

С. В. Кемський¹, А. В. Больбут¹, Ю. В. Дмитрів^{2,3}, М. В. Вовк¹¹ Інститут органічної хімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

² ТОВ «НВП «Єнамін»³ НТУУ «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»

Азоло[1,4]діазепіни: методи синтезу та структурна модифікація

Узагальнені та систематизовані літературні джерела, які стосуються методів синтезу та хімічних перетворень відомих на теперішній час азоло[1,4]діазепінів: піразоло-, імідазо-, триазоло-, ізоксазоло-, оксазоло-, ізотіазоло- та тіазолодіазепінів. Значна увага приділена піразоло[1,4]діазепінам як найбільш дослідженому типу азолодіазепінових систем. Відзначена їх роль як важливих субстанцій для дизайну сполук із потужним фармакологічним потенціалом. Детально розглянуті методи синтезу піразоло[3,4-е][1,4]діазепінів, піразоло[4,3-е][1,4]діазепінів і три- і тетрациклічних піразоло[1,4]діазепінів, які в переважній більшості базуються на формуванні діазепінового циклу за рахунок перетворень різноманітних поліфункціональних похідних піразолу. Вагомі акценти зосереджені на структурній функціоналізації піразоло[1,4]діазепінів, яка є потужним інструментом конструювання їх синтетично та біологічно привабливих похідних. На прикладах 7-гідроксипіразолодіазепінів висвітлено вплив реакційних умов, електронних та просторових параметрів, які контролюють перебіг процесів функціоналізації діазепінового ядра SH-, NH- та C-нуклеофільними реагентами. Відображено синтетичний потенціал 7-арилпіразоло[4,3-е][1,4]діазепін-4-онів як ключових структур для їх спрямованої функціоналізації по положенню 4 атомом хлору, метилтіо-, аміно- та гідразиногрупами. Проаналізовані методи одержання та деякі хімічні перетворення імідазо[1,4]діазепінів, зокрема, імідазо[4,5-е][1,4]діазепін-8-онів та 5,8-діонів, які в останні роки також стали об'єктами підвищеної уваги дослідників.

Ключові слова: піразолодіазепіни; імідазодіазепіни; синтез; циклоконденсація; структурна модифікація

S. V. Kemsii, A. V. Bol'but, Yu. V. Dmytriv, M. V. Vovk

Azolo[1,4]diazepines: the methods of synthesis and structural modification

The literature relating to the methods of synthesis and chemical transformations of azolo[1,4]diazepines (pyrazolo-, imidazo-, triazolo-, isoxazolo-, oxazolo-, isothiazolo- and thiazolodiazepines) currently known have been generalized and systematized. Their role as important substances for the design of compounds with a great pharmacological potential has been noted. The methods of synthesis of pyrazolo[3,4-e][1,4]diazepines, pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepines and tri- and tetracyclic pyrazolo[1,4]diazepines based on formation of the diazepine ring in most cases due to transformations of multifunctional pyrazole derivatives have been described in detail. A significant emphasis is focused on the structural functionalization of pyrazolo[1,4]diazepines; this functionalization is a powerful tool to design attractive synthetic and biological derivatives. On the examples of 7-hydroxypyrazolo[3,4-e][1,4]diazepines the effect of the reaction conditions, electronic and steric parameters, which control the processes of functionalization of the diazepine nucleus with SH-, NH- and C- nucleophilic reagents, is described. The synthetic potential of 7-arylpyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-4-ones as key structures for their direct functionalization in position 4 with chloro-, methylthio-, amino- and hydrazino groups is shown. The methods of preparation and some chemical transformations of imidazo[1,4]diazepines, in particular imidazo[4,5-e][1,4]diazepin-8-ones and 5,8-diones, which in recent years attract great attention of researchers, have been analyzed.

Key words: pyrazolodiazepines; imidazodiazepines; synthesis; cyclocondensation; structural modification

С. В. Кемский, А. В. Больбут, Ю. В. Дмитрив, М. В. Вовк

Азоло[1,4]диазепины: методы синтеза и структурная модификация

Обобщены и систематизированы литературные источники, касающиеся методов синтеза и химических превращений известных на данное время азоло[1,4]диазепинов: пиразоло-, имидазо-, триазоло-, изоксазоло-, оксазоло-, изотиазоло- и тиазолодиазепинов. Отмечена их роль как важных субстанций для дизайна соединений с мощным фармакологическим потенциалом. Подробно рассмотрены методы синтеза пиразоло[3,4-е][1,4]диазепинов, пиразоло[4,3-е][1,4]диазепинов и три- и тетрациклических пиразоло[1,4]диазепинов, которые в преимущественном большинстве основаны на формировании диазепинового цикла за счет превращений разнообразных полифункциональных производных пиразола. Весомые акценты сосредоточены на структурной функционализации пиразоло[1,4]диазепинов, которая представляется мощным инструментом конструирования их синтетически и биологически привлекательных производных. На примерах 7-гидроксипиразоло[3,4-е][1,4]диазепинов освещено влияние реакционных условий, электронных и пространственных параметров, которые контролируют протекание процессов функционализации диазепинового ядра SH-, NH- и C-нуклеофильными реагентами. Отображен синтетический потенциал 7-арилпиразоло[4,3-е][1,4]диазепин-4-онов как ключевых структур для их направленной функционализации по положению 4 атомом хлора, метилтио-, амино- и гидразиногруппами. Проанализированы методы получения и некоторые химические превращения имидазо[1,4]диазепинов, в частности, имидазо[4,5-е][1,4]диазепин-8-онов и 5,8-дионов, которые в последние годы также стали объектами повышенного внимания исследователей.

Ключевые слова: пиразолодиазепины; имидазодиазепины; синтез; циклоконденсация; структурная модификация

Конденсовані [1,4]-діазепінові сполуки відносяться до біологічно важливого типу гетероциклічних систем, дія яких пов'язана з впливом на рецептори ГАМК. Саме тому більшість [1,4]-діазепінів є вираженими транквілізаторами, а деякі використовуються як снодійні засоби [1].

Найбільш дослідженими в ряду [1,4]-діазепінів є їх бензоанельовані похідні – речовини із снодійним, седативним, анксиолітичним, міорелаксуючим та протисудомним ефектами [1-7]. Що ж стосується гетероконденсованих аналогів бензодіазепінів, зокрема піразоло[1,4]-діазепінів, то серед них відомі такі препарати як золазепам [8-10], що чинить антиконвульсійну і заспокійливу дію, рипазепам і зомебазам, які проявляють анксиолітичний ефект [11-13], антидепресант зометапін [14], а також разобазам, який відзначається ноотропним ефектом [15].

Окрім цього, серед піразоло[1,4]-діазепінів виявлені селективні інгібітори фосфодіестерази [16] та агоністи рецепторів окситоцину [17], а серед імідазо[1,4]-діазепінів – інгібітори гуаназини: азепіноміцин і ізо-азепіноміцин [18-20].

Враховуючи актуальність досліджень азоло[1,4]-діазепінових систем, позитивну тенденцію їх по-

дальшого дослідження, а також відсутність оглядових статей, видавалось доцільним проаналізувати, систематизувати та узагальнити літературні джерела щодо методів їх синтезу та спрямованої функціоналізації.

1. Піразоло[1,4]-діазепіни

1.1. Піразоло[3,4-*e*][1,4]-діазепіни

Розроблений Х. А. де Вальдом та Д. Батлером [21-23] метод синтезу перших представників піразоло[3,4-*e*][1,4]-діазепінів **1** ґрунтується на гетероциклізації 1,3-дизаміщених 5-хлоро-1*H*-піразол-4-іл)арилметанонів **2** із 1,2-діаминами **3**. Вихідні субстрати **2** отримували *S*-ацилюванням 1,3-дизаміщених піразолонів **4** арилхлороангідридами в присутності кальцію гідроксиду з подальшою обробкою проміжних піразолонів **5** трихлороксидом фосфору (V) або фенілфосфорилдихлоридом (схема 1).

У вказаних вище працях також описана спрямована функціоналізація положення № 4-арилзаміщених-1*H*-піразоло[3,4-*e*][1,4]-діазепінів **1**. Це дало змогу одержати продукти алкілювання **6**, ацилювання трифторооцтовим ангідридом **7** та нітрування нітритною кислотою **8**. Окрім цього, вдалим виявилось ціанування положення **7** сис-

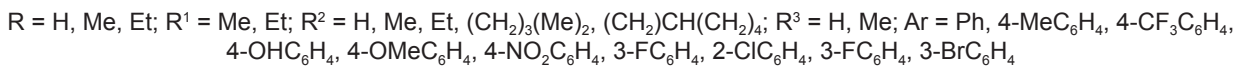
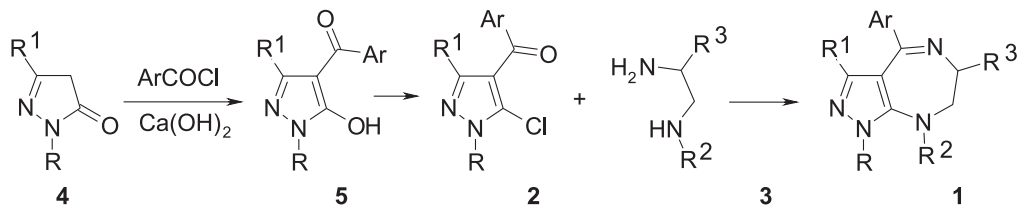


Схема 1

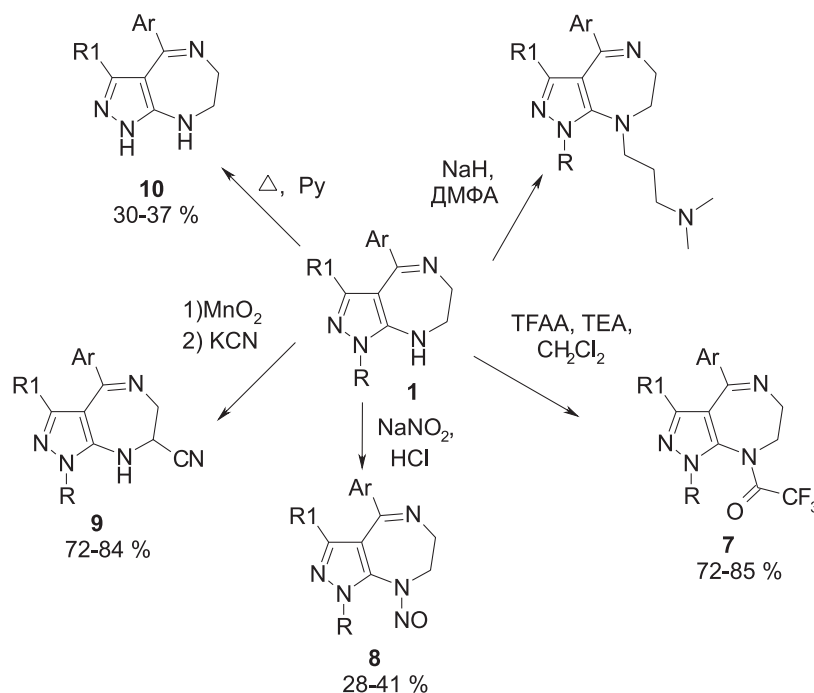


Схема 2

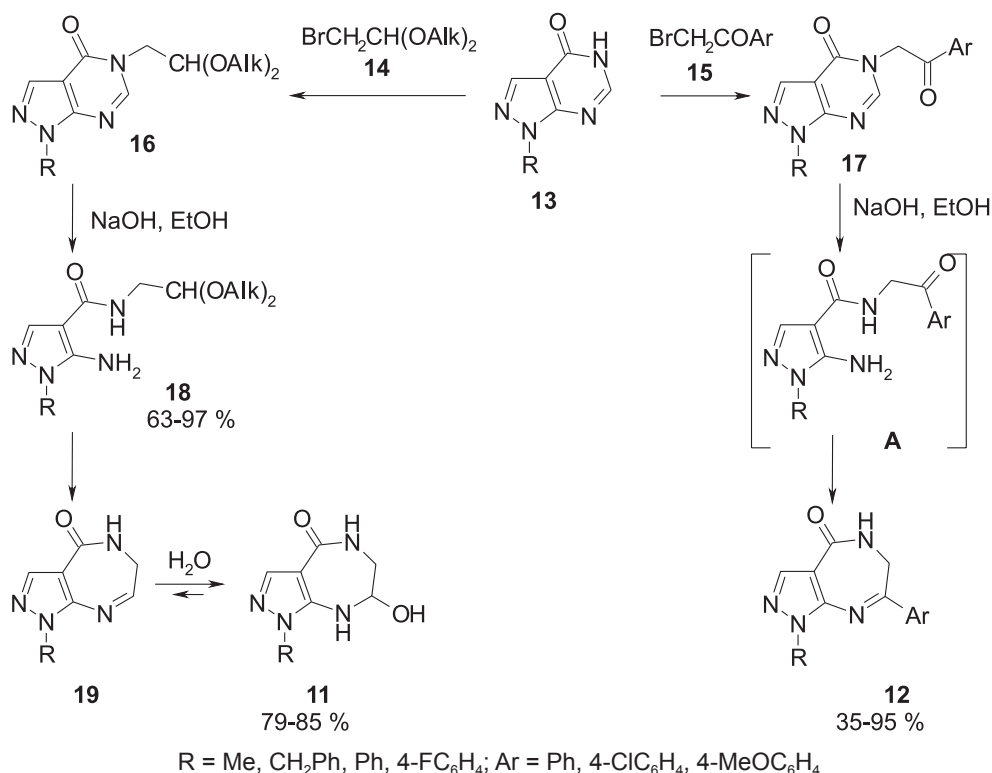


Схема 3

темою KCN-MnO₂, що привело до нітрилів **9**, а також термічне диметилування по положенню 1 із отриманням сполук **10** [23, 24] (схема 2).

Автори [25, 26] розробили препаративно зручний метод синтезу 7-заміщених піразоло[3,4-*d*]діазепін-4-онів **11** та **12**, який базується на використанні синтетично доступних піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів **13**. Показано, що їх взаємодія з діацеталем бромацетальдегіду **14** або бромацетофенонами **15** в киплячому ацетонітрилі в присутності безводного K₂CO₃ з високими виходами при-

водить до відповідних 5-β-алкілфункціоналізованих піразоло[3,4-*d*]піримідинонів **16** та **17**.

При нагріванні 5-(2,2-діалкоксіетил)піразоло[3,4-*d*]піримідинонів **16** із еквімолярними кількостями натрію гідроксиду в етанолі відбувається розкриття піримідинового циклу та утворення 5-аміно-*N*-(2,2-діалкоксіетил)-1*H*-піразол-4-карбоксамідів **18** [27], які при кип'ятінні у воді впродовж 5 хв у присутності каталітичних кількостей хлоридної кислоти перетворюються на цільові 7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-*e*][1,4]

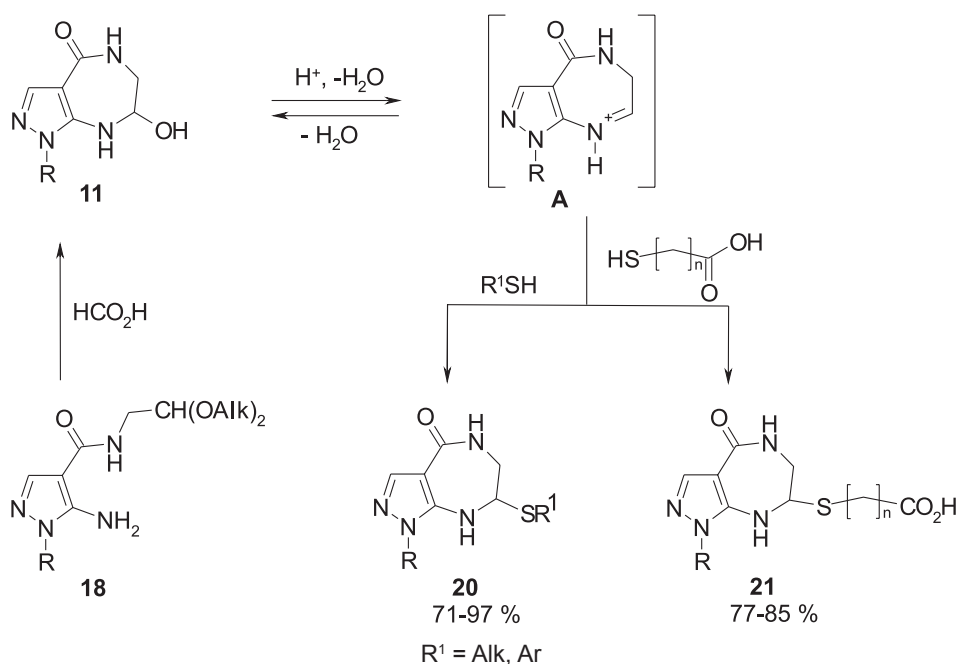


Схема 4

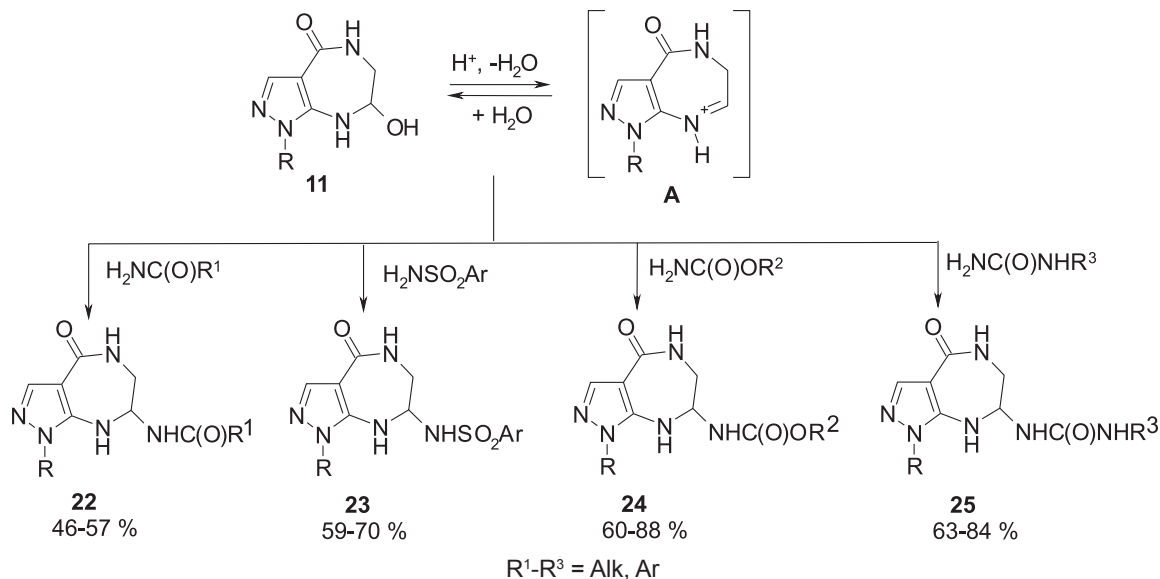


Схема 5

діазепін-4-они **11**. Найбільш імовірно, що спочатку в цій конденсації утворюються діазепіни **19**, азометинова група яких достатньо активована акцепторним піразольним циклом і відносно легко приєднує воду (схема 3).

При обробці 5-ароїлметилпіразолопіримідинонів **17** гідроксидом натрію у киплячому воднодиметилсульфоксидному розчині також відбувається гідролітичне розкриття піримідинового циклу. Однак у даних умовах не вдається виділити проміжні N-ароїлметиламіди **A**, оскільки вони відразу ж циклізуються до 1,7-дизаміщених 5,6-дигідропіразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів **12**.

З урахуванням того, що структурна функціоналізація діазепінових систем різноманітними угрупованнями останнім часом знаходить широке застосування в методології раціонального дизайну платформ для пошуку біоактивних речовин, 7-гідроксипіразолодіазепіни **11** виявилися зручними об'єктами для вирішення такого завдання, оскільки їх

гідроксильна група може бути використана для заміщення на залишки тіолів (тіофенолів) або амінів.

Встановлено, що взаємодія 7-гідроксипіразолодіазепінів **11**, які легко утворюються в середовищі мурашиної кислоти з амідів **18**, із тіолами, тіофенолами або тіоалканкарбоновими кислотами реалізується через імінієві інтермедіати **A** і приводить до 7-сульфанілпохідних **20** та **21** [28, 29] (схема 4).

При використанні в ролі NH-нуклеofilів низькоосновних аміносполук (амідів, сульфамідів, карбаматів та сечовин) на основі гідрокси похідних **11** були синтезовані 7-N-ациламінофункціоналізовані піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-они **22-25** [30] (схема 5).

Окрім HS- та NH-нуклеofilів, досить актуальною є модифікація діазепінового ядра іншими нуклеofilними реагентами. Використання калію ціаніду в ролі C-нуклеofilу виявилось ефективним прийомом для отримання нових піразолодіазепін-7-карбонітрилів, карбоксамідів та карбонових кис-

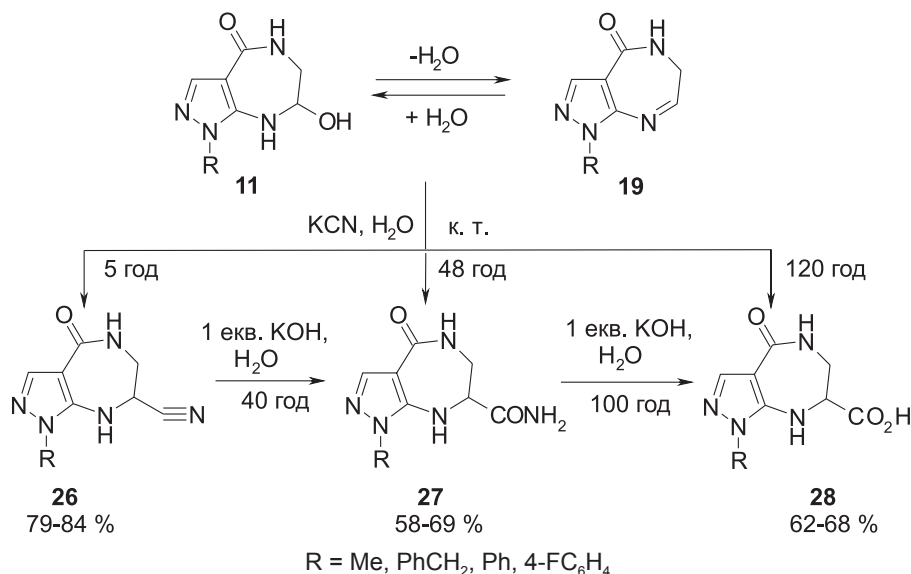


Схема 6

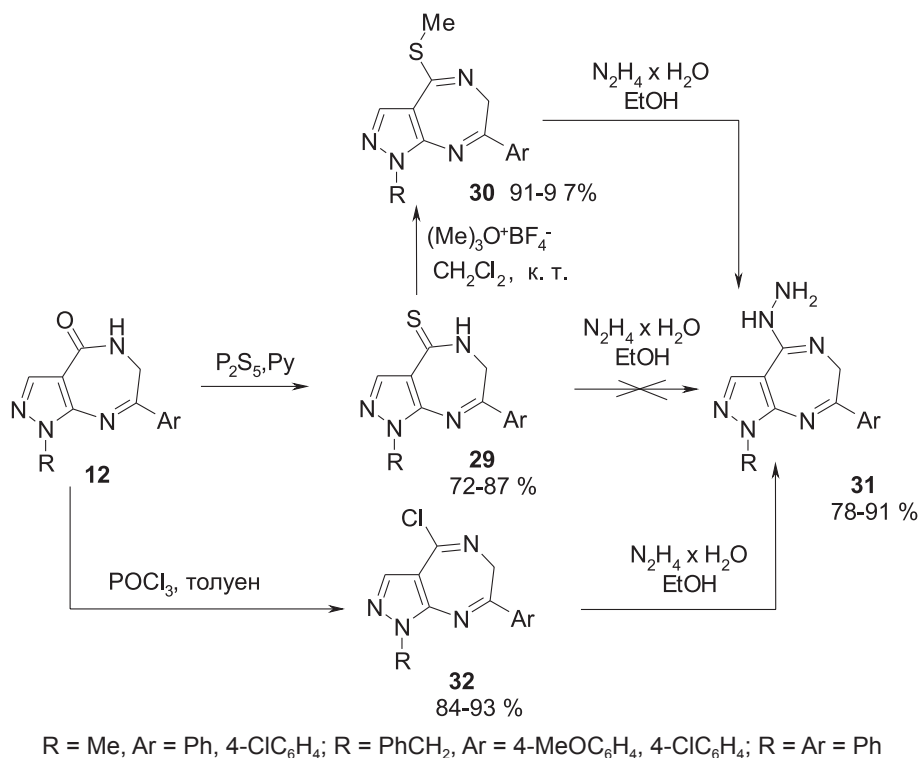


Схема 7

лот. Оскільки 7-гідроксипіразолодіазепіни **11** можуть існувати у рівновазі з дегідратованою формою **19**, їх обробка ціанідом калію дозволяє, регулюючи час перебігу процесу, скеровувати реакцію в бік утворення нітрилів, амідів та карбонових кислот [31]. Так, при експонуванні реакційної суміші впродовж 6-8 год із неї були виділені нітрили **26**, 48-60 год – аміди **27**, а 120 год – кислоти **28** (схема 6).

Тіонування піразолодіазепінонів **12** пентасульфідом фосфору в піридині при 80-85 °С було вдало використано для отримання діазепінтіонів **29**, які при алкілуванні сіллю Меєрвейна при кімнатній температурі практично з кількісними виходами перетворюються на 4-метилсульфанілдіазепіни **30**. Останні при двогодинному кип'ятінні в етанолі м'яко реагують з надлишком гідразин-гідрату з утворенням (піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-іл)гідразинів **31**.

Не менш привабливим видається інший варіант синтезу гідразинів, який базується на попередньому перетворенні діазепінонів **12** при дії хлорокису фосфору при 90-95 °С на 4-хлоропо-

хідні **32** з їх подальшим двогодинним нагріванням з надлишком гідразин-гідрату в киплячому етанолі [32] (схема 7).

Гідразинодіазепіни **31** при нагріванні впродовж 40 год при 95-100 °С в ДМФА схильні до гідролітичного розщеплення азометинового зв'язку діазепінового циклу і утворення інтермедіатів 5-аміно(піразол-4-іл)амідразонного типу **A**, які за рахунок внутрішньомолекулярної взаємодії ароільної та гідразинної груп зазнають циклізації до 5,6-дигідро-1,2,4-триазинів **B**. Останні в умовах реакції нестійкі і піддаються окисненню на повітрі, що приводить до 5-аміно([1,2,4]триазин-3-іл)піразолів **33** [32] (схема 8).

Взаємодією 4-хлоропіразолодіазепінів **32** із широким набором первинних алкіламінів, ароматичних амінів та вторинних циклоалкіламінів була отримана низка біоперспективних амінодіазепінів **34-36** [33] (схема 9).

З метою отримання нових гетероциклічних аналогів алкалоїдів хіназоліно[1,4]бензодіазепінового типу як перспективних об'єктів для біодосліджень автори [34] розробили ефективний варіант син-

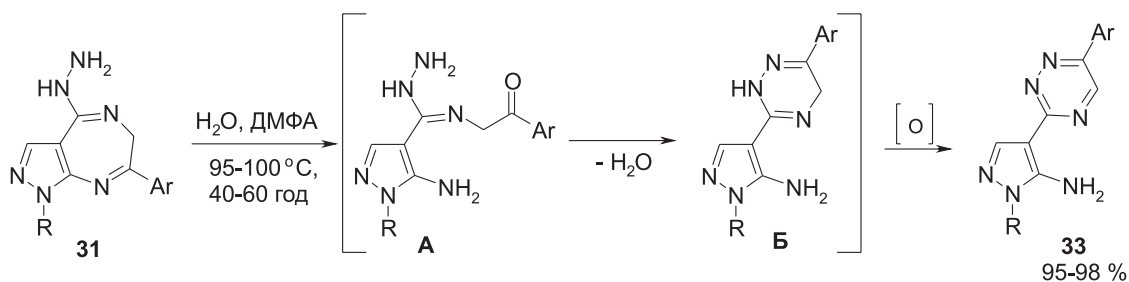


Схема 8

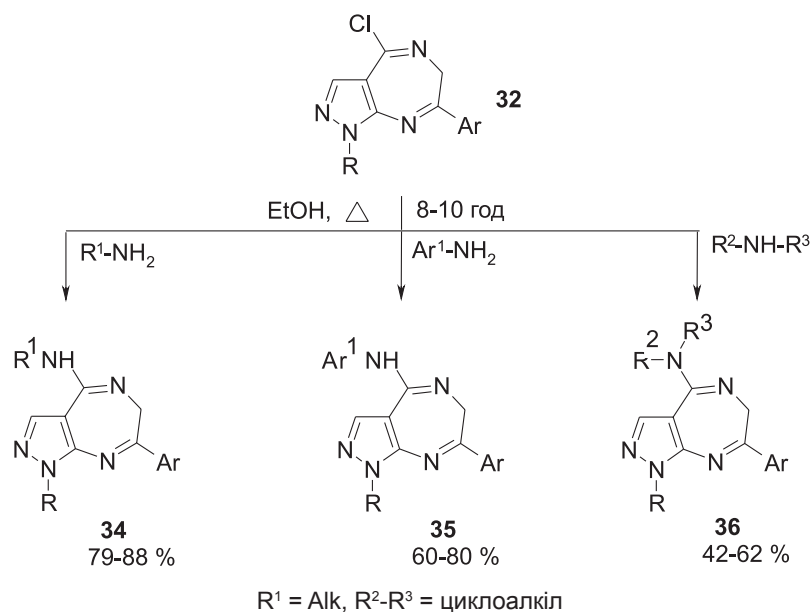


Схема 9

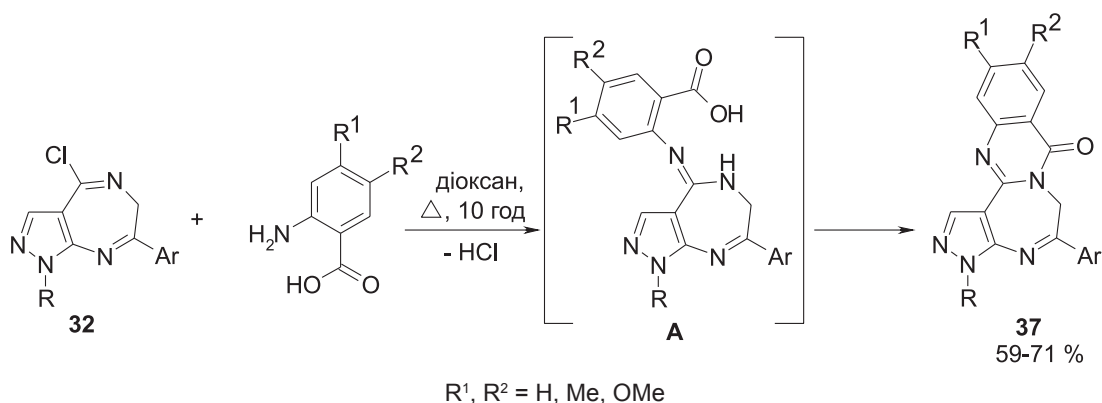


Схема 10

тезу перших представників раніше невідомої гетероциклічної системи піразоло[1,4]діазепіно[7,1-*b*]хіназоліну. Показано, що хлоропіразолодіазепіни **32** реагують із антраніловими кислотами з утворенням піразолодіазепінохіназолін-8-онів **37**, найвірогідніше, через інтермедіат амідного типу **A** (схема 10).

1.2. Піразоло[4,3-*e*][1,4]діазепін-5-они

Описано [8, 35] два варіанти синтезу 8-арил-піразоло[4,3-*e*][1,4]діазепін-5-онів **41**. Базовими субстратами в обох випадках були (4-аміно-піразол-5-іл)арилкетони **40**, які легко оримують реакцією Фріделя-Крафтса з 4-нітропіразол-5-карбонових кислот **38** із наступним відновленням нітрогрупи

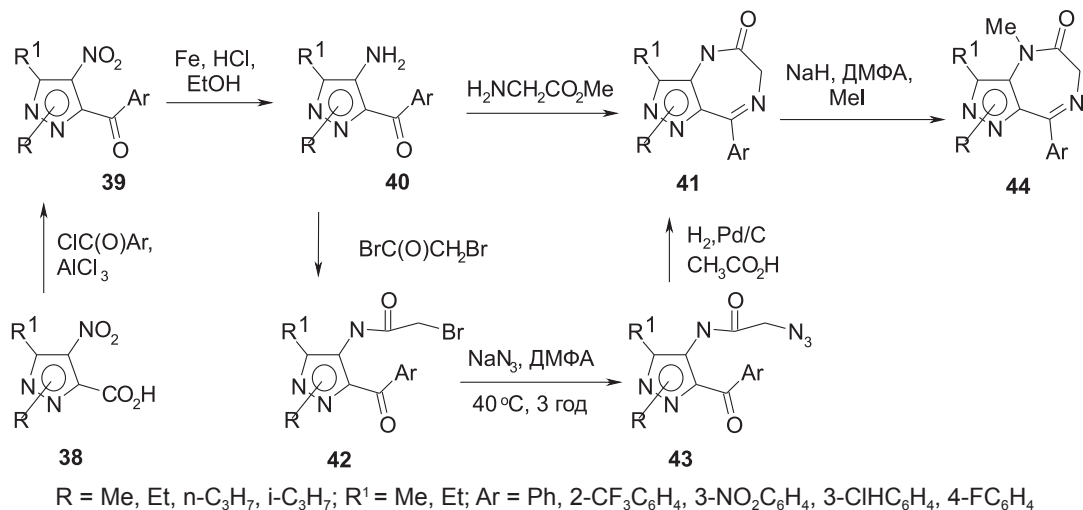


Схема 11

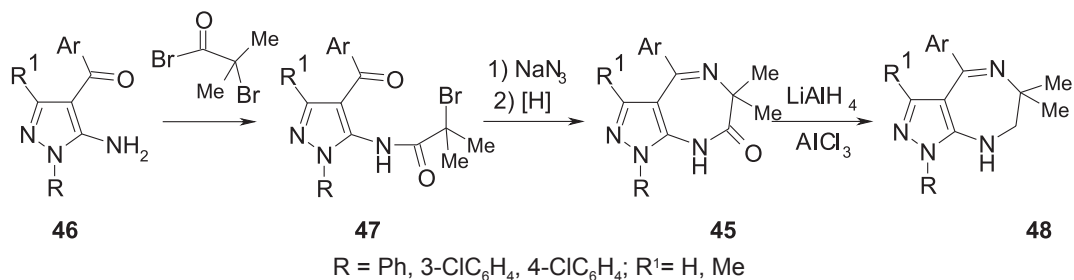


Схема 12

сполук **39** залізом в етанолі в присутності хлоридної кислоти. Один із підходів включає циклізацію сполук **40** із метиловим естером гліцину, інший – ацилювання із наступним заміщенням бром у сполуках **42** на азидогрупу та подальше відновлення сполук **43** над 5 %-вим Pd/C в оцтовій кислоті, що супроводжується одночасною внутрішньомолекулярною циклізацією. Алкілюванням сполук **41** метилйодидом у ДМФА у присутності гідриду натрію із виходами 49-64 % були отримані 4-метилпіразоло[4,3-*e*][1,4]діазепін-5-они **44** (схема 11).

1.3. Піразоло[4,3-*e*][1,4]діазепін-7-они

Для добування названого типу піразолодіазепінових систем **45** як вихідні сполуки використовували 5-аміно-4-арилпіразоли **46**, ацилюванням аміногрупи яких 2-бromo-2-метилпропанілбромідом отримували аміді **47**. Подальше заміщення атома бром на азидогрупу та її відновлення до аміногрупи воднем у присутності каталізатора (5 %-вий Pd/C) спричиняє внутрішньомолекулярну циклізацію з утворенням 1*H*-піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-7-онів **45**. Селективне відновлення амідної групи останніх літійалюмогідридом у ТГФ у присутності AlCl₃ приводить до піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів **48** (схема 12) [36].

1.4. Піразоло[4,3-*e*][1,4]діазепін-8-они

Для синтезу 3-метил-5-арил-6,7-дигідропіразоло[4,3-*e*][1,4]діазепін-8(1*H*)-онів **49** продуктивним виявився підхід, який передбачає викорис-

тання дикетопіперазину **50**. Цей ключовий інтермедіат є реакційноздатним по відношенню до нуклеофільних реагентів, зокрема, амінів і легко отримується з 3-метил-4-нітропіразол-5-карбонової кислоти **51** обробкою хлористим тіонілом. Реакція дикетопіперазину **50** із гідрохлоридами різноманітних α-аміноацетофенонів у присутності триетиламіну приводить до відповідних нітроамідів **52**, наступне відновлення яких та подальша циклізація дають цільові сполуки **49** із задовільними виходами (схема 13) [12].

Другий спосіб синтезу піразолодіазепінів **49** полягає у послідовному захисті аміно- та активації карбонільної групи 4-амінопіразол-5-карбонової кислоти **53**, у наступній конденсації з α-аміноацетофеноном, зняття захисної Вос-групи трифтороцтовою кислотою та подальшому закритті діазепінового циклу в присутності основи (схема 14) [12].

У працях [37-39] зреалізовано метод синтезу піразолодіазепінів **54**, який включає використання естерів 4-нітропіразоло-3-карбонових кислот **55**. Їх селективне N-1-алкілювання за Міцунобу приводить до похідних **56**, гідролізом яких отримують кислоти **57**, які конденсацією з гідрохлоридом амінокетону переводять у аміді **58**. Відновлення нітрогрупи останніх SnCl₂ в киплячому етанолі дозволяє в одну стадію отримувати піразолодіазепінони **54** із задовільними виходами (схема 15).

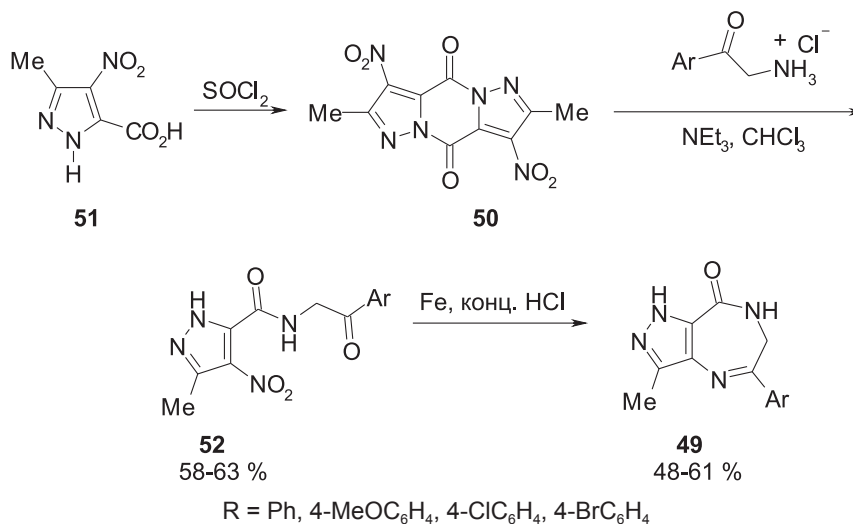


Схема 13

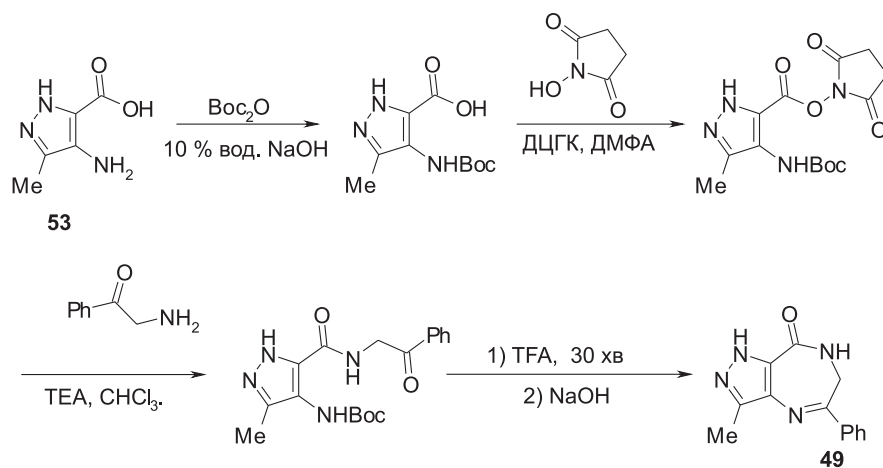
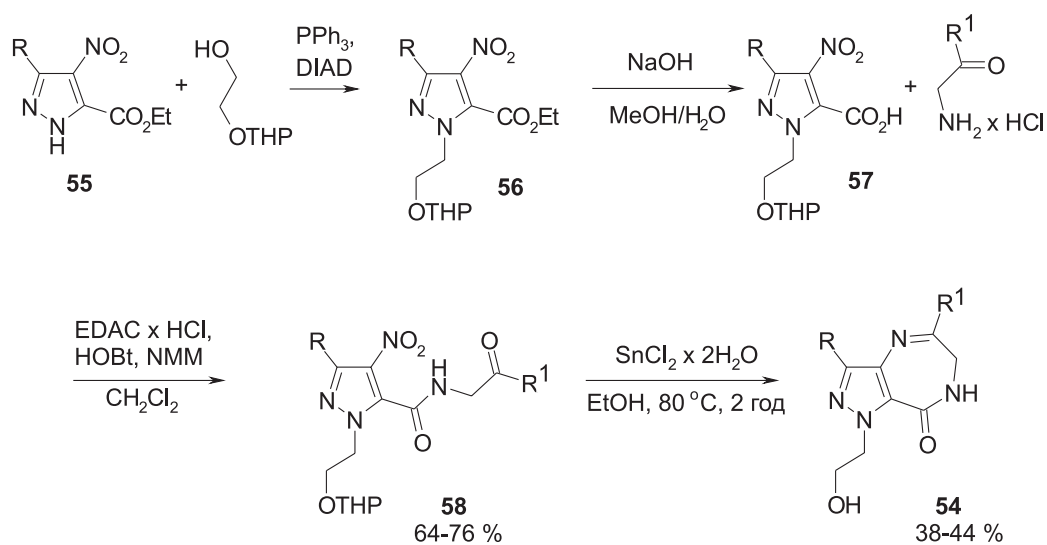


Схема 14



R = CHMe₂, CHEt₂, CMe₃, CMe₂Et; R¹ = 4-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₄, 4-HOC(O)C₆H₄, γ-Py

Схема 15

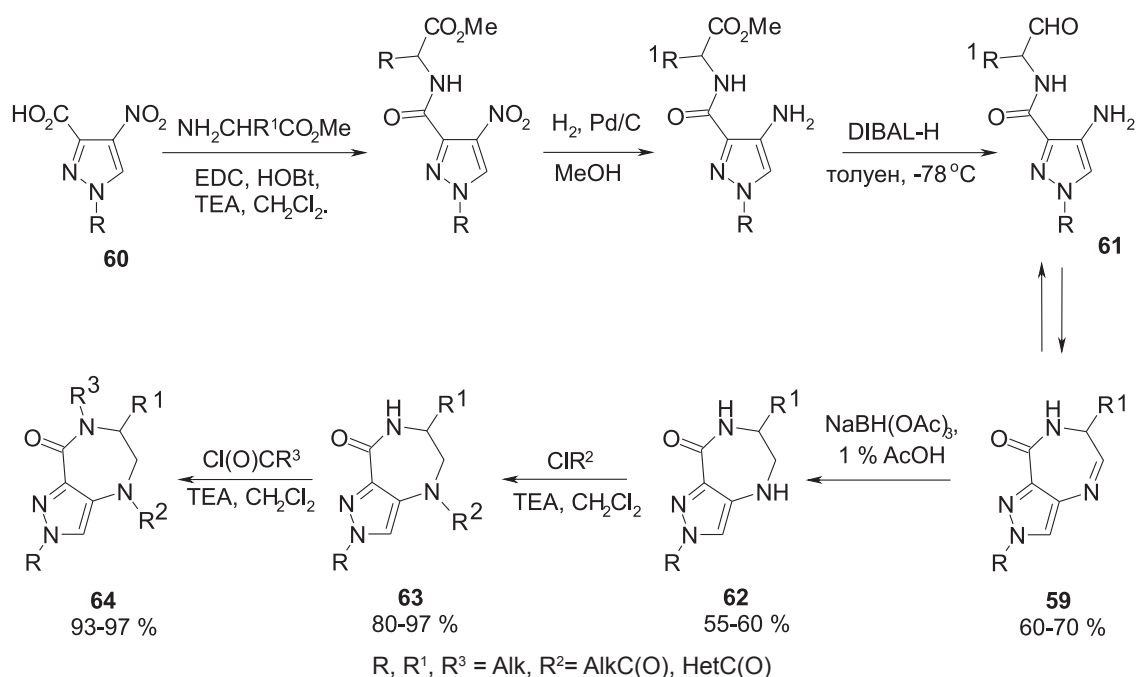


Схема 16

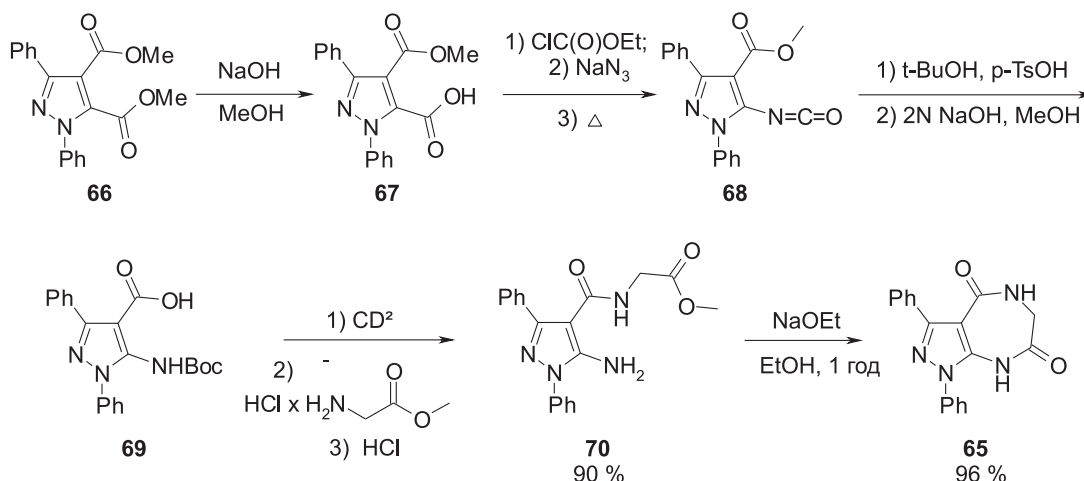


Схема 17

Слід зазначити, що відновлення нітрогрупи такими реагентами як Pd/C або нікель Ренея приводить до утворення нециклических продуктів, спроби циклізації яких за допомогою водовіднімаючих реагентів не були успішними.

Для одержання піразоло[4,3-*e*][1,4]діазепін-8-онів **59** як вихідні реагенти використовувались кислоти **60**, які конденсацією з естерами амінокислот перетворювались на амід. Послідовне відновлення нітрогрупи останніх до аміногрупи воднем у присутності 5 %-вого Pd/C та естерної групи до альдегідної отримували біфункціональні похідні піразолу **61**, які схильні до внутрішньомолекулярного формування діазепінового циклу. Варто зауважити, що цей процес є рівноважним із перевагою діазепінової форми **59**, відновлення якої дає тетрагідропохідні **62**. Їх селективне N⁷-алкілювання (ацилювання) приводить до похідних **63**, ацилюванням яких по атому N⁴ отримували сполуки **64** [40-42] (схема 16).

1.5. Синтез та деякі перетворення піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіндіонів

Автори [43, 44] розробили спосіб синтезу піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діону **65**, виходячи з

піразоло-4,5-дикарбоксилату **66**, який селективно гідролізували до кислоти **67**. Останню за допомогою модифікованої реакції Курціуса перетворювали на ізоціанат **68**, із якого отримували N-Вос захищену кислоту **69**. Подальша функціоналізація естерами амінокислоти була успішною для синтезу аміду **70**, який в присутності етилату піддавався внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням цільової сполуки **65** практично з кількісним виходом (схема 17).

Для одержання піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів **71** запропоновано ефективний спосіб синтезу [25-27], який базується на внутрішньомолекулярній конденсації карбоксиметилфункціоналізованих амідів **72** та **73**, отриманих алкілюванням синтетично доступних піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів **74** метиловим естером монохлороцтової кислоти у середовищі MeCN-DMFA (4 : 1) у присутності калію карбонату з подальшим розкриттям піримідинового циклу похідних **75** спиртовим розчином гідроксиду натрію. Слід зазначити, що поряд із розкриттям піримідинового кільця сполук **74** відбувається гідроліз естерної групи, що приводить до 2-(5-аміно-1H-піразолілкарб-

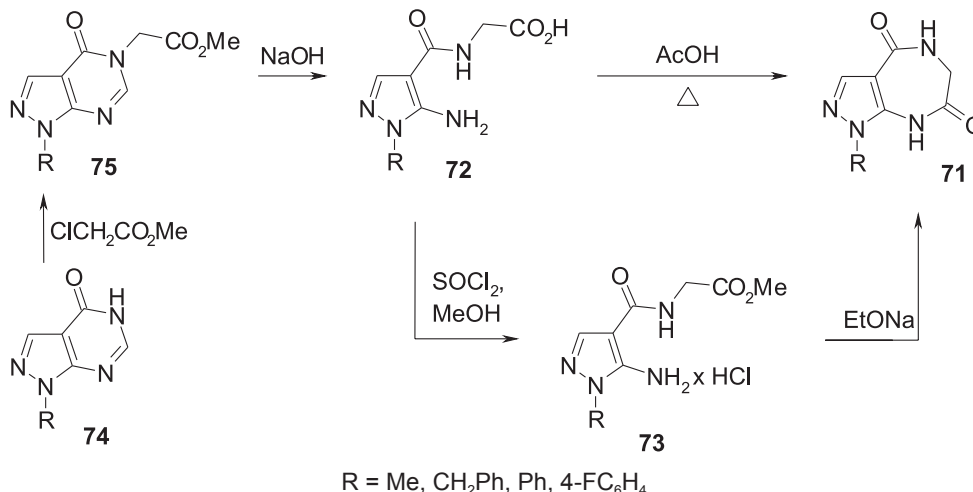


Схема 18

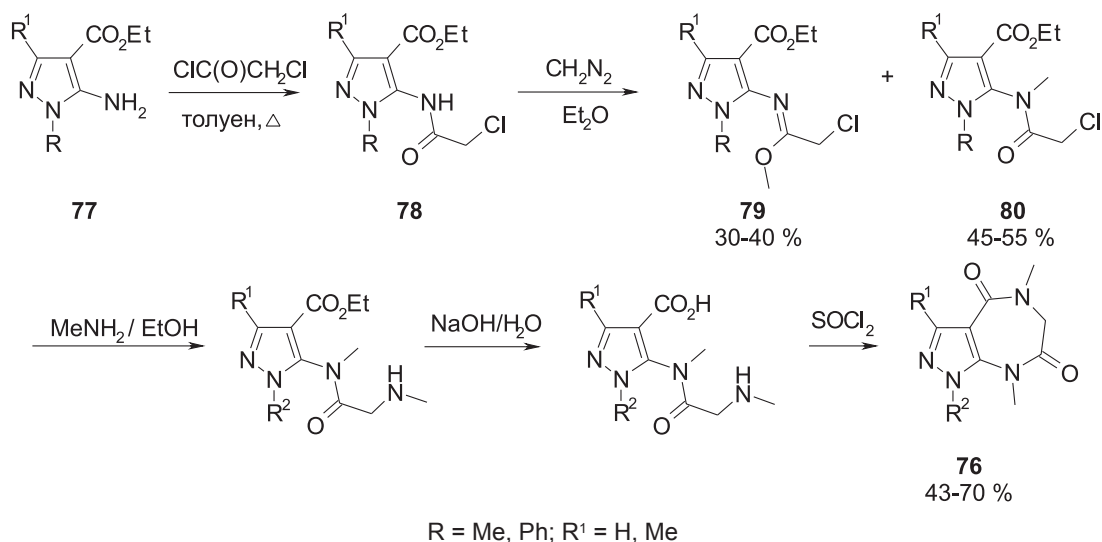


Схема 19

оксамідо)оцтових кислот **72**. Їх циклізація в киплячій оцтовій кислоті впродовж 40-45 год виявилася дієвою тільки для 1-арилзаміщених похідних, із яких з виходами 80-84 % були отримані піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діони **71**. У разі 1-алкілзаміщених кислот **72** процес супроводжувався значним осмоленням реакційної суміші, і виходи сполук **71** складали всього-навсього 15-21 %. Тому для їх одержання був розроблений варіант, який зводився до попереднього перетворення кислот **72** на естери **73**, циклізація яких у присутності етилату натрію дає цільові продукти з виходами 69-77 % (схема 18).

Заслугує на увагу синтез піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів **76**, який включає циклізацію діазепінового циклу по зв'язку C4-C5 на відміну від попередніх прикладів, де такий процес здійснювався по зв'язку C7-C8. Як вихідні сполуки використовували доступні аміноестери **77** [45-47], ацилюванням аміногрупи яких хлорацетилхлоридом отримували амідні **78**. Наступне метилювання діазометаном у діетиловому етері приводило до сумішей O- та N-метильних похідних **79** та **80** [48] в приблизно однаковому співвідношенні. Подальше відділення останніх, амінування, гідроліз естерної групи та циклізація в присутності тіонілхлориду є ефективним при формуванні діазепінового циклу (схема 19).

Досить цікавим видається синтез піразолодіазепіну **81** – аналога потужного інгібітора тирозинкінази RON [49, 50]. Як і у попередньому варі-

анті в ролі циклізуючого реагенту використовувався хлорацетилхлорид, однак вихідними субстратами були аміноамідні **82**. Це, у свою чергу, дозволило у дві стадії (ацилювання аміноаміду хлорацетилхлоридом та внутрішньомолекулярна циклізація в ДМФА) отримати цільовий продукт **81**, екзофункціоналізований по положенню 5 піразолодіазепінової системи [49-51] (схема 20).

Автори дослідження [52] описали зручний спосіб синтезу піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонів **83**, виходячи із синтетично доступних 4-нітропіразоло-5-карбонових кислот **84** [53]. Останні дією хлористого тіонілу перетворювали на відповідні хлороангідриди, які при взаємодії з амінокислотами давали нітропіразоло-5-карбоксамідооцтові кислоти **85**. Подальше відновлення їх нітрогрупи воднем на нікелі Ренея у метанолі при підвищеному тиску супроводжувалось внутрішньомолекулярною циклізацією з високими виходами [52] (схема 21).

Піразолодіазепіни **86** були отримані в одну стадію з 4,5-діамінопіразолів **87** і малонілдихлориду та його похідних у піридині з виходами 30-80 % та досліджені в реакціях метилювання диметилсульфатом у системі розчинників вода-бензен у присутності триетилбензиламонію хлориду. Основними продуктами такого перетворення є 8-метилпохідні **88**, N⁴-арилування яких приводить до сполук **89** із виходами 77-80 % [13,54] (схема 22).

З урахуванням поліфункціонального характеру піразолодіазепіндіонів **71**, які містять амідні

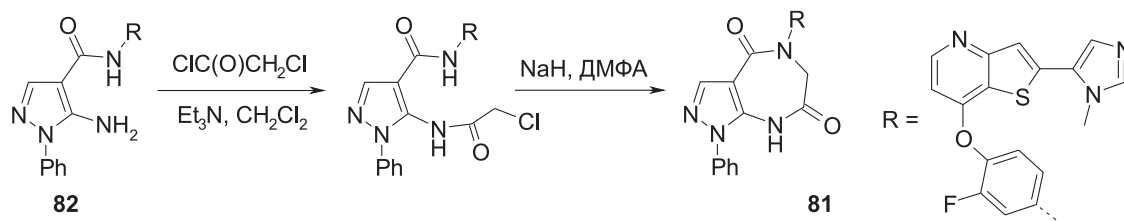


Схема 20

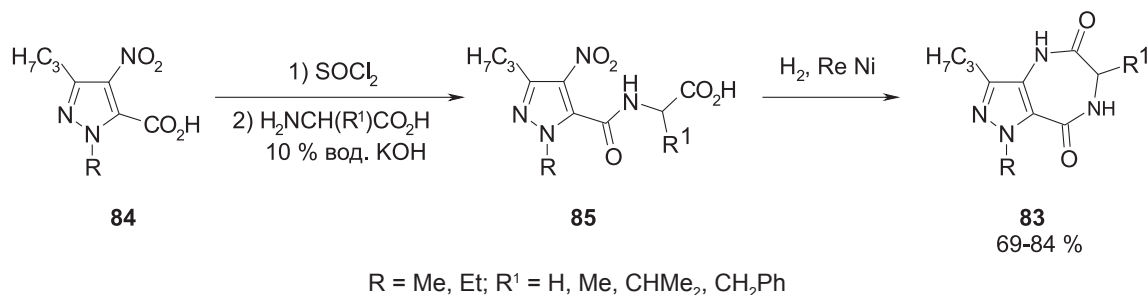


Схема 21

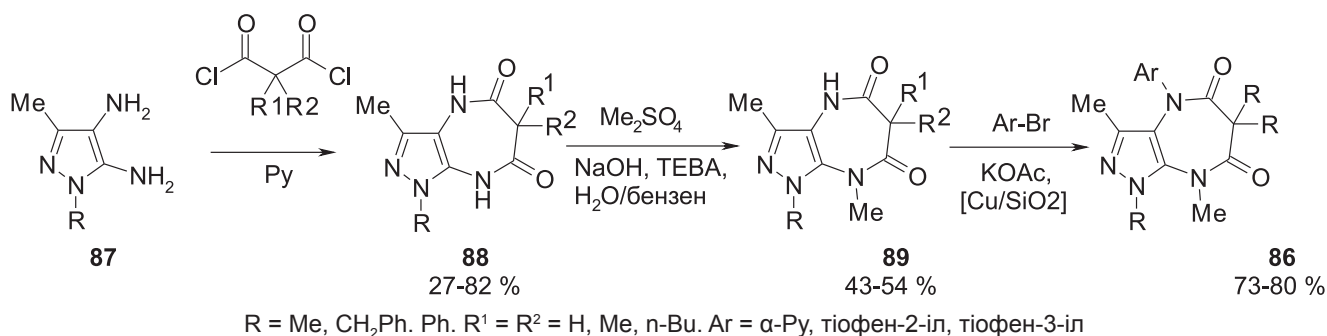


Схема 22

фрагменти і активовану метиленову групу, перспективним напрямком їх функціоналізації видаються реакції з електрофільними реагентами. Встановлено [55], що їх чотиригодинне кип'ятіння в оцтовому ангідриді дає N⁵-ацилпохідні **90**. У той же час більш реакційноздатний 4-толуолсульфонізоціанат схильний до N⁵-карбамоїлювання при шестигодинному кип'ятінні в ацетонітрилі з утворенням похідних **91** (схема 23).

На відміну від розглянутих вище прикладів N⁵-ацилювання взаємодія піразолодіазепіндіонів **71** із реагентом Вільсмейера-Хаака супроводжується розкриттям діазепінового циклу і дає похідні 4-[(оксазоліденіл)піразол-5-іл]-N,N-диметилформамідину **92**. Найбільш ймовірно, що такий процес реалізується за схемою первинного N⁸-іміноалкілювання з утворенням нестійких адуктів **A**, які за рахунок розриву зв'язку N⁸-C(O) через інтермедіати **B** перетворюються на проміжні 4-оксазолінілпіразоли **B**. Метиленова група останніх в умовах реакції зазнає додаткової дії реагенту Вільсмейера-Хаака, внаслідок чого утворюються продукти **92** [55] (схема 24).

В літературі наявні тільки 2 приклади піразоло[1,4]діазепінтріонів **93**, які з високими виходами були одержані конденсацією 4-амінопіразол-5-карбоксамідів **94** із оксалілхлоридом у присутності піридину [56] (схема 25).

1.7. Три- та тетрациклічні піразоло[1,4]діазепінові системи

Вихідною сполукою для синтезу піразоло[3,4-*f*]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепінів **95** був використаний 5-аміно-4-ціанопіразол **96**, конденсацією якого з 2,5-диметокситетрагідрофураном у льодяній оцтовій кислоті одержували 4-ціано-1-метил-5-(1-піроліл)піразол **97**. Наступне відновлення ціаногрупи літійалюмогідридом в абсолютному ТГФ давало відповідний амінометилпіразол **98**, який при взаємодії з параформом або ариляльдегідами в киплячому етанолі утворював основу Шиффа, яка в хлоридній кислоті легко піддавалась циклізації до трициклічного діазепіну **95** [57] (схема 26).

Автори [58] розробили зручний спосіб одержання піразоло[4,3-*f*]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепінових структур **99**, використовуючи модифікацію конденсації Угі. Біфункціональний реагент для

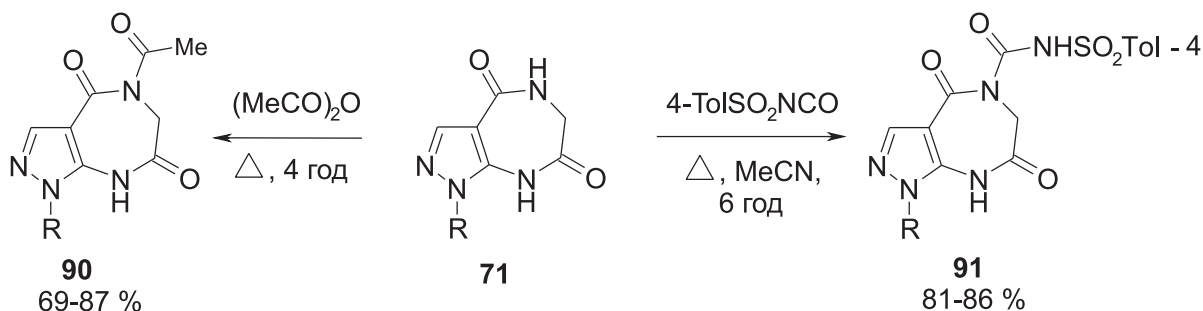


Схема 23

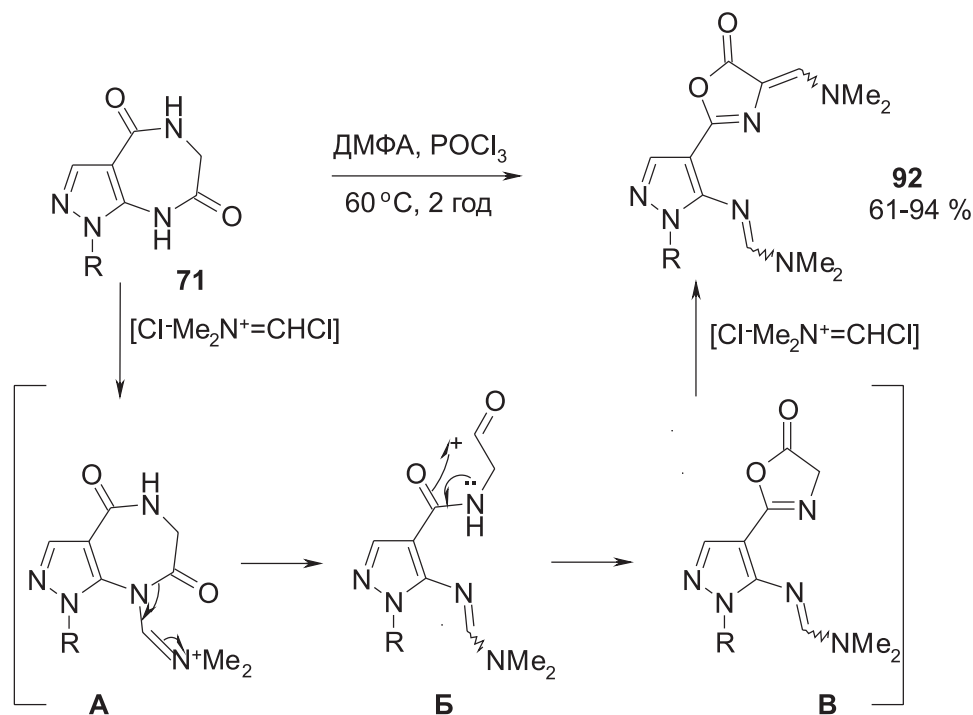


Схема 24

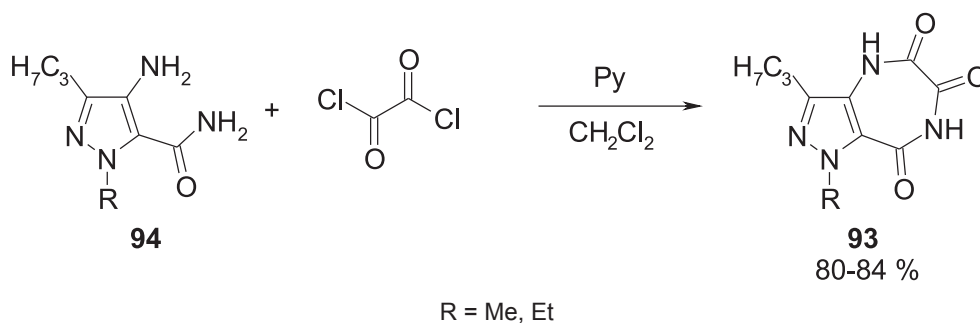


Схема 25

цієї реакції **100** був отриманий із синтетично доступного естеру (5-пірол-1-іл)піразол-4-карбонової кислоти **101** реакцією Вільсмейера-Хаака з подальшим гідролізом естерної групи у водному гідроксиді натрію. Взаємодія альдегідокислоти **100** із відповідними ізонітрилами та амінами в метанолі при 40 °С приводить до цільових продуктів **99** із високими виходами (схема 27).

У роботі [50] описано оригінальний метод синтезу піразоло[3,4-*e*]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепінів **102**,

який включає рециклізацію N-(фурфурил)амідів **103** при дії хлоридної кислоти в оцтовій кислоті і дозволяє формувати діазепіновий і пірольний цикли в тандемному процесі (схема 28).

С. Тишкевичус та співавт. [60-62] запропонували два цікавих підходи до трициклічних піразоло [5,4,3-*de*]піримідо[4,5-*e*][1,4]діазепінових сполук **104** на основі 2-метилсульфаніл-4,6-дихлоропіримідин-5-карбонітрилу **105**. Перший включав циклізацію піразольного ядра до піримідину з наступ-

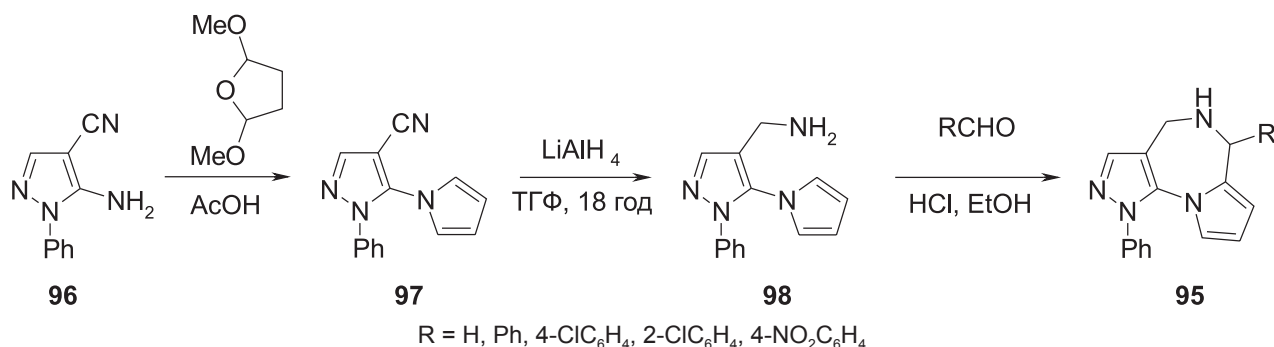


Схема 26

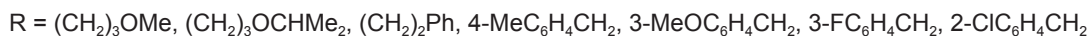
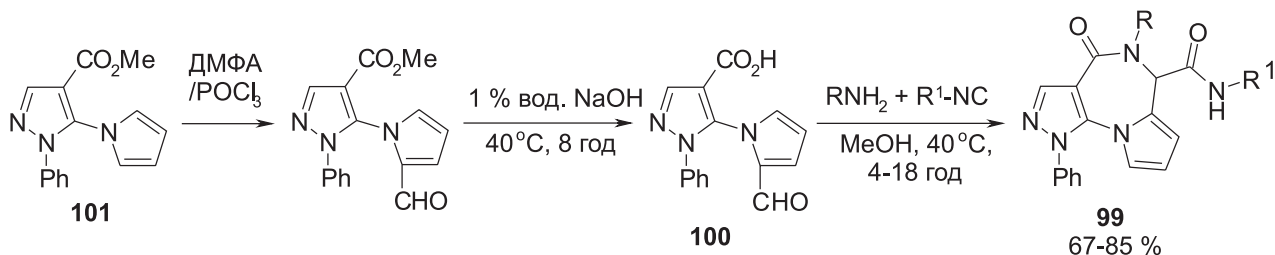


Схема 27

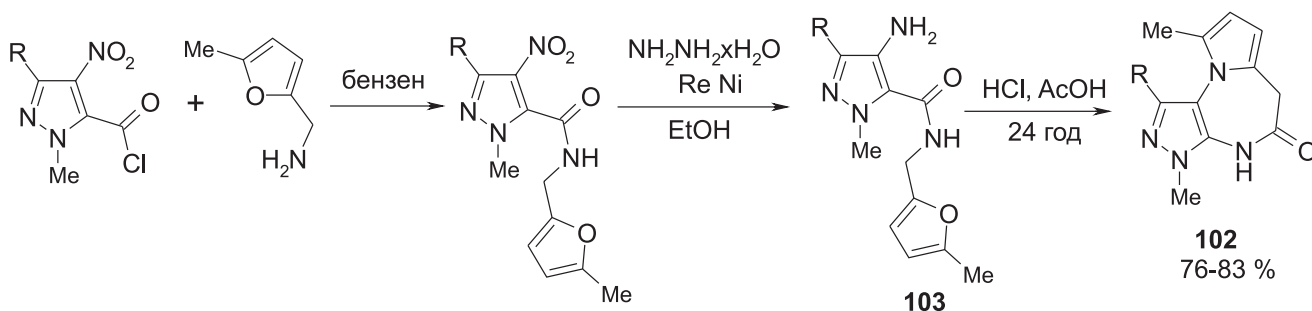


Схема 28

ним аелюванням діазепінового циклу до піразоло[3,4-*d*]піримідину **106**. Другий ґрунтувався на конденсації *N*-(2-метилтіо-5-ціано-6-хлоро-4-піримідиніл)-*N*-метилацетатів **107** із метилгідразином [61] (схема 29).

Метод синтезу тетрациклічної піразоло[3,4-*e*]піридо[1,2-*a*]піроло[2,1-*c*][1,4]діазепін-10-онової системи **108** передбачає використання як субстрату 5-піроліл-4-амінометилпіразолу **109**. Його ацилювання хлороацетилхлоридом та наступна взаємодія з диметилацеталем метиламіноацетальдегіду дає амідоацеталь **110**, який в присутності концентрованої хлоридної кислоти в киплячому етанолі перетворювався на цільову сполуку **108**, найвірогідніше, за схемою п-циклізації інтермедиату **B**, який утворюється з проміжного гідроксилактаму **A** [63] (схема 30).

2. Імідазо[1,4]діазепіни

2.1. Імідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-они

До 1*H*-імідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-онів належать такі відомі біологічно активні сполуки як азепіноміцин та ізо-азепіноміцин, які є їх 6-гідроксита 5-гідроксипохідними. Синтез 6-гідрокси-1*H*-імідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-онів **111** представлений в літературі двома методами. На схемі 31 показано хімізм одного із них, який включає взаємодію аміду 5-аміноімідазолу **112** із гліколевим альдегідом через перегрупування Амадорі. Реакцію зазвичай проводять у фосфатному буфері при 60 °C впродовж 24 год, а продукт очищують шляхом твердофазної екстракції з іонообмінної смоли [64].

Другий метод включає внутрішньомолекулярну циклізацію 5-аміноімідазо-4-карбокси-(2,2-діалк-

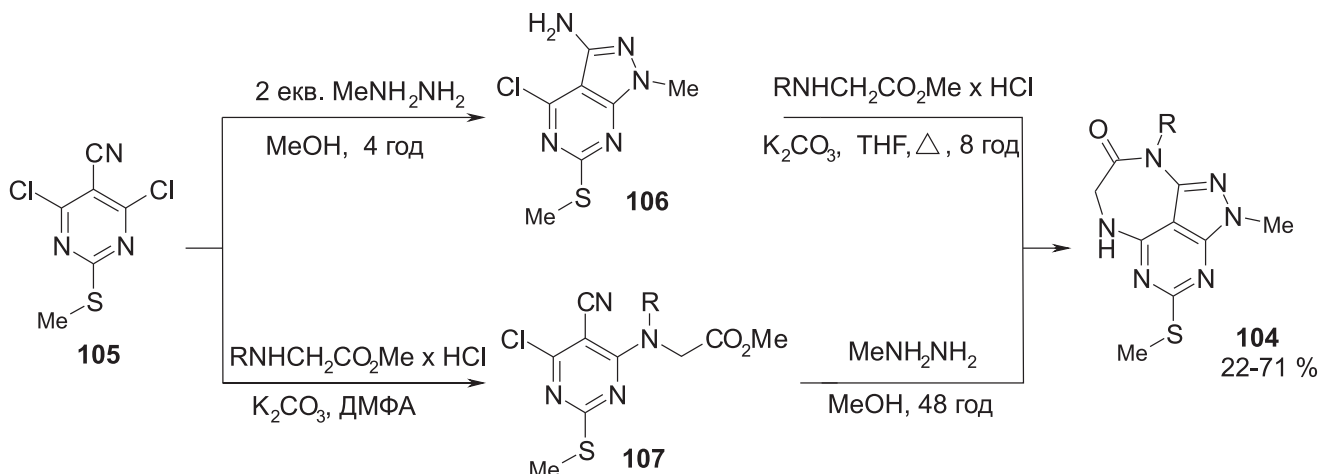


Схема 29

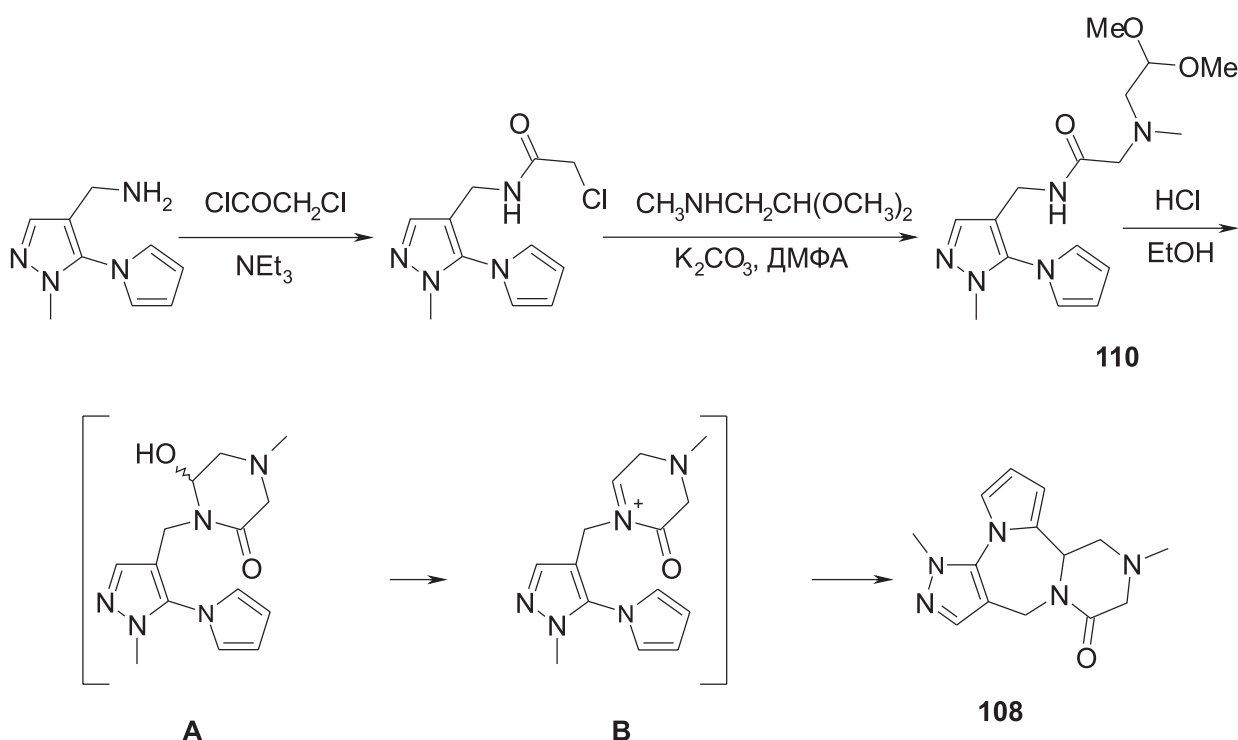
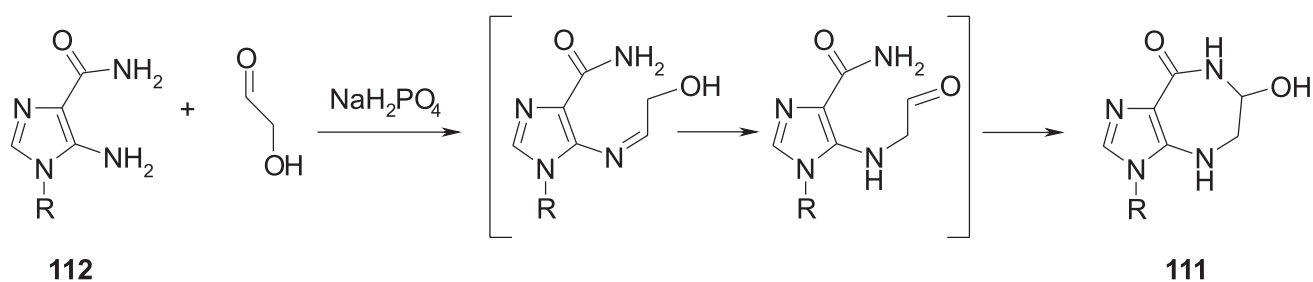


Схема 30



R = рибозил

Схема 31

коксіетил)амідів **113**, які в хлоридній кислоті схильні до внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням цільових сполук **111** із високими виходами [64-68] (схема 32).

В свою чергу, синтез *ізо*-азепіноміцинів **114** передбачає внутрішньомолекулярну циклізацію функціоналізованих аміно-3*H*-імідазокарбоксамідів **115** [69] у кислому середовищі до 5-гідрокси-3*H*-імідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-онів **116** практично з кількісними виходами. Гідроксильна група останніх у кислих умовах відносно легко заміщується на алкоксигрупу, утворюючи сполуки **114** [20] (схема 33).

2.2. Імідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діони

Для побудови імідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діонової системи **117** успішним виявилось формування діазепінового циклу за рахунок внутрішньомолекулярної циклізації за участю хлороацетильної групи та амідного фрагмента сполук **118** у лужному середовищі. Останні отримували ацилюванням комерційно доступних 5-аміно-1*H*-імідазо-

4-карбоксамідів **112** хлороацетильним ангідридом [70-73] (схема 34).

Інший шлях синтезу включає внутрішньомолекулярну циклізацію естерної та аміногрупи сполук **119** у середовищі NaOMe-MeOH або карбоксильної та аміногрупи сполук **120** при нагріванні в оцтовій кислоті. В результаті з високими виходами були отримані імідазодіазепіони **121** [74-79] (схема 35).

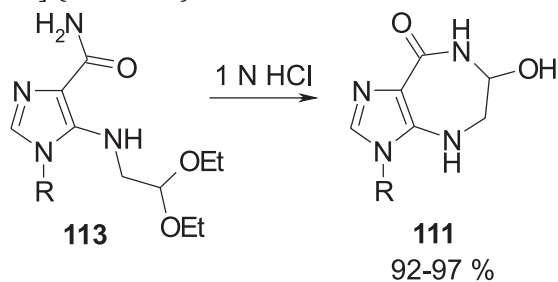
R = CH₂Ph, CH₂OMe, рибозил

Схема 32

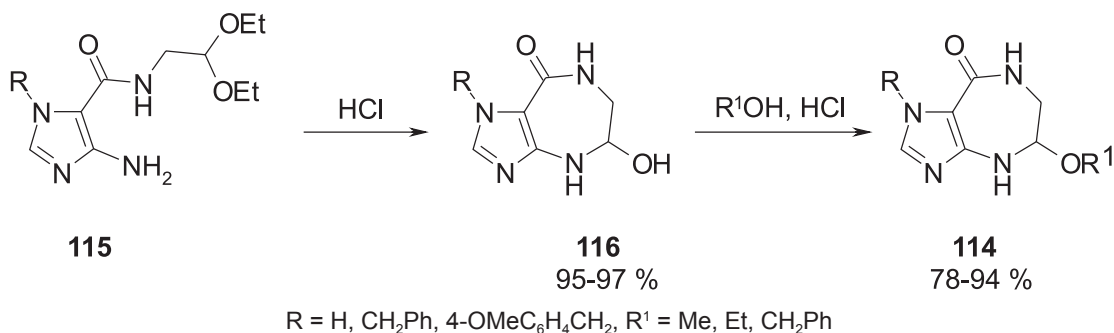


Схема 33

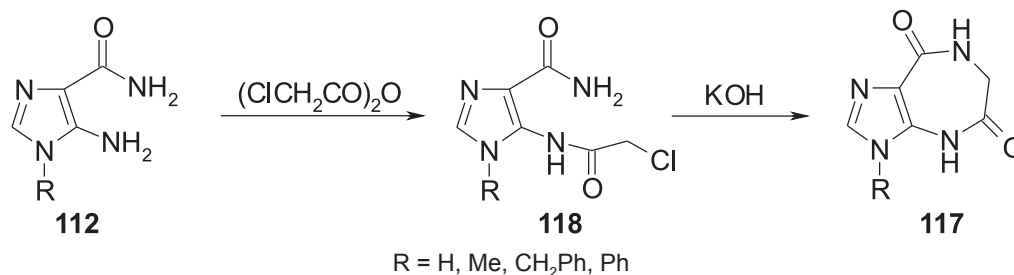


Схема 34

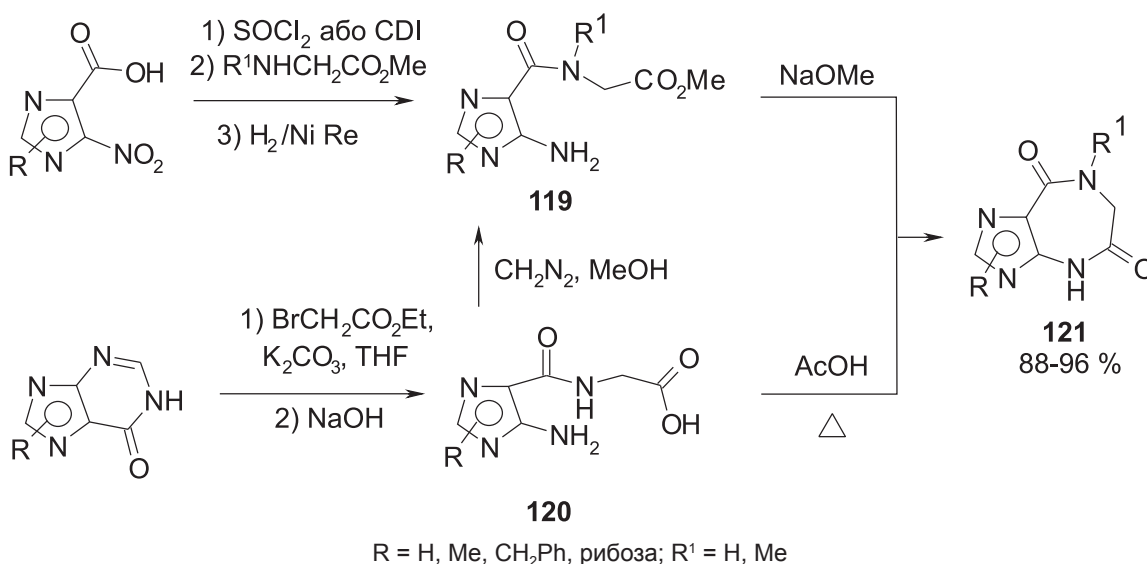


Схема 35

Метилування 3-метилімідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діону **121** еквімолярною кількістю метилйодиду та гідриду натрію приводить до 3,7-диметилпохідної **122**, а при дії двох еквівалентів системи NaH-MeI утворюється триметилімідазо[1,4]діазепін-5,8-діон **123** [80-82] (схема 36).

Для імідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діону **124** досліджена реакція тіонування і показано, що взаємодія з P₂S₅ в піридині приводить до відповідного дитіону **124** із виходом 68% [83] (схема 37).

Р. С. Хосман та співавт. [84-86] синтезували низку імідазо[1,4]діазепін-5,8-діонів із алкільним замісником **126** та аміногрупою **127** в положенні 6. Базовим субстратом для їх одержання стала нітроімідазолкарбонова кислота **128**, конденсація якої з пентафторофенолом приводить до ре-

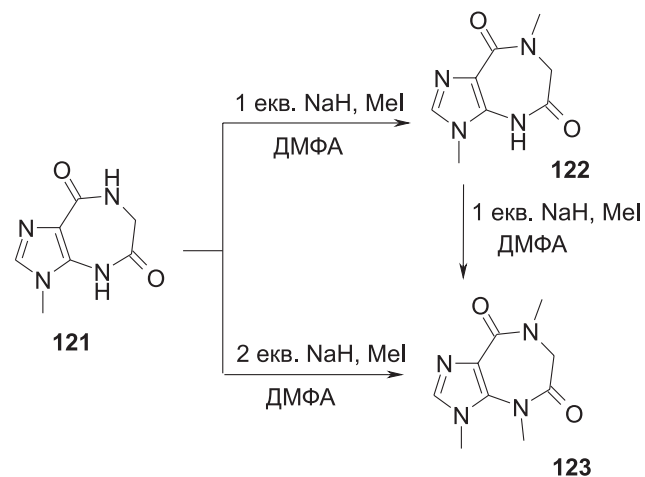


Схема 36

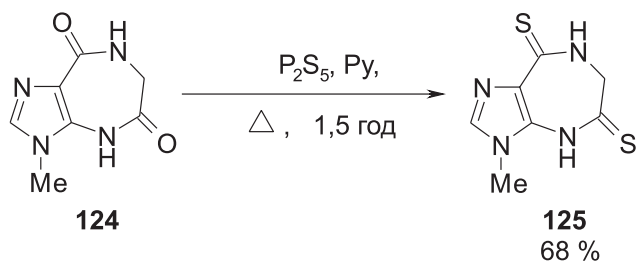


Схема 37

акційноздатного естеру **129**, який при взаємодії з амінокислотами легко утворює аміді **130**. Останні через проміжні сполуки **131** перетворювали на аміді **132**, які у присутності трет-бутилату калію циклізуються до 6-заміщених похідних **126** із помірними виходами (схема 38). При знятті з однієї з них карбоксибензильного захисту воднем в оцтовій кислоті в присутності Pd(OH)₂ одночасно відбувається і дебензилювання, що дає змогу отримати 6-аміноімідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-5,8-діон **127** [85].

Конденсацією нітроімідазокарбонової кислоти **128** із діетиламіномалонатом у присутності карбонілдіімідазолу (CDI) отримували нітроімідазокарбоксамід **133**, каталітичне гідрування якого воднем на 5 %-вому Pd/C дає амінопохідні

134, які циклізуються при дії метилату натрію в метанолі з утворенням метилових естерів імідазо[1,4]діазепін-5,8-діон-6-карбонових кислот **135** [18, 19, 87-90] (схема 39).

При гідролізі естерної групи сполук **136** у хлоридній кислоті при 60 °C впродовж 30 хв відбувається деструкція імідазодіазепінової системи, що приводить до 5-аміно-1H-імідазо-4-карбоксамідів **112** [88]. У свою чергу, відновленням естерної групи літію борогідридом в THF при 0 °C з подальшим дебензилюванням воднем у присутності Pd(OH)₂ в оцтовій кислоті при 3 атм отримано аналог азепіноміцину **137** [18] (схема 40).

3. Інші типи азоло[1,4]діазепінів

3.1. 1,2,3-Триазоло[1,4]діазепіни

У ряду триазоло[1,4]діазепінів описаний тільки 1,5-добензилзаміщений триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-4-он **138**. Вихідною сполукою для його одержання послужив 1,2,3-триазоло-4-карбоксамід **139**, отриманий циклоконденсацією бензилазиду з *N*-бензил-*N*-(2-гідроксіетил)-2-ціаноацетамідом **140**. Дією хлористого тіонілу в піридині спирт **139** перетворювали на хлороетилпохідну **141**, яку в подальшому циклізували під дією гідриду або метилату натрію [85] (схема 41).

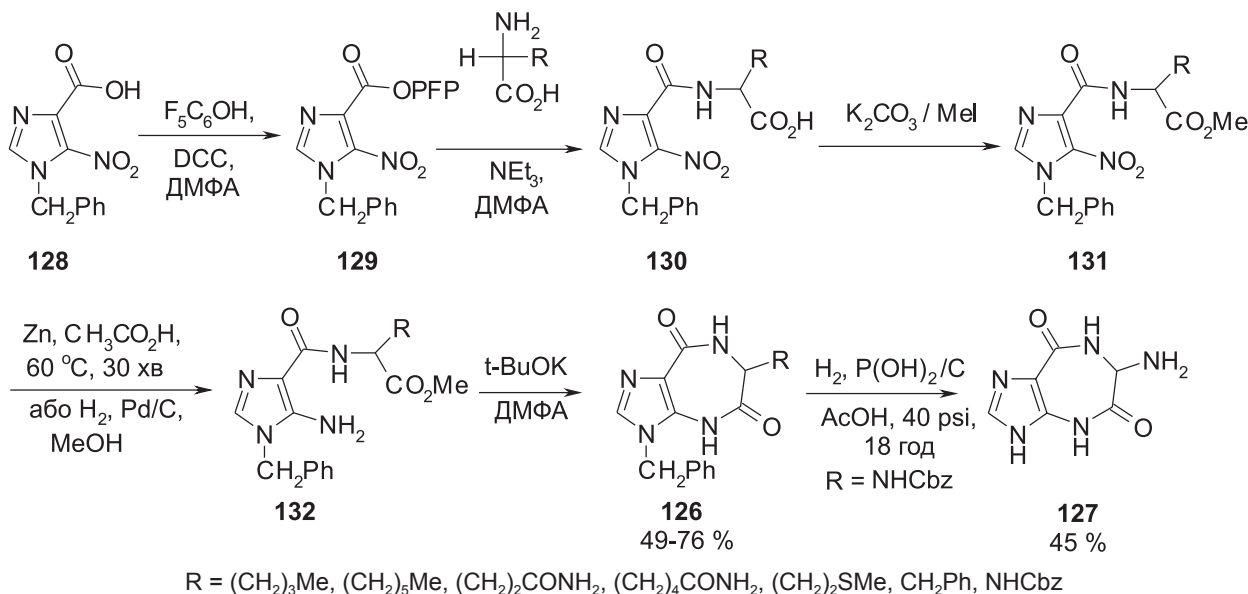


Схема 38

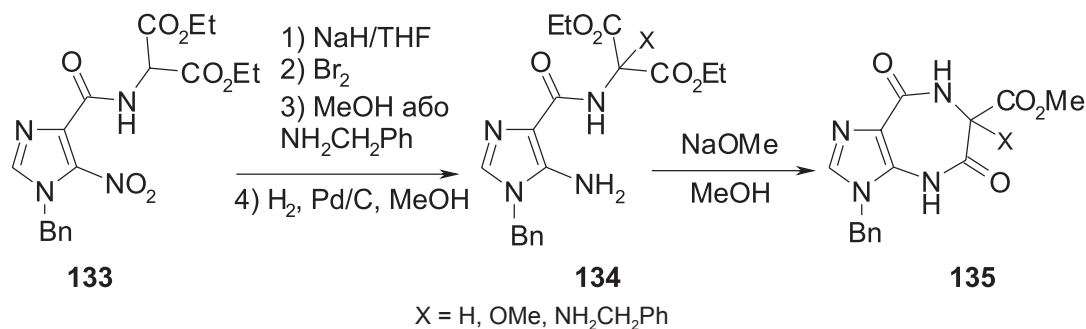


Схема 39

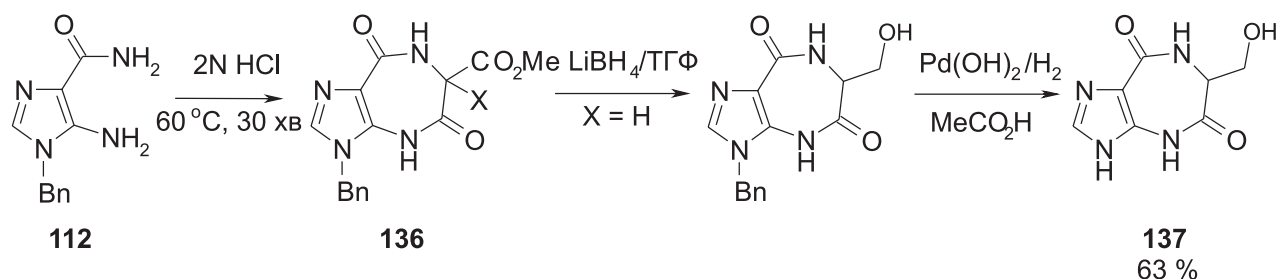


Схема 40

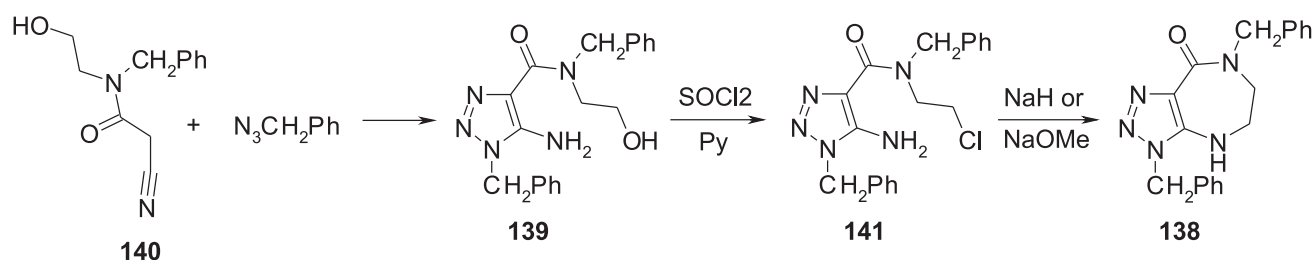


Схема 41

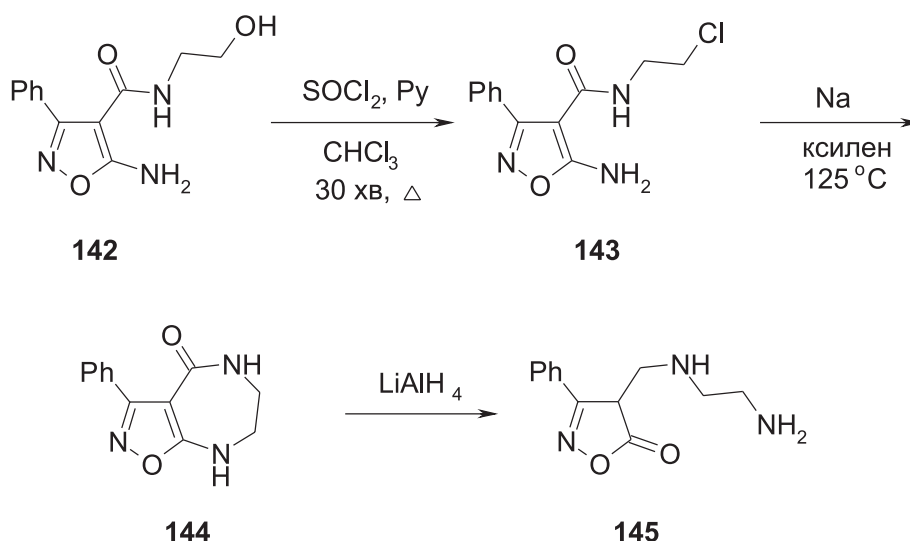


Схема 42

3.2. Ізоксазоло[1,4]діазепіни

Підхід до отримання цього типу сполук базується на перетворенні N-гідроксіетиламиду 5-аміноізоксазол-4-карбонової кислоти **142** на N-хлоретиламід **143** та на подальшій його циклізації в присутності металічного натрію, що приводить до утворення з високим виходом ізоксазоло[5,4-*e*][1,4]діазепін-4-ону **144**. Спроба відновлення амідного фрагмента в ізоксазолодіазепіновій системі

останнього супроводжується розкриттям діазепінового циклу і утворенням аміну **145** [92] (схема 42).

Синтез ізоксазоло[1,4]діазепін-8-онів представлений в літературі двома прикладами. Зокрема, ізоксазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-он **146** отриманий взаємодією етилового естеру 4-(метиламіно)-3-фенілізоксазоло-5-карбонової кислоти **147** із азиридином у киплячому бензені [93] (схема 43).

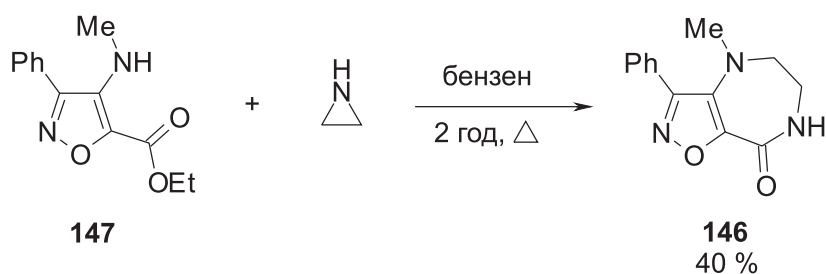


Схема 43

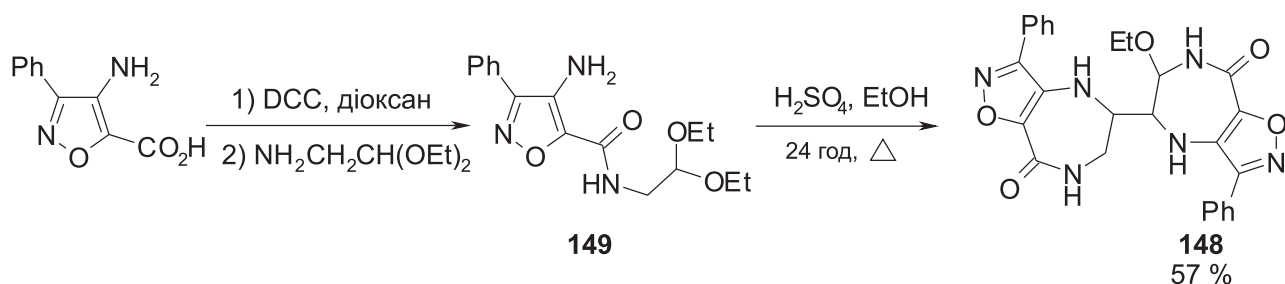


Схема 44

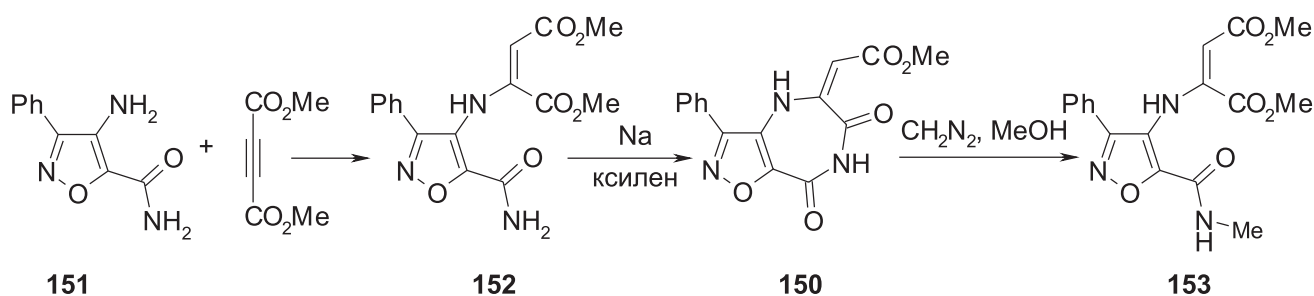


Схема 45

У свою чергу, димер ізоксазолдіазепіну **148** утворюється в результаті внутрішньомолекулярної циклізації 4-аміноізоксазол-5-карбокси-(2,2-діетоксиетил)аміду **149** при кип'ятінні в етанолі в присутності концентрованої сульфатної кислоти впродовж доби [94] (схема 44).

Попередником для одержання ізоксазол[4,5-*e*][1,4]діазепін-6,8-діону **150** став 4-аміноізоксазол-5-карбоксамід **151**, який при взаємодії з диметилним естером ацетилендикарбонової кислоти утворює адукт Міхаєля **152**, схильний при кип'ятінні у ксилолі в присутності каталітичних добавок метилату натрію до формування діазепінового циклу. При обробці діазепіну **150** діазометаном у метанолі з метою отримання N-метилпохідних був, однак, виділений амід **153**. Виявлений про-

цес є результатом нестійкості 7-N-метилізоксазолдіазепіндіонів, які в умовах реакції піддаються розкриттю діазепінового циклу за рахунок нуклеофільної атаки протондонорного розчинника по положенню 6 оксазол[1,4]діазепін-6,8-діонової системи [95] (схема 45).

3.3. Оксазол[1,4]діазепіни

Описані всього два представники цього типу сполук. Зокрема, оксазол[5,4-*e*][1,4]діазепін **154** був синтезований внутрішньомолекулярною циклоконденсацією важкодоступної похідної оксазолу **155** із виходом 8 % [96] (схема 46).

Оксазол[5,4-*e*][1,4]діазепін-8-тіон **156** отримували конденсацією метилового естеру 5-метилсульфаніл-2-фенілоксазол-4-карбокситіолу **157** із етилендіаміном [97] (схема 47).

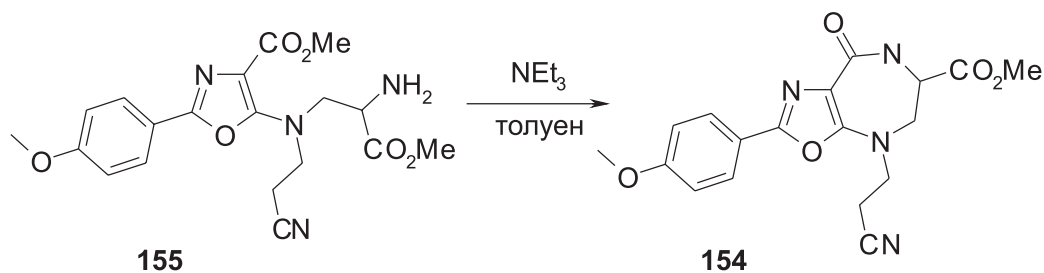


Схема 46

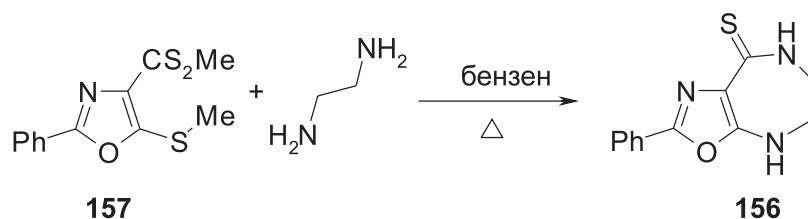


Схема 47

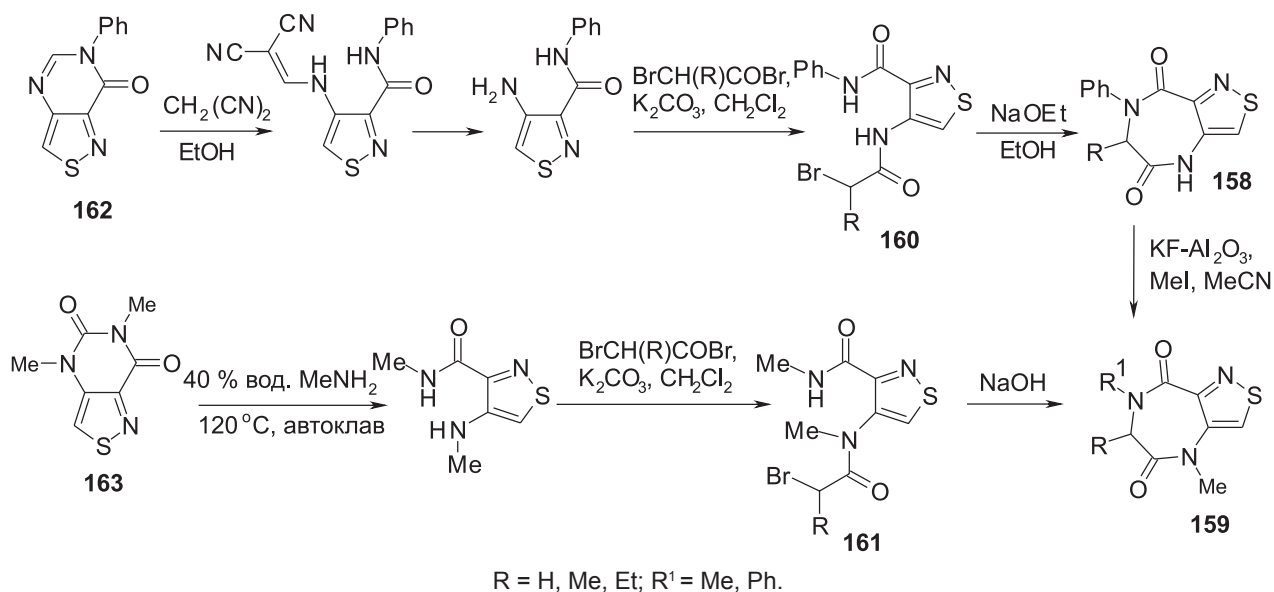


Схема 48

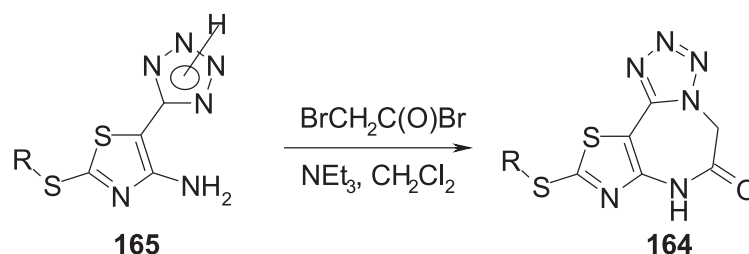


Схема 49

3.4. Ізотіазоло[1,4]діазепіни

Синтез ізотіазоло[1,4]діазепінів **158** та **159** базується на внутрішньомолекулярній циклізації N-бромоациламіноізотіазолокарбоксамідів **160** та

161 під дією основи. Вихідними реагентами для їх отримання були відповідні ізотіазолопіримідинон **162** та ізотіазолопіримідиндінон **163** [98]. 4-Метилзаміщені похідні **159** також можуть бути

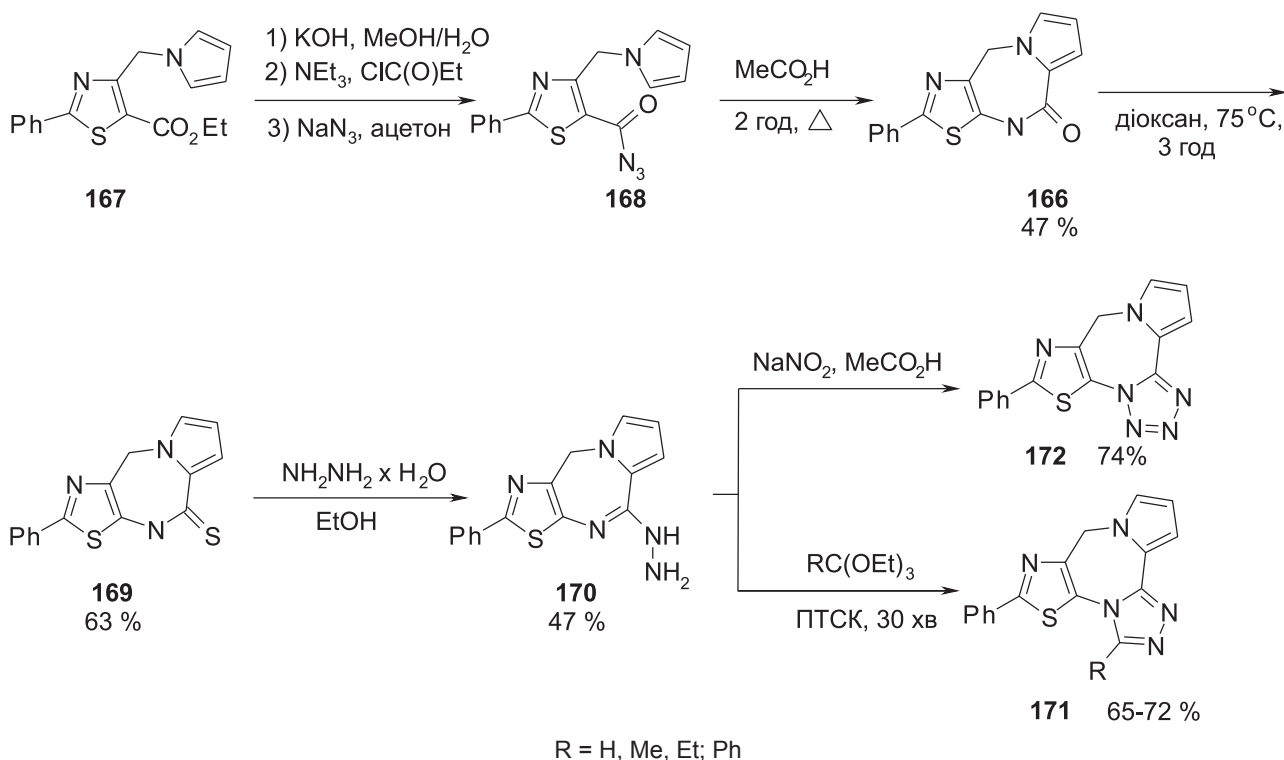


Схема 50

легко отримані зі сполук **158** взаємодією з метилйодидом в ацетонітрилі в присутності поташу та каталітичних добавок калію фториду і алюмінію оксиду (схема 48).

3.5. Синтез поліциклічних[1,3]тіазоло[1,4]діазепінів

Розроблено цікавий спосіб одержання трициклічних тетразола[1,5-*d*][1,3]тіазоло[4,5-*f*][1,4]діазепін-6(Н)-онів **164**, який включає конденсацію тетразоліттіазолоаміну **165** із бромацетилбромідом у дихлорометані в присутності триетиламіну [99] (схема 49).

Для добування піроло[1,2-*a*][1,3]тіазоло[4,5-*f*][1,4]діазепін-4-ону **166** був використаний естер (4-піроліл)тіазол-5-карбонової кислоти **167**, отриманий із якого ацилазид **168** в умовах реакції Курціуса циклізується до цільової сполуки. Її подаль-

шою взаємодією з реактивом Лоуссона одержували тіон **169**, який перетворювали на гідразин **170**. Останній реагує з триетилортоформіатом у присутності *n*-толуолсульфо кислоти з утворенням триазоловмісних похідних **171**, а з нітритом натрію в оцтовій кислоті – тетразоловмісної похідної **172** [100] (схема 50).

Висновки

1. Проаналізовано, систематизовано та узагальнено масив літературних джерел, які розкривають методи одержання та структурну модифікацію азоло[1,4]діазепінових систем.

2. Детально висвітлено стратегію синтезу таких типів структур та показана їх значимість для розвитку сучасної хімії гетероциклічних сполук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype / R. M. Mc Kernan, T. W. Rosahl, D. S. Reynolds et al. // *Nature Neuroscience*. – 2000. – Vol. 3, Issue 6. – P. 587–592.
2. Sternbach, L. H. The benzodiazepine story / L. H. Sternbach // *J. Med. Chem.* – 1979. – Vol. 22, Issue 1. – P. 1–7. doi : 10.1021/jm00187a001.
3. Clinical features and management of intoxication due to hallucinogenic drugs / J. B. Leikin, A. J. Krantz, M. Zell-Kanter et al. // *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* – 1989. – Vol. 4, Issue 5. – P. 324–350. doi : 10.1007/bf03259916.
4. Miller, N. S. Benzodiazepines: reconsidered / N. S. Miller, M. S. Gold // *Adv. Alcohol Subst Abuse.* – 1990. – Vol. 8, Issue 3–4. – P. 67–84. doi : 10.1300/j251v08n03_06.
5. Shorter, E. Benzodiazepines / E. Shorter // *A Historical Dictionary of Psychiatry*. – New York : Oxford University Press, 2005. – P. 41–42.
6. King, M. B. Is there still a role for benzodiazepines in general practice? / M. B. King // *Br. J. Gen. Pract.* – 1992. – Vol. 42, Issue 358. – P. 202–205.
7. Lemmer, B. The sleep-wake cycle and sleeping pills / B. Lemmer // *Physiol. Behav.* – 1989. – Vol. 90, Issue 2–3. – P. 285–293.
8. DeWald, H. A. Pyrazolodiazepines. 2. 4-Aryl-1,3-dialkyl-6,8-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-7(1H)-ones as antianxiety and anticonvulsant agents. / H. A. DeWald, S. Lobbstaer, D. E. Butler // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20, Issue 12. – P. 1562–1569. doi : 10.1021/jm00222a005
9. Field anesthesia of free-living mountain gorillas (*Gorilla gorilla beringei*) from the Virunga Volcano region, Central Africa / J. M. Sleeman, K. Cameron, A. B. Mudakikwa et al. // *J. Zoo Wildlife Med.* – 2000. – Vol. 31, Issue 1. – P. 9–14. doi : 10.1638/1042-7260(2000)031[0009:faoflm]2.0.co;2.
10. Anesthesia of polar bears (*Ursus maritimus*) with zolazepam-tiletamine, medetomidine-ketamine, and medetomidine-zolazepam-tiletamine / M. R. Cattet, N. A. Caulkett, S. C. Polischuk, M. A. Ramsay // *J. Zoo Wildlife Med.* – 1999. – Vol. 30, Issue 3. – P. 354–360.
11. Fitzgerald, J. E. Carcinogenicity studies in rodents and ripazepam, a minor tranquilizing agent / J. E. Fitzgerald, F. A. de la Iglesia, E. J. McGuire // *Fundamental and Applied Toxicol.* – 1984. – Vol. 4, Issue 2. – P. 178–190. doi : 10.1016/0272-0590(84)90118-0.
12. Synthesis and interaction of 5-(substituted-phenyl)-3-methyl-6,7-dihydropyrazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8(7H)-ones with benzodiazepine receptors in rat cerebral cortex / P. G. Baraldi, S. Manfredini, V. Periotto et al. // *J. Med. Chem.* – 1985. – Vol. 28, Issue 5. – P. 683–685. doi : 10.1021/jm50001a025.
13. Renger, B. DirekteN-Arylierung von Amididen: Eine Verbesserung der Goldberg-Reaktion / B. Renger // *Synthesis*. – 1985. – Issue 09. – P. 856–860. doi : 10.1055/s-1985-31364.
14. Katz, R. J. Effects of zometapine, a structurally novel antidepressant, in an animal model of depression / R. J. Katz // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1984. – Vol. 21, Issue 4. – P. 487–490. doi : 10.1016/s0091-3057(84)80027-1.
15. Hock, F. J. Functional activity in the brain of socially deprived rats produced by an active avoidance test after razobazam (Hoe 175) treatment: a 2-deoxyglucose study. / F. J. Hock, H. Scheich // *Behavioural and Neural Biology*. – 1986. – Vol. 46, Issue 3. – P. 398–409. doi : 10.1016/s0163-1047(86)90401-2.
16. Pat. WO2007040435 (A1) (2007). Novel 5,6-dihydropyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-4(H)-one derivatives for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / K. Henriksson, A. Lisius, P. Sjo, P. Storm; Astra Zeneca Ab. – Declared 2.10.2006; published 12.04.2007.
17. Pat. US 20070197608 A1. Piperazine as oxitocin agonists / P. Hudson, G. P. W. Pitt, A. R. Batt, M. B. Roe. – Declared 02.09.2004; published 23.08.2007.
18. Ujjanmatada, R. K. Design of inhibitors against guanase: Synthesis and biochemical evaluation of analogues of azepinomycin / R. K. Ujjanmatada, A. Bhan, R. S. Hosmane // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, Issue 21. – P. 5551–5554. doi : 10.1016/j.bmcl.2006.08.033.
19. A novel transition state analog inhibitor of guanase based on azepinomycin ring structure: Synthesis and biochemical assessment of enzyme inhibition. / S. Chakraborty, N. H. Shah, J. C. Fishbein, R. S. Hosmane // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, Issue 2. – P. 756–759. doi : 10.1016/j.bmcl.2010.11.109.
20. 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 / S. Tantravedi, S. Chakraborty, N. H. Shah et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21, Issue 17. – P. 4893–4903. doi : 10.1016/j.bmc.2013.06.069.
21. Pat. US 3558605 (1971). Pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-7-(1H)-one compounds / D. E. Butler, H. A. DeWald; Parke Davis. – Declared 14.05.1969; published 26.01.1971.
22. Pat. US 3660425 (1972). Certain 5-amino-4-arylpyrazoles / D. E. Butler, H. A. DeWald; Parke Davis. – Declared 30.03.1970; published 2.05.1972.
23. DeWald, H. A. Pyrazolodiazepines. III. 4-Aryl-1,6,7,8-tetrahydro-1,3-dialkylpyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepines as antidepressant agents / H. A. DeWald, S. Lobbstaer // *J. Med. Chem.* – 1981. – Vol. 24, Issue 8. – P. 982–987. doi : 10.1021/jm00140a013.
24. DeWald, H. A. The synthesis of 4-(*o*-fluorophenyl)-6,8-dihydro-3,8-dimethyl-pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-7(1H)one, a metabolite of zolazepam / H. A. DeWald // *J. Het. Chem.* – 1974. – Vol. 11, Issue 6. – P. 1061–1062. doi : 10.1002/jhet.5570110637.
25. Конденсовані піримідинові системи. 9. Синтез похідних піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепіну на основі продуктів гідролітичного розщеплення 5-заміщених 1,2-дигідро-4Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів/ А. В. Больбут, А. А. Ліщинський, І. М. Мельничук, М. В. Вовк // *Журн. орг. та фарм. хімії*. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 54–57.

26. Bol'but, A. V. Synthesis of New Di-, Tetra-, and Hexahydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepine Derivatives / A. V. Bol'but, S. V. Kemsii, M. V. Vovk // *Rus. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 48, Issue 7. – P. 991–1002. doi : 10.1134/s1070428012070172.
27. Конденсовані піримідинові системи. 8. Гідролітичне розщеплення 5-алкіл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів як зручний метод синтезу N-алкіламідів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот / А. В. Більбут, А. А. Ліщинський, І. М. Мельничук, М. В. Вовк // *Журн. орг. фарм. хімії.* – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 64–66.
28. Більбут, А. В. 5-Аміно-N-(2,2-диалкоксиетил)піразоло-4-карбоксамиди в синтезі 7-сульфанил-5,6,7,8-тетра-1Н-піразоло[3,4-е][1,4]діазепин-4-онів / А. В. Більбут, М. В. Вовк // *Журн. орган. хімії.* – 2014. – Т. 50, № 5. – С. 697–702.
29. Кемський, С. В. Синтез 7-карбоксіалкілтіо-5,6,7,8-тетрагідро-1Н-піразоло[3,4-е][1,4]діазепин-4-онів / С. В. Кемський, А. В. Більбут, М. В. Вовк // *Журн. орган. фарм. хімії.* – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 27–31.
30. Синтез 4-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагідро-1Н-піразоло[3,4-е][1,4]діазепин-7-карбонитрилов, -карбоксамидов и -карбоновых кислот / С. В. Кемський, А. В. Більбут, В. В. Пироженко, М. В. Вовк // *Журн. орган. хімії.* – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1652–1656.
31. 7-N-Ацилфункціоналізовані похідні піразоло[3,4-е][1,4]діазепин-4-онів / С. В. Кемський, А. В. Більбут, Ю. С. Бойко та ін. // *Укр. хим. журн.* – 2015. – Т. 81, № 2. – С. 124–128.
32. Кемський, С. В. Синтез 4-гідразино-1,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепинов и их гидролитическая рециклизация в 5-аміно-4-(1,2,4-триазин-3-ил)-1Н-піразолы / С. В. Кемський, А. В. Більбут, М. В. Вовк // *Журн. орган. хімії.* – 2015. – Т. 51, № 10. – С. 1510–1516.
33. 4-Амінозаміщені 1,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепіни : синтез, ЯМР-спектральне та квантово-хімічне дослідження / С. В. Кемський, Ю. С. Бойко, А. В. Більбут та ін. // *Журн. орган. фарм. хімії.* – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 43–51.
34. Синтез новой гетероциклической системы – пиразоло[3,4':5,6][1,4]диазепино[7,1-b]хиназолина / С. В. Кемський, Е. В. Гринишин, А. В. Більбут, М. В. Вовк // *Журн. орган. хімії.* – 2016. – Т. 52, № 4. – С. 619–620.
35. Pyrazolodiazepines. 1,3-(and 2,3)-dialkyl-4,6-dshydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)ones as Antianxiety and Anticonvulsant Agents / H. A. De-Wald, I. C. Nordin, Y. J. L'Italien et al. // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16, Issue 12. – P. 1346–1354. doi : 10.1021/jm00270a007.
36. Synthesis and Reactivity of Fyro[2,3-e]pyrrolo[1.2-a][1.4]diazepin-9-one / O. Migliara, A. Flugy, V. Novara, M. Gagliano // *Farmaco.* – 1992. – Vol. 47. – P. 111–120.
37. Discovery of potent, selective, bioavailable phosphodiesterase 2 (PDE2) inhibitors active in an osteoarthritis pain model. Part I : Transformation of selective pyrazolodiazepinone phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors into selective PDE2 inhibitors / M. S. Plummer, J. Cornicelli, H. Roark et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, Issue 11. – P. 3438–3442. doi : 10.1016/j.bmcl.2013.03.072.
38. Discovery of potent selective bioavailable phosphodiesterase 2 (PDE2) inhibitors active in an osteoarthritis pain model. Part II: Optimization studies and demonstration of in vivo efficacy / M. S. Plummer, J. Cornicelli, H. Roark et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, Issue 11. – P. 3443–3447. doi : 10.1016/j.bmcl.2013.03.082.
39. Pat. WO 2012168817 (A1) (2012). Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine compounds and their use as pde2 inhibitors and/or Cyp3a4 inhibitors / C. J. Helal, T. A. Chappie, J. M. Humphrey; Pfizer Inc. – Declared 7.06.2011; published 24.05.2012.
40. Synthesis and structure-activity relationships of pyrazolodiazepine derivatives as human P2X7 receptor antagonists / J.-Y. Lee, W. J. Cho, H. Ko, Y.-C. Kim // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, Issue 21. – P. 6053–6058. doi : 10.1016/j.bmcl.2009.09.053.
41. Lee, J.-Y. Combinatorial Library Synthesis and Biological Evaluation of Pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine as a Potential Privileged Structure / J.-Y. Lee, Y.-C. Kim // *Chem. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 4, Issue 5. – P. 733–737. doi : 10.1002/cmcd.200800453.
42. Discovery and structure-activity relationships of pyrazolodiazepine derivatives as the first small molecule agonists of the Drosophila sex peptide receptor / J.-H. Kim, P.-H. Jeong, J.-Y. Lee et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 23, Issue 8. – P. 1808–1812. doi : 10.1016/j.bmc.2015.02.035.
43. Mahdi, O., Synthese de cyclodipeptides de β-amino asides pyrazoliques / O. Mahdi, J.-P. Lavergne, P. Viallefont et al. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1995 – Vol. 104, Issue 1. – P. 31–38.
44. Synthese de cyclodipeptides a sept chainons a partir de β-amino asides pyrazoliques / O. Mahdi, J.-P. Lavergne, P. Viallefont et al. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1995. – Vol. 132, Issue 7. – P. 675–680.
45. Synthesis of novel pyrazolopyrrolopyrazines, potential analogs of sildenafil / M. Kopp, J.-C. Lancelot, P. Dallemagne, S. Rault // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – Vol. 38, Issue 5. – P. 1045–1050. doi : 10.1002/jhet.5570380506.
46. Synthesis and Evaluation of Polycyclic Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as PDE1 and PDE5 cGMP Phosphodiesterase Inhibitors / Y. Xia, S. Chackalamannil, M. Czarniecki et al. // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40, Issue 26. – P. 4372–4377. doi : 10.1021/jm970495b.
47. Huppertz, J. L. Systemic fungicides. The synthesis of certain pyrazole analogues of carboxin / J. L. Huppertz // *Aust. J. Chem.* – 1983. – Vol. 36, Issue 1. – P. 135–147. doi : 10.1071/ch9830135.
48. The synthesis of pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepines / V. Sprio, S. Caronna, O. Migliara et al. // *Farmaco* – 1989 – Vol. 44, Issue 9 – P. 809–818.
49. Raepfel, S. L. Design and synthesis of constrained analogs of LCRF-0004 as potent RON tyrosine kinase inhibitors / S. L. Raepfel, E. Therrien, F. Raepfel // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25, Issue 17. – P. 3706–3710. doi : 10.1016/j.bmcl.2015.06.034.
50. Identification of a novel series of potent RON receptor tyrosine kinase inhibitors / S. L. Raepfel, F. Gaudette, M. Mannion et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, Issue 9. – P. 2745–2749. doi : 10.1016/j.bmcl.2010.03.073.
51. Pat. WO 2007/107005 (A1) (2007). Inhibitors of protein tyrosine kinase activity / O. M. Saavedra, S. W. Claridge, L. Zhan et al; Methylgene Inc. – Declared 22.03.2007; published 27.09.2007.
52. Reddy, N. R. A new entry to pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepines. Facile synthesis of pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5,8-diones, 5,6,8-triones and pyrazolo[4,3-e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazepin-5,10-diones / N. R. Reddy, G. M. Reddy, P. P. Reddy // *J. Heterocycl. Chem.* – 2005. – Vol. 42, Issue 4. – P. 675–678. doi : 10.1002/jhet.5570420429.
53. A Practical Approach of Continuous Processing to High Energetic Nitration Reactions in Microreactors / G. Panke, T. Schwalbe, W. Stirner et al. // *Synthesis.* – 2003. – Issue 18. – P. 2827–2830. doi : 10.1055/s-2003-42491.
54. Synthesis of pyrazolo[3,4-b][1,4]diazepines and pyrazolo[3,4-b]pyrazines / A. Colombo, J. Frigola, J. Parés, B. Andaluz // *J. Heterocyclic Chem.* – 1989. – Vol. 26, Issue 9. – P. 949–955.
55. Взаємодія 1,5,6,8-тетрагідро[3,4-е][1,4]діазепин-4,7-дионів с некоторими електрофільними реагентами / С. В. Кемський, А. В. Більбут, С. В. Шишкіна и др. // *Журн. орган. хімії.* – 2016. – Т. 52, № 8. – С. 1170–1175.
56. Research on nitrogen heterocyclic compounds. XV. Synthesis of 1H,4H-pyrazolo[4,3-f]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepine derivatives / S. Massa, G. Stefancich, M. Artico, F. Corelli // *J. Heterocycl. Chem.* – 1984. – Vol. 21, Issue 6. – P. 1877–1880. doi : 10.1002/jhet.5570210658.
57. New Four-Component Ugi-Type Reaction. Synthesis of Heterocyclic Structures Containing a Pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepine Fragment / A. P. Ilyn, A. S. Trifilenkov, J. A. Kuzovkova et al. // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, Issue 4. – P. 1478–1481. doi : 10.1021/jo048204b.
58. Furan ring opening-pyrrole ring closure: a new synthetic route to aryl(heteroaryl)annulated pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepines / A. V. Butin, T. A. Nevolina, V. A. Shcherbinin et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, Issue 14. – P. 3316. doi : 10.1039/c002994g.
59. Tumkevicius, S. Synthesis of 3,4-diamino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines / S. Tumkyavichyus // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1996. – Vol. 32, Issue 6. – P. 716–720. doi : 10.1007/bf01164873.
60. Masevicius, V. Synthesis of a novel heterocyclic system-pyrazolo[5,4,3-de]pyrimido[4,5-e][1,4]diazepine / V. Masevicius, R. Juskenas, S. Tumkevicius // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2007. – Vol. 43, Issue 12. – P. 1593–1594. doi : 10.1007/s10593-007-0247-y.

61. Masevicius, V. Synthesis of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidines perifused with 1,4-diazepine, 1,4-thiazepine, and 1,2,4-triazepine rings / V. Masevicius, R. Juskenas, S. Tumkevicius // *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. – Vol. 49, Issue 2. – P. 315–320. doi : 10.1002/jhet.724.
62. Synthesis of pyrazole analogues of isoaptazepine / S. Massa, M. Artico, A. Mai, A. Mancuso // *J. Heterocycl. Chem.* – 1992. – Vol. 29, Issue 7. – P. 1851–1854. doi : 10.1002/jhet.5570290729.
63. Coggins, A. J. One step protecting group-free synthesis of azepinomycin in water. / A. J. Coggins, D. A. Tocher, M. W. Powner // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, Issue 11. – P. 3378–3381. doi : 10.1039/c5ob00210a.
64. Investigations into specificity of azepinomycin for inhibition of guanase: Discrimination between the natural heterocyclic inhibitor and its synthetic nucleoside analogues / S. Chakraborty, N. H. Shah, J. C. Fishbein, R. S. Hosmane // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22, Issue 23. – P. 7214–7218. doi : 10.1016/j.bmcl.2012.09.053.
65. Fujii, T. Alternative syntheses of azepinomycin / T. Fujii, T. Saito, T. Fujisawa // *Heterocycles.* – 1988. – Vol. 27, Issue 5. – P. 1163. doi : 10.3987/com-88-4519.
66. Fujii, T. Purines. LXIII. Syntheses of Azepinomycin, an Antitumor Antibiotic from *Streptomyces* Species, and Its 3- β -D-Ribofuranoside and Their 8-Imino Analogues / T. Fujii, T. Saito, T. Fujisawa // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – Vol. 42, Issue 6. – P. 1231–1237. doi : 10.1248/cpb.42.1231.
67. Fujii, T. Purines. VIII. An Improved procedure for the Synthesis of 9-Alkyladenines / T. Fujii // *Chem. Pharm. Bull.* – 1972. – Vol. 20, Issue 6. – P. 1334–1337. doi : 10.1248/cpb.20.1334.
68. Fujii, T. Purines. II An Alternative Synthesis of 1-Alkoxy-9-alkyladenine Salts / T. Fujii, C. C. Wu, T. Itaya // *Chem. Pharm. Bull.* – 1971. – Vol. 19, Issue 7. – P. 1368–1373. doi : 10.1248/cpb.19.1368.
69. Bridson, P. K. Synthesis of Deoxyazepinomycin / P. K. Bridson // *Heterocycles.* – 1994. – Vol. 38, Issue 5. – P. 1007. doi : 10.3987/com-93-6637.
70. Ivanov, E. I. Novel synthesis of 4,5,7,8-tetrahydro-6H-imidazo[4,5-e]-[1,4]diazepine-5,8-dione. A cyclic xanthine homolog / E. I. Ivanov, G. D. Kalayyanov // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1992. – Vol. 28, Issue 4. – P. 428–429. doi : 10.1007/bf00767004.
71. Богатский, А. В. Синтез 1,4,7-триметил-4,5,7,8-тетрагидроимидазо[4,5-е][1,4]дiazепин-5,8(6H)-дионов – циклического гомолога кофеина / А. В. Богатский, Э. И. Иванов // *Укр. хим. журн.* – 1980. – Т. 46, № 10. – P. 1074–1075.
72. Ivanov, I. E. Novel synthesis and reactions of 1,4,7-trimethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-dione—a cyclic caffeine analog / E. I. Ivanov // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 1998. – Vol. 34, Issue 6. – P. 719–722. doi : 10.1007/bf02252283.
73. Иванов, Э. И. Синтез и свойства производных 1,4,7-триметил-4,5,7,8-тетрагидроимидазо[4,5-е][1,4]diazепин-5,8-диона / Э. И. Иванов, А. В. Богатский, К. С. Захаров // *Докл. Акад. Наук.* – 1980. – Т. 255, № 3. – P. 591–595.
74. Bridson, P. K. Cyclic homologs of xanthines. I. Imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-diones / P. K. Bridson, T. P. Weirich // *J. Heterocyclic Chem.* – 1988. – Vol. 25, Issue 4. – P. 1179–1182. doi : 10.1002/jhet.5570250426.
75. Daly, J. W. Imidazodiazepinediones: A New Class of Adenosine Receptor Antagonists / J. W. Daly, I. Hide, P. K. Bridson // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33, Issue 10. – P. 2818–2821. doi : 10.1021/jm00172a022.
76. Aoyagi, M. Nucleosides and Nucleotides. 130. The Synthesis of Imidazo[4,5-e][1,4]Diazepine Nucleosides From N¹-Substituted Inosines / M. Aoyagi, N. Minakawa, A. Matsuda // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* – 1994. – Vol. 13, Issue 6–7. – P. 1535–1549. doi : 10.1080/1525779408012169.
77. Hosmane, R. S. Models for “Fat” Nucleosides and Nucleotides: Syntheses of “Fat” Xanthine (fX), “Fat” Guanine (fG), and “Fat” Hypoxanthene (fHx) Analogues of the imidazo[4,5-e][1,4]diazepine system / R. S. Hosmane, A. Bhan, M. E. Rauser // *Heterocycles.* – 1986. – Vol. 24, Issue 10. – P. 2743. doi : 10.3987/r-1986-10-2743.
78. Hosmane, R. S. The synthesis of ring-expanded analogues of xanthine containing the imidazo[4,5-e][1,4]diazepine ring system / R. S. Hosmane, A. Bhan // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – Vol. 27, Issue 7. – P. 2189–2196. doi : 10.1002/jhet.5570270759.
79. Hosmane, R. S. The Synthesis and Biophysical Investigations of Novel Ring-Expanded Nucleosides, Nucleotides, and Homopolymers Containing the 5:7-Fused Heterocyclic Ring System Imidazo[4,5-e][1,4]diazepine / R. S. Hosmane, A. Bhan, R. L. Karpel // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, Issue 23. – P. 5882–5890. doi : 10.1021/jo00310a021.
80. Ivanov, E. I. Methylation of the cyclic homolog of xanthine / E. I. Ivanov // *Chem Heterocycl. Compd.* – 1998. – Vol. 34, Issue 5. – P. 620–622. doi : 10.1007/bf02290949.
81. Синтез и некоторые структурные характеристики гомологов кофеина и изо-кофеина / Э. И. Иванов, Ю. Е. Шапиро, Г. Д. Калайянов и др. // *Химия гетероцикл. соед.* – 1992. – № 3. – P. 385–388.
82. Иванов Э. И. Синтез галогензамещенных имидазо[4,5-е][1,4]diazепин-5,8-дионов циклических гомологов метилированных ксантинов / Э. И. Иванов, Г. Д. Калайянов, И. М. Ярошенко // *Химия гетероцикл. соед.* – 1992. – № 7. – P. 955–958.
83. Синтез и молекулярная структура 1,4-диметил-4,5,7,8-тетрагидро-6H-имидазо[4,5-е][1,4]diazепин-5,8-дитиона / Э. И. Иванов, Г. Д. Калайянов, Л. В. Гришук и др. // *Журн. структурной химии.* – 1993. – Т. 3, № 3. – P. 86–90.
84. Rajappan, V. Synthesis and guanase inhibition studies of a novel ring-expanded purine analogue containing a 5:7-fused, planar, aromatic heterocyclic ring system / V. Rajappan, R. S. Hosmane // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – Vol. 8, Issue 24. – P. 3649–3652. doi : 10.1016/s0960-894x(98)00672-6.
85. Rajappan, V. P. Analogues of Azepinomycin as Inhibitors of Guanase / V. P. Rajappan, R. S. Hosmane // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* – 1998. – Vol. 17, Issue 7. – P. 1141–1151. doi : 10.1080/07328319808004227.
86. Rajappan, V. P. Pentafluorophenol: A Superior Reagent for Condensations in Heterocyclic Chemistry / V. P. Rajappan, R. S. Hosmane // *Synthetic Communications.* – 1998. – Vol. 28, Issue 4. – P. 753–764. doi : 10.1080/00397919808005949.
87. Synthesis of Imidazo[4,5-e][1,4]diazepine and Imidazo[4,5-e][1,4]-oxazepine Derivatives Using Caffeidine, a Hydrolysis Product of Caffeine / T. Ohsaki, T. Kuriki, T. Ueda et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1986. – Vol. 34, Issue 9. – P. 3573–3587. doi : 10.1248/cpb.34.3573.
88. Bhan, A. Reactions of ring-expanded xanthines containing the imidazo[4,5-e][1,4]diazepine ring system / A. Bhan, R. S. Hosmane // *J. of Heterocyclic Chem.* – 1993. – Vol. 30, Issue 5. – P. 1453–1462. doi : 10.1002/jhet.5570300544.
89. Bhan, A. Novel inhibitors of guanase / A. Bhan, R. S. Hosmane // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 37, Issue 37. – P. 6831–6834. doi : 10.1016/0040-4039(94)85016-x.
90. Bhan, A. Analogues of Azepinomycin as Inhibitors of Guanase / A. Bhan, R. S. Hosmane // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* – 1995. – Vol. 14, Issue 3–5. – P. 455–458. doi : 10.1080/1525779508012405.
91. A Unique Diaminomalonate Derivative useful for Building Novel Heterocycles / A. Bhan, R. S. Hosmane, H. Zhang, N. S. Hosmane // *Synthetic Communications.* – 1995. – Vol. 25, Issue 18. – P. 2723–2737. doi : 10.1080/00397919508011820.
92. Иванов, Э. И. Синтез 1,2,3-триазоло[3,4-е][1,4]diazепина / Э. И. Иванов, Г. Д. Калайянов, И. М. Ярошенко // *Журн. орган. химии.* – 1989. – Vol. 25, № 9. – P. 1975–1979.
93. Dannhardt, G. Hypertensiv wirksame 5-(β -Aminoethyl)aminoisoxazole : Synthese und Prüfung von Isoxazolopyrazinen und Isoxazolodiazepinen / G. Dannhardt, P. Dominiak, S. Laufer // *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.).* – 1991. – Vol. 324, Issue 3. – P. 141–148. doi : 10.1002/ardp.19913240303.
94. Synthesis of Isothiazolo[4,3-e][1,4]diazepines / R. Nesi, D. Giomi, L. Quartara, S. Papaleo // *Gazz. Chim. Ital.* – 1990. – Vol. 120. – P. 725–730.
95. 3-Phenyl-5-carbomethoxymethylene-5H-isoxazolo[4,5-e][1,4]diazepine-6,8(4H,7H)dione : A New Seven Membered Binuclear System / R. Nesi, D. Giomi, L. Quartara et al. // *Heterocycles.* – 1987. – Vol. 26, Issue 9. – P. 2419. doi : 10.3987/r-1987-09-2419.
96. Synthesis of a Multifunctional Oxazolo[5,4-e][1,4]diazepine Skeleton / G. Kolavi, I. Im, Y. C. Kim, H. Ko // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 32, Issue 3. – P. 1041–1044. doi : 10.5012/bkcs.2011.32.3.1041.

97. Synthetic studies in the 1,2-dithiole series. IV. The methylation of 4-Benzamido-1,2-dithiole-3-thione / R. F. C. Brown, I. D. Rae, J. S. Shannon et al. // Australian J. Chem. – 1966. – Vol. 19, Issue 3. – P. 503. doi : 10.1071/ch9660503.
98. Synthesis of Isoselenazolo- or Isothiazolo[4,3-e][1,4]diazepines / T. Ueda, Y. Kato, J. Sakakibara, M. Murata // Chem. Pharm. Bull. – 1988. – Vol. 36, Issue 8. – P. 2902–2908. doi : 10.1248/cpb.36.2902.
99. Ried, W. Neue Ringsysteme aus heterocyclischen 5-substituierten Tetrazolderivaten / W. Ried, S. Becker // Liebigs Ann. Chem. – 1989. – Vol. 1989, Issue 1. – P. 83–85. doi : 10.1002/jlac.198919890116.
100. Shafiee, A. Syntheses of 7-phenyl-5H-thiazolo[5,4-e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(9H)-one, 7-phenyl-5H-thiazolo[5,4-e][1,2,3,4]tetrazolo [5,1-c]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepine and 7-phenyl-5H-thiazolo[5,4-e][1,3,4] triazolo[5,1-c]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepines / A. Shafiee, M. Shekarchi // J. Het. Chem. – 2002. – Vol. 39, Issue 1. – P. 213–216. doi : 10.1002/jhet.5570390130.

References

1. Mc Kernan, R. M., Rosahl, T. W., Reynolds, D. S., Sur, C. et al. (2000). Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype. *Nature Neuroscience*, 3 (6), 587–592.
2. Sternbach, L. H. (1979). The benzodiazepine story. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22 (1), 1–7. doi: 10.1021/jm00187a001.
3. Leikin, J. B., Krantz, A. J., Zell-Kanter, M., Barkin, R. L., Hryhorczuk, D. O. (1989). Clinical Features and Management of Intoxication Due to Hal-lucinogenic Drugs. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience*, 4 (5), 324–350. doi: 10.1007/bf03259916.
4. Miller, N. S., Gold, M. S. (1990). *Benzodiazepines: Advances in Alcohol & Substance Abuse*, 8 (3–4), 67–84. doi: 10.1300/j251v08n03_06.
5. Shorter, E. (2005). Benzodiazepines. In *A Historical Dictionary of Psychiatry* (pp. 41–42). New York: Oxford University Press.
6. King, M. B. (1992). Is there still a role for benzodiazepines in general practice? *British Journal of General Practice*, 42, 202–205.
7. Lemmer, B. (1989). The sleep-wake cycle and sleeping pills. *Physiology & Behavior*, 90, 285–293.
8. DeWald, H. A., Lobbstaël, S., Butler, D. E. (1977). Pyrazolodiazepines. 2. 4-Aryl-1,3-dialkyl-6,8-dihydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ones as antianxiety and anticonvulsant agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 20 (12), 1562–1569. doi: 10.1021/jm00222a005.
9. Sleeman, J. M., Cameron, K., Mudakikva, A. B., Nizeyi, J. B. et al. (2000). Field anesthesia of free-living mountain gorillas (*Gorilla gorilla beringei*) from the Virunga Volcano region, Central Africa. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 31(1), 9–14. doi: 10.1638/1042-7260(2000)031[0009:faoflm]2.0.co;2.
10. Cattet, M. R., Caulkett, N. A., Polischuk, S. C., Ramsay, M. A. Cattet, M. R. (1999). Anesthesia of polar bears (*Ursus maritimus*) with zolazepam-tiletamine, medetomidine-ketamine, and medetomidine-zolazepam-tiletamine. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 30 (3), 354–360.
11. Fitzgerald, J. (1984). Carcinogenicity studies in rodents with ripazepam, a minor tranquilizing agent. *Fundamental and Applied Toxicology*, 4 (2), 178–190. doi: 10.1016/0272-0590(84)90118-0.
12. Baraldi, P. G., Manfredini, S., Periotto, V., Simoni, D., Guarneri, M., Borea, P. A. (1985). Synthesis and Interaction of 5-(Substituted-phenyl)-3-methyl-6,7-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8(7H)-ones with Benzodiazepine Receptors in Rat Cerebral Cortex. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28 (5), 683–685. doi:10.1021/jm50001a025.
13. Renger, B. (1985). Direkte N-Arylierung von Amiden: Eine Verbesserung der Goldberg-Reaktion. *Synthesis*, 1985 (09), 856–860. doi: 10.1055/s-1985-31364.
14. Katz, R. J. (1984). Effects of zometapine, A structurally novel antidepressant, in an animal model of depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 21(4), 487–490. doi: 10.1016/s0091-3057(84)80027-1.
15. Hock, F. J., Scheich, H. (1986). Functional activity in the brain of socially deprived rats produced by an active avoidance test after razobazam (Hoe 175) treatment: A 2-deoxyglucose study. *Behavioral and Neural Biology*, 46 (3), 398–409. doi: 10.1016/s0163-1047(86)90401-2.
16. Henriksson, K., Lisisu, A., Sjo, P., Storm, P. (2007). Pat. WO 2007040435 (A1)(2007). *Novel 5,6-dihydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-4(H)-one derivatives for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Declared 2.10.2006; published 12.04.2007.
17. Hudson, P., Pitt, G. P. W., Batt, A. R., Roe, M. B. (2007). Pat. US 20070197608 (A1). *Piperazine as oxitocin agonists*. Declared 02.09.2004; published 23.08.2007.
18. Ujtinatada, R. K., Bhan, A., Hosmane, R. S. (2006). Design of inhibitors against guanase: Synthesis and biochemical evaluation of analogues of azepinomycin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16 (21), 5551–5554. doi: 10.1016/j.bmcl.2006.08.033.
19. Chakraborty, S., Shah, N. H., Fishbein, J. C., Hosmane, R. S. (2011). A novel transition state analog inhibitor of guanase based on azepinomycin ring structure: Synthesis and biochemical assessment of enzyme inhibition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (2), 756–759. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.11.109.
20. Tantravedi, S., Chakraborty, S., Shah, N. H., Fishbein, J. C., Hosmane, R. S. (2013). 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. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21 (17), 4893–4903. doi: 10.1016/j.bmc.2013.06.069.
21. Butler, D. E., DeWald, H. A. (1971). Pat. US 3558605. *Pyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7-(1H)-one compounds*. Declared 14.05.1969; published 26.01.1971.
22. Butler, D. E., DeWald, H. A. (1972). Pat. US 3660425. *Certain 5-amino-4-arylpyrazoles*. Declared 30.03.1970; published 2.05.1972.
23. DeWald, H. A., Lobbstaël, S., Poschel, B. P. H. (1981). Pyrazolodiazepines. III. 4-Aryl-1,6,7,8-tetrahydro-1,3-dialkylpyrazolo[3,4-e][1,4]diazepines as antidepressant agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 24 (8), 982–987. doi: 10.1021/jm00140a013.
24. Dewald, H. A. (1974). The synthesis of 4-(o-fluorophenyl)-6,8-dihydro-3,8-dimethyl-pyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)one, a metabolite of zolazepam. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 11 (6), 1061–1062. doi: 10.1002/jhet.5570110637.
25. Bolbut, A. V., Lishchynskyi, A. A., Melnychuk, I. M., Vovk, M. V. (2010). *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 8 (1), 54–57.
26. Bolbut, A. V., Kemsii, S. V., Vovk, M. V. (2012). Synthesis of new Di-, Tetra-, and hexahydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepine derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 48 (7), 991–1002. doi: 10.1134/s1070428012070172.
27. Bolbut, A. V., Lishchynskyi, A. A., Vovk, M. V. (2007). *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 5 (3), 64–66.
28. Bolbut, A. V., Kemsii, S. V., Vovk, M. V. (2014). *Russian Journal Organic Chemistry*, 50, 685–690.
29. Kemsii, S. V., Bolbut, A. V., Vovk, M. V. (2014). *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 2014, 12 (2), 27–31.
30. Kemsii, S. V., Bolbut, A. V., Vovk, M. V. (2015). *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 81 (2), 124–128.
31. Kemsii, S. V., Bolbut, A. V., Pirozhenko, V. V., Vovk, M. V. (2014). *Russian Journal Organic Chemistry*, 50, 1639–1643.
32. Kemsii, S. V., Bolbut, A. V., Vovk, M. V. (2015). *Russian Journal Organic Chemistry*, 51, 1481–1487.
33. Kemsii, S. V., Boiko, Yu. S., Bolbut, A. V., Vovk, M. V., Suikov, S. Yu., Kirilchuk, A. A. (2016). *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 14 (3), 43–51.
34. Kemsii, S. V., Grinishin, E. V., Bolbut, A. V., Vovk, M. V. (2016). *Russian Journal Organic Chemistry*, 521, 607–609.
35. DeWald, H. A., Nordin, I. C., L'Italien, Y. J., Parcell, R. F. (1973). Pyrazolodiazepines. 1,3-(and 2,3-) Dialkyl-4,6-dihydro-8-arylpyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-ones as antianxiety agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 16 (12), 1346–1354. doi: 10.1021/jm00270a007.
36. Migliara, O., Flugy, A., Novara, V., Gagliano, M. (1992). Synthesis and Reactivity of Fyrol[2,3-e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-9-one. *Farmaco*, 47, 111–120.

37. Plummer, M. S., Cornicelli, J., Roark, H., Skalitzy, D. J., Stankovic, C. J., Bove, S., Lightle, S. (2013). Discovery of potent, selective, bioavailable phosphodiesterase 2 (PDE2) inhibitors active in an osteoarthritis pain model, Part I: Transformation of selective pyrazolodiazepinone phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors into selective PDE2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (11), 3438–3442. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.072.
38. Plummer, M. S., Cornicelli, J., Roark, H., Skalitzy, D. J., Stankovic, C. J., Bove, S., Lightle, S. (2013). Discovery of potent selective bioavailable phosphodiesterase 2 (PDE2) inhibitors active in an osteoarthritis pain model. Part II: Optimization studies and demonstration of in vivo efficacy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (11), 3443–3447. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.082.
39. Helal, C. J., Chappie, T. A., Humphrey, J. M. (2012). Pat. WO 2012168817 (A1). *Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine compounds and their use as pde2 inhibitors and/or Cyp3a4 inhibitors*. Declared 7.06.2011; published 24.05.2012.
40. Lee, J.-Y., Yu, J., Cho, W. J., Ko, H., Kim, Y.-C. (2009). Synthesis and structure–activity relationships of pyrazolodiazepine derivatives as human P2X7 receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (21), 6053–6058. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.09.053.
41. Lee, J.-Y., Kim, Y.-C. (2009). Combinatorial Library Synthesis and Biological Evaluation of Pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine as a Potential Privileged Structure. *ChemMedChem*, 4 (5), 733–737. doi: 10.1002/cmdc.200800453.
42. Kim, J., Jeong, P., Lee, J.-Y., Lee, J., Kim, Y.-J., Kim, Y.-C. (2015). Discovery and structure–activity relationships of pyrazolodiazepine derivatives as the first small molecule agonists of the Drosophila sex peptide receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23 (8), 1808–1816. doi: 10.1016/j.bmc.2015.02.035.
43. Mahdi, O., Lavergne, J.-P., Viallefont, P. et al. (1995). Synthèse de cyclodipeptides de β -amino acides pyrazoliques. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 104, 31–38.
44. Mahdi, O., Lavergne, J.-P., Viallefont, P., Akssira, M. et al. (1995). Synthèse de cyclodipeptides a sept chainons a partir de β -amino acides pyrazoliques. *Bulletin de la Société Chimique de France*, 132, 675–680.
45. Kopp, M., Lancelot, J.-C., Dallemagne, P., Rault, S. (2001). Synthesis of novel pyrazolopyrrolopyrazines, potential analogs of sildenafil. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38 (5), 1045–1050. doi: 10.1002/jhet.5570380506.
46. Xia, Y., Chackalamannil, S., Czarniecki, M., Tsai, H., Vaccaro, H., Cleven, R., Zhang, H. (1997). Synthesis and Evaluation of Polycyclic Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as PDE1 and PDE5 cGMP Phosphodiesterase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40 (26), 4372–4377. doi: 10.1021/jm970495b.
47. Huppertz, J. (1983). Systemic fungicides. The synthesis of certain pyrazole analogues of carboxin. *Australian Journal of Chemistry*, 36 (1), 135. doi: 10.1071/ch9830135.
48. Sprio, V., Caronna, S., Migliara, O., Pertuso, S., Matera, M. (1989). The synthesis of pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepines. *Farmaco*, 44, 809–818.
49. Raepfel, S. L., Therrien, E., Raepfel, F. (2015). Design and synthesis of constrained analogs of LCRF-0004 as potent RON tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25 (17), 3706–3710. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.06.034.
50. Raepfel, S., Gaudette, F., Mannion, M., Claridge, S., Saavedra, O., Isakovic, L., Vaisburg, A. (2010). Identification of a novel series of potent RON receptor tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (9), 2745–2749. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.03.073.
51. Saavedra, O. M., Claridge, S. W., Zhan, L., Raepfel, F. (2007). Pat WO 2007/107005 (A1). *Inhibitors of protein tyrosine kinase activity*. Declared 22.03.2007; published 27.09.2007.
52. Reddy, N. R., Reddy, G. M., Reddy, P. P. (2005). A new entry to pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepines. Facile synthesis of pyrazolo [4,3-e][1,4]diazepin-5,8-diones, 5,6,8-triones and pyrazolo[4,3-e]pyrrolo-[1,2-a][1,4]diazepin-5,10-diones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 42 (4), 675–678. doi: 10.1002/jhet.5570420429.
53. Taghavi-Moghadam, S., Panke, G., Schwalbe, T., Stirner, W., Wille, G. (2003). A Practical Approach of Continuous Processing to High Energetic Nitration Reactions in Microreactors. *Synthesis*, (18), 2827–2830. doi: 10.1055/s-2003-42491.
54. Colombo, A., Frigola, J., Parés, J., Andaluz, B. J. (1989). Synthesis of pyrazolo[3,4-b][1,4]diazepines and pyrazolo. *Heterocyclic Chemistry*, 26, 949–955.
55. Kemsii, S. V., Bolbut, A. V., Shishkina, S. V., Melnik, D. A., Vovk, M. V. (2016). *Russian Journal Organic Chemistry*, 52, 1162–1167.
56. Massa, S., Stefanchich, G., Artico, M., Corelli, F. (1984). Research on nitrogen heterocyclic compounds. XV. Synthesis of 1 H, 4 H -pyrazolo[4,3-f]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepine derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21 (6), 1877–1880. doi: 10.1002/jhet.5570210658.
57. Ilyn, A. P., Trifilenkov, A. S., Kuzovkova, J. A., Kutepov, S. A., Nikitin, A. V., Ivachtchenko, A. V. (2005). New Four-Component Ugi-Type Reaction. Synthesis of Heterocyclic Structures Containing a Pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepine Fragment. *The Journal of Organic Chemistry*, 70 (4), 1478–1481. doi: 10.1021/jo048204b.
58. Butin, A. V., Nevolina, T. A., Shcherbinin, V. A., Trushkov, I. V., Cheshkov, D. A., Krapivin, G. D. (2010). Furan ring opening–pyrrole ring closure: a new synthetic route to aryl(heteroaryl)-annulated pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 8 (14), 3316. doi: 10.1039/c002994g.
59. Tumkyavichyus, S. (1996). Synthesis of 3,4-diamino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 32 (6), 716–720. doi: 10.1007/bf01164873.
60. Masevicius, V., Juskenas, R., Tumkevicius, S. (2007). Synthesis of a novel heterocyclic system–pyrazolo[5,4,3-de]pyrimido-[4,5-e][1,4]diazepine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 43 (12), 1593–1594. doi: 10.1007/s10593-007-0247-y.
61. Masevicius, V., Juskenas, R., Tumkevicius, S. (2011). Synthesis of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidines peri-fused with 1,4-diazepine, 1,4-thiazepine, and 1,2,4-triazepine rings. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 49 (2), 315–320. doi: 10.1002/jhet.724.
62. Massa, S., Artico, M., Mai, A., Mancuso, A., Corelli, F. (1992). Synthesis of pyrazole analogues of isoaptazepine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 29 (7), 1851–1854. doi: 10.1002/jhet.5570290729.
63. Coggins, A. J., Tocher, D. A., Powner, M. W. (2015). One-step protecting-group-free synthesis of azepinomycin in water. *Org. Biomol. Chem.*, 13 (11), 3378–3381. doi: 10.1039/c5ob00210a.
64. Chakraborty, S., Shah, N. H., Fishbein, J. C., Hosmane, R. S. (2012). Investigations into specificity of azepinomycin for inhibition of guanase: Discrimination between the natural heterocyclic inhibitor and its synthetic nucleoside analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (23), 7214–7218. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.09.053.
65. Fujii, T., Saito, T., Fujisawa, T. (1988). Alternative Syntheses of Azepinomycin. *HETEROCYCLES*, 27 (5), 1163. doi: 10.3987/com-88-4519.
66. Fujii, T., Saito, T., Fujisawa, T. (1994). Purines. LXIII. Syntheses of Azepinomycin, an Antitumor Antibiotic from Streptomyces Species, and Its 3-BETA-D-Ribofuranoside and Their 8-Imino Analogues. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 42 (6), 1231–1237. doi: 10.1248/cpb.42.1231.
67. Fujii, T., Sakurai, S., Uematsu, T. (1972). Purines. VIII. An Improved Procedure for the Synthesis of 9-Alkyladenines. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 20 (6), 1334–1337. doi: 10.1248/cpb.20.1334.
68. Fujii, T., Wu, C. C., Itaya, T. (1971). Purines. II. An Alternative Synthesis of 1-Alkoxy-9-alkyladenine Salts. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 19 (7), 1368–1373. doi: 10.1248/cpb.19.1368.
69. K. Bridson, P. (1994). Synthesis of Deoxyazepinomycin. *Heterocycles*, 38 (5), 1007. doi: 10.3987/com-93-6637.
70. Ivanov, I., Kalayanov, G. D. (1992). Novel synthesis of 4,5,7,8-tetrahydro-6H-imidazo[4,5-e]-[1,4]diazepine-5,8-dione. A cyclic xanthine homolog. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 28 (4), 428–429. doi: 10.1007/bf00767004.
71. Bohatskii, A. V., Ivanov, E. I. (1980). *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 46 (10), 1074–1075.

72. Ivanov, É. I. (1998). Novel synthesis and reactions of 1,4,7-trimethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6h-imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-dione—a cyclic caffeine analog. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 34 (6), 719–722. doi: 10.1007/bf02252283.
73. Ivanov, E. I., Bogatskii, A. V., Zakharov, K. S. (1980). *Doklady Akademii Nauk*, 255 (3), 591–595.
74. Bridson, P. K., Weirich, T. P. (1988). Cyclic homologs of xanthines. I. Imidazo[4,5-e][1,4]diazepine-5,8-diones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 25 (4), 1179–1182. doi: 10.1002/jhet.5570250426.
75. Daly, J. W., Hide, I., Bridson, P. K. (1990). Imidazodiazepinediones: a new class of adenosine receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33 (10), 2818–2821. doi: 10.1021/jm00172a022.
76. Aoyagi, M., Minakawa, N., Matsuda, A. (1994). Nucleosides and Nucleotides. 130The Synthesis of Imidazo[4, 5- e][1, 4] Diazepine Nucleosides From N 1 –Substituted Inosines. *Nucleosides and Nucleotides*, 13 (6–7), 1535–1549. doi: 10.1080/15257779408012169.
77. Hosmane, R. S., Bhan, A., Rauser, M. E. (1986). Models for “Fat” Nucleosides and Nucleotides: Syntheses of “Fat” Xanthine (fX), “Fat” Guanine (fG), and “Fat” Hypoxanthine (fHx) Analogues of the imidazo[4,5-e][1,4]diazepine System. *Heterocycles*, 24 (10), 2743. doi: 10.3987/r-1986-10-2743.
78. Hosmane, R. S., Bhan, A. (1990). The synthesis of ring-expanded analogues of xanthine containing the imidazo[4,5-e][1,4]diazepine ring system. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27 (7), 2189–2196. doi: 10.1002/jhet.5570270759.
79. Hosmane, R. S., Bhan, A., Karpel, R. L., Siriwardane, U., Hosmane, N. S. (1990). The synthesis and biophysical investigations of novel ring-expanded nucleosides, nucleotides, and homopolymers containing the 5:7-fused heterocyclic ring system, imidazo[4,5-e][1,4]diazepine. *The Journal of Organic Chemistry*, 55 (23), 5882–5890. doi: 10.1021/jo00310a021.
80. Ivanov, É. I. (1998). Methylation of the cyclic homolog of xanthine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 34 (5), 620–622. doi: 10.1007/bf02290949.
81. Ivanov, E. I., Shapiro, Yu. E., Kalaianov, G. D., Gorbatiuk, V. Ya. (1992). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 28 (3), 385–388.
82. Ivanov, E. I., Kalaianov, G. D., Yaroshenko, I. M. (1992). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 28 (7), 955–958.
83. Ivanov, E. I., Kalayanov, G. D., Grishchuk, L. B., Dvorkin, A. A. (1993). *Journal of Structural Chemistry*, 3, 86–90.
84. Rajappan, V., Hosmane, R. S. (1998). Synthesis and guanase inhibition studies of a novel ring-expanded purine analogue containing a 5:7-fused, planar, aromatic heterocyclic ring system. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8 (24), 3649–3652. doi: 10.1016/s0960-894x(98)00672-6.
85. Rajappan, V. P., Hosmane, R. S. (1998). Analogues of Azepinomycin as Inhibitors of Guanase. *Nucleosides and Nucleotides*, 17 (7), 1141–1151. doi: 10.1080/07328319808004227.
86. Rajappan, V. P., Hosmane, R. S. (1998). Pentafluorophenol: A Superior Reagent for Condensations in Heterocyclic Chemistry. *Synthetic Communications*, 28 (4), 753–764. doi: 10.1080/00397919808005949.
87. Ohsaki, T., Kuriki, T., Ueda, T., Sakakibara, J., Asano, M. (1986). Synthesis of imidazo(4,5-e)(1,4)diazepine and imidazo(4,5-e)(1,4)oxazepine derivatives using caffeidine, a hydrolysis product of caffeine. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 34 (9), 3573–3587. doi: 10.1248/cpb.34.3573.
88. Bhan, A., Hosmane, R. S. (1993). Reactions of ring-expanded xanthines containing the imidazo[4,5-e][1,4]diazepine ring system. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 30 (5), 1453–1462. doi: 10.1002/jhet.5570300544.
89. Bhan, A., Hosmane, R. S. (1994). Novel inhibitors of guanase. *Tetrahedron Letters*, 35 (37), 6831–6834. doi: 10.1016/0040-4039(94)85016-x.
90. Bhan, A., Hosmane, R. (1995). Analogues of Azepinomycin: Inhibitors of Guanase. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 14 (3), 455–458. doi: 10.1080/15257779508012405.
91. Bhan, A., Hosmane, R. S., Zhang, H., Hosmane, N. S. (1995). A Unique Diaminomalonate Derivative useful for Building Novel Heterocycles. *Synthetic Communications*, 25 (18), 2723–2737. doi: 10.1080/00397919508011820.
92. Ivanov, E. I., Kalayanov, G. D., Yaroshenko, I. M. (1989). *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 25, 1975–1979.
93. Dannhardt, G., Dominiak, P., Laufer, S. (1991). Hypertensiv wirksame 5-(β-Aminoethyl)aminoisoxazole: Synthese und Prüfung von Isoxazopyrazinen und Isoxazolodiazepinen. *Archiv Der Pharmazie*, 324 (3), 141–148. doi: 10.1002/ardp.19913240303.
94. Nesi, R., Giomi, D., Quartara, L., Papaleo, S. (1990). Synthesis of Isothiazolo[4,3-e][1,4]diazepines. *Gazzetta Chimica Italiana*, 120, 725–730.
95. Nesi, R., Giomi, D., Quartara, L., Papaleo, S., Tedeschi, P. (1987). 3-Phenyl-5-carbomethoxymethylene-5H-isoxazolo[4,5-e][1,4]diazepine-6,8(4H,7H)-dione: A New Seven Membered Binuclear System. *Heterocycles*, 26 (9), 2419. doi: 10.3987/r-1987-09-2419.
96. Kolavi, G., Im, I.-S., Kim, Y.-C., Ko, H.-J. (2011). Synthesis of a Multifunctional Oxazolo[5,4-e][1,4]diazepine Skeleton. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 32 (3), 1041–1044. doi: 10.5012/bkcs.2011.32.3.1041.
97. Brown, R., Rae, I., Shannon, J., Sternhell, S., Swan, J. (1966). Synthetic studies in the 1,2-dithiole series. IV. The methylation of 4-Benzamido-1,2-dithiole-3-thione. *Australian Journal of Chemistry*, 19 (3), 503. doi: 10.1071/ch9660503.
98. Ueda, T., Kato, Y., Sakakibara, J., Murata, M. (1988). Synthesis of isoselenazolo- or isothiazolo(4,3-e)(1,4)diazepines. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 36 (8), 2902–2908. doi: 10.1248/cpb.36.2902.
99. Ried, W., Becker, S. (1989). Neue Ringsysteme aus heterocyclischen 5-substituierten Tetrazolderivaten. *Liebigs Annalen Der Chemie*, 1989 (1), 83–85. doi: 10.1002/jlac.198919890116.
100. Shafiee, A., Shekarchi, M. (2002). Syntheses of 7-phenyl-5h-thiazolo[5,4-e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10(9h)one, 7-phenyl-5h-thiazolo[5,4-e][1,2,3,4]tetrazolo[5,1-c]-pyrrolo[1,2-a][1,4]diazepine and 7-phenyl-5h-thiazolo[5,4-e]-[1,3,4] triazolo [5,1-c]pyrrolo [1,2-a] [1,4] diazepines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 39 (1), 213–216. doi: 10.1002/jhet.5570390130.

Надійшла до редакції 13.01.2017 р.