

УДК 547.728.2 + 547.792 + 547.836 + 547.892

# 1-*R*-5,10-ДИГИДРО[1,2]ДИАЗЕПИНО[4,5-*b*]ИНДОЛ-4(3*H*)-ОНЫ: СИНТЕЗ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ

© 2019 г. А. В. Муратов<sup>а</sup>, А. Б. Ереско<sup>а,\*</sup>, В. С. Толкунов<sup>б</sup>, С. В. Толкунов<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАНУ,  
83114, Украина, г. Донецк, ул. Р. Люксембург 70  
\*e-mail: a\_eresko77@mail.ru

<sup>б</sup> Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАНУ,  
02160, Украина, г. Киев, Харьковское шоссе 50

Поступила в редакцию 12 ноября 2018 г.  
После доработки 18 ноября 2018 г.  
Принята к публикации 24 ноября 2018 г.

Получен ряд новых производных 1,2-дiazепинов, конденсированных с индольным фрагментом. Выполнена структурная модификация указанных [1,2]diazепино[4,5-*b*]индолов для получения неизвестных ранее триазоло- и аминопроизводных [1,2]diazепино[4,5-*b*]индолов.

**Ключевые слова:** конденсированные diaзепины, 1-арил[1,2]diazепино[4,5-*b*]индолы, триазоло-1,2-diazепино[4,5-*b*]индолы, 1-арил-4-амино-1,2-diazепино[4,5-*b*]индолы.

**DOI:** 10.1134/S0514749219030121

Интерес к производным 2,3-бензодиазепинов связан с широким спектром их действия на центральную нервную систему [1–4]. Помимо поиска новых 2,3-бензодиазепинов, проводятся исследования путей получения, особенностей структуры и активности структурных аналогов данных соединений. Получены представители 1,2-diazепинов, конденсированных с бензофурановым [5–7], бензотиофеновым [8] фрагментом. Исследования в области синтеза индоло-1,2-diazепинов немногочисленны [9–12] и ограничены производными, содержащими алкильные заместители в diaзепиновом кольце. Методы получения и структурной модификации арил-содержащих индолодiazепинов не изучены.

В настоящей работе представлены результаты синтеза и структурной модификации 1-арил-[1,2]-diazепино[4,5-*b*]индолов с целью получения неизвестных ранее триазоло- и амино-diazепинов.

Этиловые эфиры 2-ароил(гетероароил)индоло-3-уксусной кислоты (**2а–г**) были получены ацилированием этилового эфира индолил-3-уксусной кислоты (**1**) ароил(гетероароил)-хлоридами в присутствии хлорида олова(IV) (схема 1).

Гетероциклизация указанных эфиров (**2а–г**) протекает при длительном кипячении (20 ч) с

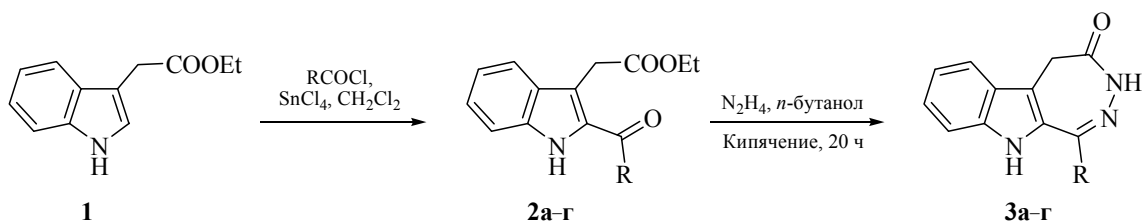
пятикратным количеством гидразингидрата в бутаноле в присутствии уксусной кислоты. В таких условиях образуется смесь гидразидгидразонов и соответствующих diaзепинов (**3а–г**) с преобладанием последних (по данным ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии). Обработка полученной таким образом смеси продуктов уксусной кислотой в присутствии каталитических количеств *n*-ТСК позволяет получать diaзепины (**3а–г**) с выходами 40–60%.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H diaзепин-4-онов **3** протонам метиленовой группы diaзепинового кольца соответствует синглет в области 3.59–3.60 м.д., а протон CONH фрагмента проявляется в виде синглета в области 10.64–10.83 м.д., что свидетельствует о нахождении этих соединений в лактамной форме.

Наличие в синтезированных индоло[2,3-*d*][1,2]-diazепин-4-онах **3** лактамного (CONH) фрагмента открывает широкие возможности модификации их структуры путем введения заместителей по C<sup>4</sup> положению diaзепинового фрагмента, а также проведения реакций циклоконденсаций.

Фармакологические исследования выявили антиконвульсантную активность трициклических 11*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепинов,

Схема 1.



2, 3: R = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), R = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), R = 3-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), R = 2-тиенил (г).

которая сравнима с активностью их бициклических прекурсоров [13]. В общем случае синтез 11*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепинов включает конденсацию 3,5-дигидро-4*H*-2,3-бензодиазепин-4-тионов с соответствующими гидразидами, причем 2,3-бензодиазепин-4-тионы сами по себе также являются эффективными антагонистами АМРА рецепторов [14]. Поскольку такие превращения для индоло[2,3-*d*][1,2]диазепин-4-онов не описаны, была изучена возможность получения триазолодиазепинов с индольным фрагментом.

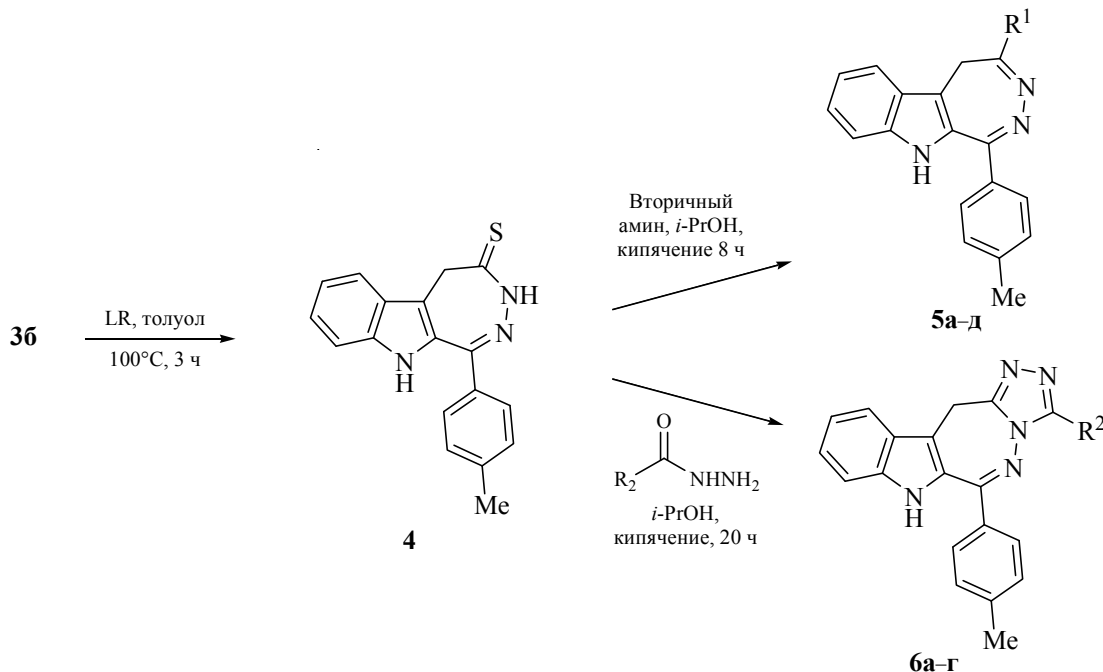
Взаимодействие диазепин-4-она **36** с реагентом Лавессона при нагревании в толуоле приводит к образованию соответствующего диазепин-4-тиона **4** (схема 2) согласно известной методике [6, 14, 15]. В ЯМР <sup>1</sup>H спектре тиона **4** протонам метиленовой группы диазепинового кольца соответствует

синглет в области 4.01 м.д., а протон CSNH фрагмента проявляется в виде синглета в области 12.51 м.д.

Термическая циклизация тиона **4** с гидразидами кислот в среде изопропанола позволяет получить триазолопроизводные **6а-г** с хорошими (61–67%) выходами. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах индолодиазепинов **6а-г**, конденсированных с триазольным фрагментом, протонам метиленовой группы диазепинового кольца соответствует синглет в области 4.46–4.51 м.д.

Нуклеофильное замещение в диазепин-4-тионе **4** вторичными аминами протекает в мягких условиях при кипячении в изопропаноле, что позволяет получить неизвестные ранее производные 4-аминодиазепинов **5а-д** с хорошими выходами 62–76%.

Схема 2.



5: R<sup>1</sup> = морфолин-4-ил (а), R<sup>1</sup> = *N,N*-диметил (б), R<sup>1</sup> = пиперидин-1-ил (в), R = пирролидин-1-ил (г), R<sup>1</sup> = 4-метилпиперазин-1-ил (д); 6: R<sup>2</sup> = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), R<sup>2</sup> = 2-тиенил (б), R<sup>2</sup> = пиридин-4-ил (в), R<sup>1</sup> = 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а).

Введение в положение 4 diazepинового кольца группы  $-N(CH_3)_2$  приводит к уширению сигнала протонов метиленовой группы (3.04 м.д.) и его сдвигу в область более сильных полей по сравнению с соответствующим diaзепин-4-оном (3.59 м.д.) и diaзепин-4-тионом (4.01 м.д.). Наличие более крупных заместителей приводит к снижению лабильности diaзепинового кольца. Это подтверждается проявлением метиленовых протонов в виде двух отдельных уширенных синглетов в области 3.51–4.33 м.д. для экваториального и 2.98–3.08 м.д. для аксиального протонов соответственно. Аналогичная особенность ЯМР  $^1H$  спектра наблюдается также для 1,4-биарильных производных бензофура[2,3-*d*][1,2]diazепинов [7].

Таким образом, впервые получен ряд 1-арил-[1,2]diazепино[4,5-*b*]индолов, а также их триазоло- и аминопроизводных.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$  записаны на приборе Bruker Avance (400 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> и дейтерохлороформе, внутренний стандарт тетраметилсилан. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Элементный анализ выполнен на анализаторе Varian MICRO Cube. Хромато-масс-спектры получены на спектрометре Agilent 1100 LC/MSD VL, способ ионизации АРСІ (химическая позитивная ионизация при атмосферном давлении). Параметры хроматографической колонки: длина 50 мм, диаметр 4.6 мм, неподвижная фаза – ZORBAX SB-C18, растворитель – ацетонитрил–вода, 95:5, 0.1% трифторуксусная кислота, градиентное элюирование, скорость подачи растворителя 3.0 мл/мин.

**Этиловые эфиры 2-арил(гетероарил)-индоло-3-уксусных кислот (2а–г) (общая методика).** К раствору 20 г (10 ммоль) этилового эфира индол-3-уксусной кислоты **1** и 12 ммоль соответствующего хлорангидрида в 16 мл абсолютного хлористого метилена добавляли по каплям 7.8 г (30 ммоль) хлорида олова(IV) при температуре  $\leq -3^\circ C$ . Реакционную массу перемешивали 1 ч при этой температуре, давали постепенно нагреться до комнатной температуры и оставляли на ночь. Затем реакционную массу выливали на смесь 50 г колотого льда и 15 мл соляной кислоты, перемешивали и экстрагировали хлористым метиленом (4×25 мл). Экстракт

промывали последовательно 20 мл воды, 20 мл 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия и окончательно 20 мл воды, сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из изопропилового спирта. Сушили на воздухе.

**Этил [2-(4-хлорбензоил)-1H-индол-3-ил]-ацетат (2а).** Выход 67%, т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.21 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 8.0 Гц), 3.82 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.04 кв (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 8.0 Гц), 7.05 т (1H, H<sup>5</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.25 т (1H, H<sup>6</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.45 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.52 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.56 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.78 д (2H, H<sup>2',6'</sup>, *J* 8.0 Гц), 11.55 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 342 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 66.80; Н 4.73; N 4.12. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 66.77; Н 4.72; N 4.10. *M* 341.79.

**Этил [2-(4-метилбензоил)-1H-индол-3-ил]-ацетат (2б).** Выход 88%, т.пл. 133–134°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.20 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 8.0 Гц), 2.47 с (3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.78 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.04 кв (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 8.0 Гц), 7.04 т (1H, H<sup>5</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.23 т (1H, H<sup>6</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.31 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.46 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.54 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.69 д (2H, H<sup>2',6'</sup>, *J* 8.0 Гц), 11.51 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 322.2 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 74.74; Н 5.98; N 4.39. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 74.75; Н 5.96; N 4.36. *M* 321.36.

**Этил [2-(3-метоксибензоил)-1H-индол-3-ил]-ацетат (2в).** Выход 59%, т.пл. 88–89°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.21 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 8.0 Гц), 3.79 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.85 с (3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 4.04 кв (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 8.0 Гц), 7.04 т (1H, H<sup>5</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.13 д (1H, H<sup>4'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.24 т (1H, H<sup>6</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.26 с (1H, H<sup>2'</sup>), 7.33 д (1H, H<sup>6'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.41 т (1H, H<sup>5'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.47 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.54 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 8.0 Гц), 11.55 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 338.2 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 71.17; Н 5.65; N 4.12. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 71.20; Н 5.68; N 4.15. *M* 337.37.

**Этил [2-(2-тиенилкарбонил)-1H-индол-3-ил]-ацетат (2г).** Выход 76%, т.пл. 122–123°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.23 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 8.0 Гц), 3.98 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 кв (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 8.0 Гц), 7.06 т (1H, H<sup>5</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.22–7.26 м (2H, H<sup>6,4'</sup>), 7.48 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.56 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.85 д (1H, H<sup>5'</sup>, *J* 4.0 Гц), 7.87 д (1H, H<sup>3'</sup>, *J* 4.0 Гц), 11.58 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 314.0 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 65.14; Н 4.83; N 4.49. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 65.16; Н 4.82; N 4.47. *M* 313.37.

**1-Арил(гетероарил)-5,10-дигидро[1,2]дiazе-пино[4,5-*b*]индол-4(3*H*)-оны (3а–г)** (общая методика). 1 ммоль соответствующего эфира 2-ароил(гетероароил)индоло-3-уксусной кислоты **2а–г** и 5 ммоль гидразингидрата в 10 мл *n*-бутанола кипятят 20 ч в присутствии уксусной кислоты (3–4 капли). Реакционную массу упаривали в вакууме. Остаток промывали водой (2×15 мл) сушили и кипятят 5 ч в 7 мл уксусной кислоты в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфонокислоты. Растворитель упаривали в вакууме. Остаток растирали с водой 15 мл, отфильтровывали, промывали водой 10 мл, кристаллизовали из изопропилового спирта и сушили на воздухе.

**1-(4-хлорфенил)-5,10-дигидро[1,2]дiazе-пино[4,5-*b*]индол-4(3*H*)-он (3а).** Выход 37%, т.пл. 258–259°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.61 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.08 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.20 т (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.37 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.45 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.67 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.75 д (2H, H<sup>2',6'</sup>, *J* 8.0 Гц), 10.83 с (1H, CONH), 11.17 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 310.0 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 65.95; Н 3.87; N 13.59. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 65.92; Н 3.90; N 13.57. *M* 309.75.

**1-(4-метилфенил)-5,10-дигидро[1,2]дiazе-пино[4,5-*b*]индол-4(3*H*)-он (3б).** Выход 45%, т.пл. 281–282°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.42 с (3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.59 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.06 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.18 т (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.24 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.38 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.65 д (3H, H<sup>6</sup>H<sup>2',6'</sup>, *J* 8.0 Гц), 10.64 с (1H, CONH), 11.08 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 290.2 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 74.70; Н 5.25; N 14.51. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 74.72; Н 5.23; N 14.52. *M* 289.33.

**1-(3-метоксифенил)-5,10-дигидро[1,2]дiazе-пино[4,5-*b*]индол-4(3*H*)-он (3в).** Выход 37%, т.пл. 235–236°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.60 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.83 с (3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 6.98 д (1H, H<sup>4'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.07 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.18 т (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.29–7.33 м (3H, H<sup>2',5',6'</sup>), 7.39 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.66 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 8.0 Гц), 10.70 с (1H, CONH), 11.13 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 306.2 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 70.79; Н 4.97; N 13.79. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.81; Н 4.95; N 13.76. *M* 305.33.

**1-(2-тиенил)-5,10-дигидро[1,2]дiazе-пино[4,5-*b*]индол-4(3*H*)-он (3г).** Выход 41%, т.пл. 219–220°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.59 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.09 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.14 т (1H, H<sup>4'</sup>, *J*

4.0 Гц), 7.22 т (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.30 с (1H, H<sup>5'</sup>), 7.45 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.52 д (1H, H<sup>3'</sup>, *J* 4.0 Гц), 7.67 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 8.0 Гц), 10.73 с (1H, CONH), 11.49 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 282.0 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 64.02; Н 3.95; N 14.96. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 64.04; Н 3.94; N 14.94. *M* 281.33.

**1-(4-метилфенил)-5,10-дигидро[1,2]дiazе-пино[4,5-*b*]индол-4(3*H*)-тион (4).** Суспензию 305 мг (1 ммоль) соединения **3д** и 205 мг (0.5 ммоль) реагента Лавессона в смеси абсолютного 2.5 мл толуола и 1 мл тетрагидрофурана перемешивали при температуре 100°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали, выпавший продукт отфильтровывали, промывали (2×0.5 мл) абсолютным толуолом и сушили. Выход 82%, т.пл. 200–202°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.44 с (3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 4.01 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.13 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.26 т (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.32 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.42 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.66 д (2H, H<sup>2',6'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.73 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 8.0 Гц), 11.41 с (1H, NH), 12.51 с (1H, CSNH). Масс-спектр: *m/z* 306 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 71.02; Н 4.57; N 14.13. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 70.79; Н 4.95; N 13.76. *M* 305.40.

**4-аминопроизводные [1,2]дiazе-пинов (5а–д).** Смесь 305 мг (1 ммоль) [1,2]дiazе-пин-4-тиона **4** и 50 ммоль вторичного амина в 10 мл изопропилового спирта и кипятят 8 ч, упаривали в вакууме. Остаток растирали с водой 15 мл, отфильтровывали, промывали водой 10 мл, кристаллизовали из изопропилового спирта и сушили на воздухе.

**1-(4-метилфенил)-4-морфолин-4-ил-5,10-дигидро[1,2]дiazе-пино[4,5-*b*]индол (5а).** Выход 62%, т.пл. 221–223°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.43 с (3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 2.98 уш.с (1H, CH<sub>2</sub>), 3.38 уш.с (4H, NCH<sub>2</sub>морфолин), 3.61 уш.с (4H, OCH<sub>2</sub>морфолин), 4.30 с (1H, CH<sub>2</sub>), 7.04 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.17 т (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.24 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.39 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.70 д (3H, H<sup>6</sup>, H<sup>2',6'</sup>, *J* 8.0 Гц), 11.16 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z* 359 [*M* + 1]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 73.89; Н 5.97; N 15.84. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 73.72; Н 6.19; N 15.63. *M* 358.43.

***N,N*-диметил-1-(4-метилфенил)-5,10-дигидро[1,2]дiazе-пино[4,5-*b*]индол-4-амин (5б).** Выход 71%, т.пл. 168–170°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.42 с (3H, 4'-CH<sub>3</sub>), 3.01 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.04 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.04 т (1H, H<sup>7</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.16 т (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.24 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.39 д (1H, H<sup>9</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.68 д (1H, H<sup>6</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.70 д (2H, H<sup>2',6'</sup>, *J* 8.0 Гц), 11.11 с (1H, NH). Масс-спектр: *m/z*

317  $[M + 1]^+$ . Найдено, %: С 76.07; Н 6.35; N 17.88.  $C_{20}H_{20}N_4$ . Вычислено, %: С 75.92; Н 6,37; N 17.71.  $M$  316.40.

**1-(4-метилфенил)-4-пиперидин-1-ил-5,10-дигидро[1,2]дiazеино[4,5-*b*]индол (5в).** Выход 69%, т.пл. 270–272°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.54 с (6H,  $NCH_2CH_2CH_2$ пиперидин), 2.45 с (3H, 4'- $CH_3$ ), 2.98 уш.с (1H,  $CH_2$ ), 3.41 с (4H,  $NCH_2$ пиперидин), 4.30 уш.с (1H,  $CH_2$ ), 7.04 т (1H,  $H^7$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.16 т (1H,  $H^8$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.24 д (2H,  $H^{3',5'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.40 д (1H,  $H^9$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.65 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.70 д (2H,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 11.11 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  357  $[M + 1]^+$ . Найдено, %: С 77.71; Н 6.65; N 15.86.  $C_{23}H_{24}N_4$ . Вычислено, %: С 77.50; Н 6.79; N 15.72.  $M$  356.46.

**1-(4-метилфенил)-4-пирролидин-1-ил-5,10-дигидро[1,2]дiazеино[4,5-*b*]индол (5г).** Выход 72%, т.пл. 273–275°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.90 с (4H,  $NCH_2CH_2$ пирролидин), 2.42 с (3H, 4'- $CH_3$ ), 3.00 уш.с (1H,  $CH_2$ ), 3.51 с (5H,  $NCH_2CH_2$ пирролидин,  $CH_2$ ), 7.03 т (1H,  $H^7$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.14 т (1H,  $H^8$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.23 д (2H,  $H^{3',5'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.38 д (1H,  $H^9$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.65 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.68 д (2H,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 11.09 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  343  $[M + 1]^+$ . Найдено, %: С 77.28; Н 6.31; N 16.47.  $C_{22}H_{22}N_4$ . Вычислено, %: С 77.16; Н 6.48; N 16.36.  $M$  342.44.

**4-(4-метилпиперазин-1-ил)-1-(4-метилфенил)-5,10-дигидро[1,2]дiazеино[4,5-*b*]индол (5д).** Выход 76%, т.пл. 166–168°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.19 с (3H,  $NCH_3$ пиперазин), 2.35 с (4H,  $NCH_2CH_2$ пиперазин), 2.42 с (3H, 4'- $CH_3$ ), 3.08 уш.с (1H,  $CH_2$ ), 3.40 уш.с (4H,  $NCH_2$ пиперазин), 4.33 уш.с (1H,  $CH_2$ ), 7.04 т (1H,  $H^7$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.17 т (1H,  $H^8$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.24 д (2H,  $H^{3',5'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.40 д (1H,  $H^9$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.69 д (3H,  $H^6$ ,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 11.15 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  372  $[M + 1]^+$ . Найдено, %: С 74.63; Н 6.71; N 18.94.  $C_{23}H_{25}N_5$ . Вычислено, %: С 74.36; Н 6.78; N 18.85.  $M$  371.48.

**Триазоло[4,3-*b*][1,2]дiazеины (6а–г) (общая методика).** 305 мг (1 ммоль) [1,2]дiazепин-4-тиона **4** и 1 ммоль гидразида соответствующей кислоты суспендировали в 15 мл изопропилового спирта и кипятили с обратным холодильником 20 ч. Реакционную массу охлаждали, выпавший продукт отфильтровывали, промывали (2×1 мл) изопропиловым спиртом и сушили.

**6,9-бис(4-метилфенил)-5,12-дигидро[1,2,4]-триазоло[4',3':1,7][1,2]дiazеино[4,5-*b*]индол (6а).** Выход 64%, т.пл. 267–269°C (разл.). Спектр

ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.47 с (3H, 4',4''- $CH_3$ ), 4.47 с (2H,  $CH_2$ ), 7.15 т (1H,  $H^2$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.27 т (1H,  $H^3$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.37 д (4H,  $H^{3',5'}$ ,  $H^{3'',5''}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.42 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.67 д (2H,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.89 д (3H,  $H^1$ ,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 11.37 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  404  $[M + 1]^+$ . Найдено, %: С 77.56; Н 5.03; N 17.53.  $C_{26}H_{21}N_5$ . Вычислено, %: С 77.40; Н 5.25; N 17.36.  $M$  403.48.

**6-(4-метилфенил)-9-(2-тиенил)-5,12-дигидро[1,2,4]триазоло[4',3':1,7][1,2]дiazеино[4,5-*b*]индол (6б).** Выход 65%, т.пл. >300°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.50 с (3H, 4'- $CH_3$ ), 4.49 с (2H,  $CH_2$ ), 7.15 т (1H,  $H^2$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.25 уш.с (1H,  $H^{4''}$ ), 7.27 т (1H,  $H^3$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.40 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.42 д (2H,  $H^{3',5'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.72 уш.с (1H,  $H^{5''}$ ), 7.81 д (2H,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.88 д (1H,  $H^1$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.96 уш.с (1H,  $H^{3''}$ ), 11.35 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  396  $[M + 1]^+$ . Найдено, %: С 69.98; Н 4.21; N 17.92.  $C_{23}H_{17}N_5S$ . Вычислено, %: С 69.85; Н 4.33; N 17.71.  $M$  395.48.

**6-(4-метилфенил)-9-пиридин-4-ил-5,12-дигидро[1,2,4]триазоло[4',3':1,7][1,2]дiazеино[4,5-*b*]индол (6в).** Выход 61%, т.пл. 276–278°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.50 с (3H, 4'- $CH_3$ ), 4.51 с (2H,  $CH_2$ ), 7.15 т (1H,  $H^2$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.26 т (1H,  $H^3$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.39 д (2H,  $H^{3',5'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.41 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.69 д (2H,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.86 д (1H,  $H^1$ ,  $J$  8.0 Гц), 8.05 д (2H,  $H^{3'',5''}$ ,  $J$  8.0 Гц), 8.75 д (2H,  $H^{2'',6''}$ ,  $J$  8.0 Гц), 11.37 с (1H, NH). Масс-спектр:  $m/z$  391  $[M + 1]^+$ . Найдено, %: С 73.98; Н 4.51; N 21.43.  $C_{24}H_{18}N_6$ . Вычислено, %: С 73.83; Н 4.65; N 21.52.  $M$  390.44.

**6-(4-метилфенил)-9-(4-метоксифенил)-5,12-дигидро[1,2,4]триазоло[4',3':1,7][1,2]дiazеино[4,5-*b*]индол (6г).** Выход 67%, т.пл. 235–237°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.47 с (3H, 4'- $CH_3$ ), 3.90 с (3H, - $OCH_3$ ), 4.46 с (2H,  $CH_2$ ), 7.10 д (2H,  $H^{3'',5''}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.15 т (1H,  $H^2$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.27 т (1H,  $H^3$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.38 д (2H,  $H^{3',5'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.42 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.67 д (2H,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.88 д (1H,  $H^1$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.95 д (2H,  $H^{2',6'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 11.35 с (1H, NH). Найдено, %: С 74.62; Н 4.91; N 16.87.  $C_{26}H_{21}N_5O$ . Вычислено, %: С 74.44; Н 5.05; N 16.70.  $M$  419.478.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sólyom S., Tarnawa I. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 913. doi 10.2174/1381612024607081
2. Chimirri A., De Sarro G., Quartarone S., Barreca M. L., Caruso R., De Luca L., Gitto R. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 931. doi 10.1351/pac200476050931
3. Tarnawa I., Farkas S., Berzsenyi P., Pataki A., Andrasi F. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, *167*, 193. doi 10.1016/0014-2999(89)90579-7
4. De Sarro A., De Sarro G., Gitto R., Grasso S., Micale N., Quartarone S., Zappala M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 971. doi 10.1016/S0960-894X(98)00148-6
5. Ересько А.Б., Толкунов В.С., Толкунов С.В. *ХГС*. **2010**, *46*, 1397. [Eresko A.B., Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2010**, *46*, 1127.] doi 10.1007/s10593-010-0637-4
6. Eresko A., Tolkunov V., Tolkunov S. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 931. doi 10.1007/s00706-011-0500-z
7. Муратов А.В., Гребенюк С.А., Ересько А.Б. *ЖОрХ* **2018**, *54*, 860. [Muratov A.V., Grebenyuk S.A., Eresko A.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 861.] doi 10.1134/S1070428018060064
8. Толкунов В.С., Ересько А.Б., Мазепа А.В., Толкунов С.В. *ХГС*. **2011**, *47*, 1418. [Tolkunov V.S., Eresko A.B., Mazepa A.V., Tolkunov S.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2011**, *47*, 1170.] doi 10.1007/s10593-011-0888-8
9. Monge Vega A., Martinez M.T., Palop J.A., Mateo J.M., Fernandez-Alvarez E. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 889. doi 10.1002/jhet.5570180508
10. Monge A., Palop J.A., Goni T., Martinez A. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 381. doi 10.1002/jhet.5570210221
11. Hatzimimikou D., Livadiotou D., Tsoleridis C.A., Stephanidou-Stephanatou J. *Synlett.* **2008**, 1773. doi 10.1055/s-2008-1078511
12. Толкунов В.С., Ересько А.Б., Хижан А.И., Шишкин О.В., Паламарчук Г.В., Толкунов С.В. *ХГС*. **2009**, *45*, 907. [Tolkunov V.S., Eresko A.B., Khizhan A.I., Shishkin O.V., Palamarchuk G.V., Tolkunov S.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2009**, *45*, 726.] doi 10.1007/s10593-009-0322-7
13. Zappala M., Gitto R., Bevacqua F., Quartarone S., Chimirri A., Rizzo M., De Sarro G., De Sarro A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4834. doi 10.1021/jm001012y
14. Chimirri A., De Sarro G., De Sarro A., Gitto R., Quartarone S., Zappala M., Constanti A., Libri V. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3409. doi 10.1021/jm9800393
15. Cava M.P., Levinson M.I. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 5061. doi 10.1016/S0040-4020(01)96753-5

## 1-*R*-5,10-Dihydro[1,2]diazepino[4,5-*b*]indol-4(3*H*)-ones: Synthesis and Fictionalization

A. V. Muratov<sup>a</sup>, A. B. Eresko<sup>a,\*</sup>, V. S. Tolkunov<sup>b</sup>, and S. V. Tolkunov<sup>b</sup>

<sup>a</sup> L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, 83114, Ukraine, Donetsk, ul. R. Luxemburg 70  
\*e-mail: a\_eresko77@mail.ru

<sup>b</sup> L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, The National Academy of Sciences of Ukraine, 02160, Ukraine, Kiev, Kharkiv shosse 50

Received November 12, 2018

Revised November 18, 2018

Accepted November 24, 2018

A number of new derivatives of 1,2-diazepines condensed with the indole fragment was obtained. The structural modification of the indicated [1,2]diazepino[4,5-*b*]indoles was performed to obtain previously unknown triazolo as well as amino derivatives of [1,2]diazepino[4,5-*b*]indoles.

**Keywords:** condensed diazepines, 1-aryl-[1,2]diazepino[4,5-*b*]indoles, triazolo-1,2-diazepino[4,5-*b*]indoles, 1-aryl-4-amino-1,2-diazepino[4,5-*b*]indoles