.87 ш.с (1H, NH), 7.40-7.44 м (4H, Ar), 7.68 ш.с (1H, NH)	21.18 (CH_3), 41.75 (C^5), 46.49 (C^6), 123.40 (C^{3a}), 123.48, 128.73, 135.21, 139.32 (Ar), 143.57 (C^{8a}), 163.81 (C^8)
2.16д	1623	3286, 3435	3.27-3.34 м (4H, 2CH_2), 3.84 с (3H, OCH_3), 6.72 ш.с (1H, NH), 7.15 д (2H, $J = 8.8$, Ar), 7.45 д (2H, $J = 3.6$, Ar), 7.57 ш.с (1H, NH)	42.11 (C^5), 46.52 (C^6), 55.88 (OCH_3), 113.33, 122.52 (Ar), 123.39 (C^{3a}), 126.71 (Ar), 141.16 (C^{8a}), 160.77 (Ar), 163.70 (C^8)

Продовження таблиці 2.8

2.17a	-	3265, 3370	0.85-0.87 м (6H, CH ₂ CH(<u>CH</u> ₃) ₂), 2.03-2.08 м (1H, CH ₂ <u>CH</u> (CH ₃) ₂), 2.84-2.88 м (2H, CH ₂), 2.98-3.02 м (2H, CH ₂), 3.41 ш.с (1H, NH), 3.76 с (2H, CH ₂), 3.89 д (2H, <i>J</i> = 7.2, <u>CH</u> ₂ CH(CH ₃) ₂), 5.64 ш.с (1H, NH)	19.53 (2CH ₃), 28.44 (CH ₂), 46.38 (C ⁸), 48.64 (C ⁶), 51.77 (C ⁵), 52.29 (CH), 132.34 (C ^{3a}), 142.11 (C ^{8a})
2.17б	-	3260, 3372	2.81-2.87 м (2H, CH ₂), 2.98-3.04 м (2H, CH ₂), 3.19-3.31 ш.с (1H, NH), 3.78 с (2H, CH ₂), 5.36 с (2H, <u>CH</u> ₂ Ph), 5.84 ш.с (1H, NH), 7.19-7.34 м (5H, Ar)	46.40 (C ⁸), 48.51 (C ⁶), 49.02 (<u>CH</u> ₂ Ph), 51.59 (C ⁵), 127.92, 127.67, 128.51 (Ar), 132.56 (C ^{3a}), 136.52 (Ar), 142.25 (C ^{8a})
2.17в	-	3270, 3380	2.84-2.92 м (2H, CH ₂), 2.99-3.08 м (2H, CH ₂), 3.12-3.28 ш.с (1H, NH), 3.87 с (2H, CH ₂), 5.64 ш.с (1H, NH), 7.51-7.59 м (5H, Ar)	46.36 (C ⁸), 49.12 (C ⁶), 51.47 (C ⁵), 124.42, 128.75, 129.70 (Ar), 132.51 (C ^{3a}), 135.51 (Ar), 142.09 (C ^{8a})

Таблиця 2.9

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу

4-ацил-4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-онів **2.19а-г** та

4,7-діацетил-3-ізобутил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіну **2.20а**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.19а	88	216-218	252	52.74	6.95	27.59	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O ₂	52.58	6.82	27.87
2.19б	91	212-214	266	54.11	7.13	26.59	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₂	54.32	7.22	26.40
2.19в	92	224-226	300	60.34	5.81	23.21	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₂	60.19	5.72	23.40
2.19г	71	220-222	330	58.21	5.67	21.44	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₂	58.35	5.81	21.26
2.20а	84	183-185	280	55.74	7.68	25.19	C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₂	55.90	7.59	25.03

Таблиця 2.10

ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 4-ацил-4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-онів **2.19а-г** та 4,7-діацетил-3-ізобутил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіну **2.20а**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		ЯМР ^1H спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (KCCB, <i>J</i> , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.
	NH	C=O		
2.19а	1621, 1685	3290	0.86-0.88 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2.06-2.10 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.41 с (3H, COCH_3), 3.29-3.31 м (2H, CH_2), 3.40-3.43 м (2H, CH_2), 3.92 д (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.47 ш.с (1H, NH)	19.53 (2 CH_3), 26.45 (COCH_3), 28.46 (CH_2), 45.34 (C^5), 52.71 (CH), 52.89 (C^6), 123.21 (C^{3a}), 143.78 (C^{8a}), 163.35 (C^8), 171.59 (C=O)
2.19б	1625, 1690	3293	0.85-0.87 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.04 т (3H, $J = 7.6$, COCH_2CH_3), 2.04-2.11 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.83 к (2H, COCH_2CH_3), 3.30-3.33 м (2H, CH_2), 3.41-3.45 м (2H, CH_2), 3.92 д (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.47 ш.с (1H, NH)	10.04 (CH_2CH_3), 19.90 (2 CH_3), 28.09 (CH_2), 31.22 (CH_2CH_3), 45.44 (C^5), 52.83 (CH), 52.89 (C^6), 122.71 (C^{3a}), 143.76 (C^{8a}), 163.39 (C^8), 175.43 (C=O)
2.19в	1621, 1688	3295	1,04 т (3H, $J = 7.6$, COCH_2CH_3), 2.81 к (2H, COCH_2CH_3), 3.32-3.38 м (2H, CH_2), 3.89-3.95 м (2H, CH_2), 5.51 с (2H, CH_2Ph), 7.29-7.35 м (5H, Ar), 8.16 ш.с (1H, NH)	9.89 (CH_2CH_3), 31.35 (CH_2CH_3), 45.22 (C^5), 49.20 (CH_2Ph), 52.75 (C^6), 122.89 (C^{3a}), 128.03, 128.89, 129.03, 136.52 (Ar), 143.82 (C^{8a}), 163.33 (C^8), 175.51 (C=O)
2.19г	1619, 1680	3290	1.19-1.22 м (6H, $\text{COCH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2.07 с (3H, CH_3), 3.75-3.79 м (2H, CH_2), 3.94-3.97 м (2H, CH_2), 4.09-4.17 м (1H, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 7.53-7.58 м (4H, Ar), 8.30 ш.с (1H, NH)	18.75 (2 CH_3), 34.14 (CH), 45.66 (C^5), 52.67 (C^6), 55.91 (OCH_3), 113.53 (Ar), 122.75 (C^{3a}), 122.81, 126.83 (Ar), 142.66 (C^{8a}), 163.70 (C^8), 169.10 (Ar), 176.14 (C=O)
2.20а	1690, 1705	-	0.89-0.91 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2.03-2.09 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.12 с (3H, COCH_3), 2.32 с (3H, COCH_3), 3.30-3.37 м (2H, CH_2), 3.61-3.67 м (2H, CH_2), 3.73 с (2H, CH_2), 3.86 д (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)	19.82 (2 CH_3), 25.17, 26.44 (COCH_3), 28.29 (CH_2), 47.40 (C^8), 48.92 (C^6), 49.94 (C^5), 52.92 (CH), 122.68 (C^{3a}), 143.64 (C^{8a}), 171.54, 173.61 (C=O)

2.2.3. Синтетичний підхід до [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів

Серед масиву літературних джерел, які стосуються заміщених 1,2,3-триазолів, як ефективних реагентів для анелювання 7-членних гетероциклічних ядер, на особливу увагу заслуговує застосування 5-ароїл-4-(тозиламіно)-1,2,3-триазолів [66] для конструювання триазолоокс(ті)азепінів та хлорангідридів 5-хлоро-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот [135] – для синтезу триазоло[4,5-*b*][1,5]бензоксазепінів. 4,5-Діаміно-1,2,3-триазоли [62] виявилися вельми перспективними при побудові 1,2,3-триазоло[4,5-*b*][1,5]діазепіну, а диметилловий естер 1,2,3-триазол-4,5-дикарбонової кислоти був використаний для отримання 1,2,3-триазоло[4,5-*e*][1,3]діазепінону, який містив залишок метронідазолу і відзначався антимікробною та анти-ВІЛ активністю [136]. Окрім того, виражений синтетичний та біологічний ефект притаманний для [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів, серед яких виявлені агоністи фактора активації тромбоцитів [119, 137].

З урахуванням того, що найпоширеніший метод синтезу 1,4-бензодіазепін-2,5-діонів ґрунтується на внутрішньомолекулярній циклоконденсації амідів *N*-Вос-заміщених антранілових кислот або їх синтетичних еквівалентів [120, 138–140], цілком обґрунтованим видавалося вивчення подібної реакції за участю 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбонових кислот.

Як базові субстрати для такої мети були використані 1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти **2.21а-д** [141–146], які через відповідні хлороангідриди були перетворені в триазолілазиди **2.22а-д**. Останні в умовах реакції Курціуса в киплячому толуені в присутності *t*-BuОН утворюють з виходами 61-81% *N*-Вос-4-аміно-1,2,3-триазоли **2.16-е**. При послідовній дії на них *n*-BuLi в гексані при $-78 \div -60$ °С та CO₂ відбувається карбоксилювання положення 5 триазольного циклу, що приводить до утворення раніше невідомих *N*-Вос-4-аміно-1,2,3-триазол-5-карбонових кислот **2.23а-д**. Вони є новим типом біфункціональних реагентів і поза всяким сумнівом цікаві як перспективні будівельні блоки для

конструювання різноманітних конденсованих триазолів, в тому числі і триазоло-1,4-діазепіну (схема 2.12).

Будова кислот **2.23а-д** підтверджена комплексним фізико-хімічним аналізом. При цьому достатньо доказовим є наявність у спектрі ЯМР ^1H широкого синглета карбоксильної групи при 11.91-12.02 м.ч. та сигналу відповідного атома Карбону в спектрі ЯМР ^{13}C в діапазоні 159.53-160.08 м.ч.

Кислоти **2.23а-д** при дії гідрохлориду етилгіліцинату в присутності 2-кратного надлишку карбонілдіімідазолу (CDI) трансформуються у відповідні амід **2.24а-д** з виходами 77-88%. Слід зазначити, що на можливість перебігу такої конденсації впливає природа естеру α -амінокислоти. Так, на прикладі триазолів **2.23а-д** з'ясовано, що метиловий естер аланіну або ж етилові естери фенілаланіну та саркозину в зазначених умовах не схильні до утворення амідів **2.24**, що, очевидно, обумовлено впливом стеричних факторів у відповідних амінокислотах (схема 2.12).

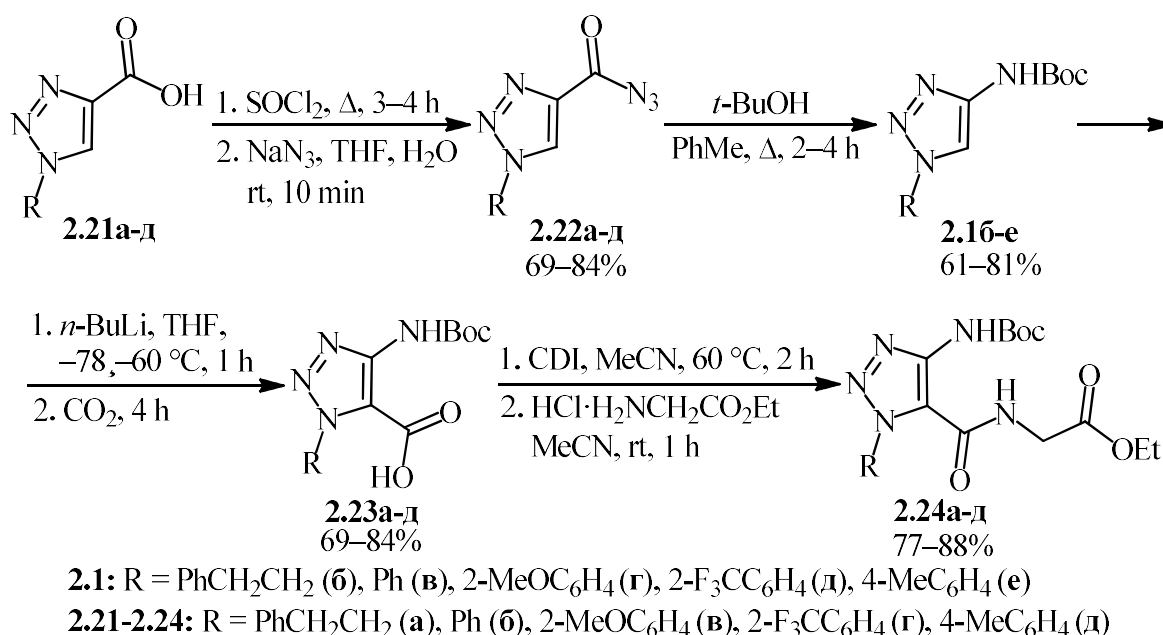
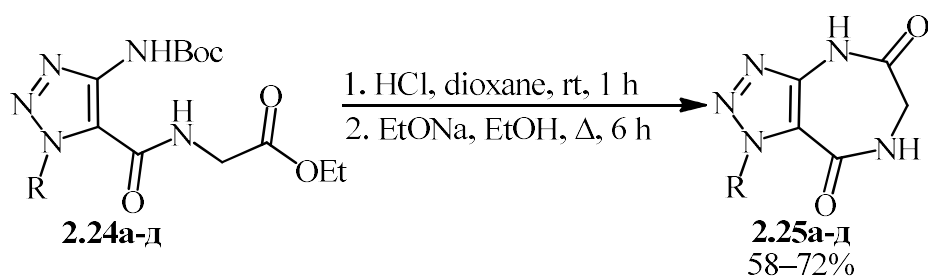


Схема 2.12

Знайдено, що оптимальними умовами для отримання цільових триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів **2.25а-д** є попереднє зняття Вос-захисту з аміногрупи при дії еквівалентної кількості гідроген хлориду в 1,4-діоксані при кімнатній температурі та подальша циклоконденсація в розчині етанолу в

етилату натрію. Така препаративна процедура дозволяє отримати цільові сполуки **2.25a-д** з виходами 58-72% (схема 2.13).



2.24-2.25: R = PhCH₂CH₂ (**a**), Ph (**б**), 2-MeOC₆H₄ (**в**), 2-F₃CC₆H₄ (**г**), 4-MeC₆H₄ (**д**)

Схема 2.13

Формування діазепінового циклу у сполуках **2.25a-д** надійно підтверджено наявністю дублета метиленової групи в області 3.55-3.90 м.ч. та триплета протона 7-NH при 8.47-8.62 м.ч. із КССВ 4.8 Гц.

Таблиця 2.11

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу
1-заміщених 1,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів **2.25а-д**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.25а	61	206-208	272	57.39	4.91	25.97	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂	57.56	4.83	25.82
2.25б	72	218-220	244	54.58	3.67	28.65	C ₁₁ H ₉ N ₅ O ₂	54.32	3.73	28.79
2.25в	60	212-214	274	52.89	3.99	25.49	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₃	52.75	4.06	25.63
2.25г	58	224-226	312	46.17	2.51	22.62	C ₁₂ H ₈ F ₃ N ₅ O ₂	46.31	2.59	22.50
2.25д	64	> 250	258	56.19	4.24	27.01	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₂	56.03	4.31	27.22

Таблиця 2.12

ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 1-заміщених 1,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів **2.25а-д**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		ЯМР ^1H спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH		
2.25а	1673, 1715	3225, 3290	3.13 д (2H, $J = 5.6$, CH_2CHPh), 3.55 д (2H, $J = 4.8$, 6- CH_2), 4.84 д (2H, $J = 5.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.07-7.29 м (5H, Ph), 8.47 т (1H, $J = 4.8$, NH), 11.21 с (1H, NH)	36.34 (CH_2), 45.98 (C^6), 51.25 (CH_2), 118.64 (C^{8a}), 127.15, 128.82, 129.29, 137.82 (Ar), 145.59 (C^{3a}), 160.39 (C^8), 168.77 (C^5)
2.25б	1672, 1712	3225, 3287	3.90 д (2H, $J = 4.8$, 6- CH_2), 7.51-7.68 м (5H, Ph), 8.57 т (1H, $J = 4.8$, NH), 11.42 с (1H, NH)	46.04 (C^6), 119.32 (C^{8a}), 125.11, 129.53, 130.08, 136.90 (Ar), 146.51 (C^{3a}), 159.58 (C^8), 169.23 (C^5)
2.25в	1665, 1707	3215, 3290	3.77 с (3H, OCH_3), 3.86 д (2H, $J = 4.8$, 6- CH_2), 7.07 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.18 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.42-7.59 м (2H, Ar), 8.55 (1H, $J = 4.8$, NH), 11.35 (1H, NH)	46.07 (C^6), 56.80 (OCH_3), 113.17 (Ar), 120.81 (C^{8a}), 121.16, 126.18, 127.02, 131.87 (Ar), 145.19 (C^{3a}), 153.17 (Ar), 159.40 (C^8), 169.09 (C^5)
2.25г	1674, 1715	3224, 3290	3.84 д (2H, $J = 4.8$, 6- CH_2), 7.78-8.02 м (4H, Ar), 8.62 т (1H, $J = 4.8$, NH), 11.51 с (1H, NH)	45.97 (C^6), 121.10 (C^{8a}), 123.13 к ($^1J = 271.3$, CF_3), 125.72 к ($^2J = 31.3$, Ar), 127.60 к ($^3J = 4.8$, Ar); 130.25, 131.70, 133.93, 134.28 (Ar), 145.56 (C^{3a}), 159.18 (C^8), 168.77 (C^5)
2.25д	1669, 1710	3218, 3291	2.39 с (3H, CH_3), 3.88 д (2H, $J = 4.8$, 6- CH_2), 7.35 д (2H, $J = 8.0$, Ar), 7.51 д (2H, $J = 8.0$, Ar), 8.58 т (1H, $J = 4.8$, NH), 11.39 с (1H, NH)	21.23 (CH_3), 45.91 (C^6), 119.14 (C^{8a}), 124.87, 129.81, 134.67, 139.70 (Ar), 146.41 (C^{3a}), 159.40 (C^8), 169.24 (C^5)

2.2.4. Ефективний варіант синтезу [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепін-5-онів

Конденсовані 1,4-тіазепінові системи впродовж останніх десятиліть активно досліджуються як перспективні темплати для створення структур з потужним фармакологічним потенціалом. Найбільш показовим результатом таких досліджень стало відкриття в ряду 4,1-бензотіазепін-2-онів антагоніста мітохондріального $\text{Na}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника CGP 37157 [147]. Було також встановлено, що бензотіазепін CGP 37157 і його ізопропільний аналог ITN 12575 [148] належать до ефективних модуляторів гомеостазу іонів Ca^{2+} (CALHM 1).

Не меншу цікавість викликають і гетероанельовані 1,4-тіазепіни, серед яких добре досліджені похідні піразоло[3,4-*e*][1,4]тіазепін-7-онів – потужні агоністи фарнезоїдного X-рецептора (FXR) [149, 150], а також антиоксидантні і цитотоксичні агенти [151].

У той же час споріднені з ними за структурою [1,2,3]триазоло[1,4]тіазепіни залишаються практично невідомими і тільки недавно з'явилося повідомлення [152] про синтез першого представника ряду [1,2,3]триазоло[4,5-*f*]тіазепінів. З урахуванням вираженого фармакофорного характеру 1,2,3-триазольного фрагмента [94, 97, 153, 154] логічним видався висновок, що його поєднання із 1,4-тіазепіновим циклом може виявитися вельми корисним для створення нових потенційно біоактивних сполук.

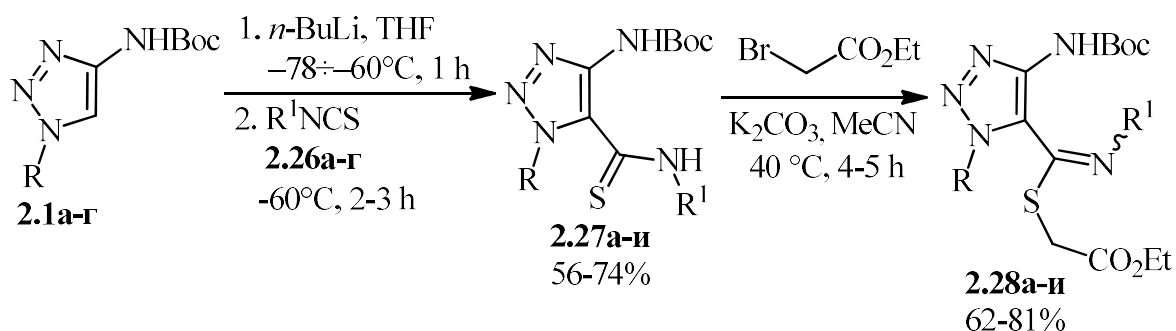
Аналіз літературних джерел показав, що найбільш загальним методом синтезу 4,1-бензотіазепін-2-онів є 3-компонентна реакція анілінів з альдегідами або активованими кетонами та меркаптооцтовими кислотами, яка реалізується через проміжні 2-амінобензгідроли [155–160]. Подібна циклоконденсація за участю 4-незаміщених 5-амінопіразолів виявилася ефективною і для отримання похідних піразоло[3,4-*e*][1,4]тіазепіну [149–151, 161–165]. Натомість наші спроби використати в аналогічних умовах [149, 158] 4-аміно-1,2,3-триазол не привели до позитивного результату.

В літературі описаний метод синтезу 1,4-тіазепін-3-онів [166], який включає конденсацію анілідів β -амінокротонової кислоти з галогеноангідридами α -галогенокарбонових кислот. Застосування такого варіанту для отримання триазолоанельованих 1,4-тіазепінів вимагало розроблення способу синтезу нових реагентів – 4-аміно-1,2,3-триазол-5-карботіоамідів або ж їх 4-(*N*-Вос-аміно)похідних. Наявні також відомості про селективне *S*-тіокарбамоїлювання деяких *N*-заміщених карбоциклічних [167] та гетероциклічних [168] енамінів, яке протікає при їх взаємодії з ізотіоціанатами в киплячому толуені у присутності гідриду натрію. Однак реакція між 4-(*N*-Вос-аміно)-1-метил-1,2,3-триазолом **2.18e** та етилізотіоціанатом або фенілтіоціанатом за таких же умов, не відбувалась.

З цієї причини для синтезу *N*-Вос-4-аміно-1,2,3-триазол-5-карботіоамідів було використано розроблений нами спосіб електрофільного заміщення по положенню 5 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазолів **2.1a-г**, яке здійснюється тільки шляхом послідовної дії *n*-BuLi в ТГФ та алкілізотіоціанатів **2.26a-г** при -78 – -60 °С. В результаті з виходами 56-74% були отримані 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карботіоаміди **2.27a-и** – нові бінуклеофільні синтетичні блоки, перспективні для побудови раніше невідомих типів конденсованих 1,2,3-триазолів (схема 2.14). При цьому слід зазначити, що більш електрофільні арилізотіоціанати виявилися неефективними в ролі тіокарбамоїлюючих агентів, оскільки в умовах реакції вони давали складні для ідентифікації суміші продуктів.

На відміну від одностадійної циклізації тіоамідів 3-амінобут-2-енової (β -амінокротонової) кислоти з галогеноангідридами α -галогенокарбонових кислот [148, 155, 169–171], реакція тіоамідів **2.27a,б** з хлорангідридом хлороцтової кислоти (хлороацетилхлоридом) перебігає з утворенням складної суміші продуктів. Цей факт став вагомою підставою для реалізації двостадійного варіанту анелювання 1,4-тіазепінового циклу. З цією метою на першій стадії тіоаміди **2.27a-и** піддавались селективному *S*-алкілюванню етилбромоеацетатом

в м'яких умовах, наслідком чого стало утворення 4-(*N*-Вос-аміно)-5-тіоімідатів **2.28а-и** з виходами 62-81% (схема 2.14).



2.18: R = Me (**a**), PhCH₂CH₂ (**б**), Ph (**в**), 2-MeOC₆H₄ (**г**)

2.26: R¹ = Et (**a**), *i*-Pr (**б**), *t*-Bu (**в**), cyclohexyl (**г**)

2.27-2.28: R = Me, R¹ = Et (**a**), R = Me, R¹ = *i*-Pr (**б**), R = Me, R¹ = *t*-Bu (**в**),

R = Me, R¹ = cyclohexyl (**г**), R = CH₂CH₂Ph, R¹ = Et (**д**),

R = CH₂CH₂Ph, R¹ = *t*-Bu (**е**), R = Ph, R¹ = Et (**є**), R = Ph, R¹ = *t*-Bu (**ж**),

R = 2-MeOC₆H₄, R¹ = Et (**з**), R = 2-MeOC₆H₄, R¹ = *i*-Pr (**и**)

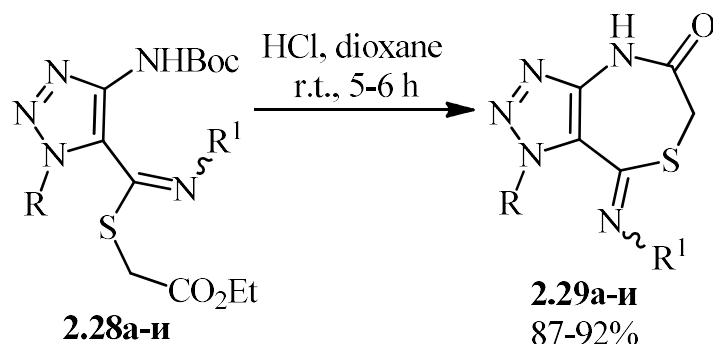
Схема 2.14

Будова сполук **2.27а-и** та **2.28а-и** підтверджена комплексним спектральним дослідженням. Так, в ІЧ спектрах тіоамідів **2.27а-и** проявляються смуги поглинання середньої інтенсивності зв'язків NH (3316-3320 см⁻¹) і C=O (1698-1705 см⁻¹). Спектри ЯМР ¹H, окрім типових сигналів замісників Вос, R і R¹, містять синглети протонів груп NHВос при 9.65-10.24 м.ч. та NHR¹ при 9.04-9.35 м.ч. В слабопольній частині спектрів ЯМР ¹³C містяться сигнали в діапазоні 179-183 м.ч., які надійно можна віднести до атома карбону групи C=S.

У свою чергу, в спектрах ЯМР ¹³C сполук **2.28а-и** відсутні сигнали в зазначеній області, що вказує на реалізацію процесу *S*-алкілювання тіоамідів **2.23а-и**. Слід зазначити, що структурною особливістю тіоімідатів **2.28а-и** є подвоєння в спектрах ЯМР ¹H сигналів протонів, а в спектрах ЯМР ¹³C сигналів атомів Карбону замісника R¹ в тіоімідатному фрагменті молекули, що, найімовірніше, обумовлено існуванням тіоімідатів **2.28а-и** у вигляді суміші *син*- та *анти*-ізомерів. При цьому збільшення об'єму зазначеного замісника приводить до збільшення вмісту однієї із форм. За даними спектрів ЯМР ¹H у випадку сполук **2.28а,д,з** (R¹ = Et) відносний вміст ізомерів становить 48-54 ÷ 52-46%, в разі сполук **2.28б,и** (R¹ = *i*-Pr) – 25-30 ÷ 75-70%, а для сполук

2.28в,е,ж ($R^1 = t\text{-Bu}$) – 5-10 ÷ 95-90%. У разі похідної **2.28г** ($R^1 = \text{Cy}$) мультиплетність характеру сигналів не дозволяє визначити відповідне співвідношення ізомерів.

Встановлено, що видалення захисної Boc-групи у тіоїмідатах **2.28а-и** дією хлороводню в 1,4-діоксані супроводжується внутрішньомолекулярною циклоконденсацією з утворенням цільових [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепін-5(6*H*)-онів **2.29а-и** з високими виходами (схема 2.15).



2.28-2.29: $R = \text{Me}$, $R^1 = \text{Et}$ (**а**), $R = \text{Me}$, $R^1 = i\text{-Pr}$ (**б**), $R = \text{Me}$, $R^1 = t\text{-Bu}$ (**в**),
 $R = \text{Me}$, $R^1 = \text{cyclohexyl}$ (**г**), $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $R^1 = \text{Et}$ (**д**),
 $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $R^1 = t\text{-Bu}$ (**е**), $R = \text{Ph}$, $R^1 = \text{Et}$ (**є**), $R = \text{Ph}$, $R^1 = t\text{-Bu}$ (**ж**),
 $R = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^1 = \text{Et}$ (**з**), $R = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^1 = i\text{-Pr}$ (**и**)

Схема 2.15

Будова синтезованих триазолотіазепінів **2.29а-и** надійно підтверджена результатами хроматомас-, ІЧ- та ЯМР-спектрів. Аналіз їх ПМР спектрів засвідчив, що циклічні аналоги тіоїмідатів **2.29а-и** існують тільки в одній ізомерній формі, яка в спектрах окрім одного набору сигналів замісника R^1 характеризується синглетами протонів метиленової групи тіазепінового циклу в інтервалі 3.42-3.93 м.ч., а у спектрах ЯМР ^{13}C резонанс цієї групи спостерігається в області 30.92-32.71 м.ч.

Таблиця 2.13

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу

[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепін-5(6*H*)-онів **2.29а-д**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.29а	87	222-224	225	42.52	4.86	31.22	C ₈ H ₁₁ N ₅ OS	42.65	4.92	31.09
2.29б	92	216-218	240	45.32	5.53	29.19	C ₉ H ₁₃ N ₅ OS	45.17	5.48	29.27
2.29в	89	239-241	254	47.59	5.93	27.72	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ OS	47.41	5.97	27.65
2.29г	90	218-220	280	51.78	6.22	24.98	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ OS	51.59	6.13	25.07
2.29д	91	174-176	316	57.12	5.43	22.21	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ OS	56.97	5.36	22.33
2.29е	87	185-187	344	59.37	6.23	20.50	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ OS	59.45	6.16	20.39
2.29є	89	178-180	288	54.51	4.63	24.24	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ OS	54.34	4.56	24.37
2.29ж	87	253-255	316	56.98	5.51	22.47	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ OS	57.12	5.43	22.21
2.29з	88	173-174	318	53.16	4.84	21.95	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	52.98	4.76	22.07
2.29и	92	181-183	332	54.21	5.23	21.02	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ OS	54.37	5.17	21.13

Таблиця 2.14

ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепін-5(6*H*)-онів **2.29а-д**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}			ЯМР ^1H спектр, ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	NH	C=O	CN		
2.29а	3396	1711	1644	1.31 т (3H, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 3.43 к (2H, $J = 6.8$, CH_2CH_3), 3.69 с (2H, CH_2), 4.12 с (3H, NCH_3), 10.07 с (1H, NH)	15.17 (CH_3), 31.15 (C^6), 38.20 (NCH_3), 48.03 (CH_2), 123.54 (C^{8a}), 143.71 (C^{3a}), 151.90 (C^8), 168.81 (C^5)
2.29б	3394	1709	1641	1.21 д (6H, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.70-381 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.11 с (3H, NCH_3), 10.71 с (1H, NH)	22.76 (2CH_3), 31.07 (C^6), 38.55 (NCH_3), 54.63 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 123.70 (C^{8a}), 143.61 (C^{3a}), 152.18 (C^8), 169.19 (C^5)
2.29в	3391	1707	1639	1.39 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.70 с (2H, CH_2), 4.06 с (3H, NCH_3), 10.67 с (1H, NH)	28.71 (3CH_3), 32.77 (C^6), 38.93 (NCH_3), 57.77 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 125.52 (C^{8a}), 143.54 (C^{3a}), 152.13 (C^8), 169.84 (C^5)
2.29г	3394	1705	1637	1.32-1.76 м (10H, Cy), 1.43-3.49 м (1H, Cy), 3.69 с (2H, CH_2), 4.12 с (3H, NCH_3), 10.71 с (1H, NH)	24.14, 25.79, 31.46 (Cy), 32.62 (C^6), 39.08 (NCH_3), 62.59 (Cy), 124.17 (C^{8a}), 144.14 (C^{3a}), 148.78 (C^8), 169.81 (C^5)
2.29д	3388	1704	1638	1.32 т (3H, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 3.08 т (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.36 к (2H, $J = 6.8$, CH_2CH_3), 3.48 с (2H, CH_2), 4.89 т (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.09-7.27 м (5H, Ph), 10.70 с (1H, NH)	15.87 (CH_3), 31.58 (C^6), 36.54, 48.70 (CH_2), 51.59 (NCH_2), 123.68 (C^{8a}), 127.19, 128.93, 129.12, 137.95 (Ar), 143.85 (C^{3a}), 150.11 (C^8), 169.36 (C^5)
2.29е	3391	1709	1639	1.39 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.06 т (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.42 с (2H, CH_2), 4.84 т (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.07-7.27 м (5H, Ph), 10.64 с (1H, NH)	28.44 (3CH_3), 30.92 (C^6), 37.26 (CH_2), 50.21 (NCH_2), 61.78 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.50 (C^{8a}), 127.18, 128.82, 129.16, 138.03 (Ar), 143.93 (C^{3a}), 150.27 (C^8), 169.63 (C^5)

Продовження таблиці 2.14

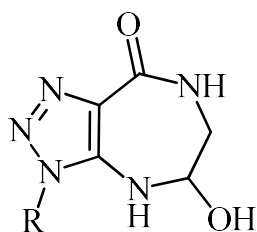
2.29є	3394	1710	1642	0.84 т (3H, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₃), 3.18 к (2H, $J = 6.8$, CH ₂ CH ₃), 3.93 с (2H, CH ₂), 7.42-7.55 м (5H, Ph), 10.91 с (1H, NH)	14.67 (CH ₃), 31.08 (C ⁶), 48.21 (CH ₂), 124.35 (C ^{8a}), 125.35, 128.78, 129.14, 137.11 (Ar), 144.20 (C ^{3a}), 151.89 (C ⁸), 169.37 (C ⁵)
2.29ж	3387	1706	1637	1.00 с (9H, C(CH ₃) ₃), 3.91 с (2H, CH ₂), 7.41-7.59 м (5H, Ph), 10.77 с (1H, NH)	28.07 (3CH ₃), 32.71 (C ⁶), 57.19 (C(CH ₃) ₃), 126.08 (Ar), 126.43 (C ^{8a}), 129.1 (2C); 129.3; 138.1; 144.15 (C ^{3a}), 151.72 (C ⁸), 169.89 (C ⁵)
2.29з	3397	1708	1640	0.78 т (3H, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₃), 3.14 к (2H, $J = 6.8$, CH ₂ CH ₃), 3.74 с (3H, OCH ₃), 3.81 с (2H, CH ₂), 7.09 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.16 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.43-7.57 м (2H, Ar), 10.80 с (1H, NH)	14.95 (CH ₃), 32.51 (C ⁶), 48.28 (CH ₂), 55.48 (OCH ₃), 112.84, 120.28 (Ar), 124.57 (C ^{8a}), 126.17, 128.40, 131.13 (Ar), 144.26 (C ^{3a}), 151.63 (Ar), 152.92 (C ⁸), 169.50 (C ⁵)
2.29и	3396	1710	1641	1.20 д (6H, $J = 6.8$, 2CH ₃), 3.69-3.80 м (4H, CH(CH ₃) ₂ , OCH ₃), 7.14 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.19 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.41 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.57 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 9.34 с (1H, NHBoc)	21.46 (2CH ₃), 32.70 (C ⁶), 54.18 (C(CH ₃) ₂), 55.59 (OCH ₃), 112.93, 120.12 (Ar), 124.85 (C ^{8a}), 126.80, 129.14, 131.58 (Ar), 144.42 (C ^{3a}), 151.96 (Ar), 153.16 (C ⁸), 169.39 (C ⁵)

2.3. Протибактеріальна та протигрибкова активності деяких типів синтезованих сполук

Інфекційні хвороби, викликані бактеріальними патогенами, є серйозною небезпекою для людства, оскільки приводять до високої захворюваності і смертності у всьому світі [172]. Їх лікування залишається важливою і складною проблемою, яка набуває особливого значення для пацієнтів із пригніченим імунітетом, хворих на СНІД та тих, які проходять протиракову та трансплантаційну терапію. Не дивлячись на те, що значна кількість антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів є доступними для медичного використання, поява стійкості до старих і нових антибіотиків викликала в останні десятиліття суттєву потребу в нових типах антибактеріальних агентів. Перспективним підходом до розв'язання проблеми резистентності є розроблення інноваційних агентів з іншим способом дії, щоб таким чином не виникала перехресна резистентність із існуючими препаратами [173].

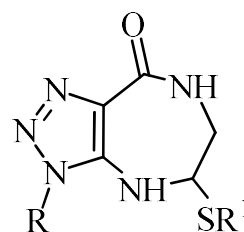
В контексті сказаного особливу цікавість виявляють азолоанельовані [1,4]діазепіни та [1,4]тіазепіни. Відомо, що діазепіновий фрагмент входить до складу сполук з антиоксидантною [174], антитромболітичною [175] та протитуберкульозною [176] активностями. В той же час на увагу заслуговують протипухлинні властивості [155, 171] похідних 4,1-бензотіазепін-2-онів та їх здатність до пригнічення активності ферменту скваленсинтази [156].

В ролі нового типу об'єктів для дослідження протимікробної дії були використані нещодавно синтезовані нами 5-гідроксизаміщені **2.13a-ї** та 5-сульфанілзаміщені триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни **2.15б-г,є,з**, триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діони **2.25a,б,д** та [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепін-5(6*H*)-они **2.29б,г,д**.



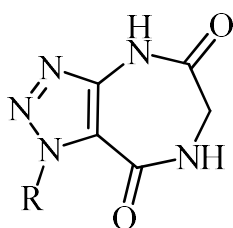
2.13a-і

2.13: R = Me₂CHCH₂ (**a**), PhCH₂ (**б**), 4-MeOC₆H₄CH₂ (**в**), 3-ClC₆H₄CH₂ (**г**), Ph (**д**), 4-ClC₆H₄ (**е**), 4-MeC₆H₄ (**є**), 4-MeOC₆H₄ (**ж**), 4-NO₂C₆H₄ (**з**), 2,4-F₂C₆H₃ (**и**), 2,4-Me₂C₆H₃ (**і**), 1-метилпіразол-3-іл (**і**)



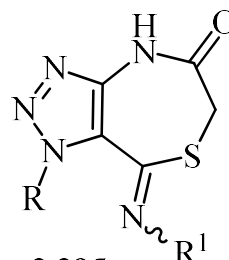
2.156-г,є,з

2.15: R = Me₂CHCH₂, R¹ = Ac (**б**), R = Ph, R¹ = CH₂COOH (**в**), R = 4-NO₂C₆H₄, R¹ = 4-MeC₆H₄ (**г**), R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = 2,4-Cl₂C₆H₃ (**є**), R = 1-метилпіразол-3-іл, R¹ = CH₂CH₂COOMe (**з**)



2.25a,б,д

2.25: R = PhCH₂CH₂ (**a**), Ph (**б**), 4-MeC₆H₄ (**д**)



2.296,г,є

2.29: R = Me, R¹ = *i*-Pr (**б**), R = Me, R¹ = cyclohexyl (**г**), R = Ph, R¹ = Et (**є**)

Скринінг протибактеріальної та протигрибкової активності проводили мікрометодом дворазових серійних розведень [177] у рідкому живильному середовищі згідно з діючими рекомендаціями щодо визначення чутливостей мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [178].

Антибактеріальну та протигрибкову активності сполук **2.13**, **2.15**, **2.25**, **2.29** оцінювали за значеннями мінімальної інгібуючої концентрації по відношенню до деяких грам-позитивних (*S. aureus* 25923, *B. cereus* 10702) та грам-негативних (*E. coli* 25922) бактерій, а також грибів (*C. albicans* ATCC 885/653, *A. niger* K9). Як контроль використовували відомий протимікробний препарат «Клотримазол», а як розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО).

За результатами проведеного біоскринінгу похідні триазолоанельованих діазепінів **2.13**, **2.15**, діазепін-5,8-діонів **2.25** та тіазепінонів **2.29** належать до сполук із помірною антимікробною дією, а їх мінімальна інгібуюча концентрація знаходиться у діапазоні 15.62-125 мкг/мл. Варто відмітити, що сполуки **2.296,г** характеризуються хорошою антибактеріальною активністю

проти кишкової палички (15.62 мкг/мл). Отримані дані показали, що всі тестовані сполуки володіють помірною протигрибковою дією по відношенню до аспергілу чорного (31.25 мкг/мл).

Що стосується активності по відношенню до тест-штамів бактерій *S. aureus* та *B. cereus* то кращі результати продемонстрували сполуки **2.156,є** та **2.296,г** МІК = 62.5 мкг/мл (*S. aureus*) та МІК = 31.25 мкг/мл (*B. cereus*) у сполук **2.156,г,є,з**, **2.25а** та **2.296,г,є**. При дослідженні протибактеріальних властивостей відносно *E. coli* найактивнішими виявилися [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепін-5(6*H*)-они **2.296,г** (МІК = 15.62 мкг/мл).

У випадку фунгіцидної дії відносно грибків *C. albicans* та *A. niger* активність усіх тестованих сполук не є вибірковою: МІК знаходиться в межах 31.25-62.5 мкг/мл. Такі результати, найвірогідніше, пов'язані з тим, що основний вклад в прояв бактеріостатичної активності привносить саме триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіновий та триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепіновий скаффолди.

Таблиця 2.15

Антибактеріальна та протимікробна активності сполук **2.13, 2.15, 2.25, 2.29**

Сполука	<i>S. aureus</i> 25923	<i>E. coli</i> 25922	<i>B. cereus</i> 10702	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	<i>A. niger</i> K9
	МІК (мкг/мл)				
2.13а	125	31,25	62,5	31,25	31,25
2.13б	125	31,25	62,5	62,5	31,25
2.13в	125	31,25	62,5	31,25	31,25
2.13г	125	62,5	62,5	62,5	31,25
2.13д	125	62,5	62,5	62,5	31,25
2.13е	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.13є	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.13ж	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.13з	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.13и	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.13і	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.13ї	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.15б	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
2.15в	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.15г	125	31,25	31,25	31,25	31,25
2.15є	62,5	31,25	31,25	31,25	31,25
2.15з	125	31,25	31,25	31,25	31,25
2.25а	125	31,25	31,25	31,25	31,25
2.25б	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.25д	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2.29б	62,5	15,62	31,25	62,5	31,25
2.29г	62,5	15,62	31,25	31,25	31,25
2.29є	125	31,25	31,25	31,25	31,25
Розчинник (DMSO)*	+	+	+	+	+
Контроль**	7.8	3.9	3.9	7.8	0.9

* спостерігається ріст бактерії

** При визначенні антибактеріальної активності як контроль використовували препарат «Доксициклін» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» [179];

При визначенні протигрибової активності як контроль використовували препарат «Клотримазол» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» [177].

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ІЧ спектри зареєстровані на приладі Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 126 МГц відповідно) в імпульсному Фур'є-режимі в $\text{DMSO}-d_6$ і в CDCl_3 , внутрішній стандарт ТМС. Хроматомас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), розчинник $\text{DMSO}-d_6$, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення усіх синтезованих речовин визначались на приладі з капілярною трубкою і не коригувались.

3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

***N*-Вос-4-аміотриазол-5-карбальдегіди (2.2а-г).** До охолодженого до -78 °С розчину 51 ммоль карбамату **2.1а-г** в 125 мл абсолютного ТГФ в атмосфері аргону додавали 47 мл (107 ммоль) 2.5 М розчину *n*-BuLi в гексані та перемішували 1 год при -60 °С. До реакційної суміші додавали 3.7 мл (61 ммоль) метил форміату, перемішували 2 год при -60 °С, обробляли 20% розчином NH_4Cl до рН 6-7 та випарювали. Залишок розчиняли в 100 мл МТБЕ і промивали водою. Органічний шар сушили Na_2SO_4 та випарювали. Залишок очищали хроматографічно (елюент – CHCl_3 -МТБЕ, 7:3).

***Трет*-бутил (5-форміл-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)карбамат (2.2а).** Вихід 65 %, т. топл. $132-133$ °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1684, 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 3207 (NH). ЯМР ^1H спектр, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1.49 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.18 с (3H, NCH_3), 9.96 с (1H, CHO), 10.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч.: 28.41 (3CH_3), 38.65 (NCH_3), 80.90 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 123.84 (C^5), 147.52 ($\text{C}=\text{O}$), 153.75 (C^4), 181.53 (CHO). Мас-спектр, m/z : 128 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Вос}]^+$. Знайдено, %: С 47.92; Н 6.17; N 24.61. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: С 47.78; Н 6.24; N 24.77.

Трет-бутил (5-форміл-1-фенетил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)карбамат

(2.2б). Вихід 57 %, т. топл. 128-129 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1682, 1727 (C=O), 3213 (NH). ЯМР ^1H спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1.46 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.10 д (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 4.49 д (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 7.17-7.31 м (5H, Ar), 9.93 с (1H, CHO), 10.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 28.42 (3CH_3), 35.84, 52.23 (CH_2), 81.06 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 123.25 (C^5), 127.29, 128.96, 129.20, 137.74 (Ar), 147.92 (C=O), 153.77 (C^4), 181.24 (CHO). Мас-спектр, m/z : 218 $[\text{M}+2\text{H-Вос}]^+$. Знайдено, %: С 60.59; Н 6.44; N 17.88. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: С 60.75; Н 6.37; N 17.71.

Трет-бутил (5-форміл-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)карбамат (2.2в).

Вихід 70 %, т. топл. 153-154 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1686, 1732 (C=O), 3210 (NH). ЯМР ^1H спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1.48 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.59-7.68 м (5H, Ph), 9.90 с (1H, CHO), 10.24 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 28.45 (3CH_3), 81.12 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126.05 (C^5), 128.11, 129.73, 130.64, 136.85 (Ar), 147.62 (C=O), 153.52 (C^4), 179.93 (CHO). Мас-спектр, m/z : 190 $[\text{M}+2\text{H-Вос}]^+$. Знайдено, %: С 58.49; Н 6.51; N 19.26. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: С 58.33; Н 5.59; N 19.43.

Трет-бутил (5-форміл-1-(2-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)-

карбамат (2.2г). Вихід 59 %, т. топл. 126-127 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1688, 1731 (C=O), 3213 (NH). ЯМР ^1H спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1.47 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.73 с (3H, OCH_3), 7.14 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.27 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.47 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.99 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 9.86 с (1H, CHO), 10.21 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 28.43 (3CH_3), 56.44 (OCH_3), 80.97 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113.03, 121.17 (Ar), 123.04 (C^5), 125.63, 128.09, 132.31 (Ar), 146.40 (C=O), 153.53 (Ar), 153.78 (C^4), 179.94 (CHO). Мас-спектр, m/z : 220 $[\text{M}+2\text{H-Вос}]^+$. Знайдено, %: С 56.78; Н 5.63; N 17.42. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Розраховано, %: С 56.60; Н 5.70; N 17.60.

5-Метил-6-ацетилтриазоло[4,5-*b*]піридини (2.3а-г). До розчину 8.8 ммоль альдегіду **2.2а-г** в 10 мл AcOH додавали 1 мл (9.9 ммоль) пентан-2,4-

діону (ацетилацетону) та 0.07 мл (0.88 ммоль) піролідину. Суміш кип'ятили 2 год, розчинник випарювали, залишок розчиняли в 10 мл CHCl_3 та промивали водою (2×10 мл). Органічний шар випарювали, залишок кристалізували із МТБЕ.

5-Амінотриазоло[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрили (2.4а-г). До розчину 8.8 ммоль альдегіду **2.2а-г** в 10 мл AcOH додавали 0.65 г (9.9 ммоль) малононітрилу та 0.07 мл (0.88 ммоль) піролідину, кип'ятили 4 год та випарювали. До залишку додавали 5 мл води, осад відфільтровували, промивали 5 мл води і сушили на повітрі.

5-Оксотриазол[4,5-*b*]піридин-6-карбонові кислоти (2.5а-г). До розчину 4 ммоль *трет*-бутил (5-форміл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)карбамату **2.2а-г** в 25 мл AcOH додавали 0,028 г (0,4 ммоль) піролідину і 0,42 г (4 ммоль) пропандіової (малонової) кислоти (метод А) або 0,58 г (4 ммоль) 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону (кислоти Мельдрума) (метод Б). Суміш перемішували 4 год при 100 °С. Розчинник відганяли у вакуумі, до залишку додавали 20 мл води та фільтрували. Осад сушили на повітрі та перекристалізовували з ізопропанолу.

1,5,6,7-Тетрагідроциклобута(пента)[*b*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]піридини та 1,5,6,7-тетрагідро-8*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]хіноліни (2.7а-е). До розчину 8.8 ммоль альдегіду **2а,в,г** в 10 мл AcOH додавали 9.9 ммоль циклбута(пента-, гекса)нону **2.6а-в** та 0.07 мл (0.88 ммоль) піролідину. Суміш кип'ятили 3 год, розчинник випарювали, залишок розчиняли в 10 мл CHCl_3 та промивали водою (2×10 мл). Органічний шар випарювали, а залишок кристалізували із ізопропанолу

1,5,6,7-Тетрагідро-8*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]хінолін-8-они (2.9а-д). До розчину 8.8 ммоль альдегіду **2а,в,г** в 10 мл AcOH додавали 1 мл (9.9 ммоль) відповідного 1,3-циклогексادیону **2.8а,б** та 0.07 мл (0.88 ммоль) піролідину. Суміш кип'ятили 3 год, розчинник випарювали, залишок розчиняли в 10 мл CHCl_3 та промивали водою (2×10 мл). Органічний шар випарювали, залишок кристалізували із ацетонітрилу.

3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди

(2.12а-і). До розчину 1.89 г (11 ммоль) ціанацетаміду **2.11** та 1.23 г (11 ммоль) *t*-BuOK в 20 мл MeOH додавали розчин алкілазиду **2.10а-г** або арилазиду **2.10д-ї** в 10 мл MeOH. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год, потім кип'ятили протягом 30 хв. Реакційну суміш упарювали, до залишку додавали 20 мл води, утворений осад відфільтровували, промивали 10 мл води, сушили та перекристалізовували з MeOH.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-ізобутил-1*H*-1,2,3-триазол-4-

карбоксамід (2.12а). Вихід 79%, т. топл. 162-163 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (C=O), 3311, 3455 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м.ч. (*J*, Гц): 0.91 д (6H, *J* = 6.4, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.16-2.23 м (1H, CH_2CHMe_2), 3.37 с (6H, 2OCH₃), 3.52 д (2H, *J* = 5.4, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.88 д (2H, *J* = 7.2, CH_2CHMe_2), 4.42 т (1H, *J* = 5.2, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 5.18 с (2H, NH₂), 7.01 ш.с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м.ч.: 19.95 (2CH₃), 28.54 (CH), 40.14, 53.29 (CH₂), 54.31 (2OCH₃), 102.85 ($\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$), 122.93 (C⁴), 143.74 (C⁵), 162.78 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 270 [M–H][–]. Знайдено, %: C 48.61; H 7.96; N 25.94. C₁₁H₂₁N₅O₃. Розраховано, %: C 48.70; H 7.80; N 25.81.

5-Аміно-1-бензил-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-

карбоксамід (2.12б). Вихід 85%, т. топл. 144-145 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (C=O), 3295, 3369 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м.ч. (*J*, Гц): 3.39 с (6H, 2OCH₃), 3.53 т (2H, *J* = 5.4, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 4.43 т (1H, *J* = 5.2, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 4.80 с (2H, NH₂), 5.36 с (2H, CH₂Ph), 6.98 т (1H, *J* = 5.4, NH), 7.18-7.38 м (5H, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м.ч.: 39.83, 49.17 (CH₂), 53.96 (2OCH₃), 102.27 ($\underline{\text{CH}}(\text{OCH}_3)_2$), 124.10 (C⁴), 128.74, 130.44, 139.43 (Ar), 143.39 (C⁵), 147.18 (Ar), 161.87 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 304 [M–H][–]. Знайдено, %: C 54.92; H 6.19; N 23.11. C₁₄H₁₉N₅O₃. Розраховано, %: C 55.07; H 6.27; N 22.94.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-(4-метоксибензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12в). Вихід 89%, т.топл. 136-137 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=O), 3283, 3394 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м.ч. (J , Гц): 3.43 с (6H, 2OCH_3), 3.59 т (2H, $J = 5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.85 с (3H, ArOCH_3), 4.47 т (1H, $J = 5.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 5.27 с (2H, NH_2), 5.30 с (2H, CH_2Ar), 6.88 д (2H, $J = 8.4$, H Ar), 7.05 т (1H, $J = 5.2$, NH), 7.18 д (2H, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м.ч.: 40.35, 47.86 (CH_2), 54.37 (2OCH_3), 55.94 (OCH_3), 102.82 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 115.22 (Ar), 122.96 (C^4), 130.19, 134.77 (Ar), 143.75 (C^5), 162.70 (Ar), 163.83 (C=O). Мас-спектр, m/z : 335 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Знайдено, %: C 53.80; H 6.46; N 21.07. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$. Розраховано, %: C 53.72; H 6.31; N 20.88.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-(3-хлоробензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12г). Вихід 84%, т. топл. 129-130 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=O), 3278, 3389 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м.ч. (J , Гц): 3.40 с (6H, 2OCH_3), 3.53 т (2H, $J = 5.4$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 4.44 т (1H, $J = 5.2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 5.01 с (2H, NH_2), 5.32 с (2H, CH_2Ar), 7.00-7.07 м (2H, NH, H Ar), 7.18 с (1H, H Ar), 7.25-7.30 м (2H, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м.ч.: 40.25, 49.48 (CH_2), 54.33 (2OCH_3), 102.71 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 123.59 (C^4), 125.34, 127.38, 128.91, 130.57, 135.27, 135.64 (Ar), 143.91 (C^5), 162.60 (C=O). Мас-спектр, m/z : 338 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Знайдено, %: C 49.61; H 5.27; N 20.38. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3$. Розраховано, %: C 49.49; H 5.34; N 20.61.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12д). Вихід 81%, т. топл. 152-153 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1634 (C=O), 3275, 3382 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 3.29 с (6H, 2OCH_3), 3.58 т (2H, $J = 5.3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 3.73 с (3H, OCH_3), 5.17 т (1H, $J = 5.1$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$), 5.35 с (2H, CH_2Ph), 6.27 с (2H, NH_2), 6.90 д (2H, $J = 7.2$, H Ar), 7.21 д (2H, $J = 7.2$, H Ar), 7.70 т (1H, $J = 5.2$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м.ч.: 40.31 (CH_2), 54.34 (2OCH_3), 102.86 ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 122.69 (C^4), 123.92, 129.66, 130.22, 134.70 (Ar), 143.75 (C^5), 162.72 (C=O). Мас-спектр, m/z : 290 $[\text{M}-$

H]⁻. Знайдено, %: C 53.81; H 5.76; N 23.85. C₁₃H₁₇N₅O₃. Розраховано, %: C 53.60; H 5.88; N 24.04.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12е). Вихід 93%, т. топл. 159-160 °C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1637 (C=O), 3281, 3396 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.ч. (*J*, Гц): 3.43 с (6H, 2OCH₃), 3.58 т (2H, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂), 4.48 т (1H, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂), 5.31 с (2H, NH₂), 7.03 т (1H, *J* = 5.2, NH), 7.48-7.57 м (4H, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, δ , м.ч.: 40.32 (CH₂), 54.36 (2OCH₃), 102.84 (CH(OCH₃)₂), 122.89 (C⁴), 125.12, 130.32, 133.29, 135.67 (Ar), 143.73 (C⁵), 162.50 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 324 [M–H]⁻. Знайдено, %: C 47.78; H 4.84; N 21.76. C₁₃H₁₆ClN₅O₃. Розраховано, %: C 47.93; H 4.95; N 21.50.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12є). Вихід 88%, т. топл. 108-109 °C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1629 (C=O), 3294, 3405 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.ч. (*J*, Гц): 2.44 с (3H, ArCH₃), 3.43 с (6H, 2OCH₃), 3.60 т (2H, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂), 4.49 т (1H, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂), 5.25 с (2H, NH₂), 7.30 т (1H, *J* = 5.2, NH), 7.31-7.42 м (4H, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, δ , м.ч.: 21.31 (CH₃), 40.30 (CH₂), 54.39 (2OCH₃), 102.82 (CH(OCH₃)₂), 122.54 (C⁴), 123.91, 130.60, 132.09, 139.94 (Ar), 143.89 (C⁵), 162.71 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 304 [M–H]⁻. Знайдено, %: C 55.26; H 6.14; N 23.16. C₁₄H₁₉N₅O₃. Розраховано, %: C 55.07; H 6.27; N 22.94.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-(4-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12ж). Вихід 86%, т. топл. 123-124 °C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1632 (C=O), 3282, 3398 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.ч. (*J*, Гц): 3.42 с (6H, 2OCH₃), 3.57 т (2H, *J* = 5.4, CH₂CH(OMe)₂), 3.86 с (3H, ArOCH₃), 4.46 т (1H, *J* = 5.2, CH₂CH(OMe)₂), 5.22 с (2H, NH₂), 7.02-7.07 м (3H, NH, H Ar), 7.42 д (2H, *J* = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, δ , м.ч.: 40.33 (CH₂), 54.42 (2OCH₃), 55.76 (OCH₃), 102.98 (CH(OCH₃)₂), 115.22 (Ar), 122.51 (C⁴), 125.82, 127.23 (Ar), 143.94 (C⁵), 160.52 (Ar), 162.76 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 320 [M–H]⁻. Знайдено, %: C 52.56; H 5.74; N 21.58. C₁₄H₁₉N₅O₄. Розраховано, %: C 52.33; H 5.96; N 21.79.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12з). Вихід 91%, т. топл. 174-175 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (C=O), 3275, 3395 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 3.29 с (6H, 2OCH₃), 3.36 т (2H, $J = 5.4$, CH₂CH(OMe)₂), 4.56 т (1H, $J = 5.2$, CH₂CH(OMe)₂), 6.71 с (2H, NH₂), 7.93 д (2H, $J = 8.4$, H Ar), 8.23 т (1H, $J = 5.2$, NH), 8.44 д (2H, $J = 8.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м.ч.: 41.3;3 (CH₂), 53.32 (2OCH₃), 102.24 (CH(OCH₃)₂), 121.29 (C⁴), 124.92, 125.66, 140.47 (Ar), 145.30 (C⁵), 147.31 (Ar), 162.47 (C=O). Мас-спектр, m/z : 335 [M–H][–]. Знайдено, %: C 46.22; H 4.69; N 25.21. C₁₃H₁₆N₆O₅. Розраховано, %: C 46.43; H 4.80; N 24.99.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-(2,4-дифлуорофеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12и). Вихід 91%, т. топл. 182-183 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1634 (C=O), 3275, 3395 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 3.30 с (6H, 2OCH₃), 3.38 т (2H, $J = 5.4$, CH₂CH(OMe)₂), 4.56 т (1H, $J = 5.2$, CH₂CH(OMe)₂), 6.51 с (2H, NH₂), 7.31-7.36 м (1H, H Ar), 7.57-7.74 м (2H, H Ar), 8.04 т (1H, т, $J = 5.2$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 40.47 (CH₂), 53.32 (2OCH₃), 102.28 (CH(OCH₃)₂), 106.06 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.6$, C^{3'}), 106.13 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.6$, C^{3'}), 106.25 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.6$, C^{3'}), 113.21 (д. д, $^2J = 22.6$, $^4J = 3.7$, C^{5'}), 119.34 (д. д, $^2J = 22.6$, $^4J = 3.7$, C^{1'}), 120.88 (C⁴), 131.30 (д, $^3J = 10.0$, C^{6'}), 146.53 (C⁵), 157.61 (д. д, $^1J = 253.6$, $^3J = 13.8$, C^{4'}), 162.60 (C=O), 163.55 (д. д, $^1J = 251.4$, $^3J = 12.5$, C^{2'}). Мас-спектр, m/z : 326 [M–H][–]. Знайдено, %: C 47.97; H 4.49; N 21.17. C₁₃H₁₅F₂N₅O₃. Розраховано, %: C 47.71; H 4.62; N 21.40.

5-Аміно-1-(2,4-диметилфеніл)-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12і). Вихід 81%, т. топл. 133-134 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1638 (C=O), 3294, 3410 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м.ч. (J , Гц): 2.09 с (3H, ArCH₃), 2.40 с (3H, ArCH₃), 3.42 с (6H, 2OCH₃), 3.58 т (2H, $J = 5.4$, CH₂CH(OMe)₂), 4.48 т (1H, $J = 5.2$, CH₂CH(OMe)₂), 5.03 с (2H, NH₂), 7.15 т (1H, $J = 5.2$, NH), 7.20 м (2H, H Ar), 7.26 с (1H, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м.ч.: 17.44, 21.39 (CH₃), 40.32 (CH₂), 54.36 (2OCH₃), 102.91 (CH(OCH₃)₂), 122.08 (C⁴), 127.04, 128.08, 130.20, 132.42, 135.87, 141.19 (Ar), 144.52 (C⁵), 162.81

(C=O). Мас-спектр, m/z : 318 $[M-H]^-$. Знайдено, %: C 56.27; H 6.46; N 22.19. $C_{15}H_{21}N_5O_3$. Розраховано, %: C 56.41; H 6.63; N 21.93.

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1-(1-метилпіразол-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (2.12і). Вихід 92%, т. топл. 150-151 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1632 (C=O), 3291, 3407 (N-H). Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 3.27 д (6H, 2OCH₃), 3.35 т (2H, $J = 5.4$, CH₂CH(OMe)₂), 3.92 с (3H, NCH₃), 4.54 т (1H, $J = 5.2$, CH₂CH(OMe)₂), 6.59 с (1H, H Ar), 6.63 с (1H, NH₂), 7.91 с (1H, H Ar), 8.11 т (1H, $J = 5.2$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 38.50 (CH₃), 39.14 (CH₂), 53.32 (2OCH₃), 97.58 (C_{піразол.}), 102.27 (CH(OCH₃)₂), 121.69 (C⁴), 133.53 (C_{піразол.}), 143.91 (C⁵), 145.46 (C_{піразол.}), 162.27 (C=O). Мас-спектр, m/z : 294 $[M-H]^-$. Знайдено, %: C 44.91; H 5.66; N 33.04. $C_{11}H_{17}N_7O_3$. Розраховано, %: C 44.74; H 5.80; N 33.20 .

5-Гідроксизаміщені триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни (2.13а-ї). Розчин 7 ммоль аміду **2.12а-ї** в 10 мл метанової (мурашиної) кислоти перемішували при кімнатній температурі протягом 10-12 год, розбавляли 10 мл води, утворений осад відфільтровували, промивали 50 мл води і сушили на повітрі.

5-Сульфанілзаміщені триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни (2.15а-г). До розчину 5 ммоль аміду **2.12а,д,з** в 15 мл метанової (мурашиної) кислоти додавали 5 ммоль тіосполуки **2.14а-г** та перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год, розбавляли 10 мл води утворений осад відфільтровували, промивали 10 мл води, сушили і перекристалізовували з MeCN.

Метил-[(3-ізобутил-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро[1,2,3]триазоло- [4,5-*e*][1,4]діазепін-5-іл)сульфаніл]ацетат (2.15а). Вихід 92%, т. топл. 239-240 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1670 (C=O), 1734–1756 (CO₂Me), 3321, 3415 (NH). Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 0.79-0.88 м (6H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.03-2.12 м (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 3.35-3.62 м (4H, 6-CH₂, SCH₂), 3.64 с (3H, OCH₃), 3.95 д (2H, $J = 7.2$, CH₂CH(CH₃)₂), 5.09-5.19 м (1H, 5-CH), 7.59-7.68 м (1H, NH), 8.04 д (1H, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 19.86 (2CH₃), 27.97 (CH),

30.90, 44.81 (CH₂), 52.16 (C⁶), 52.49 (OCH₃), 60.68 (C⁵), 123.49 (C^{8a}), 140.26 (C^{3a}), 163.37 (C⁸), 170.77 (C=O). Мас-спектр, m/z : 314 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 46.21; Н 5.95; N 22.19. C₁₂H₁₉N₅O₃S. Розраховано, %: С 45.99; Н 6.11; N 22.35.

S-(3-Ізобутил-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]-діазепін-5-іл)етантіоат (2.15б). Вихід 95%, т. топл. 256-257 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O), 1715 (C=O), 3317, 3447 (NH). Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 0.77-0.85 м (6H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.97-2.05 м (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.34 с (3H, COCH₃), 3.31-3.53 м (2H, 6-CH₂), 3.95 д (2H, *J* = 7.2, CH₂CH(CH₃)₂), 5.61-5.70 м (1H, 5-CH), 7.72-7.79 м (1H, NH), 8.07 д (1H, *J* = 3.6, NH). Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ , м.ч.: 19.74 (2CH₃), 28.55 (CH), 31.43 (CH₃), 45.27 (CH₂), 52.87 (C⁶), 60.79 (C⁵), 123.63 (C^{8a}), 140.93 (C^{3a}), 163.45 (C⁸), 194.96 (C=O). Мас-спектр, m/z : 284 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 46.85; Н 6.01; N 24.79. C₁₁H₁₇N₅O₂S. Розраховано, %: С 46.63; Н 6.05; N 24.72.

[(8-Оксо-3-феніл-3,4,5,6,7,8-гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]-діазепін-5-іл)сульфаніл]оцтова кислота (2.15в). Вихід 93%, т. топл. 206-208 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1675 (C=O), 2530–2851 (CO₂H), 3302, 3391 (NH). Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 3.29-3.51 м (4H, 6-CH₂, SCH₂), 4.97-5.04 м (1H, 5-CH), 7.53-7.64 м (5H, H Ph), 7.74-7.78 м (1H, NH), 7.93 д (1H, *J* = 3.6, NH), 12.59 ш.с. (1H, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ , м.ч.: 31.79 (CH₂), 45.29 (C⁶), 61.54 (C⁵), 115.62 (C^{8a}, Ar), 130.06, 130.35, 134.91 (Ar), 140.90 (C^{3a}), 163.64 (C⁸), 172.27 (C=O). Мас-спектр, m/z : 320 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 48.69; Н 3.98; N 22.21. C₁₃H₁₃N₅O₃S. Розраховано, %: С 48.90; Н 4.10; N 21.93.

5-[(4-Метилфеніл)сульфаніл]-3-(4-нітрофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3H)-он (2.15г). Вихід 92%, т. топл. 275-278 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1662 (C=O), 3303, 3396 (NH). Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 2.29 с (3H, CH₃), 3.44-3.55 м (1H, 6-CH₂), 3.60-3.72 м (1H, 6-CH₂), 5.20-5.29 м (1H, 5-CH), 7.17 д (2H, *J* = 8.0, H Ar), 7.37 д (2H, *J* = 8.0, H Ar), 7.72 д (2H, *J* = 8.8, H Ar), 7.91-7.99 м (1H, NH), 8.20 д (1H, *J* = 3.6, NH), 8.38 д (2H, *J* = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ , м.ч.: 21.16 (CH₃), 45.58

(C⁶), 65.17 (C⁵), 124.70 (C^{8a}), 125.53, 129.86, 130.22, 134.03, 140.15 (Ar), 140.97 (C^{3a}), 147.71 (Ar), 163.46 (C⁸). Мас-спектр, m/z : 397 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 54.29; H 3.98; N 21.44. C₁₈H₁₆N₆O₃S. Розраховано, %: C 54.54; H 4.07; N 21.20.

5-Сульфанілзаміщені триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни (2.15а-г). До розчину 4 ммоль триазолодіазепіну **2.13а,д-з,ї** в 10 мл HCO₂H додавали 4 ммоль тіосполуки **2.14а-є**, перемішували при кімнатній температурі протягом 8 год, розбавляли 10 мл води, утворений осад відфільтровували, промивали 10 мл води, сушили і перекристалізовували з MeCN.

Метил-[(3-ізобутил-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5-іл)сульфаніл]ацетат (2.15а). Вихід 96 %, т. топл. 239-240 °C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O), 1734–1756 (CO₂Me), 3321, 3415 (NH). Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ , м.ч. (J , Гц): 0.79-0.88 м (6H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.03-2.12 м (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 3.35-3.62 м (4H, 6-CH₂, SCH₂), 3.64 с (3H, OCH₃), 3.95 д (2H, J = 7.2, CH₂CH(CH₃)₂), 5.09-5.19 м (1H, 5-CH), 7.59-7.68 м (1H, NH), 8.04 д (1H, J = 3.6, NH). Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ , м.ч.: 19.86 (2CH₃), 27.97 (CH), 30.90, 44.81 (CH₂), 52.16 (C⁶), 52.49 (OCH₃), 60.68 (C⁵), 123.49 (C^{8a}), 140.26 (C^{3a}), 163.37 (C⁸), 170.77 (C=O). Мас-спектр, m/z : 314 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 46.21; H 5.95; N 22.19. C₁₂H₁₉N₅O₃S. Розраховано, %: C 45.99; H 6.11; N 22.35.

S-(3-Ізобутил-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]-діазепін-5-іл)етантіоат (2.15б). Вихід 98 %, т. топл. 256-257 °C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O), 1715 (C=O), 3317, 3447 (NH). Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ , м.ч. (J , Гц): 0.77-0.85 м (6H, CH₂CH(CH₃)₂), 1.97-2.05 м (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 2.34 с (3H, COCH₃), 3.31-3.53 м (2H, 6-CH₂), 3.95 д (2H, J = 7.2, CH₂CH(CH₃)₂), 5.61-5.70 м (1H, 5-CH), 7.72-7.79 м (1H, NH), 8.07 д (1H, J = 3.6, NH). Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ , м.ч.: 19.74 (2CH₃), 28.55 (CH), 31.43 (CH₃), 45.27 (CH₂), 52.87 (C⁶), 60.79 (C⁵), 123.63 (C^{8a}), 140.93 (C^{3a}), 163.45 (C⁸), 194.96 (C=O). Мас-спектр, m/z : 284 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 46.85; H 6.01; N 24.79. C₁₁H₁₇N₅O₂S. Розраховано, %: C 46.63; H 6.05; N 24.72.

[(8-Оксо-3-феніл-3,4,5,6,7,8-гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]-діазепін-5-іл)сульфаніл]оцтова кислота (2.15в). Вихід 97 %, т. топл. 206-208 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1675 (C=O), 2530–2851 (CO₂H), 3302, 3391 (NH). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 3.29-3.51 м (4H, 6-CH₂, SCH₂), 4.97-5.04 м (1H, 5-CH), 7.53-7.64 м (5H, H Ph), 7.74-7.78 м (1H, NH), 7.93 д (1H, *J* = 3.6, NH), 12.59 ш.с. (1H, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч.: 31.79 (CH₂), 45.29 (C⁶), 61.54 (C⁵), 115.62 (C^{8a}, Ar), 130.06, 130.35, 134.91 (Ar), 140.90 (C^{3a}), 163.64 (C⁸), 172.27 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 320 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 48.69; H 3.98; N 22.21. C₁₃H₁₃N₅O₃S. Розраховано, %: C 48.90; H 4.10; N 21.93.

5-[(4-Метилфеніл)сульфаніл]-3-(4-нітрофеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3H)-он (2.15г). Вихід 96 %, т. топл. 275-278 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1662 (C=O), 3303, 3396 (NH). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 2.29 с (3H, CH₃), 3.44-3.55 м (1H, 6-CH₂), 3.60-3.72 м (1H, 6-CH₂), 5.20-5.29 м (1H, 5-CH), 7.17 д (2H, *J* = 8.0, H Ar), 7.37 д (2H, *J* = 8.0, H Ar), 7.72 д (2H, *J* = 8.8, H Ar), 7.91-7.99 м (1H, NH), 8.20 д (1H, *J* = 3.6, NH), 8.38 д (2H, *J* = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч.: 21.16 (CH₃), 45.58 (C⁶), 65.17 (C⁵), 124.70 (C^{8a}), 125.53, 129.86, 130.22, 134.03, 140.15 (Ar), 140.97 (C^{3a}), 147.71 (Ar), 163.46 (C⁸). Мас-спектр, *m/z*: 397 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 54.29; H 3.98; N 21.44. C₁₈H₁₆N₆O₃S. Розраховано, %: C 54.54; H 4.07; N 21.20.

S-[8-Оксо-3-(4-хлорофеніл)-3,4,5,6,7,8-гексагідро[1,2,3]триазоло-[4,5-*e*][1,4]діазепін-5-іл]етантіоат (2.15д). Вихід 97%, т. топл. 272-274 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1668 (C=O), 1721 (C=O), 3323, 3449 (NH). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 3.33 с (3H, COCH₃), 3.39-3.48 м (1H, 6-CH₂), 3.56-3.65 м (1H, 6-CH₂), 5.57-5.62 м (1H, 5-CH), 7.54 д (2H, *J* = 8.8, Ar), 7.66 д (2H, *J* = 8.8, Ar), 7.88-7.96 м (1H, NH), 8.04 д (1H, *J* = 3.6, NH). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч.: 31.45 (CH₃), 44.87 (C⁶), 60.91 (C⁵), 123.86 (C^{8a}), 127.79, 130.30, 133.73, 134.64 (Ar), 141.58 (C^{3a}), 163.14 (C⁸), 194.77 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 338 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 46.01; H 3.46; N 21.01. C₁₃H₁₂ClN₅O₂S. Розраховано, %: C 46.23; H 3.58; N 20.73.

(4-Метилфеніл)-5-[(4-хлорофеніл)сульфаніл]-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-он (2.15e). Вихід 96%, т. топл. 281-284 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (C=O), 3298, 3394 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч. (*J*, Гц): 2.38 с (3H, CH₃), 3.41-3.51 м (1H, 6-CH₂), 3.54-3.67 м (1H, 6-CH₂), 5.23-5.31 м (1H, 5-CH), 7.24-7.50 м (9H, NH, H Ar), 7.85 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч.: 21.48 (CH₃), 45.81 (C⁶), 64.13 (C⁵), 122.95 (C^{8a}), 123.22, 123.95, 127.84, 130.16, 130.90 132.18, 133.44 (Ar), 141.59 (C^{3a}), 163.14 (C⁸), 164.72 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 386 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 55.89; H 4.06; N 18.34. C₁₈H₁₆ClN₅OS. Розраховано, %: C 56.03; H 4.18; N 18.15.

5-[(2,4-Дихлорофеніл)сульфаніл]-3-(4-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-он (2.15e). Вихід 94%, т. топл. 289-292 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1657 (C=O), 3309, 3407 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч. (*J*, Гц): 3.45-3.54 м (1H, 6-CH₂), 3.60-3.71 м (1H, 6-CH₂), 3.82 с (3H, OCH₃), 5.32-5.43 м (1H, 5-CH), 7.09 д (2H, *J* = 8.4, H Ar), 7.31-7.47 м (3H, Ar), 7.65-7.77 м (2H, Ar), 7.81 д (1H, *J* = 3.6, NH), 7.87-7.93 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч.: 45.72 (C⁶), 56.15 (OCH₃), 64.28 (C⁵), 115.32 (Ar), 123.90 (C^{8a}), 127.48, 127.71, 128.25, 129.66, 131.93, 133.61, 136.67, 137.60 (Ar), 140.96 (C^{3a}), 160.57 (C⁸), 163.52 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 437 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 49.78; H 4.34; N 15.89. C₁₈H₁₅Cl₂N₅O₂S. Розраховано, %: C 49.55; H 3.47; N 16.05.

S-[3-(4-Метоксифеніл)-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро[1,2,3]триазоло-[4,5-*e*][1,4]діазепін-5-іл]етантіоат (2.15ж). Вихід 98%, т. топл. 265-267 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (C=O), 1727 (C=O), 3323, 3452 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч. (*J*, Гц): 2.33 с (3H, COCH₃), 3.38-3.49 м (1H, 6-CH₂), 3.52-3.63 м (1H, 6-CH₂), 3.84 с (3H, OCH₃), 5.52-5.59 м (1H, 5-CH), 7.13 д (2H, *J* = 8.4, Ar), 7.40 д (2H, *J* = 8.4, Ar), 7.79 д (1H, *J* = 3.6, NH), 7.83-7.89 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч.: 30.67 (CH₃), 45.83 (C⁶), 56.17 (CH₃), 60.59 (C⁵), 115.34 (Ar), 123.57 (C^{8a}), 127.51 (Ar), 129.73 (Ar), 141.48 (C^{3a}), 160.45 (Ar),

163.24 (C^8), 194.80 ($C=O$). Мас-спектр, m/z : 334 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 50.28; H 4.46; N 21.33. $C_{14}H_{15}N_5O_3S$. Розраховано, %: C 50.44; H 4.54; N 21.01.

Метил-3-[3-(1-метил-1*H*-піразол-3-іл)-8-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагідро-[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5-іл)сульфаніл]пропаноат (2.15з). Вихід 91%, т. топл. 269-272 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1669 ($C=O$), 1731-1764 (CO_2Me), 3319, 3420 (NH). Спектр ЯМР 1H , $DMCO-d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 2.61-2.71 м (2H, CH_2), 2.78-2.87 м (2H, CH_2), 3.39-3.50 м (1H, 6- CH_2), 3.57-3.62 м (1H, 6- CH_2), 3.55 с (3H, OCH_3), 5.19-5.24 м (1H, 5-CH), 6.60 с (1H, Ar), 7.69-7.75 м (1H, NH), 7.95 с (1H, Ar), 8.16 д (1H, $J = 3.6$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $DMCO-d_6$, δ , м.ч.: 24.64, 34.91 (CH_2), 45.59 (C^6), 51.73 (NCH_3), 51.92 (OCH_3), 60.57 (C^5), 98.78 ($C_{\text{піразол}}$), 123.74 (C^{8a}), 133.85 ($C_{\text{піразол}}$), 140.27 (C^{3a}), 144.62 ($C_{\text{піразол}}$), 163.36 (C^8), 172.52 ($C=O$). Мас-спектр, m/z : 352 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 44.29; H 4.76; N 28.13. $C_{13}H_{17}N_7O_3S$. Розраховано, %: C 44.44; H 4.88; N 27.90.

3-*R*-4,5,6,7-Тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-они (2.16а-д). До 5 ммоль відповідного 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-ону **2.13а,б,д,є,ж** в 30 мл пропан-2-олу додавали при перемішуванні 0.38 г (10 ммоль) борогідриду натрію. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 8 год, випарювали розчинник, додавали 20 мл води та нейтралізували оцтовою кислотою. Утворений осад відфільтровували та сушили на повітрі.

3-*R*-3,4,5,6,7,8-Гексагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни (2.17а-в). До 2 ммоль відповідного 5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]-діазепін-8-ону **2.13а,б,д** в 50 мл тетрагідрофурану додавали при перемішуванні 1.1 г (10,0 ммоль) триметилсилілхлориду та 0.38 г (10 ммоль) алюмогідриду літію. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 48 год, нейтралізували декагідратом сульфату натрію, відфільтровували та промивали 20 мл тетрагідрофурану, фільтрат випарювали, залишок очищали на препаративному рідинному хроматографі Teledyn Isco Combiflash Companion (елюент $CHCl_3$ - CH_3OH , 50:1).

4-Ацил-3-*R*-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8(3*H*)-они (2.19а-г). До 3 ммоль відповідного 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]-діазепін-8-ону **2.16а,б,д** в 30 мл ацетонітрилу додавали при перемішуванні 6 ммоль відповідного ангідриду **2.18а-в**. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 4 год, розчинник випарювали, залишок очищали кристалізацією з ізопропанолу.

4,7-Діацетил-3-ізобутил-4,5,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]-діазепін 2.20а. До 0.39 г (2 ммоль) 4,5,6,7-тетрагідротриазоло[4,5-*e*][1,4]-діазепіну **2.19а** в 25 мл ацетонітрилу додавали при перемішуванні 0.61 г (6 ммоль) оцтового ангідриду **2.18а**. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні впродовж 6 год, розчинник випарювали.

(1*H*-1,2,3-Триазол-4-карбоніл)азиди (2.22а-д). Суміш 10.6 ммоль кислоти **2.21а-д** в 10 мл SOCl₂ кип'ятили при перемішуванні протягом 4-6 год до утворення гомогенного розчину. Надлишок SOCl₂ відганяли при пониженому тиску, отриманий хлорангідрид розчиняли в 10 мл ТГФ, додавали до розчину 1.38 г (21.2 ммоль) NaN₃ в 30 мл H₂O і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Осад відфільтровували, промивали 20 мл гексану і сушили в вакуумі масляного насоса протягом 3 год при 20-25 °С.

(1-Фенетил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)азид (2.22а). Вихід 84%, т. розкл. 123-126 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1702 (C=O), 2162 (N₃). Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.ч. (*J*, Гц): 3.17 д (2H, *J* = 7.2, CH₂CH₂Ph), 4.52 д (2H, *J* = 7.2, CH₂CH₂Ph), 7.14-7.35 м (5H, H Ph), 8.43 с (1H, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, δ , м.ч.: 36.42, 51.13 (CH₂), 127.41 (C⁵), 128.26, 128.63, 129.09 (Ar), 136.27 (C⁴), 140.45 (Ar), 165.73 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 243 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 54.29; Н 4.27; N 34.53. C₁₁H₁₀N₆O. Розраховано, %: С 54.54; Н 4.16; N 34.69.

(1-Феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл)азид (2.22б). Вихід 81%, т. розкл. 150-154 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1701 (C=O), 2164 (N₃). Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.ч.: 7.43-7.62 м (3H, H Ph), 7.70-7.79 м (2H, Ph), 8.57 с (1H, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, δ , м.ч.: 126.91 (C⁵), 127.22, 128.65, 129.02 (Ar), 136.13 (C⁴), 140.59

(Ar), 165.61 (C=O). Мас-спектр, m/z : 215 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 50.68; H 2.72; N 38.98. $C_9H_6N_6O$. Розраховано, %: C 50.47; H 2.82; N 39.24.

[1-(2-Метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл]азид (2.22в). Вихід 83%, т. розкл. 112-114 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O), 2160 (N_3). Спектр ЯМР 1H , $CDCl_3$, δ , м.ч. (J , Гц): 3.90 с (3H, OCH_3), 7.05-7.18 м (2H, Ar), 7.45 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.82 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 8.71 с (1H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , $CDCl_3$, δ , м.ч.: 56.04 (OCH_3), 112.33, 121.37, 125.18 (Ar), 125.78 (C^5), 130.02, 130.96 (Ar), 140.31 (C^4), 150.74 (Ar), 165.80 (C=O). Мас-спектр, m/z : 245 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 48.98; H 3.17; N 34.56. $C_{10}H_8N_6O_2$. Розраховано, %: C 49.18; H 3.30; N 34.41.

{1-[(2-Трифлуорометил)феніл]-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл}азид (2.22г). Вихід 69%, т. розкл. 163-166 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 2165 (N_3). Спектр ЯМР 1H , $CDCl_3$, δ , м.ч. (J , Гц): 7.62 д (1H, $J = 6.0$, H Ar), 7.72-7.88 м (2H, Ar), 7.94 д (1H, $J = 6.0$, H Ar), 8.64 с (1H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , $CDCl_3$, δ , м.ч. (J , Гц): 123.1 к ($^1J = 271.8$, CF_3), 125.6 к ($^2J = 31.6$, Ar), 127.8 к ($^3J = 4.8$, Ar), 129.95 (C^5), 131.18, 131.96, 134.25, 134.5 (Ar), 142.47 (C^4), 162.54 (C=O). Мас-спектр, m/z : 283 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 42.79; H 1.67; N 29.84. $C_{10}H_5F_3N_6O$. Розраховано, %: C 42.56; H 1.79; N 29.78.

[1-(4-Метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоніл]азид (2.22д). Вихід 77%, т. розкл. 136-141 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O), 2160 (N_3). Спектр ЯМР 1H , $CDCl_3$, δ , м.ч. (J , Гц): 2.49 с (3H, CH_3), 7.29 д (2H, $J = 8.0$, H Ar), 7.61 д (2H, $J = 8.0$, Ar), 8.48 с (1H, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , $CDCl_3$, δ , м.ч.: 21.28 (CH_3), 121.34 (C^5), 124.10, 129.45, 134.58 (Ar), 139.45 (C^4), 144.36 (Ar) 153.87 (C=O). Мас-спектр, m/z : 229 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 52.88; H 3.42; N 36.68. $C_{10}H_8N_6O$. Розраховано, %: C 52.63; H 3.53; N 36.83.

***трет*-Бутил(1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)карбамати (2.1б-е).** До суспензії 7 ммоль триазолілазиду **2.22а-д** в 15 мл толуену додавали 3.2 мл (35 ммоль) *t*-BuOH і кип'ятили при перемішуванні протягом 2-4 год. Реакційну суміш упарювали, залишок кристалізували з *i*-PrOH.

трет-Бутил(1-фенетил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)карбамат (2.1б). Вихід 74%, т. топл. 145-146 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O), 3382 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.45 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.15 д (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.54 д (2H, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.17-7.32 м (5H, Ph), 7.83 с (1H, H-5), 9.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 28.54 (3CH_3), 36.14, 51.20 (CH_2), 79.81 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113.25 (Ar), 127.06 (C^5), 128.91, 129.17 (Ar), 138.17 (C^4), 144.53 (Ar), 153.03 (C=O). Мас-спектр, m/z : 189 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Boc}]^+$. Знайдено, %: C 62.29; H 7.09; N 19.27. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: C 62.48; H 6.99; N 19.43.

трет-Бутил(1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)карбамат (2.1в). Вихід 79%, т. топл. 184-186 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1701 (C=O), 3380 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.48 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.44-7.59 м (3H, Ph), 7.87-7.95 м (2H, Ph), 8.49 с (1H, H-5), 10.22 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 28.16 (3CH_3), 79.90 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.28 (Ar), 127.09 (C^5), 126.22, 129.43 (Ar), 137.86 (C^4), 144.47 (Ar), 153.10 (C=O). Мас-спектр, m/z : 161 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Boc}]^+$. Знайдено, %: C 59.72; H 6.31; N 21.39. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$. Розраховано, %: C 59.99; H 6.20; N 21.52.

трет-Бутил[1-(2-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.1г). Вихід 81%, т. топл. 167-168 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1706 (C=O), 3385 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.47 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.86 с (3H, OCH_3), 7.13 т (1H, $J = 8.4$, H Ar), 7.30 д (1H, $J = 8.4$, H Ar), 7.51 т (1H, $J = 8.4$, H Ar), 7.61 д (1H, $J = 8.4$, H Ar), 8.11 с (1H, H-5), 10.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 28.53 (3CH_3), 56.61 (OCH_3), 80.09 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113.47, 115.17, 121.40, 126.07 (Ar), 126.48 (C^5), 131.06 (Ar), 144.70 (C^4), 151.92 (Ar), 153.49 (C=O). Мас-спектр, m/z : 191 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Boc}]^+$. Знайдено, %: C 57.71; H 6.32; N 19.53. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: C 57.92; H 6.25; N 19.30.

трет-Бутил[1-(2-трифлуорометил)феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]-карбамат (2.1д). Вихід 61%, т. топл. 142-144 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (C=O), 3388 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.46 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.65 д (1H, $J = 6.0$, H Ar), 7.77-7.88 м (2H, H Ar), 7.93 д (1H, $J = 6.0$, H Ar), 8.45 с (1H,

H-5), 10.15 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 28.54 (3CH₃), 80.06 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 124.94 к ($^1J = 274.6$, CF₃), 125.91 к ($^2J = 31.3$, Ar), 127.50 (C⁵), 130.54, 131.71, 134.90, 137.82 (Ar), 144.40 (C⁴), 153.17 (C=O). Мас-спектр, m/z : 229 [M+2H–Вос]⁺. Знайдено, %: С 51.48; Н 4.46; N 16.97. C₁₄H₁₅F₃N₄O₂. Розраховано, %: С 51.22; Н 4.61; N 17.07.

***трет*-Бутил[1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.1е).**

Вихід 76%, т. топл. 177-179 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1698 (C=O), 3378 (NH). Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 1.47 с (9H, C(CH₃)₃), 2.35 с (3H, CH₃), 7.35 д (2H, $J = 8.0$, Н Ar), 7.77 д (2H, $J = 8.0$, Н Ar), 8.42 с (1H, H-5), 10.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 21.18 (CH₃), 28.34 (3CH₃), 80.14 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 121.29 (C⁵), 124.39, 129.61, 134.67 (Ar), 139.72 (C⁴), 144.45 (Ar), 153.24 (C=O). Мас-спектр, m/z : 175 [M+2H–Вос]⁺. Знайдено, %: С 61.47; Н 6.68; N 20.54. C₁₄H₁₈N₄O₂. Розраховано, %: С 61.30; Н 6.61; N 20.42.

4-[(*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно]-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти (2.23а-д). До охолодженого до -78 °С розчину 4.9 ммоль карбамату **2.1б-е** в 25 мл абсолютного ТГФ в атмосфері аргону додавали 8.3 мл (10.8 ммоль) 2.5 М розчину *n*-BuLi в гексані і перемішували протягом 1 год при -60 °С. До реакційної суміші додавали 10 г сухого льоду, перемішували протягом 4 год і упарювали. Залишок розчиняли в 20 мл H₂O і підкисляли 5%-ним розчином HCl до рН 5-6. Осад відфільтровували, промивали 10 мл H₂O, сушили та кристалізували з MeCN.

4-[(*трет*-Бутоксикарбоніл)аміно]-1-фенетил-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (2.23а). Вихід 84%, т. топл. 179-181 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1727 (C=O), 2478–2737 (COOH), 3345 (NH). Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 1.40 с (9H, C(CH₃)₃), 3.12 д (2H, $J = 7.2$, CH₂CH₂Ph), 4.79 д (2H, $J = 7.2$, CH₂CH₂Ph), 7.12-7.36 м (5H, Ph), 9.08 с (1H, NH), 12.02 ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 28.54 (3CH₃), 36.25, 51.91 (CH₂), 79.93 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 121.35 (Ar), 127.19 (C⁵), 129.07, 129.29, 137.84 (Ar), 145.13 (C⁴), 153.36, 160.08

(C=O). Мас-спектр, m/z : 233 $[M+2H-Woc]^+$. Знайдено, %: C 57.66; H 5.98; N 17.03. $C_{16}H_{20}N_4O_4$. Розраховано, %: C 57.82; H 6.07; N 16.86.

4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (2.23б). Вихід 82%, т. топл. 157-158 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1725 (C=O), 2472-2736 (COOH), 3340 (NH). Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 1.43 с (9H, C(CH₃)₃), 7.49-7.67 м (5H, Ph), 9.40 с (1H, NH), 11.91 ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 28.4 (3CH₃), 80.26 ($\underline{C}$ (CH₃)₃), 122.69 (C⁵), 126.04, 129.76 130.48, 137.38 (Ar), 144.94 (C⁴), 153.38, 159.54 (C=O). Мас-спектр, m/z : 205 $[M+2H-Woc]^+$. Знайдено, %: C 55.41; H 5.28; N 18.19. $C_{14}H_{16}N_4O_4$. Розраховано, %: C 55.26; H 5.30; N 18.41.

4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (2.23в). Вихід 71%, т. топл. 163-164 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (C=O), 2475-2744 (COOH), 3344 (NH). Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 1.42 с (9H, C(CH₃)₃), 3.73 с (3H, OCH₃), 7.12 т (1H, J = 8.4, H Ar), 7.24 д (1H, J = 8.4, Ar), 7.47 д (1H, J = 8.4, Ar), 7.55 т (1H, J = 8.4, Ar), 9.32 с (1H, NH), 11.97 ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 28.59 (3CH₃), 56.39 (OCH₃), 80.19 ($\underline{C}$ (CH₃)₃), 113.07, 121.14, 124.18, 126.68 (Ar), 127.67 (C⁵), 131.97 (Ar), 143.96 (C⁴), 153.31 (Ar), 153.67, 159.53 (C=O). Мас-спектр, m/z : 235 $[M+2H-Woc]^+$. Знайдено, %: C 53.75; H 5.29; N 16.89. $C_{15}H_{18}N_4O_5$. Розраховано, %: C 53.89; H 5.43; N 16.76.

4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-трифлуорометил)феніл-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (2.23г). Вихід 69%, т. пл. 136-137 °C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1721 (C=O), 2470-2740 (COOH), 3350 (NH). Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 1.43 с (9H, C(CH₃)₃), 7.67 д (1H, J = 6.0, H Ar), 7.79-7.92 м (2H, Ar), 7.97 д (1H, J = 6.0, Ar), 9.25 с (1H, NH), 12.01 ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 28.48 (3CH₃), 80.07 ($\underline{C}$ (CH₃)₃), 124.90 (к, 1J = 274.6, CF₃), 125.93 (к, 2J = 31.3, Ar), 127.58 (C⁵), 130.54, 131.71, 134.89, 134.94, 137.82 (Ar), 144.80 (C⁴), 152.83, 158.90 (C=O). Мас-спектр, m/z : 273

[M+2H–Boc]⁺. Знайдено, %: C 48.56; H 3.94; N 14.83. C₁₅H₁₅F₃N₄O₄. Розраховано, %: C 48.39; H 4.06; N 15.05.

4-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-1-(4-метилфеніл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота (2.23д). Вихід 77%, т. топл. 165-166 °C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1726 (C=O), 2477–2741 (COOH), 3348 (NH). Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 1.47 с (9H, C(CH₃)₃), 2.37 с (3H, CH₃), 7.26 д (2H, *J* = 8.0, Ar), 7.36 д (2H, *J* = 8.0, Ar), 9.45 с (1H, NH), 11.93 ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ , м.ч.: 21.27 (CH₃), 28.57 (3CH₃), 80.26 (C(CH₃)₃), 122.58 (C⁵), 125.86, 129.94, 134.97, 140.16 (Ar), 144.76 (C⁴), 153.27, 159.62 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 219 [M+2H–Boc]⁺. Знайдено, %: C 56.39; H 5.57; N 17.84. C₁₅H₁₈N₄O₄. Розраховано, %: C 56.60; H 5.70; N 17.60.

Етил{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1H-1,2,3-триазол-5-карбоніл}-гліцинат (2.24а-д). До розчину 3.3 ммоль кислоти **2.23а-д** в 40 мл MeCN додавали 0.7 г (3.96 ммоль) карбонілдіімідазолу, перемішували протягом 2 год при 60 °C, потім додавали 0.5 г (3.3 ммоль) гідрохлориду етилгліцину і додатково перемішували 1 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарювали, залишок розчиняли в 20 мл CH₂Cl₂, промивали H₂O (2 × 50 мл), органічний шар випарювали і кристалізували з *i*-PrOH.

Етил{4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-фенетил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоніл}-гліцинат (2.24а). Вихід 88%, т. топл. 98-99 °C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1695 (C=O), 1707 (C=O), 3388 (NH), 3364 (NH). Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 1.21 т (3H, *J* = 7.2, CH₂CH₃), 1.43 с (9H, C(CH₃)₃), 3.11 т (2H, *J* = 7.2, CH₂CH₂Ph), 4.03 д (2H, *J* = 5.6, CH₂NH), 4.14 к (2H, *J* = 6.8, CH₂CH₃), 4.73 т (2H, *J* = 7.2, CH₂CH₂Ph), 7.06-7.34 м (5H, Ph), 8.53 т (1H, *J* = 5.6, NH), 9.20 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ , м.ч.: 14.54 (CH₃), 28.33 (3CH₃), 35.92, 41.66, 55.34, 61.23 (CH₂), 80.54 (C(CH₃)₃), 124.63 (Ar), 127.09 (C⁵), 128.97, 129.21, 137.84 (Ar), 140.85 (C⁴), 154.22, 158.94, 169.57 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 418 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 57.39; H 6.61; N 16.84. C₂₀H₂₇N₅O₅. Розраховано, %: C 57.54; H 6.52; N 16.78.

Етил{4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоніл}гліцинат (2.24б). Вихід 84%, т. топл. 153-154 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1698 (C=O), 1705 (C=O), 3385 (NH), 3367 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.19 т (3H, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 1.43 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.96 д (2H, $J = 5.6$, CH_2), 4.11 к (2H, $J = 6.8$, CH_2CH_3), 7.48-7.61 м (5H, Ph), 8.89 т (1H, $J = 5.6$, NH), 9.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 14.50 (CH_3), 28.4 (3CH_3), 41.64, 61.28 (CH_2), 80.61 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.42 (Ar), 125.51 (C^5), 129.74, 129.98, 136.84 (Ar), 141.65 (C^4), 158.60, 169.47 (C=O). Мас-спектр, m/z : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C 55.68; H 5.87; N 17.84. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$. Розраховано, %: C 55.52; H 5.95; N 17.98.

Етил{4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоніл}гліцинат (2.24в). Вихід 81%, т. топл. 178-180 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O), 1708 (C=O), 3388 (NH), 3369 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.16 т (3H, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 1.47 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.72 с (3H, OCH_3), 3.97 д (2H, $J = 5.6$, CH_2), 4.09 к (2H, $J = 6.8$, CH_2CH_3), 7.11 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.20 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.45-7.57 м (2H, Ar), 8.49 т (1H, $J = 5.6$, NH), 9.37 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 14.57 (CH_3), 28.43 (3CH_3), 41.94 (CH_2), 56.25 (OCH_3), 61.15 (CH_2), 80.71 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 112.90, 121.07, 126.26 (Ar), 127.41 (C^5), 127.64, 131.72 (Ar), 140.49 (C^4), 153.24 (Ar), 154.83, 158.09, 169.43 (C=O). Мас-спектр, m/z : 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C 54.71; H 5.88; N 16.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6$. Розраховано, %: C 54.41; H 6.01; N 16.70.

Етил{4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-трифлуорометил)феніл-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоніл}гліцинат (2.24г). Вихід 77%, т. топл. 132-133 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1691 (C=O), 1710 (C=O), 3390 (NH), 3370 (NH). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.12 т (3H, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 1.45 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.91 д (2H, $J = 5.6$, NHCH_2), 4.04 к (2H, $J = 6.8$, CH_2CH_3), 7.61 д (1H, $J = 6.0$, Ar), 7.81-7.93 м (2H, Ar), 7.98 д (1H, $J = 6.0$, Ar), 8.53 т (1H, $J = 5.6$, NH), 9.52 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 14.48 (CH_3), 28.24 (3CH_3), 41.54, 61.18 (CH_2) 80.93 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 125.11 (к, $^1J = 272.4$, CF_3), 127.43 (C^5), 127.64 (к, 2J

= 31.3, Ar), 130.31, 131.78, 133.93, 134.40, 139.87 (Ar), 144.84 (C⁴), 153.40, 157.22, 169.27 (C=O). Мас-спектр, m/z : 458 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 49.73; H 4.94; N 15.18. C₁₉H₂₂F₃N₅O₅. Розраховано, %: C 49.89; H 4.85; N 15.31.

Етил{4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоніл}гліцинат (2.24д). Вихід 91%, т. топл. 174-176 °C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1700 (C=O), 1710 (C=O), 3390 (NH), 3370 (NH). Спектр ЯМР ¹H, DMSO-*d*₆, δ , м.ч. (J , Гц): 1.17 т (3H, J = 7.2, CH₂CH₃), 1.44 с (9H, C(CH₃)₃), 2.38 с (3H, CH₃), 3.76 д (2H, J = 5.6, CH₂), 4.08 к (2H, J = 6.8, CH₂CH₃), 7.26 д (2H, J = 8.0, Ar), 7.34 д (2H, J = 8.0, Ar), 8.29 т (1H, J = 5.6, NH), 9.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-*d*₆, δ , м.ч.: 14.58, 21.20 (CH₃), 28.4 (3CH₃), 41.64, 61.23 (CH₂), 80.66 (C(CH₃)₃), 124.30 (Ar), 125.56 (C⁵), 130.17, 134.52, 139.77 (Ar), 141.52 (C⁴), 154.19, 158.63, 169.42 (C=O). Мас-спектр, m/z : 404 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 56.39; H 6.34; N 17.21. C₁₉H₂₅N₅O₅. Розраховано, %: C 56.57; H 6.25; N 17.36.

1-Заміщені 1,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діони 2.25а-д. До 2.16 ммоль гліцинату **2.24а-д** додавали 10 мл насиченого розчину HCl в 1,4-діоксані, перемішували протягом 1 год і упарювали. Залишок суспендували в 30 мл EtOH, додавали 0.38 г (4.32 ммоль) EtONa і кип'ятили протягом 6 год. Реакційну суміш упарювали, залишок розчиняли в 15 мл H₂O і підкисляли 5 мл 30%-ного розчину HCl. Осад відфільтровували, промивали H₂O і сушили на повітрі.

***трет*-Бутил[1-*R*-5-(карбамотіоїл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамати (2.27а-и).** До охолодженого до -78 °C розчину 51 ммоль карбамату **2.1а-г** в 125 мл абсолютного ТГФ в атмосфері аргону додавали 47 мл (107 ммоль) 2.5 М розчину *n*-BuLi в гексані та перемішували протягом 1 год при -60 °C. Потім до реакційної суміші додавали 61 ммоль алкілізотіоціанату **2.26а-г**, перемішували протягом 2-3 год при -60 °C, обробляли 20%-ним водним розчином NH₄Cl до рН 6–7 та випарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в 100 мл МТБЕ та промивали H₂O (2 × 75 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, випарювали при пониженому тиску, залишок очищали колонковою

хроматографією на SiO₂ (елюент CHCl₃–МТБЕ, 7:3). Отримані продукти **2.27а-и** перекристалізовували із толуену.

трет-Бутил[1-метил-5-(етилкарбамотіоїл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27а). Вихід 74%, т. топл. 104-106 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3314, 3206 (NH), 1698 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 1.32 т (3H, *J* = 7.2, CH₂CH₃), 1.53 с (9H, C(CH₃)₃), 3.74 к (2H, *J* = 6.8, CH₂CH₃), 4.27 с (3H, NCH₃), 9.04 с (1H, NH*Et*), 9.98 с (1H, NH*Boc*). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч.: 12.64 (CH₃), 28.15 (3CH₃), 38.13 (NCH₃), 40.90 (CH₂), 82.94 (C(CH₃)₃), 132.38 (C⁵), 135.51 (C⁴), 156.66 (C=O), 181.72 (C=S). Мас-спектр, *m/z*: 187 [M+2H-*Boc*]⁺. Знайдено, %: C 46.42; H 6.78; N 24.48. C₁₁H₁₉N₅O₂S. Розраховано, %: C 46.30; H 6.71; N 24.54.

трет-Бутил[5-(ізопропілкарбамотіоїл)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27б). Вихід 69%, т. топл. 126-128 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3313, 3208 (NH), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч. (*J*, Гц): 1.23 д (6H, *J* = 6.8, CH(CH₃)₂), 1.42 с (9H, C(CH₃)₃), 3.99 с (3H, NCH₃), 4.55-4.60 м (1H, CH(CH₃)₂), 9.18 с (1H, NH*i*-Pr), 10.24 с (1H, NH*Boc*). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч.: 20.49 (2CH₃), 28.03 (3CH₃), 36.45 (NCH₃), 46.70 (CH), 79.72 (C(CH₃)₃), 130.96 (C⁵), 138.42 (C⁴), 154.17 (C=O), 181.48 (C=S). Мас-спектр, *m/z*: 201 [M+2H-*Boc*]⁺. Знайдено, %: C 48.23; H 7.13; N 23.27. C₁₂H₂₁N₅O₂S. Розраховано, %: C 48.14; H 7.07; N 23.39.

трет-Бутил[5-(трет-бутилкарбамотіоїл)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27в). Вихід 72%, т. топл. 153-155 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3311, 3207 (NH), 1699 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч.: 1.52 с (9H, SOC(CH₃)₃), 1.61 с (9H, C(CH₃)₃), 4.20 с (3H, NCH₃), 9.12 с (1H, NH*t*-Bu), 9.42 с (1H, NH*Boc*). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч.: 25.28, 26.19 (3CH₃), 35.46 (NCH₃), 54.43, 80.27 (C(CH₃)₃), 131.66 (C⁵), 132.51 (C⁴), 153.90 (C=O), 179.46 (C=S). Мас-спектр, *m/z*: 215 [M+2H-*Boc*]⁺. Знайдено, %: C 49.94; H 7.49; N 22.21. C₁₃H₂₃N₅O₂S. Розраховано, %: C 49.82; H 7.40; N 22.35.

трет-Бутил[1-метил-5-(циклогексилкарбамотіол)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27г). Вихід 64%, т. топл. 176-178 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3316, 3201 (NH), 1702 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 1.17-1.32 м (5H, Cy), 1.42 с (9H, C(CH₃)₃), 1.59-1.97 м (5H, Cy), 3.99 с (3H, NCH₃), 4.26-4.31 м (1H, Cy), 9.21 с (1H, NHCy), 10.23 с (1H, NHBoc). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 24.76 (2CH₂, Cy), 25.51 (CH₂, Cy), 28.55 (3CH₃), 30.72 (2CH₂, Cy), 36.83 (NCH₃), 54.10 (CH, Cy), 80.24 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 131.46 (C⁵), 138.78 (C⁴), 154.40 (C=O), 181.83 (C=S). Масс-спектр, m/z : 241 [M+2H-Boc]⁺. Знайдено, %: C 53.22; H 7.38; N 20.57. C₁₅H₂₅N₅O₂S. Розраховано, %: C 53.07; H 7.42; N 20.63.

трет-Бутил[1-фенілетил-5-(етилкарбамотіол)-1H-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27д). Вихід 59%, т. топл. 112-113 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3312, 3203 (NH), 1704 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 1.19 т (3H, J = 7.2, CH₂CH₃), 1.41 с (9H, C(CH₃)₃), 3.07 т (2H, J = 7.2, CH₂CH₂Ph), 3.60 к (2H, J = 6.8, CH₂CH₃), 4.75 т (2H, J = 7.2, CH₂CH₂Ph), 7.07-7.33 м (5H, Ph), 9.19 с (1H, NHEt), 10.15 с (1H, NHBoc). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 12.87 (CH₃), 28.41 (3CH₃), 35.80, 41.19 (CH₂), 50.84 (NCH₂), 80.39 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 127.05, 128.92, 129.18 (Ar), 130.89 (C⁵), 137.70 (Ar), 138.93 (C⁴), 154.90 (C=O), 182.91 (C=S). Мас-спектр, m/z : 277 [M+2H-Boc]⁺. Знайдено, %: C 57.41; H 6.66; N 18.72. C₁₈H₂₅N₅O₂S. Розраховано, %: C 57.58; H 6.71; N 18.65.

трет-Бутил[5-(трет-бутилкарбамотіол)-1-фенілетил-1H-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27е). Вихід 57%, т. топл. 160-162 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3316, 3204 (NH), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 1.44 с (9H, C(CH₃)₃), 1.51 с (9H, SOC(CH₃)₃), 3.09 т (2H, J = 7.2, CH₂CH₂Ph), 4.65 т (2H, J = 7.2, CH₂CH₂Ph), 7.11-7.30 м (5H, Ph), 9.26 с (1H, NH t -Bu), 9.65 с (1H, NHBoc). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 26.81 (3CH₃), 28.18 (3CH₃), 35.34 (CH₂), 50.31 (NCH₂), 55.97, 79.90 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 126.70, 128.52, 128.81 (Ar), 132.57 (C⁵), 137.19 (Ar), 137.56 (C⁴), 154.66 (C=O), 182.64 (C=S). Мас-спектр, m/z : 305 [M+2H-Boc]⁺. Знайдено, %: C 59.39; H 7.20; N 17.48. C₂₀H₂₉N₅O₂S. Розраховано, %: C 59.53; H 7.24; N 17.35.

трет-Бутил[1-феніл-5-(етилкарбамотіоїл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27є). Вихід 63%, т. топл. 169-171 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3314, 3200 (NH), 1700 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 1.04 т (3H, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 1.43 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.52 к (2H, $J = 6.8$, CH_2CH_3), 7.41-7.59 м (5H, Ph), 9.32 с (1H, NH_{Et}), 10.50 с (1H, NH_{Boc}). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 12.48 (CH_3), 28.41 (3CH_3), 40.87 (CH_2), 80.04 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.09, 129.74, 129.95 (Ar), 130.11 (C^5), 136.60 (Ar), 138.93 (C^4), 155.17 (C=O), 183.12 (C=S). Мас-спектр, m/z : 249 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Boc}]^+$. Знайдено, %: С 55.49; Н 6.04; N 20.03. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 55.31; Н 6.09; N 20.16.

трет-Бутил[5-(трет-бутилкарбамотіоїл)-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27ж). Вихід 67%, т. топл. 188-190 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3317, 3201 (NH), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 1.39 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.46 с (9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 7.51-7.65 м (5H, Ph), 9.35 с (1H, NH_{*t*-Bu}), 9.98 с (1H, NH_{Boc}). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 27.04, 28.58 (3CH_3), 56.18, 80.01 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.79, 129.51, 129.80 (Ar), 132.71 (C^5), 136.78 (Ar), 138.75 (C^4), 154.30 (C=O), 182.93 (C=S). Мас-спектр, m/z : 277 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Boc}]^+$. Знайдено, %: С 57.75; Н 6.64; N 18.52. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 57.58; Н 6.71; N 18.65.

трет-Бутил[1-(2-метоксифеніл)-5-(етилкарбамотіоїл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27з). Вихід 70%, т. топл. 156-158 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3310, 3204 (NH), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц): 1.10 т (3H, $J = 7.2$, CH_2CH_3), 1.44 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.52 к (2H, $J = 6.8$, CH_2CH_3), 3.69 с (3H, OCH_3), 7.09 т (1H, $J = 8.4$, H Ar), 7.16 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.52-7.64 м (2H, Ar), 9.25 с (1H, NH_{Et}), 10.05 с (1H, NH_{Boc}). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 12.42 (CH_3), 28.07 (3CH_3), 40.72 (CH_2), 55.69 (OCH_3), 80.15 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 112.43, 120.68, 125.50, 127.67, 131.21 (Ar), 132.45 (C^5), 137.07 (C^4), 152.93 (Ar), 154.27 (C=O), 182.33 (C=S). Мас-спектр, m/z : 279 $[\text{M}+2\text{H}-\text{Boc}]^+$. Знайдено, %: С 54.21; Н 6.00; N 18.64. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 54.09; Н 6.14; N 18.55.

трет-Бутил[5-(ізопропілкарбамотіоїл)-1-(2-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл]карбамат (2.27и). Вихід 56%, т. топл. 191-193 °С. ІЧ спектр, ν ,

см⁻¹: 3314, 3203 (NH), 1704 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.32 д (6H, *J* = 6.8, CH(CH₃)₂), 1.49 с (9H, C(CH₃)₃), 4.01 с (3H, OCH₃), 4.12-4.23 м (1H, CH(CH₃)₂), 7.15 д (1H, *J* = 8.4, Ar), 7.29-7.41 м (2H, Ar), 7.56 д (1H, *J* = 8.4, Ar), 9.18 с (1H, NH*i*-Pr), 10.11 с (1H, NH*Boc*). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.: 20.38 (2CH₃), 27.71 (3CH₃), 47.65 (CH), 56.07 (OCH₃), 81.45 (C(CH₃)₃), 113.02, 119.91, 126.90, 127.43, 131.38 (Ar), 131.98 (C⁵), 137.27 (C⁴), 153.16 (Ar), 154.80 (C=O), 183.14 (C=S). Мас-спектр, *m/z*: 293 [M+2H-*Boc*]⁺. Знайдено, %: C 55.07; H 6.47; N 18.01. C₁₈H₂₅N₅O₂S. Розраховано, %: C 55.22; H 6.44; N 17.89.

Етил{[(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)-імінометил]сульфаніл}ацетати (2.28а-и). До розчину 5 ммоль тіоаміду **2.27а-и** в 50 мл MeCN додавали 0.76 г (5.5 ммоль) K₂CO₃ та 0.84 г (5 ммоль) етил бромацетату, перемішували протягом 4-5 год при 40 °C та випарювали при пониженому тиску. Залишок розчиняли в 50 мл МТБЕ, промивали H₂O (2 × 25 мл), органічний шар сушили над Na₂SO₄, випарювали при пониженому тиску, залишок очищали колонковою хроматографією на SiO₂ (елюент CHCl₃–МТБЕ, 7:3).

Етил{[(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(етиліміно)метил]сульфаніл}ацетат (2.28а), суміш двох ізомерів у співвідношенні 48:52. Вихід 81%, жовта олія. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3175 (NH), 1719, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.09 т (3H, *J* = 7.2, OCH₂CH₃), 1.21 т (1.44H, *J* = 7.2, NCH₂CH₃), 1.29 т (1.56H, *J* = 7.2, NCH₂CH₃), 1.39 с (9H, C(CH₃)₃), 3.55 с (2H, CH₂CO₂Et), 3.66 к (0.96H, *J* = 6.8, NCH₂CH₃), 3.95 к (1.04H, *J* = 6.8, NCH₂CH₃), 3.92 с (3H, NCH₃), 4.05 к (2H, *J* = 6.8, OCH₂CH₃), 9.44 с (1H, NH*Boc*). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.: 12.07 (NCH₂CH₃), 12.21 (NCH₂CH₃), 13.86 (OCH₂CH₃), 26.14 (3CH₃), 34.18 (NCH₃), 46.35 (SCH₂), 59.11 (NCH₂CH₃), 59.62 (NCH₂CH₃), 60.10 (OCH₂CH₃), 78.58 (C(CH₃)₃), 116.46 (C⁵), 138.21 (C⁴), 151.92 (C=O), 166.46 (C=N), 166.67 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 273 [M+2H-*Boc*]⁺. Знайдено, %: C 48.64; H 6.84; N 18.71. C₁₅H₂₅N₅O₄S. Розраховано, %: C 48.50; H 6.78; N 18.85.

Етил{[(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(ізопропіліміно)метил]сульфаніл}ацетат (2.28б), суміш двох ізомерів у співвідношенні 30:70. Вихід 73%, жовта олія. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3174 (NH), 1722, 1699 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.01 т (3H, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 1.15 д (1.80H, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.27 д (4.20H, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.61 с (2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.71-3.82 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.89 с (3H, NCH_3), 4.09 к (2H, $J = 6.8$, OCH_2CH_3), 9.30 с (1H, NHBoc). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч.: 14.36 (OCH_2CH_3), 23.07 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.22 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.46 (3CH_3), 33.70 (NCH_3), 45.98 (SCH_2), 53.91 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 54.23 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 61.53 (OCH_2CH_3), 79.91 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 117.11 (C^5), 140.04 (C^4), 153.91 (C=O), 168.35 (C=N), 169.22 (C=O). Мас-спектр, m/z : 287 [$\text{M}+2\text{H-Boc}$] $^+$. Знайдено, %: C 49.98; H 7.14; N 18.03. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: C 49.85; H 7.06; N 18.17.

Етил{[(*трет*-бутиліміно)(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)метил]сульфаніл}ацетат (2.28в), суміш двох ізомерів у співвідношенні 5:95. Вихід 73%, світло-коричнева олія. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3172 (NH), 1718, 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.13 т (3H, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 1.36 с (0.45H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 с (0.45H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 с (8.55H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.41 с (8.55H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.58 с (2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.98 с (3H, NCH_3), 4.10 к (2H, $J = 6.8$, OCH_2CH_3), 9.36 с (1H, NHBoc). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч.: 14.47 (OCH_2CH_3), 25.14 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_3$), 28.35 (3CH_3), 33.68 (NCH_3), 46.27 (SCH_2), 54.46 ($\text{NC}(\text{CH}_3)_3$), 61.28 (OCH_2CH_3), 81.60 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.93 (C^5), 140.03 (C^4), 153.75 (C=O), 168.28 (C=N), 169.04 (C=O). Мас-спектр, m/z : 301 [$\text{M}+2\text{H-Boc}$] $^+$. Знайдено, %: C 51.39; H 7.23; N 17.64. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: C 51.11; H 7.32; N 17.53.

Етил{[(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(циклогексиліміно)метил]сульфаніл}ацетат (2.28г). Вихід 65%, світло-коричнева олія. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3170 (NH), 1720, 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.08 т (3H, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 1.11-1.34 м (5H, Cy), 1.39 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.47-1.74 м (5H, Cy), 3.60 с (2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.79-3.83 м

(1H, Cy), 4.01 с (3H, NCH₃), 4.10 к (2H, $J = 6.8$, OCH₂CH₃), 9.19 с (1H, NHВос). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.: 13.94 (OCH₂CH₃), 23.83, 25.26 (Cy), 28.07 (3CH₃), 32.48 (Cy), 33.29 (NCH₃), 45.97 (SCH₂), 54.20 (Cy), 60.93 (OCH₂CH₃), 79.49 (C(CH₃)₃), 118.28 (C⁵), 140.30 (C⁴), 153.46 (C=O), 168.11 (C=N), 168.59 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 327 [M+2H-Вос]⁺. Знайдено, %: С 53.72; Н 7.39; N 16.37. C₁₉H₃₁N₅O₄S. Розраховано, %: С 53.63; Н 7.34; N 16.46.

Етил{[(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-фенілетил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(етиліміно)метил]сульфаніл}ацетат (2.28д), суміш двох ізомерів у співвідношенні 48:52. Вихід 73%, жовта олія. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3176 (NH), 1718, 1701 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.07 т (3H, $J = 7.2$, OCH₂CH₃), 1.17 т (1.44H, $J = 7.2$, NCH₂CH₃), 1.21 т (1.56H, $J = 7.2$, NCH₂CH₃), 1.38 с (9H, C(CH₃)₃), 3.15 т (2H, $J = 7.2$, CH₂CH₂Ph), 3.56 с (2H, CH₂CO₂Et), 3.67 к (0.96H, $J = 6.8$, NCH₂CH₃), 3.89 к (1.04H, $J = 6.8$, NCH₂CH₃), 3.95 к (2H, $J = 6.8$, OCH₂CH₃), 4.47 т (2H, $J = 7.2$, CH₂CH₂Ph), 7.18-7.31 м (5H, Ph), 9.29 с (1H, NHВос). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.: 13.92 (NCH₂CH₃), 14.15 (NCH₂CH₃), 15.21 (OCH₂CH₃), 27.94 (3CH₃), 35.19 (CH₂), 48.37 (SCH₂), 50.07 (NCH₂), 60.28 (OCH₂CH₃), 60.93 (NCH₂CH₃), 61.38 (NCH₂CH₃), 79.58 (C(CH₃)₃), 119.10 (C⁵), 126.72, 128.55, 128.72, 137.28 (Ar), 140.37 (C⁴), 153.23 (C=O), 167.86 (C=N), 168.59 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 363 [M+2H-Вос]⁺. Знайдено, %: С 57.37; Н 6.84; N 15.06. C₂₂H₃₁N₅O₄S. Розраховано, %: С 57.25; Н 6.77; N 15.17.

Етил{[(*трет*-бутиліміно)(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-фенілетил-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)метил]сульфаніл}ацетат (2.28е), суміш двох ізомерів у співвідношенні 10:90. Вихід 75%, оранжева олія. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3174 (NH), 1722, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.11 т (3H, $J = 7.2$, OCH₂CH₃), 1.39 с (0.90H, NC(CH₃)₃), 1.40 с (8.10H, NC(CH₃)₃), 1.44 с (9H, C(CH₃)₃), 3.14 т (2H, $J = 7.2$, CH₂CH₂Ph), 3.52 с (2H, CH₂CO₂Et), 4.08 к (2H, $J = 6.8$, OCH₂CH₃), 4.44 т (2H, $J = 7.2$, CH₂CH₂Ph); 7.17-7.33 м (5H, Ph), 9.48 с (1H, NHВос). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ, м.ч.: 14.48 (OCH₂CH₃), 26.15 (NC(CH₃)₃), 28.61 (3CH₃), 35.09 (CH₂), 47.96 (SCH₂), 50.22 (NCH₂), 54.50

(NC(CH₃)₃), 61.53 (OCH₂CH₃), 79.88 (C(CH₃)₃), 119.34 (C⁵), 127.18, 128.91, 129.43 138.07 (Ar), 140.57 (C⁴), 153.18 (C=O), 168.47 (C=N), 169.09 (C=O). Мас-спектр, m/z : 391 [M+2H-Boc]⁺. Знайдено, %: C 59.01; H 7.28; N 14.18. C₂₄H₃₅N₅O₄S. Розраховано, %: C 58.87; H 7.21; N 14.30.

Етил{[(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(етиліміно)метил]сульфаніл}ацетат (2.28є), суміш двох ізомерів у співвідношенні 49:51. Вихід 72%, жовта олія. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3178 (NH), 1719, 1695 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч. (J , Гц): 1.06 т (3H, J = 7.2, OCH₂CH₃), 1.18 т (1.47H, J = 7.2, NCH₂CH₃), 1.22 т (1.53H, J = 7.2, NCH₂CH₃), 1.42 с (9H, C(CH₃)₃), 3.50 с (2H, CH₂CO₂Et), 3.66 к (0.98H, J = 6.8, NCH₂CH₃), 3.88 к (1.02H, J = 6.8, NCH₂CH₃), 4.08 к (2H, J = 6.8, OCH₂CH₃), 7.20-7.61 м (5H, Ph), 9.51 с (1H, NHBoc). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч.: 13.83 (NCH₂CH₃), 14.11 (NCH₂CH₃), 15.08 (OCH₂CH₃), 27.94 (3CH₃), 48.78 (SCH₂), 60.47 (OCH₂CH₃), 60.87 (NCH₂CH₃), 61.22 (NCH₂CH₃), 79.72 (C(CH₃)₃), 118.90 (C⁵), 123.33, 129.17, 129.94, 135.98 (Ar), 141.56 (C⁴), 153.58 (C=O), 168.24 (C=N), 169.17 (C=O). Мас-спектр, m/z : 335 [M+2H-Boc]⁺. Знайдено, %: C 55.59; H 6.37; N 16.04. C₂₀H₂₇N₅O₄S. Розраховано, %: C 55.41; H 6.28; N 16.15.

Етил{[(*трет*-бутиліміно)(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-феніл-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)метил]сульфаніл}ацетат (2.28ж), суміш двох ізомерів у співвідношенні 7:93. Вихід 62%, світло-коричнева олія. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3177 (NH), 1722, 1698 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч. (J , Гц): 1.04 т (3H, J = 7.2, OCH₂CH₃), 1.37 с (0.72H, C(CH₃)₃), 1.39 с (8.28H, C(CH₃)₃), 1.43 с (9H, C(CH₃)₃), 3.55 с (2H, CH₂CO₂Et), 4.02 к (2H, J = 6.8, OCH₂CH₃), 7.52-7.80 м (5H, Ph), 9.45 с (1H, NHBoc). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-*d*₆, δ , м.ч.: 14.58 (OCH₂CH₃), 28.35 (NC(CH₃)₃), 29.38 (3CH₃), 48.43 (SCH₂), 60.49 (NC(CH₃)₃), 61.21 (OCH₂CH₃), 80.03 (C(CH₃)₃), 119.13 (C⁵), 123.55, 129.37, 130.40, 136.17 (Ar), 141.71 (C⁴), 153.48 (C=O), 168.40 (C=N), 169.24 (C=O). Мас-спектр, m/z : 363 [M+2H-Boc]⁺. Знайдено, %: C 57.41; H 6.86; N 15.09. C₂₂H₃₁N₅O₄S. Розраховано, %: C 57.25; H 6.77; N 15.17.

Етил{[(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(етиліміно)метил]сульфаніл}ацетат (2.28з), суміш двох ізомерів у співвідношенні 46:54. Вихід 69%, жовта олія. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3172 (NH), 1723, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.01 т (3H, $J = 7.2$, OCH_2CH_3), 1.13 т (1.38H, $J = 7.2$, NCH_2CH_3), 1.19 т (1.62H, $J = 7.2$, NCH_2CH_3), 1.42 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.42 к (0.92H, $J = 6.8$, NCH_2CH_3), 3.61 к (1.08H, $J = 6.8$, NCH_2CH_3), 3.67 с (2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.99 к (2H, $J = 6.8$, OCH_2CH_3), 7.12 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.26 д (1H, $J = 8.4$, H Ar), 7.43 д (1H, $J = 8.4$, H Ar), 7.57 т (1H, $J = 8.4$, H Ar); 9.34 с (1H, NH Boc). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч.: 14.38 (NCH_2CH_3), 14.52 (NCH_2CH_3), 15.87 (OCH_2CH_3), 28.41 (3CH_3), 48.92 (SCH_2), 56.17 (OCH_3), 60.63 (NCH_2CH_3), 61.80 (NCH_2CH_3), 61.45 (OCH_2CH_3), 79.95 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113.18 (Ar), 118.57 (C^5), 121.05, 125.09, 128.42, 132.51 (Ar), 141.17 (C^4), 153.56 (Ar), 153.93 (C=O), 168.48 (C=N), 168.74 (C=O). Мас-спектр, m/z : 365 $[\text{M}+2\text{H-Boc}]^+$. Знайдено, %: C 54.59; H 6.38; N 15.02. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: C 54.41; H 6.31; N 15.11.

Етил{[(4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1-(2-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-іл)(ізопропіліміно)метил]сульфаніл}ацетат (2.28и), суміш двох ізомерів у співвідношенні. Вихід 80 %, коричнева олія. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3174 (NH), 1721, 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.03-1.29 м (9H, OCH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.66 с (2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.71-4.02 м (6H, OCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2CH_3), 7.13 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.22 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.41 д (1H, $J = 8.4$, Ar), 7.56 т (1H, $J = 8.4$, Ar), 9.39 с (1H, NH Boc). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.ч.: 15.80 (OCH_2CH_3), 23.18 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 23.40 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 28.43 (3CH_3), 48.75 (SCH_2), 53.86 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 54.21 ($\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 56.29 (OCH_3), 61.47 (OCH_2CH_3), 79.98 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113.15 (Ar), 119.06 (C^5), 122.14, 125.70, 128.53, 132.58 (Ar), 141.33 (C^4), 153.84 (Ar), 154.10 (C=O), 168.93 (C=N), 169.17 (C=O). Мас-спектр, m/z : 379 $[\text{M}+2\text{H-Boc}]^+$. Знайдено, %: C 55.52; H 6.61; N 14.49. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: C 55.33; H 6.54; N 14.66.

4,8-Дигідро-1*H*-[1,2,3]тріазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепін-5(6*H*)-они (2.29а-и).

Розчин 3 ммоль сполуки **2.28а-и** в 20 мл насиченого гідроген хлоридом 1,4-діоксану перемішували протягом 5-6 год при кімнатній температурі, випарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 10 мл МТБЕ, осад відфільтровували та сушили на повітрі.

3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3

Дослідження протигрибкової та протибактеріальної та дії синтезованих сполук **2.13**, **2.15**, **2.25** та **2.29** проводили із використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі. Визначали мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні (МБсК, МФсК) концентрації сполук щодо референс-штамів бактерій та грибів. До 96 лункових полістиролових планшетів вносили по 0.05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (для грибів використовували 10^4 КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро, для бактерій в 1 мл м'ясо-пептонного бульйону містилося 10^5 КУО/мл). Суспензію досліджуваних мікроорганізмів (інокулюму) готували з добової культури. Петлею для посівів відбирали кілька однотипних ізольованих колоній, переносили незначну кількість матеріалу в пробірку із стерильним фізіологічним розчином і за допомогою денситометра (DEN-1 Biosan) отримували суспензію мікроорганізмів у концентрації 1.5×10^8 КУО/мл, яка відповідає стандарту мутності 0.5 за МакФарландом. Потім не пізніше 15 хв. десятикратними розведеннями в поживному середовищі отримували необхідну робочу мікробну суспензію. Готували розчини досліджуваних сполук для мікрометоду серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл), використовуючи як розчинник деметилсульфоксид (ДМСО). Основні робочі розчини зберігали при температурі не вище 20°C. В першу лунку вносили 0.05 мл матричного розчину дослідної речовини, після перемішування переносили по 0.05 мл у наступні лунки першого ряду, в такий спосіб отримували розведення від 500 мкг/мл до 3.9 мкг/мл. Після цього планшети поміщали в термостат при

температурі 37°C, інкубували 24 год (для грибів – 28°C, 48 год відповідно). Найменшу концентрацією досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури, приймали за бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію. Паралельно здійснювали контроль, а для отримання вірогідних результатів експерименти проводили тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі описані варіанти синтезу 4,5-біфункціоналізованих похідних 1,2,3-триазолу як ключових об'єктів для конструювання на їх основі конденсованих гетероциклічних систем. Висвітлені синтетичні підходи, які використані в методах анелювання до 1,2,3-триазольного ядра функціональних піридинового, дізепінового та тіазепінового циклів.

1. Розроблено способи отримання 1,2,3-триазолів із різноплановими функціональними замісниками у 4 та 5 положеннях циклу, які виявились зручними молекулярними платформами для синтезу раніше невідомих похідних [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридину, триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіну та [1,2,3]триазоло[1,4]тіазепінів.
2. Встановлено, що 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-карбальдегіди в умовах реакції Фрідлендера реагують із метиленактивними сполуками із утворенням функціоналізованих та карбоциклічних похідних [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридину
3. Показано, що 5-аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди в розчині мурашиної кислоти за кімнатної температури внутрішньомолекулярно циклізуються до 5-гідроксизаміщених [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів. За наявності в реакційній суміші *S*-нуклеофільних реагентів процес циклоконденсації супроводжується утворенням відповідних 5-сульфанілпохідних.

4. Проведено селективне відновлення діазепінового ядра 5-гідрокситриазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів та отримано низку гідрованих похідних, які були використані для синтезу моно- та діацильованих тетрагідро(гекса)гідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів.
5. 4-Аміно-1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти модифіковані у етил{4-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоніл}гліцинати, внутрішньомолекулярна циклоконденсація яких використана як ефективний шлях синтезу 1,4,6,7-тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів.
6. Встановлено, що 4-(*N*-Вос-аміно)-1,2,3-триазол-5-тіоїмідати, отримані *S*-алкілюванням відповідних тіоамідів, є зручними реагентами для одержання похідних нової гетероциклічної системи – [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепін-5(6*H*)-ону.
7. За результатами проведеного біоскринінгу серед синтезованих триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів та триазоло[4,5-*e*][1,4]тіазепінів виявлено сполуки із помірною антимікробною дією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Xu, J., Xie, X., Ye, N., Zou, J., Chen, H., White, M.A., Shi, P.-Y., Zhou, J. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Substituted 4,6-Dihydrospiro[[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine-7,3'-indoline]-2',5(3*H*)-dione Analogues as Potent NS4B Inhibitors for the Treatment of Dengue Virus Infection. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 7941–7960.
2. Patent 2014167528 WO. Spiropyrazolopyridine derivatives and uses thereof for the treatment of viral infections. Publ. 16.10.2014.
3. Patent 20210047329 US. Substituted 4,6-dihydrospiro[[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine-7,3'-indoline]-2',5(3*H*)-dione analogues. Publ. 18.02.2021.
4. L'Abbe, G., Vandendriessche, A., Weyns, N. A New General Synthetic Method of [1,2,3]Triazolo[4,5-*b*]pyridines. *Bull. SOC. Chim. Belg.* **1988**, 97, 85–86.
5. L'Abbe, G., Vandendriessche, A., Weyns, N. A New General Synthetic Method of (1,2,3)Triazolo(4,5-*b*)pyridines. *ChemInform.* **1988**, 19, 219.
6. Gordeev, M.F., Komkov, A.V., Bogdanov, V.S., Dorokhov, V.A.: Synthesis of derivatives of 5-amino-4-acyl-1,2,3-triazole, 8-azapurine, and 1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridin-7-one using *N,N*-acetals of acylketenes and tosylazide. *Russ Chem Bull.* **1990**, 39, 1256–1261.
7. Patent 4223032 US. Triazolo[4,5-*b*]quinolines and prophylaxis of allergic diseases with them. Publ. 16.09.1980.
8. El-Gazzar, M.G., Nafie, N.H., Nocentini, A., Ghorab, M.M., Heiba, H.I., Supuran, C.T. Carbonic anhydrase inhibition with a series of novel benzenesulfonamide-triazole conjugates. *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* **2018**, 33, 1565–1574.
9. Ried, W., Guryn, R., Laoutidis, J. Synthese neuer 8-Azapurine. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1990, 819–820.
10. Patent 2007120454 WO. Azolopyrimidines as inhibitors of cannabinoid 1 activity. Publ. 25.10.2007.
11. Patent 2006047516 WO. Compounds and Compositions as inhibitors of cannabinoid receptor 1 activity. Publ. 18.04.2005.

12. Abbas Temerik, H.H., Younes, M.I., Metwally, S.A. Synthesis and Reactions of Triazine Azide towards Nucleophilic Reagents. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1993**, 58, 3017–3023.
13. L'Abbe, G., Godts, F., Toppet, S., Van Meervelt, L., King, G.S.D. Synthesis and Crystal Structure of Bis(1,2,3)triazolo(1,5-*a*:4',5'-*d*)pyrimidin-9-ones. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, 96, 587–593.
14. L'Abbe, G., Godts, F., Toppet, S., Van Meervelt, L., King, G.S.D. Synthesis and Crystal Structure of Bis(1,2,3)triazolo(1,5-*a*:4',5'-*d*)pyrimidin-9-ones. *ChemInform.* **1988**, 19, 243.
15. Zhao, J.-F., Xie, C., Ding, M.-W., He, H.-W. A Selective Synthesis of 3,6-Dihydro-7*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-ones. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1022–1023.
16. Zhao, J.-F., Xie, C., Ding, M.-W., He, H.-W. Base-Catalyzed, Efficient Synthesis of 5-Substituted 3,6-Dihydro-7*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-ones. *Synthesis.* **2005**, 2005, 2544–2548.
17. Zhao, J.-F., Xie, C., Xu, S.-Z., Ding, M.-W., Xiao, W.-J. Iminophosphorane-Mediated Efficient Synthesis of New Tricyclic 3,5-Dihydro-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-9-ones. *ChemInform.* **2006**, 37, 161.
18. Zhao, J.-F., Xie, C., Xu, S.-Z., Ding, M.-W., Xiao, W.-J. Iminophosphorane-mediated efficient synthesis of new tricyclic 3,5-dihydro-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-9-ones. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 130–134.
19. Sun, S., Chen, L., Yang, X. A Solution-Phase Parallel Synthesis of 5-Substituted 3,6-Dihydro-7*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-ones. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 991–994.
20. Dong Fang, Z., Hong Wei, X. Sequential Three-Component Synthesis of 1,4-Bis[triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-one]piperazines. *Heterocycles.* **2012**, 85, 2757.
21. Wang, T., Xu, X.-M., Ke, X.-X., Liu, X.-Y., Luo, J., Yi, B.-X. Iminophosphorane-Mediated Efficient Synthesis of New Fluorine-Containing

- Triazolo[4,5-*d*]Pyrimidin-7-Ones. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. **2012**, 187, 155–164.
22. Wang, T., Ke, X.X., Zhou, S.T., Chen, H.Z. New Efficient Synthesis of 5,6-Disubstituted-3-phenyl-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-ones via a Tandem Aza-Wittig Reaction. *Synthetic Communications*. **2012**, 42, 1393–1400.
 23. Mohamed, A.M., Al-Qalawi, H.R.M., El-Sayed, W.A., Arafa, W.A.A., Alhumaimess, M.S., Hassan, A.K. Anticancer activity of newly synthesized triazolopyrimidine derivatives and their nucleoside analogs. *Acta Pol. Pharm. - Drug Research*. **2015**, 72, 307–318.
 24. Haning, H., Niewöhner, U., Schenke, T., Lampe, T., Hillisch, A., Bischoff, E. Comparison of different heterocyclic scaffolds as substrate analog PDE5 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3900–3907.
 25. Patent 2013116236 US. Novel [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives. Publ. 9.05.2013.
 26. Patent 2013137676 US. Novel [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives. Publ. 30.05.2013.
 27. Patent 2013076182 WO. [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives as agonists of the cannabinoid receptor 2 agonists. Publ. 30.05.2013.
 28. Patent 2015032769 WO. Novel triazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives. Publ. 12.03.2015.
 29. Nettekoven, M., Adam, J.-M., Bendels, S., Bissantz, C., Fingerle, J., Grether, U., Grüner, S., Guba, W., Kimbara, A., Ottaviani, G., Püllmann, B., Rogers-Evans, M., Röver, S., Rothenhäusler, B., Schmitt, S., Schuler, F., Schulz-Gasch, T., Ullmer, C. Novel Triazolopyrimidine-Derived Cannabinoid Receptor 2 Agonists as Potential Treatment for Inflammatory Kidney Diseases. *ChemMedChem*. **2016**, 11, 179–189.
 30. Patent 2016071375 WO. Triazolo[4,5-*d*]pyrimidines as Agonists of the Cannabinoid Receptor 2. Publ. 12.05.2016.
 31. Patent 2014170368 WO. Novel Antiviral Compounds. Publ. 23.10.2014.

32. Gigante, A., Canela, M.-D., Delang, L., Priego, E.-M., Camarasa, M.-J., Querat, G., Neyts, J., Leyssen, P., Pérez-Pérez, M.-J.: Identification of [1,2,3]Triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-ones as Novel Inhibitors of Chikungunya Virus Replication. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4000–4008.
33. Miyashita, A., Fujimoto, K., Okada, T., Higashino, T. Synthesis of Fused Pyrimidinones by Reaction of Aminoarene-carboxamide with Esters; Preparation of Pyrrolo[2,3-*d*]-, Thieno[2,3-*d*]-, Isoxazolo[5,4-*d*]-, and 1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]-pyrimidinones, and Quinazoles. *Heterocycles*. **1996**, 42, 691–699.
34. Saundane, A.R., Halu, A., Kirankumar, N.M. Synthesis and biological evaluation of some novel indole analogues containing triazolopyrimidine moiety. *Monatshefte Chem.* **2017**, 148, 1497–1511.
35. Biagi, G., Giorgi, I., Livi, O., Scartoni, V., Tonetti, I., Lucacchini, A. Xanthine Oxidase Inhibition: Effect of a Linear Carboalkoxy Substituent on C-2 of the Nucleus of 8-Azahypoxanthine. *ChemInform.* **1991**, 22, 243.
36. Higashino, T., Sato, S., Miyashita, A., Katori, T. Studies on Pyrazolo(3,4-*d*)pyrimidine Derivatives. Part 16. Preparation of Reissert Compounds from Condensed Pyrimidine Systems Catalyzed by Lewis Acids. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 4803–4812.
37. Biagi, G., Giorgi, I., Livi, O., Scartoni, V., Tonetti, I., Lucacchini, A. Xanthine Oxidase Inhibition: Effect of a Linear Carboalkoxy Substituent on C-2 of the Nucleus of 8-Azahypoxanthine. *Farmaco.* **1990**, 45, 979–988.
38. Albert, A. V-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidines (8-Azapurines). Part 24. The 3-Alkyl Derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1981**, 2344–2351.
39. Albert, A., Trotter, A.M. v-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidines (8-azapurines). Part 21. Synthesis of 2-substituted 8-azapurin-6-ones from 4-amino-1,2,3-triazole-5-carboxamides and amidines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1979**, 922–925.
40. Yang, W., Ma, H., Yang, Q., Wang, J., Liu, Y., Yang, Q., Wu, J., Song, C., Chang, J. The first example of palladium-catalyzed cascade amidine arylation–intramolecular ester amidation for the synthesis of hypoxanthines: application to

- the synthesis of 8-azanebularine analogues. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 379–386.
41. Da Settimo, A., Ferrarini, P.L., Biagi, G. Synthesis and Pharmacological Activity of Three New 9-Aryl-8-Azaadenine Derivatives. *Farmaco Ed. Sci.* **1980**, *35*, 308–323.
 42. Kislyi, V.P., Danilova, E.B., Semenov, V.V. Synthesis of 6-Mono- and 5,6-Disubstituted 1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-ones. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, *52*, 1770–1776.
 43. Kislyi, V.P., Danilova, E.B., Semenov, V.V. Synthesis of 6-Mono- and 5,6-Disubstituted 1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-ones. *ChemInform.* **2004**, *35*, 136.
 44. Bianucci, A.M., Biagi, G., Coi, A., Giorgi, I., Oreste, L., Pacchini, F., Scartoni, V., Lucacchini, A., Costa, B. Bioisosterism, enantioselectivity, and molecular modeling of new effective N6- and/or N(9)-substituted 2-phenyl adenines and 8-aza analogs: Different binding modes to A1 adenosine receptors. *Drug Dev. Res.* **2001**, *54*, 52–65.
 45. Scheiner, P., Arwin, S., Eliacin, M., Tu, J. 1-Aminohypoxanthine and analogues. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 1435–1440.
 46. Patent 2011041399 WO. PI3K (Delta) Selective Inhibitors. Publ. 7.04.2011.
 47. Patent 2004018473 WO. Azapurine Derivatives. Publ. 4.03.2004.
 48. Karalkar, N.B., Khare, K., Molt, R., Benner, S.A. Tautomeric equilibria of isoguanine and related purine analogs. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids.* **2017**, *36*, 256–274.
 49. Patent 2017004133 WO. IRAK Inhibitors and Uses Thereof. Publ. 5.01.2017.
 50. Reddy, S.S., Vineel, B.G., Venkataiah, S., Naidu, A., Dubey, P.K. Synthesis of Novel (*S*)-Imidazolo[1,2-*c*][1,2,3]triazolo[4,5-*e*]pyrimidine Derivatives. *Asian J. Chem.* **2014**, *26*, 8110–8114.
 51. Havlicek, L., Fuksova, K., Krystof, V., Orsag, M., Vojtesek, B., Strnad, M. 8-Azapurines as new inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5399–5407.

52. Reddy, S.S., Vineel, B.G., Venkataiah, S., Naidu, A., Dubey, P.K. Novel Synthesis of (*R*)-Imidazolo[1,2-*c*][1,2,3]triazolo[4,5-*e*]pyrimidines. *Asian J. Chem.* **2014**, 26, 7693–7696.
53. Hassan, A., Ali, M., Diaa, M., Germoush, M., Mohamed, A., El-Sayed, W. Oxidative Stress of Some Triazolopyrimidine Derivatives and their Nucleoside Analogues on MCF-7 and A549 Cell Lines. *Egypt. J. Chem.* **2020**, 63, 247–253.
54. Albert, A., Taguchi, H. Synthesis from 1,2,3-triazole intermediates, of 2-amino-7-(also 8-)methyl-8-azapurin-6-ones (N-methylated '8-azaguanines') and related 8-azapurines. *J. Chem. Soc. D.* **1971**, 249–250.
55. Chissick, S.S., Dewar, M.J.S., Maitlis, P.M. New Heteroaromatic Compounds. XIV. 1 Boron-containing Analogs of Purine, Quinazoline and Perimidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2708–2711.
56. Albert, A. *v*-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidines (8-azapurines). Part XVI. Preparation of 6-amino-8-azapurines by heating 4-amino-1,2,3-triazole-5-carbonitrile (and its *N*-alkyl derivatives) with amidines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1975**, 345–349.
57. Albert, A., Lin, C.J. *v*-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidines (8-azapurines). Part 18. Three new reactions for synthesizing 8-azapurinethiones from 4-amino-5-cyano-1,2,3-triazoles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1977**, 210–213.
58. Kamel, E.M., Ahmad, R.A., Moustafa, O.S. A Convenient and Efficient Conversion of 4-Aminobenzophenone into Some New 1,2,3-Triazole and Benzothiazole Derivatives. *J. Chinese Chemical Soc.* **2005**, 52, 149–153.
59. Ried, W., Laoutidis, J. Synthese neuer 6,7-heteroanellierter 3*H*-1,2,3-Triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-derivate (8-Azapurin-derivate). *Synthesis.* **1989**, 10, 739–741.
60. Pokhodylo, N.T., Shyyka, O.Ya. New cascade reaction of azides with malononitrile dimer to polyfunctional [1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine. *Synthetic Comm.* **2017**, 47, 1096–1101.

61. Albert, A., Dunand, A. 1,2,3-Triazolo[4,5-*d*][1,3]thiazin, ein neues heterocyclisches System. *Angew. Chem.* **1980**, 92, 319–320.
62. Biagi, G., Giorgi, I., Livi, O., Scartoni, V., Velo, S., Lucacchini, A., Senatore, G., Barili, P.L. 1,2,3-Triazolodiazepines. I. Preparation and benzodiazepine receptor binding of 1-benzyl- and 1-phenethyl-1,2,3-triazolo[4,5-*b*][1,4]diazepines. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 169–176.
63. Acevedo, O.L., Krawczyk, S.H., Townsend, L.B. Total synthesis of (4*R*)- and (4*S*)-5,6-dihydro-1-β-*D*-ribofuranosyl-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*][1,3]diazepin-4-ol and (8*R*)- and (8*S*)-7,8-dihydro-3-β-*D*-ribofuranosyl-6*H*-v-triazolo[4,5-*d*][1,3]diazepin-8-ol: two heterocyclic analogs of the nucleoside antibiotic coformycin. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1050–1058.
64. Chakrabarti, J.K., Hotten, T.M., Pullar, I.A., Steggles, D.J. Synthesis and pharmacological evaluation of CNS activities of [1,2,3]triazolo[4,5-*b*][1,5]-, imidazolo[4,5-*b*][1,5]-, and pyrido[2,3-*b*][1,5]benzodiazepines. 10-Piperazinyl-4*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*][1,5]benzodiazepines with neuroleptic activity. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2375–2381.
65. Patent 4431589 US. Benzodiazepine compounds and their use as pharmaceuticals. Publ. 14.02.1984.
66. Weber, K.-H., Langbein, A., Daniel, H. Heteroaromaten mit anellierten Siebenringen, I. Oxazepinone und Thiazepinone. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1241–1249.
67. Li, Z.-H., Liu, X.-Q., Zhao, T.-Q., Geng, P.-F., Guo, W.-G., Yu, B., Liu, H.-M. Design, synthesis and preliminary biological evaluation of new [1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidine/thiourea hybrids as antiproliferative agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 139, 741–749.
68. Li, Z.-H., Liu, X.-Q., Geng, P.-F., Suo, F.-Z., Ma, J.-L., Yu, B., Zhao, T.-Q., Zhou, Z.-Q., Huang, C.-X., Zheng, Y.-C., Liu, H.-M. Discovery of [1,2,3]Triazolo[4,5-*d*]pyrimidine Derivatives as Novel LSD1 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8, 384–389.

69. Patent 2008004117 WO. Selective Azole PDE10A Inhibitor Compounds. Publ. 10.01.2008.
70. Patent 2009030011 US. Triazolopyridine Derivatives as Inhibitors of Lipases and Phospholipases. Publ. 29.01.2009.
71. Patel, J.Z., Ahenkorah, S., Vaara, M., Staszewski, M., Adams, Y., Laitinen, T., Navia-Paldanius, D., Parkkari, T., Savinainen, J.R., Walczyński, K., Laitinen, J.T., Nevalainen, T.J. Loratadine analogues as MAGL inhibitors. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 1436–1442.
72. Zahov, S., Garzinsky, D., Hanekamp, W., Lehr, M. 1-Heteroarylpropan-2-ones as inhibitors of fatty acid amide hydrolase: Studies on structure-activity relationships and metabolic stability. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 825–837.
73. Briguglio, I., Laurini, E., Pirisi, M.A., Piras, S., Corona, P., Fermeglia, M., Pricl, S., Carta, A. Triazolopyridinyl-acrylonitrile derivatives as antimicrotubule agents: Synthesis, in vitro and in silico characterization of antiproliferative activity, inhibition of tubulin polymerization and binding thermodynamics. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 141, 460–472.
74. Perez-Pineiro, R., Dong, Y.W., Wishart, D.S. Solid phase synthesis of acylglycine human metabolites. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6706–6708.
75. Ortega, J.A., Arencibia, J.M., La Sala, G., Borgogno, M., Bauer, I., Bono, L., Braccia, C., Armirotti, A., Girotto, S., Ganesan, A., De Vivo, M. Pharmacophore Identification and Scaffold Exploration to Discover Novel, Potent, and Chemically Stable Inhibitors of Acid Ceramidase in Melanoma Cells. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 5800–5815.
76. Patent 2009005410 US. *N*-(2-(Hetaryl)aryl) Arylsulfonamides and *N*-(2-(Hetaryl) Hetaryl) Arylsulfonamides. Publ. 1.01.2009.
77. Patent 2016096115 WO. Hydroxy Containing FXR (NR1H4) Modulating Compounds. Publ. 23.06.2016.
78. Patent 2016091731 WO. Pesticidally Active Tetracyclic Derivatives with Sulfur Containing Substituents. Publ. 16.06.2016.

79. Patent 2017174449 WO. Pesticidally Active Heterocyclic Derivatives with Sulfur Containing Substituents. 12.10.2017.
80. Patent 2011151434 WO. Novel Compounds, Pharmaceutical Composition and Methods for Use in Treating Metabolic Disorders. Publ. 8.12.2011.
81. Patent 2009155156 WO. Inhibitors of Janus Kinases. Publ. 23.12.2009.
82. Patent 3284747 EP. Amorphous Substance of Idelalisibe and Preparation Method Therefor. Publ. 28.08.2018.
83. Patent 2017040451 WO. Triazolopyridine Inhibitors of Myeloperoxidase. Publ. 9.03.2017.
84. Patent 2015031613 WO. Biaryl Acetamide Compounds and Method of Use Thereof. Publ. 5.03.2015.
85. Yakovenko, G.G., Lukianov, O.A., Bol'but, A.V., Vovk, M.V. *N*-Boc-4-aminopyrazole-5-carbaldehydes in Friedländer synthesis of pyrazolo[4,3-*b*]pyridines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2019**, *55*, 379–385.
86. Yakovenko, G.G., Lukianov, O.A., Bol'but, A.V., Vovk, M.V. A convenient synthesis method of 5-oxopyrazolo[4,3-*b*]pyridine-6-carboxylic acids and their nitriles. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2019**, *55*, 1211–1216.
87. Yakovenko, G.G., Lukianov, O.A., Yagodkina-Yakovenko, M.S., Bol'but, A.V., Vovk, M.V. Synthesis of 5-amino-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine derivatives and annulation of imidazole and pyrimidine rings thereto. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2020**, *56*, 347–354.
88. Friedländer, P., Göhring, C.F. Zur Kenntniss des Orthoamidobenzaldehyds. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 456–461.
89. Tröger, J., Gerö, St. Beiträge zur Kenntnis des 2-Amino-3-methoxybenzaldehyds. *J. Prakt. Chem.* **1926**, *113*, 293–308.
90. Blanko, M.M., Avendano, C., Cabezas, N. A Friedländer Approach to 3-Substituted 2,5,8-(1*H*)-Quinolinetriones. *Heterocycles*. **1993**, *36*, 1387–1398.
91. Pathuri, G., Li, Q., Mohammed, A., Gali, H., Pento, J.T., Rao, C.V. Synthesis and in vivo evaluation of *N*-ethylamino-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-

- carboxamide for inhibition of intestinal tumorigenesis in APCMin/+ mice. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1380–1382.
92. Suzuki, M., Kaneko, T., Kamiyama, H., Ohuchi, Y., Yokomori, S. A Practical Procedure for Preparation of *N*-(endo-8-(3-Hydroxy)propyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxamide (TS-951). *Heterocycles.* **2000**, *53*, 2471.
93. Suzuki, M., Ohuchi, Y., Asanuma, H., Kaneko, T., Yokomori, S., Ito, C., Isobe, Y., Muramatsu, M. Synthesis and Evaluation of Novel 2-Oxo-1,2-dihydro-3-quinolinecarboxamide Derivatives as Potent and Selective Serotonin 5-HT₄ Receptor Agonists. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 29–39.
94. Bozorov, K., Zhao, J., Aisa, H.A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3511–3531.
95. Agalave, S.G., Maujan, S.R., Pore, V.S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696–2718.
96. Lal, K., Yadav, P. Recent Advancements in 1,4-Disubstituted 1*H*-1,2,3-Triazoles as Potential Anticancer Agents. *ACAMC.* **2018**, *18*, 21–37.
97. Dheer, D., Singh, V., Shankar, R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30–54.
98. Vegi, S.R., Boovanahalli, S.K., Patro, B., Mukkanti, K. SPF32629A and SPF32629B: Enantioselective synthesis, determination of absolute configuration, cytotoxicity and antibacterial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1803–1812.
99. Chicca, A., Arena, C., Bertini, S., Gado, F., Ciaglia, E., Abate, M., Digiacomo, M., Lapillo, M., Poli, G., Bifulco, M., Macchia, M., Tuccinardi, T., Gertsch, J., Manera, C. Polypharmacological profile of 1,2-dihydro-2-oxo-pyridine-3-carboxamides in the endocannabinoid system. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *154*, 155–171.

100. Pudlo, M., Luzet, V., Ismaïli, L., Tomassoli, I., Iutzeler, A., Refouvelet, B. Quinolone–benzylpiperidine derivatives as novel acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant hybrids for Alzheimer Disease. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2496–2507.
101. Turkman, N., Shavrin, A., Ivanov, R.A., Rabinovich, B., Volgin, A., Gelovani, J.G., Alauddin, M.M. Fluorinated cannabinoid CB2 receptor ligands: Synthesis and in vitro binding characteristics of 2-oxoquinoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5698–5707.
102. Banu, S., Bollu, R., Bantu, R., Nagarapu, L., Polepalli, S., Jain, N., Vangala, R., Manga, V. Design, synthesis and docking studies of novel 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxamide derivatives as a potential anti-proliferative agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 400–410.
103. Shi, J., Xiao, Z., Ihnat, M.A., Kamat, C., Pandit, B., Hu, Z., Li, P.-K. Structure–activity relationships studies of the anti-angiogenic activities of linomide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1187–1189.
104. Elias, R., Benhamou, R.I., Jaber, Q.Z., Dorot, O., Zada, S.L., Oved, K., Pichinuk, E., Fridman, M. Antifungal activity, mode of action variability, and subcellular distribution of coumarin-based antifungal azoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *179*, 779–790.
105. Anderson, K., Chen, Y., Chen, Z., Dominique, R., Glenn, K., He, Y., Janson, C., Luk, K.-C., Lukacs, C., Polonskaia, A., Qiao, Q., Railkar, A., Rossman, P., Sun, H., Xiang, Q., Vilenchik, M., Wovkulich, P., Zhang, X. Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines: Discovery and preliminary SAR of a novel series of DYRK1B and DYRK1A inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6610–6615.
106. Nohara, A., Ishiguro, T., Ukawa, K., Sugihara, H., Maki, Y., Sanno, Y. Studies on Antianaphylactic Agents. 7. Synthesis of Antiallergic 5-Oxo-5*H*-[1]benzopyrano[2,3-*b*]pyridines. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 559–568.
107. Abu-Sini, M., Mayyas, A., Al-Karablieh, N., Darwish, R., Al-Hiari, Y., Aburjai, T., Arabiyat, S., Abu-Qatouseh, L. Synthesis of 1,2,3-Triazolo[4,5-

- h*]quinolone Derivatives with Novel Anti-Microbial Properties against Metronidazole Resistant *Helicobacter pylori*. *Molecules*. **2017**, *22*, 841.
108. Carta, A., Palomba, M., Paglietti, G., Mollicotti, P., Paglietti, B., Cannas, S., Zanetti, S. [1,2,3]Triazolo[4,5-*h*]quinolones. A new class of potent antitubercular agents against multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4791–4794.
 109. Ryu, C.-K., Oh, S.Y., Choi, S.J., Kang, D.Y. Synthesis of Antifungal Evaluation of 2*H*-[1,2,3]Triazolo[4,5-*g*]isoquinoline-4,9-diones. *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 1119–1124.
 110. Qiao, J., Lin, G., Xia, A., Xiang, Z., Chen, P., Zhang, G., Li, L., Yang, S. Discovery of 1,8-disubstituted-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]quinoline derivatives as a new class of Hippo signaling pathway inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 2595–2603.
 111. DeWald, H.A., Lobbstaël, S., Butler, D.E. Pyrazolodiazepines. 2. 4-Aryl-1,3-dialkyl-6,8-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-7(1*H*)-ones as antianxiety and anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1562–1569.
 112. Sleeman, J.M., Cameron, K., Mudakikwa, A., Nizeyi, J.-B., Anderson, S., Cooper, J.E., Richardson, H.M., Macfie, E.J., Hastings, B., Foster, J.W. Field Anesthesia of Free-Living Mountain Gorillas (*Gorilla Gorilla Beringei*) from the Virunga Volcano Region, Central Africa. *J. Zoo Wildlife Med.* **2000**, *31*, 9–14.
 113. Cattet, M.R.L., Caulkett, N.A., Polischuk, S.C., Ramsay, M.A. Anesthesia of Polar Bears (*Ursus maritimus*) with Zolazepam-Tiletamine, Medetomidine-Ketamine, and Medetomidine-Zolazepam-Tiletamine. *J. Zoo Wildlife Med.* **1999**, *30*, 354–360.
 114. Katz, R.J. Effects of zometapine, A structurally novel antidepressant, in an animal model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behavior.* **1984**, *21*, 487–490.
 115. Fairchild, C.J., Rush, A.J., Vasavada, N., Giles, D.E., Khatami, M. Which depressions respond to placebo? *Psychiatry Research.* **1986**, *18*, 217–226.

116. Daly, J.W., Hide, I., Bridson, P.K. Imidazodiazepinediones: a new class of adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2818–2821.
117. Isshiki, K., Takahashi, Y., Iinuma, H., Naganawa, H., Umezawa, Y., Takeuchi, T., Umezawa, H., Nishimura, S., Okada, N., Tatsuta, K. Synthesis of azepinomycin and its β -D-ribofuranoside. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1461–1463.
118. Tantravedi, S., Chakraborty, S., Shah, N.H., Fishbein, J.C., Hosmane, R.S. Analogs of iso-azepinomycin as potential transition-state analog inhibitors of guanase: Synthesis, biochemical screening, and structure–activity correlations of various selectively substituted imidazo[4,5-*e*][1,4]diazepines. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4893–4903.
119. Ivanov, E.I., Kalayanov, G.D., Yaroshchenko, I.M. Synthesis of 1,2,3-Triazolo[5,4-*e*]-1,4-diazepine. *J. Org. Chem. USSR.* **1989**, *25*, 1785–1789.
120. Kaur, N., Kishore, D. Synthetic Strategies Applicable in the Synthesis of Privileged Scaffold: 1,4-Benzodiazepine. *Synthetic Comm.* **2014**, *44*, 1375–1413.
121. Sawant, R.L., Bhatia, M.S. Synthesis, Screening and QSAR Studies of 3-Formyl-2-Thioxo-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine Analogues as Antibacterial Agents. *Orient. J. Chem.* **2008**, *24*, 147–152.
122. Alizadeh, A., Zohreh, N. A Facile and Efficient Synthesis of Arylsulfonamido-Substituted 1,5-Benzodiazepines and *N*-[2-(3-Benzoylthioureido)aryl]-3-oxobutanamide Derivatives. *HCA.* **2010**, *93*, 1221–1226.
123. Goswami, P., Das, B. Organocatalyzed One-Pot Synthesis of Substituted 1,5-Benzodiazepine and Benzimidazole Derivatives. *Synthetic Comm.* **2010**, *40*, 1685–1693.
124. Beccalli, E.M., Broggin, G., Paladino, G., Zoni, C. Palladium-mediated approach to dibenzo[*b,e*][1,4]diazepines and benzopyrido-analogues. An efficient synthesis of tarpane. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 61–68.
125. Ferraris, D., Ficco, R.P., Dain, D., Ginski, M., Lautar, S., Lee-Wisdom, K., Liang, S., Lin, Q., Lu, M.X.-C., Morgan, L., Thomas, B., Williams, L.R., Zhang, J., Zhou, Y., Kalish, V.J. Design and synthesis of poly(ADP-ribose) polymerase-1

- (PARP-1) inhibitors. part 4: Biological evaluation of imidazobenzodiazepines as potent PARP-1 inhibitors for treatment of ischemic injuries. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3695–3707.
126. Skalitzky, D.J., Marakovits, J.T., Maegley, K.A., Ekker, A., Yu, X.-H., Hostomsky, Z., Webber, S.E., Eastman, B.W., Almassy, R., Li, J., Curtin, N.J., Newell, D.R., Calvert, A.H., Griffin, R.J., Golding, B.T. Tricyclic Benzimidazoles as Potent Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 210–213.
127. Tikhe, J.G., Webber, S.E., Hostomsky, Z., Maegley, K.A., Ekkers, A., Li, J., Yu, X.-H., Almassy, R.J., Kumpf, R.A., Boritzki, T.J., Zhang, C., Calabrese, C.R., Curtin, N.J., Kyle, S., Thomas, H.D., Wang, L.-Z., Calvert, A.H., Golding, B.T., Griffin, R.J., Newell, D.R. Design, Synthesis, and Evaluation of 3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indol-1-ones as Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase. *J. Med. Chem.* **2004**, *7*, 5467–5481.
128. Jiang, T., Zhou, Y., Chen, Z., Sun, P., Zhu, J., Zhang, Q., Wang, Z., Shao, Q., Jiang, X., Li, B., Chen, K., Jiang, H., Wang, H., Zhu, W., Shen, J.: Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Fused β -Homophenylalanine Derivatives as Potent DPP-4 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* *6*, 602–606 (2015). <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5b00074>
129. Ding, C.Z., Batorsky, R., Bhide, R., Chao, H.J., Cho, Y., Chong, S., Gullo-Brown, J., Guo, P., Kim, S.H., Lee, F., Leftheris, K., Miller, A., Mitt, T., Patel, M., Penhallow, B.A., Ricca, C., Rose, W.C., Schmidt, R., Slusarchyk, W.A., Vite, G., Yan, N., Manne, V., Hunt, J.T. Discovery and Structure–Activity Relationships of Imidazole-Containing Tetrahydrobenzodiazepine Inhibitors of Farnesyltransferase. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5241–5253.
130. Škopić, M.K., Bugain, O., Jung, K., Onstein, S., Brandherm, S., Kalliokoski, T., Brunschweiler, A. Design and synthesis of DNA-encoded libraries based on a benzodiazepine and a pyrazolopyrimidine scaffold. *Med. Chem. Commun.* **2016**, *7*, 1957–1965.

131. Sabb, A.L., Vogel, R.L., Welmaker, G.S., Sabalski, J.E., Coupet, J., Dunlop, J., Rosenzweig-Lipson, S., Harrison, B. Cycloalkyl[*b*][1,4]benzodiazepinoindoles are agonists at the human 5-HT_{2C} receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2603–2607.
132. Hussenether, T., Hübner, H., Gmeiner, P., Troschütz, R. Clozapine derived 2,3-dihydro-1*H*-1,4- and 1,5-benzodiazepines with D₄ receptor selectivity: synthesis and biological testing. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2625–2637.
133. Chiodini, G., Pallavicini, M., Zanotto, C., Bissa, M., Radaelli, A., Straniero, V., Bolchi, C., Fumagalli, L., Ruggeri, P., De Giuli Morghen, C., Valoti, E. Benzodioxane–benzamides as new bacterial cell division inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 252–265.
134. Breslin, H.J., Kukla, M.J., Ludovici, D.W., Mohrbacher, R., Ho, W., Miranda, M., Rodgers, J.D., Hitchens, T.K., Leo, G. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methylimidazo[4,5-*l*][1,4]benzodiazepin-2(1*H*)-one (TIBO) Derivatives. 3. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 771–793.
135. Nielsen, F.E., Pedersen, E.B. Annulated 1,2,3-triazoles.3. Synthesis of 1,2,3-triazolo[4,5-*b*][1,5]benzoxazepin-10(9*H*)-ones and 10-(4-substituted-1-piperazinyl)-1,2,3-triazolo[4,5-*b*][1,5]benzoxazepines. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1693–1701.
136. Al-Masoudi, N.A., Abbas, Z.A.A. Synthesis and biological activity of new metronidazole derivatives. *Monatsh Chem.* **2016**, *147*, 383–390.
137. Patent 3435974 DE. Diazepine Enthaltende Pharmazeutische Zusammensetzungen mit PAF-Antagonistischer Wirkung. Publ. 10.04.1986.
138. Akssira, M., Boumzebra, M., Kasmi, H., Dahdouh, A., Roumestant, M.L., Viallefont, Ph. New Synthesis of 1,4 Benzodiazepine-2,5-diones by Means of HCL Gas Catalyst. *Synthetic Comm.* **1993**, *23*, 2265–2272.
139. Akssira, M., Boumzebra, M., Kasmi, H., Dahdouh, A., Roumestant, M.-L., Viallefont, Ph. New routes to 1,4- benzodiazepin-2,5-diones. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 9051–9060.

140. Zhu, K., Hao, J.-H., Zhang, C.-P., Zhang, J., Feng, Y., Qin, H.-L. Diversified facile synthesis of benzimidazoles, quinazolin-4(3*H*)-ones and 1,4-benzodiazepine-2,5-diones via palladium-catalyzed transfer hydrogenation/condensation cascade of nitro arenes under microwave irradiation. *RSC Adv.* **2015**, 5, 11132–11135.
141. 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.J. Triazole containing novobiocin and biphenyl amides as Hsp90 C-terminal inhibitors. *Med. Chem. Commun.* **2014**, 5, 1317–1323.
142. Li, W., Ajitha, M.J., Lang, M., Huang, K.-W., Wang, J. Catalytic Intermolecular Cross-Couplings of Azides and LUMO-Activated Unsaturated Acyl Azoliums. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2139–2144.
143. 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. Synthesis of 1,2,3-triazole hydrazide derivatives exhibiting anti-phytopathogenic activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 171–182.
144. Bai, S., Li, S., Xu, J., Peng, X., Sai, K., Chu, W., Tu, Z., Zeng, C., Mach, R.H. Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of Conformationally Flexible Tetrahydroisoquinolinyl Triazole Carboxamide and Triazole Substituted Benzamide Analogues as σ_2 Receptor Ligands. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4239–4251.
145. Zhou, S., Liao, H., Liu, M., Feng, G., Fu, B., Li, R., Cheng, M., Zhao, Y., Gong, P. Discovery and biological evaluation of novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy)quinoline derivatives possessing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as c-Met kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 6438–6452.
146. Xu, G., Zhao, J., Jiang, Y., Zhang, P., Li, W. Design, synthesis and antifungal activity of novel indole derivatives linked with the 1,2,3-triazole moiety via the CuAAC click reaction. *J. Chem. Res.* **2016**, 40, 269–272.

147. Chiesi, M., Schwaller, R., Eichenberger, K. Structural dependency of the inhibitory action of benzodiazepines and related compounds on the mitochondrial Na^+ - Ca^{2+} exchanger. *Biochem. Pharmacology*. **1988**, 37, 4399–4403.
148. Moreno-Ortega, A.J., Martínez-Sanz, F.J., Lajarín-Cuesta, R., de los Rios, C., Cano-Abad, M.F. Benzothiazepine CGP37157 and its 2'-isopropyl analogue modulate Ca^{2+} entry through CALHM1. *Neuropharmacology*. **2015**, 95, 503–510.
149. Marinozzi, M., Carotti, A., Sansone, E., Macchiarulo, A., Rosatelli, E., Sardella, R., Natalini, B., Rizzo, G., Adorini, L., Passeri, D., De Franco, F., Pruzanski, M., Pellicciari, R. Pyrazole[3,4-*e*][1,4]thiazepin-7-one derivatives as a novel class of Farnesoid X Receptor (FXR) agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3429–3445.
150. Marinozzi, M., Carotti, A., Sardella, R., Buonerba, F., Ianni, F., Natalini, B., Passeri, D., Rizzo, G., Pellicciari, R. Asymmetric synthesis of the four diastereoisomers of a novel non-steroidal farnesoid X receptor (FXR) agonist: Role of the chirality on the biological activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3780–3789.
151. Shi, F., Zeng, X.-N., Cao, X.-D., Zhang, S., Jiang, B., Zheng, W.-F., Tu, S.-J. Design and diversity-oriented synthesis of novel 1,4-thiazepan-3-ones fused with bioactive heterocyclic skeletons and evaluation of their antioxidant and cytotoxic activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 743–746.
152. Zhang, L.-L., Li, Y.-T., Gao, T., Guo, S.-S., Yang, B., Meng, Z.-H., Dai, Q.-P., Xu, Z.-B., Wu, Q.-P. Efficient Synthesis of Diverse 5-Thio- or 5-Selenotriazoles: One-Pot Multicomponent Reaction from Elemental Sulfur or Selenium. *Synthesis*. **2019**, 51, 4170–4182.
153. Kumar, S., Sharma, B., Mehra, V., Kumar, V. Recent accomplishments on the synthetic/biological facets of pharmacologically active 1*H*-1,2,3-triazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 212, 113069.

154. Gonzaga, D., Rocha, D., Silva, F., Ferreira, V. Recent Advances in the Synthesis of New Antimycobacterial Agents Based on the 1*H*-1,2,3-Triazoles. *CTMC*. **2013**, *13*, 2850–2865.
155. Wu, L., Yang, X., Peng, Q., Sun, G. Synthesis and anti-proliferative activity evaluation of novel benzo[*d*][1,3] dioxoles-fused 1,4-thiazepines. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 599–605.
156. Miki, T., Kori, M., Fujishima, A., Mabuchi, H., Tozawa, R., Nakamura, M., Sugiyama, Y., Yukimasa, H. Syntheses of fused heterocyclic compounds and their inhibitory activities for squalene synthase. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 385–400.
157. Tu, S.-J., Cao, X.-D., Hao, W.-J., Zhang, X.-H., Yan, S., Wu, S.-S., Han, Z.-G., Shi, F. An efficient and chemoselective synthesis of benzo[*e*][1,4]thiazepin-2(1*H*,3*H*,5*H*)-ones via a microwave-assisted multi-component reaction in water. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 557.
158. Drawanz, B., Zimmer, G., Rodrigues, L., Nörnberg, A., Hörner, M., Frizzo, C., Cunico, W. 5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-1-amine as Precursor for Thiazolidinones and Benzothiazepinones: Synthesis and Atropisomeric Relationship. *Synthesis*. **2017**, *49*, 5167–5175.
159. Saini, R., Malladi, S.R., Dharavath, N. Diversity-oriented One-pot Synthesis of Novel Imidazo[4',5':4,5]benzo[*e*][1,4]thiazepinones and Benzo[*d*]imidazolyl Thiazolidinones through *p* TSA Promoted Cyclization and Evaluation of Antimicrobial and Anti-inflammatory Activities: Diversity-oriented One-pot Synthesis of Novel Imidazo[4',5':4,5]benzo[*e*][1,4]thiazepinones and Benzo[*d*]imidazolyl Thiazolidinones. *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, *55*, 1579–1588.
160. Anisetti, R., Srinivas Reddy, M. Synthesis, antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activity of novel Spiro(imidazo[4',5':4,5]benzo[1,2-*e*][1,4]thiazepine)-9,3'-indolines. *J. Sulfur Chem.* **2012**, *33*, 363–372.

161. Joshi, K.C., Pathak, V.N., Garg, U. Investigation of the reaction products of 5-amino-1,3-disubstituted-pyrazoles with aromatic aldehydes. synthesis of new fluorinated 1,3,4-trisubstituted-4*H*-pyrazolo[3,4-*e*][1,4]thiazepin-7-ones. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 789–791.
162. Chen, H., Shi, D. Efficient one-pot synthesis of spiro[indoline-3,4'-pyrazolo[3,4-*e*][1,4]thiazepine]dione via three-component reaction. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 5686–5692.
163. Karnakar, K., Narayana Murthy, S., Ramesh, K., Harsha Vardhan Reddy, K., Nageswar, Y.V.D., Chandrakala, U., Prabhavathi Devi, B.L.A., Prasad, R.B.N. A novel one-pot synthesis of spiro[indoline-3,4'-pyrazolo[3,4-*e*][1,4]thiazepine]diones using recyclable bioglycerol-based sulfonic acid functionalized carbon catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3497–3501.
164. Dandia, A., Singh, R., Joshi, J., Maheshwari, S., Soni, P. Ultrasound promoted catalyst-free and selective synthesis of spiro[indole-3,4'-pyrazolo[3,4-*e*][1,4]thiazepines] in aqueous media and evaluation of their anti-hyperglycemic activity. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18992.
165. Zhang, F., Li, C., Qi, C. Synthesis of 4,8-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*e*][1,4]thiazepin-7(6*H*)-one derivatives by solid acid-catalyzed multi-component reaction in water. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 102924–102930.
166. Zaleska, B., Cieź, D., Grochowski, J., Serda, P., Winnik, W. Efficient Synthesis of 1,4-Thiazepin-3-one Derivatives and Their Ring Transformations. *Liebigs Ann./Recl.* **2006**, *1996*, 211–215.
167. Greenhill, J.V., Hanaee, J., Steel, P.J. Some reactions of enaminones with isothiocyanates. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1990**, *7*, 1869.
168. Groś, Ł., Wesołowska, A., Westerlich, S., Jagodziński, T. Synthesis and reactions of the thioamide derivatives of methyl vinyl ketone. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 167–176.
169. Pei, Y., Lilly, M.J., Owen, D.J., D'Souza, L.J., Tang, X.-Q., Yu, J., Nazarbaghi, R., Hunter, A., Anderson, C.M., Glasco, S., Ede, N.J., James, I.W.,

- Maitra, U., Chandrasekaran, S., Moos, W.H., Ghosh, S.S. Efficient Syntheses of Benzothiazepines as Antagonists for the Mitochondrial Sodium–Calcium Exchanger: Potential Therapeutics for Type II Diabetes. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 92–103.
170. Asati, V., Mahapatra, D.K., Bharti, S.K. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *109*, 314–341.
171. Garofalo, A., Campiani, G., Fiorini, I., Nacci, V. Benzothiazine and benzothiazepine derivatives: synthesis and preliminary biological evaluation. *Farmaco.* **1993**, *48*, 275–283.
172. Moore, B.S., Carter, G.T., Brönstrup, M. Editorial: Are natural products the solution to antimicrobial resistance? *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 685–686.
173. Drapak, I.V., Logoyda, L.S., Shtoyko, N.Ye., Sulyma, M.I., Chaban, T.I., Matiychuk, V.S. Synthesis and antimicrobial activity of 5-*R*-benzyl-2-(arylidenehydrazono)thiazolidin-4-ones. *Biopolym. Cell.* **2020**, *36*, 457–465.
174. Wright, W.B., Brabander, H.J., Greenblatt, E.N., Day, I.P., Hardy, R.A. Derivatives of 1,2,3,11a-tetrahydro-5*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepine-5,11(10*H*)-dione as anxiolytic agents. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087–1089.
175. Webb, R.R., Barker, P.L., Baier, M., Reynolds, M.E., Robarge, K.D., Blackburn, B.K., Tischler, M.H., Weese, K.J. Mono-*N*-alkylation of anthranilamides via quinazolinones. An efficient synthesis of G5598, a benzodiazepine dione gpIIbIIIa antagonist. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2113–2116.
176. Anil, S.M., Shobith, R., Kiran, Kuppalli.R., Swaroop, T.R., Mallesha, N., Sadashiva, M.P. Facile synthesis of 1,4-benzodiazepine-2,5-diones and quinazolinones from amino acids as anti-tubercular agents. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 182–187.
177. Crowley, P.D., Gallagher, H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J. Appl Microbiol.* **2014**, *117*, 611–617.

178. Yakovychuk, N.D., Deyneka, S.Y., Grozav, A.M., Humenna, A.V., Popovych, V.B., Djuiriak, V.S. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl) imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regul. Mech. Biosyst.* **2018**, 9, 369–373.
179. Sloan, B., Scheinfeld, N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. *Expert Opinion on Drug Safety.* **2008**, 7, 571–577.

Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)

Сирота Н.О..pdf

Документ відправлено: 17:00 01.03.2023

Власник документу

Електронний підпис

17:00 01.03.2023

Ідентифікаційний код: 3414813545

Сирота Наталія Олександрівна

Власник ключа: Сирота Наталія Олександрівна

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 17:00 01.03.2023

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 3ED5083160DBC59B040000004306580050C99800

Тип підпису: кваліфікований