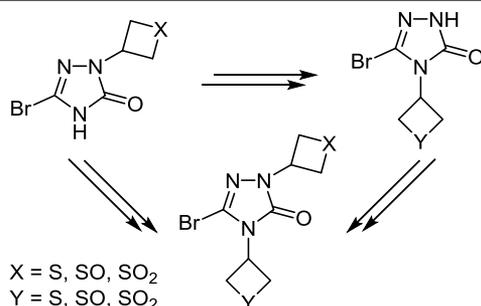


Реакции тиранов с NH-гетероциклами: III*. Синтез N^2/N^4 -моно- и N^2,N^4 -дитиетансодержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов и их антидепрессивная активность

Елена Э. Клен^{1*}, Ирина Л. Никитина¹, Феркат А. Халиуллин¹,
Галина А. Розит¹, Екатерина А. Никитина¹, Гульнара Г. Гайсина¹,
Александр В. Самородов¹, Валентин Н. Павлов¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет,
ул. Ленина, 3, Уфа 450008, Россия; e-mail: klen_elena@yahoo.com

Поступило 6.05.2024
Принято после доработки 9.07.2024



Синтезированы 2-тиетансодержащие 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны из 3,5-дибром-1-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазола последовательным взаимодействием с раствором гидроксида натрия с последующим окислением 5-бром-2-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазол-3-она до 5-бром-2-(1-оксотииетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-она и 5-бром-2-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-она. Для синтеза изомерных 4-тиетансодержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов проведено снятие защитной диоксотииетанильной группы 5-бром-2-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-4-(тиетан-3-ил)-1,2,4-триазол-3-она этилатом натрия с последующим окислением. Исследованы реакции 2/4-тиетансодержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов с 2-хлорметилтираном, приводящие к образованию региоизомерных 5-бром-2,4-ди(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов. Реакциями окисления синтезированы 5-бром-2,4-ди(1-оксотииетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны, 5-бром-2,4-ди(1,1-диоксотииетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны и 5-бром-2/4-(1-оксотииетан-3-ил)-2/4-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны. Ряд синтезированных соединений проявил антидепрессивную активность.

Ключевые слова: 2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-он, тиетан, антидепрессивная активность, защитная группа.

Гибридные молекулы, содержащие два или три фармакофорных фрагмента, часто обладают мультимодальным механизмом действия и меньшими побочными эффектами.² Перспективным объектом для гибридизации является 1,2,4-триазол, который относится к привилегированным структурам медицинской химии³ и способен вступать в нековалентные взаимодействия с образованием гидрофобных, водородных, ван-дерваальсовых и диполь-дипольных связей с различными биологическими мишенями.^{3,4} Согласно данным веб-ресурса DrugBank Online,⁵ из зарегистрированной на настоящее время 31 субстанции, содержащей фрагмент 1,2,4-триазола, некоторые проявляют психотропную

активность:⁶ trazodone (антидепрессант), альпразолам (анксиолитик), ризатриптан (противомигренозное средство) и лореклезол (противосудорожное средство) (рис. 1).

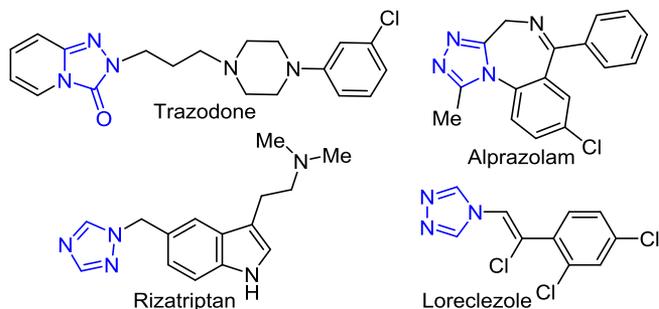


Рисунок 1. Лекарственные средства – производные 1,2,4-триазола.

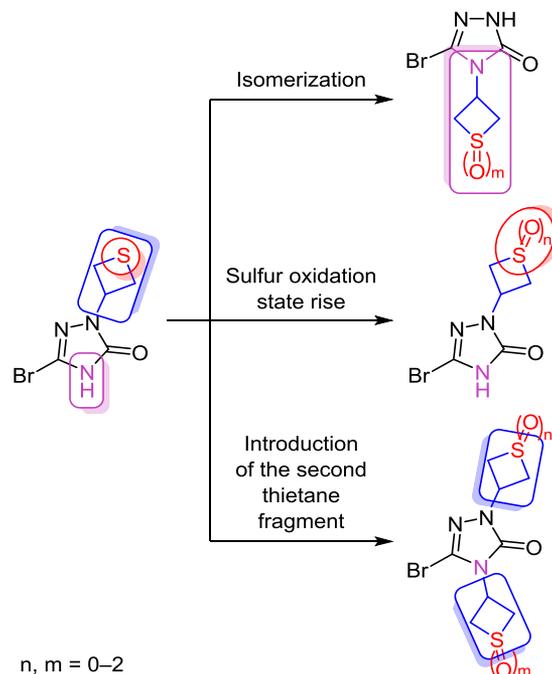
* Сообщение II см.¹

3-Замещенные тиетаны обладают выраженным антидепрессивным действием^{7–9} и являются перспективными кандидатами для гибридизации с 1,2,4-триазолами. Как показано нами в ряде работ,^{10–13} синтез гибридных структур на основе 1,2,4-триазола и тиетана может привести к созданию новых антидепрессантов с низкой токсичностью и высокой эффективностью. 5-Бром-2-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-он и его 4-алкилпроизводные проявляют активность на уровне известных антидепрессантов.^{10,14} Поэтому *N*-тиетансодержащие 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны, сочетающие в своей структуре фрагменты 1,2,4-триазол-3-она и тиетана, являются перспективными для дальнейшего поиска антидепрессантов.

Для определения влияния положения тиетанового цикла (*N*-2/*N*-4), степени окисления серы (тиетановый, тиетан-1-оксидный, тиетан-1,1-диоксидный) и количества циклов (один или два) на антидепрессивный эффект необходимо синтезировать изомерные *N*⁴-тиетансодержащие и *N*²,*N*⁴-дитиетансодержащие 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны (рис. 2).

Сведения о *N,N*-ди(тиетан-3-ил)загетероциклах в литературе отсутствуют. Поэтому целью работы были синтез региоизомерных *N*²/*N*⁴-моно- и *N*²,*N*⁴-дитиетансодержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов и исследование их антидепрессивной активности.

2-Тиетансодержащие 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-оны **2a,b** синтезировали из тиетансодержащих 3,5-дибром-1,2,4-триазолов **1a,b** реакциями с водным раствором NaOH при конвекционном нагревании¹⁴ и в условиях микроволновой активации (схема 1). Образование соединений **2a,b** подтверждается наличием в спектрах ЯМР ¹³C слабopольного сдвига сигналов атомов углерода C-3 на 21–25 м. д. в сравнении со спектрами исходных соединений, а в ИК спектрах регистрируются характерные полосы валентных колебаний связи C=O в интервале 1680–1670 см⁻¹. Реакция сульфона **1c** с NaOH протекает с элиминированием тиетандиоксидного цикла, как при обычном нагревании, так и в условиях микроволновой активации с



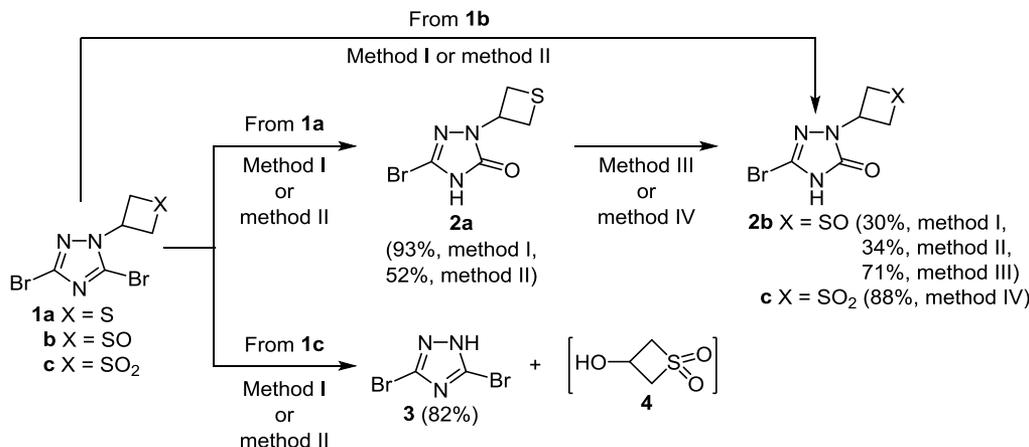
$n, m = 0-2$

Рисунок 2. Направления модификации 5-бром-2-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-она.

образованием 3,5-дибром-1,2,4-триазола (**3**) и, предположительно, 3-гидрокситиетан-1,1-диоксида (**4**) (схема 1). Для дальнейших модификаций соединение **2c** с выходом 88% синтезировали окислением триазолона **2a** 10-кратным мольным избытком H₂O₂ (схема 1).¹⁴ Соединения **2b** также получили окислением соединения **2a** 2-кратным мольным избытком H₂O₂.¹⁵ В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C сульфоксида **2b** регистрируется удвоение сигналов тиетаноксидного цикла, что указывает на образование двух диастереомеров. Преобладающим является *trans*-изомер, доля которого составляет 97%.^{16,17}

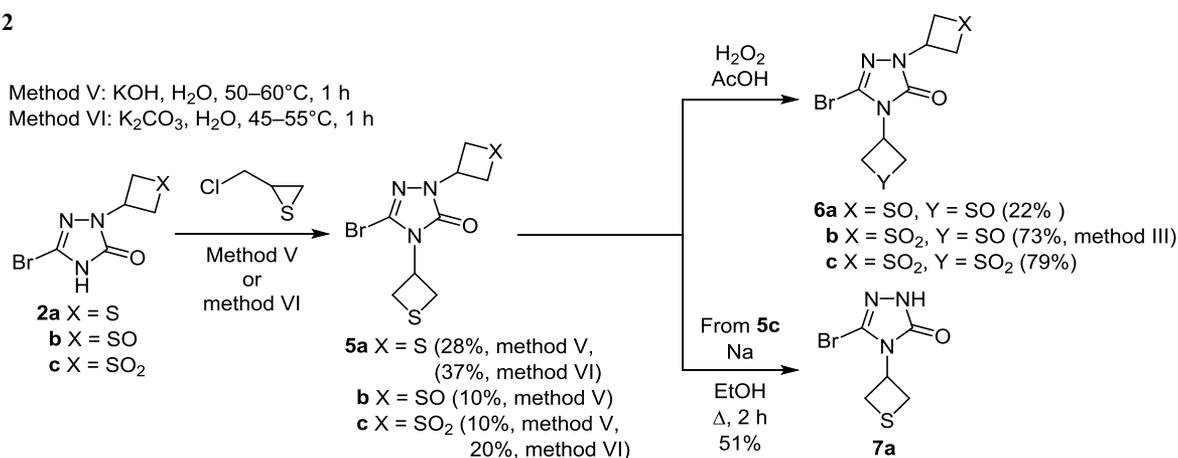
Наличие незамещенного положения N-4 в триазолонах **2a–c** позволило ввести второй тиетановый цикл реакциями с 2-хлорметилтирираном в водной среде в

Схема 1



Method I: NaOH, H₂O, Δ, 3–5 h
Method II: NaOH, H₂O, 115°C, 100 W, 40 min
Method III: H₂O₂ (4 equiv), AcOH, rt, 1 h
Method IV: H₂O₂ (10 equiv), AcOH, Δ, 1 h

Схема 2



присутствии КОН. В результате тиран-тиетановой перегруппировки получены 2,4-дйтиетанилтриазолоны **5a–c** с выходами 10–28% (схема 2). С целью увеличения выхода условия реакции модифицировали: в качестве основания использовали K₂CO₃, увеличили мольный избыток 2-хлорметилтиирана до 1,5-кратного, что привело к увеличению выхода соединений **5a,c** до 37%. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **5a–c** регистрируется удвоенный набор сигналов тиетанового цикла. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **5a–c** сигналы атомов углерода тиетанового цикла в положении N-4 регистрируются при 32 м. д. (S(CH₂)₂) и 50 м. д. (NCH).

Для однозначного подтверждения направления алкилирования триазолонов **2a–c** по атому азота N-4 зарегистрированы двумерные спектры HMBC, NOESY соединения **5a**. По спектру ¹H–¹³C HMBC соединения **5a** установлена связь протона группы NCH тиетанового цикла в положении N-4 с сигналами обоих атомов углерода C-3 и C-5 триазольного цикла, тогда как протон группы NCH тиетанового цикла в положении N-2 взаимодействует только с атомом углерода C-3 (рис. 3a). По спектру ¹H–¹⁵N HMBC соединения **5a** установлены связи между протонами группы S(CH₂)₂ тиетанового цикла и атомом азота N-4, протонами группы S(CH₂)₂ другого тиетанового цикла и атомом азота N-2 и протонами группы NCH и атомом азота N-1 (рис. 3b). Отсутствие в спектре NOESY соединения **5a** кросс-пиков между протонами двух тиетановых циклов косвенно подтверждает алкилирование триазолона **2a** по положению N-4.

Далее провели окисление тиетановых циклов в соединении **5a** до дисульфоксида **6a**, тиетанового цикла в соединении **5c** до сульфон-сульфоксида **6b** и дисульфона **6c** (схема 2). В случае сульфоксидов **6a,b** преобладающими, согласно данным спектров ЯМР ¹H,

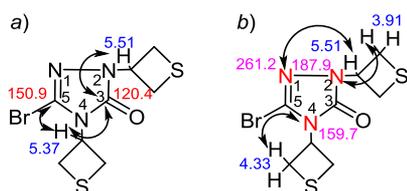


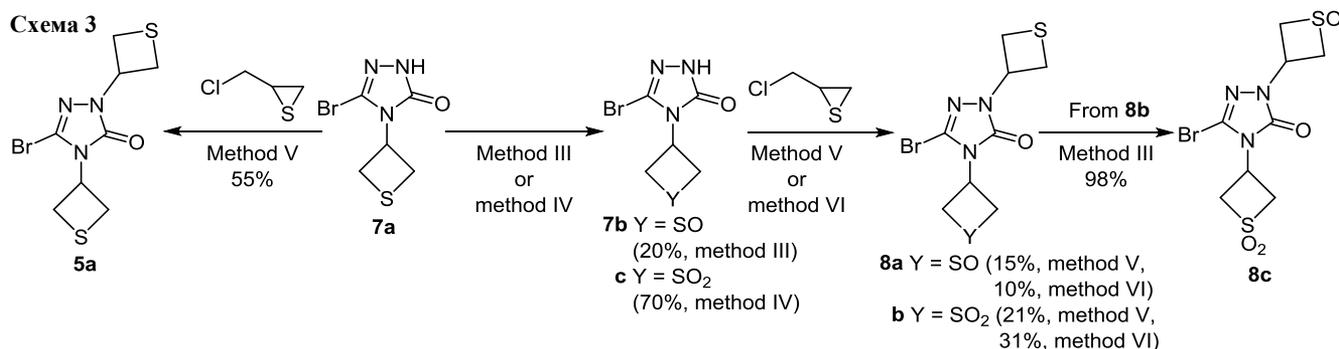
Рисунок 3. Основные корреляции в спектрах а) ¹H–¹³C HMBC и б) ¹H–¹⁵N HMBC соединения **5a** (δ, м. д.).

являются *транс*-изомеры. Алкилирование N-незамещенных 2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов в основном протекает по положению N-2,¹⁸ поэтому синтез N⁴-тиетаносодержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов нельзя осуществить алкилированием 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-она 2-хлорметилтиираном. Для введения тиетанового цикла в положение N-4 необходимо сначала защитить положение N-2. Ранее нами показано, что тиетановый цикл является удобной защитной группой,^{19,20} которая легко удаляется этилатом натрия после окисления до тиетандиоксидной. Поэтому для синтеза N⁴-тиетанилпроизводных использовали соединение **5c**, содержащее тиетан-1,1-диоксидный цикл в положении N-2 и тиетановый – в положении N-4. При нагревании соединения **5c** с NaOEt получили 5-бром-4-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-он (**7a**) с выходом 51% (схема 2). Дальнейшим окислением соединения **7a** получили сульфоксид **7b** и сульфон **7c** (схема 3). Сравнение спектров ЯМР ¹H и ¹³C региоизомерных соединений **2a–c** и **7a–c** показало, что для изомеров N-4 характерен сдвиг сигналов протонов одной из групп S(CH₂)₂ в область слабого поля на 0.2–0.5 м. д., сигналы ядер углерода группы S(CH₂)₂ сдвигаются в область сильного поля на 1.3–2.6 м. д.

Последующее алкилирование соединений **7a–c** 2-хлорметилтиираном привело к получению 2,4-дйтиетанилтриазолонов **5a, 8a,b** с выходами 10–55% (схема 3). Смесь образцов соединения **5a**, синтезированных алкилированием как триазолона **2a**, так и триазолона **7a**, не дает депрессии температуры плавления, а их ИК и ЯМР спектры совпадают.

Окислением тиетанового цикла соединения **8b** синтезировали сульфоксид-сульфон **8c** с выходом 98% (схема 3), в спектре ЯМР ¹H которого регистрируется удвоение сигналов протонов тиетанового цикла в положении N-2. Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров, вычисленное по интегральным интенсивностям сигналов протонов группы (N-4)CH, составляет 1:4.

Для ряда соединений изучена антидепрессивная активность. Установлено, что при однократном введении соединений **2a–c, 5a, 6a, 7a–c** только соединения **2a, 6a, 7a–c** в группе экспериментальных животных статистически значимо уменьшали ИД FST по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об антидепрессивном эффекте (табл. 1).



Анализ влияния положения тиетанового цикла на выраженность антидепрессивного эффекта показал, что региоизомерные соединения **2a** и **7a**, отличающиеся положением тиетанового цикла, проявляли сравнимую антидепрессивную активность, значительно уменьшая ИД FST на 40 и 27% соответственно (рис. 4a,b). Введение второго тиетанового цикла (соединение **5a**) в соединение **2a** привело к устранению антидепрессивного действия (рис. 4c).

Окисление серы тиетанового цикла до сульфоксида и сульфона разнонаправленно влияет на антидепрессивную активность, на которую также влияет положение тиетанового цикла. В случае *N*²-тиетанилпроизводных **2a–c** окисление приводит к снижению (сульфоксид **2b**) и полной утрате антидепрессивного действия (сульфон **2c**) (рис. 4a), а в случае *N*⁴-производных **7a–c** выраженность антидепрессивного эффекта не изменяется (рис. 4b). Введение второго окисленного тиетанового цикла в соединение **7b** привело к усилению выраженности антидепрессивного действия (ИД FST 73% (соединение **7b**) → 33% (соединение **6a**))

Таблица 1. Влияние соединений **2a–c**, **5a**, **6a**, **7a–c** на показатели TST, FST при однократном внутривенном введении мышам-самцам (% к контролю)*

Соединение	FST** (ДИМ***)	FST** (ИД* ⁴)	TST* ⁵ (ДИМ***)
Контроль	100 (72–128)	100 (85–119)	100 (70–137)
Амитриптилин	100.6 (93–113)	66.3* ⁶ (38–78)	81.8 (48–93)
2a	77* ⁶ (54–91)	60* ⁶ (43–65)	141 (66–171)
2b	61 (36–89)	94 (87–99)	90 (77–118)
2c	97 (81–105)	99 (75–116)	94 (73–129)
5a	83 (64–102)	91 (89–98)	116 (71–166)
7a	128 (93–137)	73* ⁶ (59–85)	109 (52–177)
Контроль	100 (82–113)	100 (92–105)	100 (62–110)
6a	122 (99–124)	33* ⁶ (23–53)	127 (103–151)
7b	108 (98–121)	73* ⁶ (49–78)	113 (92–128)
7c	105 (84–113)	53* ⁶ (43–72)	101 (87–138)

* В таблице приведены медианы (межквартильные интервалы), выраженные в % по отношению к значению контрольной группы

** FST – тест принудительного плавания.

*** ДИМ – длительность иммобилизации.

*⁴ ИД – отношение числа коротких периодов иммобилизации (<6 с) к количеству периодов активного плавания.

*⁵ TST – тест подвешивания за хвост.

*⁶ Различия достоверны в сравнении с контролем ($p < 0.05$ для U-критерия Манна–Уитни).

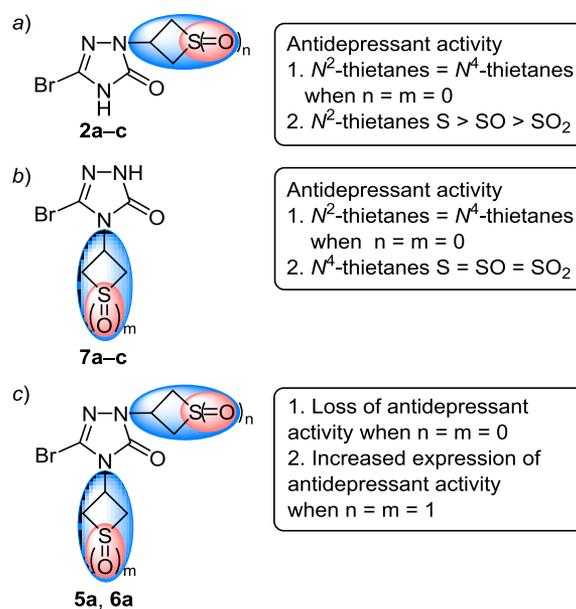


Рисунок 4. Влияние модификаций 5-бром-2-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-она на антидепрессивную активность.

(рис. 4c). В сравнении с дитиетанилом **5a** наличие двух окисленных тиетановых циклов в дисульфоксиде **6a** привело к усилению выраженности антидепрессивной активности (ИД 91% (соединение **5a**) → 33% (соединение **6a**)) (рис. 4c).

Таким образом, разработан способ получения ранее неизвестных региоизомерных *N*²/*N*⁴-моно- и *N*²,*N*⁴-дитиетансодержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов, среди которых выявлены соединения, обладающие антидепрессивной активностью, сравнимой с действием амитриптилина. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего углубленного изучения этих соединений с целью создания на их основе средств для лечения депрессивных расстройств.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-02 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на импульсном спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ (соединение **2b**), на импульсном спектрометре Bruker Avance III (500 и 126 МГц соответственно) с использованием датчика 5 мм с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298К в ДМСО-*d*₆ (соединения **2a,c**, **5a–c**, **6a–c**, **7a–c**, **8a–c**) и CDCl₃ (соединение **5a**).

Внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (ДМСО- d_6 : 2.50 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. для ядер ^{13}C ; CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H , 77.0 м. д. для ядер ^{13}C). Редактирование спектров ЯМР ^{13}C проведено на основании экспериментов DEPT-90 и DEPT-135. Двумерные спектры ^1H - ^{13}C HMBC, NOESY и ^1H - ^{15}N HMBC соединения **5a** зарегистрированы в стандартных режимах многоимпульсных последовательностей программного обеспечения прибора. Спектры ЯМР ^{15}N записаны на спектрометре Bruker Avance III, внешний стандарт – жидкий аммиак. Элементный анализ выполнен на анализаторе Hekatech Euro3000. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil П-А-УФ, проявление в парах иода, УФ свете и методом ВЭЖХ на хроматографе LC-20 Prominence фирмы Shimadzu (Япония). Хромато-масс-спектры соединений зарегистрированы на газо-жидкостном хроматографе с квадрупольным масс-селективным детектором Agilent MSD 5977B, ионизация ЭУ (70 эВ), диапазон сканируемых масс – от 40 до 500 m/z . Экспериментальные данные зарегистрированы и обработаны с помощью программного пакета Qualitative Analysis 10.0. Микроволновые синтезы выполнены в мономодовой микроволновой системе CEM Discover SP с рабочей частотой 2.45 ГГц. Реакции проведены в реакционном сосуде, объемом 35 мл, со специальной крышкой. Контроль за температурой реакции осуществлен встроенным ИК датчиком по внешней поверхности реакционного сосуда.

Все растворители и коммерчески доступные реагенты использованы в том виде, в котором получены. Соединения **1a–c** получены по известным методикам.^{21,22}

Синтез 2-тиетансодержащих 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов 2a, b (общая методика). Метод I. К раствору 220 мг (6 ммоль) NaOH в 25 мл H_2O добавляют 3 ммоль триазола **1a, b**, кипятят в течение 5 ч (соединение **1a**) или 3 ч (соединение **1b**). Реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат подкисляют разбавленной HCl до pH 3–4. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат.

Метод II. В реакционную пробирку помещают 3 ммоль соединения **1a, b** и раствор 220 мг (6 ммоль) NaOH в 20 мл H_2O , укупуривают, помещают в микроволновую печь при температуре 115°C и мощности 100 Вт на 40 мин в режиме динамического контроля. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат подкисляют разбавленной HCl до pH 3–4. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат.

Синтез 5-бром-2/4-(1-оксотриетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов 2b, 6b, 7b, 8c (общая методика). Метод III. К раствору 4 ммоль соединения **2a, 5c, 7a, 8b** в 15–50 мл ледяной AcOH добавляют 740 мг (8 ммоль) 39.3% раствора H_2O_2 , перемешивают при температуре 18–20°C в течение 1 ч. Полноту протекания реакции контролируют методом ВЭЖХ (в качестве подвижной фазы используют $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, 1:1). Охлаждают до температуры 4–6°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат.

Синтез 5-бром-2/4-(1,1-диоксотриетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов 2c, 7c (общая методика). Метод IV.

К раствору 4 ммоль соединения **2a, 7a** в 3.5–7 мл ледяной AcOH добавляют 3660 мг (40 ммоль) 39.3% раствора H_2O_2 , кипятят в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры 4–6°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O и сушат.

Синтез 5-бром-2,4-ди(триетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов 5a–c, 8a, b (общая методика). Метод V. К раствору 900 мг (16 ммоль) KOH в 25 мл H_2O добавляют 13 ммоль триазолона **2a–c, 7a–c** и нагревают до 50°C. Затем добавляют 1700 мг (16 ммоль) 2-хлорметилтириана и перемешивают в течение 1 ч при температуре 55–60°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают 5% раствором KOH, H_2O , сушат.

Метод VI. К раствору 2.76 г (20 ммоль) K_2CO_3 в 45 мл H_2O добавляют 4.52 г (20 ммоль) триазолона **2a, c, 7a–c** и нагревают до 45°C. Затем добавляют 1.63 г (15 ммоль) 2-хлорметилтириана и перемешивают при температуре 45–48°C. Через 30 мин добавляют 1.38 г (10 ммоль) K_2CO_3 и 1630 мг (15 ммоль) 2-хлорметилтириана, перемешивают еще 30 мин при температуре 50–55°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают 5% раствором K_2CO_3 , H_2O , сушат.

5-Бром-2-(триетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (2a). Выход 650 мг (93%, метод I), 470 мг (52%, метод II), белые кристаллы, т. пл. 250–252°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3131 (NH), 3070–2885 (CH), 1680 (C=O), 1530, 1166, (C–N, C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.22–3.26 (2H, м, SCH_2); 3.71–3.74 (2H, м, SCH_2); 5.28–5.35 (1H, м, NCH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.7 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 50.3 (NCH); 120.1 (C-5); 152.6 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 [$\text{M}^{(79}\text{Br})^+$] (16), 237 [$\text{M}^{(81}\text{Br})^+$] (16), 189 (100), 166 (29), 156 (23), 146 (15), 110 (14), 72 (31), 45 (19), 41 (14). Найдено, %: C 25.44; H 2.56; N 17.80; S 13.58. $\text{C}_5\text{H}_6\text{BrN}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 25.46; H 2.58; N 17.76; S 13.56.

5-Бром-2-(1-оксо-1 λ^4 -тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (2b). Выход 230 мг (30%, метод I), 260 мг (34%, метод II), 720 мг (71%, метод III), белые кристаллы, т. разл. 265°C (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3119 (NH), 3031–2779 (CH), 1670 (C=O), 1530, 1194 (C–N, C=N), 1026 (S=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.45–3.58 (2H, м, SCH_2 *цис* и *транс*); 3.73–3.80 (2H, м, SCH_2 *транс*); 4.09–4.12 (2H, м, SCH_2 *цис*); 4.63–4.76 (1H, м, NCH *цис*); 5.37–5.52 (1H, м, NCH *транс*); 12.51 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 45.9 (NCH *транс*); 52.8 (NCH *цис*); 56.3 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$ *транс*); 58.7 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$ *цис*); 120.2 (C-5); 152.6 (C-3). Содержание *транс*-изомера 97%. Найдено, %: C 23.82; H 2.40; N 16.67; S 12.72. $\text{C}_5\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 23.84; H 2.42; N 16.62; S 12.68.

3-(3-Бром-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1 λ^6 -тиетан-1,1-дион (2c). Выход 940 мг (88%, метод IV), белые кристаллы, т. разл. 260°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3129 (NH), 3010–2857 (CH), 1696 (C=O), 1549, 1222 (C–N, C=N), 1325, 1132 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.46–4.51 (2H, м, SCH_2); 4.62–4.66 (2H, м, SCH_2); 4.95–5.01 (1H, м, NCH); 12.70 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 35.1 (NCH); 70.5 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$); 121.1 (C-5); 153.7 (C-3). Найдено, %: C 22.40; H 2.26;

N 15.67; S 11.96. C₅H₆BrN₃O₃S. Вычислено, %: C 22.38; H 2.28; N 15.69; S 11.98.

3,5-Дибром-1,2,4-триазол (3) получают из соединения **1с**, используя 300 мг (7.5 ммоль) NaOH. Выход 560 мг (82%, метод II), белые кристаллы, т. пл. 213–215°C (H₂O) (т. пл. 210–212°C¹⁹). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3102 (NH), 2898, 2743 (CH), 1516, 1428, 1269, 1251, 1014 (C–N, C=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 [M(⁸¹Br)]⁺ (44), 227 [M(⁷⁹Br, ⁸¹Br)]⁺ (100), 225 [M(⁷⁹Br)]⁺ (33), 122 (35), 120 (39).

5-Бром-2,4-ди(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-он (5a). Выход 1110 мг (28%, метод V, из соединения **2a**), 2250 мг (37%, метод VI, из соединения **2a**), 2210 мг (55%, метод V, из соединения **7a**), белые кристаллы, т. пл. 211–212°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2998, 2943, 2852 (C–H), 1692 (C=O), 1514 (C=N), 1407, 1158 (C–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 3.18–3.25 (4H, м, (N-2)CHSCH₂, (N-4)CHSCH₂); 3.89–3.93 (2H, м, (N-2)CHSCH₂); 4.31–4.35 (2H, м, (N-4)CHSCH₂); 5.33–5.40 (1H, м, (N-4)CH); 5.48–5.55 (1H, м, (N-2)CH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 3.20–3.27 (4H, м, (N-2)CHSCH₂, (N-4)CHSCH₂); 3.71–3.75 (2H, м, (N-2)CHSCH₂); 4.13–4.17 (2H, м, (N-4)CHSCH₂); 5.20–5.26 (1H, м, (N-4)CH); 5.33–5.40 (1H, м, (N-2)CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 32.5 ((N-4)CHS(CH₂)₂); 33.6 ((N-2)CHS(CH₂)₂); 50.3 ((N-4)CH); 50.6 ((N-2)CH); 120.4 (C-5); 150.9 (C-3). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 32.4 ((N-4)CHS(CH₂)₂); 33.4 ((N-2)CHS(CH₂)₂); 50.4 ((N-4)CH); 50.6 ((N-2)CH); 122.2 (C-5), 150.9 (C-3). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ , м. д.: 159.7 (N-4); 187.9 (N-2); 261.2 (N-1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 307 [M(⁷⁹Br)]⁺ (4), 309 [M(⁸¹Br)]⁺ (7), 263 (44), 238 (8), 182 (7), 73 (100), 45 (27). Найдено, %: C 31.16; H 3.27; N 13.64; S 20.80. C₈H₁₀BrN₃O₂S₂. Вычислено, %: C 31.19; H 3.29; N 13.61; S 20.83.

5-Бром-2-(1-оксо-1 λ^6 -тиетан-3-ил)-4-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (5b). Выход 390 мг (10%, метод V), белые кристаллы, т. пл. 243–245°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3023, 2949 (C–H), 1696 (C=O), 1516 (C=N), 1155 (C–N), 1110 (SO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.22–3.26 (2H, м, (N-4)CHSCH₂); 3.55–3.59 (2H, м, (N-2)CHSCH₂, *транс*); 3.75–3.78 (2H, м, (N-2)CHSCH₂, *транс*); 4.15–4.19 (2H, м, (N-4)CHSCH₂); 5.23–5.31 (1H, м, (N-4)CH); 5.45–5.50 (1H, м, (N-2)CH *транс*). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 31.8 ((N-4)CHS(CH₂)₂); 46.5 ((N-2)CH); 49.9 ((N-4)CH); 56.1 ((N-2)CHS(CH₂)₂); 122.0 (C-5); 150.9 (C-3). Найдено, %: C 31.20; H 3.24; N 13.61; S 20.74. C₈H₁₀BrN₃O₂S₂. Вычислено, %: C 31.18; H 3.27; N 13.63; S 20.80.

5-Бром-2-(1,1-диоксо-1 λ^6 -тиетан-3-ил)-4-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (5с). Выход 520 мг (10%, метод V), 1260 мг (20%, метод VI), белые кристаллы, т. пл. 184–187°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3021, 2953 (C–H), 1717 (C=O), 1526 (C=N), 1304, 1137 (SO₂), 1225 (C–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.21–3.25 (2H, м, (N-4)CHSCH₂); 4.14–4.17 (2H, м, (N-4)CHSCH₂); 4.47–4.51 (2H, м, (N-2)CHSCH₂); 4.64–4.69 (2H, м, (N-2)CHSCH₂); 5.00–5.06 (1H, м, (N-2)CH); 5.22–5.30 (1H, м, (N-4)CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 31.9 ((N-4)CHS(CH₂)₂); 35.1 ((N-2)CH); 50.0 ((N-4)CH); 69.9 ((N-2)CHS(CH₂)₂); 122.2 (C-5); 152.0 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 [M(⁷⁹Br)]⁺ (4), 341 [M(⁸¹Br)]⁺

(3), 268 (17), 215 (7), 72 (100), 45 (19). Найдено, %: C 28.29; H 2.96; N 12.35; S 18.85. C₈H₁₀BrN₃O₃S₂. Вычислено, %: C 28.26; H 2.98; N 12.37; S 18.88.

5-Бром-2,4-бис(1-оксо-1 λ^6 -тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (6a). К раствору 370 мг (1.2 ммоль) соединения **5a** в 21 мл ледяной AcOH добавляют 340 мг (3.5 ммоль) 35.6% раствора H₂O₂, перемешивают при температуре 20–23°C в течение 1.5 ч. Охлаждают до температуры 4–6°C, нейтрализуют водным раствором NH₃ до pH 7–8, выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат. Выход 90 мг (22%), белые кристаллы, т. разл. 170°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3025, 2944 (C–H), 1694 (C=O), 1521 (C=N), 1186 (C–N), 1090, 1066 (S=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.41–3.50 (4H, м, (N-2)CHSCH₂, *цис*, (N-4)CHSCH₂, *транс*); 3.56–3.60 (2H, м, (N-2)CHSCH₂, *транс*); 3.76–3.80 (2H, м, (N-2)CHSCH₂, *транс*); 4.03–4.17 (8H, м, 2(N-4)CHS(CH₂)₂, *цис*, (N-4)CHSCH₂, *транс*, (N-2)CHSCH₂, *цис*); 4.57–4.64 (1H, м, (N-2)CH *цис*); 4.75–4.82 (1H, м, (N-4)CH *цис*); 5.47–5.52 (1H, м, (N-2)CH *транс*); 5.53–5.59 (1H, м, (N-4)CH *транс*). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 46.4 ((N-2)CH); 47.7 ((N-4)CH); 53.5 ((N-4)CHS(CH₂)₂, *транс*); 56.0 ((N-2)CHS(CH₂)₂, *транс*); 56.4 ((N-4)CHS(CH₂)₂, *цис*); 58.5 ((N-2)CHS(CH₂)₂, *цис*); 122.9 (C-5); 150.5 (C-3). Найдено, %: C 28.24; H 2.96; N 12.35; S 18.85. C₈H₁₀BrN₃O₃S₂. Вычислено, %: C 28.26; H 2.98; N 12.38; S 18.89.

5-Бром-2-(1,1-диоксо-1 λ^6 -тиетан-3-ил)-4-(1-оксо-1 λ^6 -тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (6b) получают по методу III из соединения **5с**, но после окончания реакции к реакционной смеси добавляют 500 мг (4 ммоль) Na₂SO₃, нейтрализуют водным раствором NH₃ до pH 7–8. Охлаждают до температуры 4–6°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат. Выход 1070 мг (73%), белый кристаллический порошок, т. разл. 251°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3027, 2953 (C–H), 1682 (C=O), 1528 (C=N), 1323, 1137 (SO₂), 1195 (C–N), 1069 (S=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.46–3.51 (2H, м, (N-4)CHSCH₂, *транс*); 4.03–4.09 (4H, м, (N-4)CHSCH₂, *цис*, (N-4)CHSCH₂, *транс*); 4.50–4.54 (4H, м, (N-2)CHSCH₂, (N-4)CHSCH₂, *цис*); 4.60–4.64 (1H, м, (N-4)CH *цис*); 4.67–4.72 (2H, м, (N-2)CHSCH₂); 5.02–5.08 (1H, м, (N-2)CH); 5.53–5.59 (1H, м, (N-4)CH *транс*). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 35.0 ((N-2)CH); 47.7 ((N-4)CH *транс*); 53.5 ((N-4)CHS(CH₂)₂, *транс*); 56.4 ((N-4)CHS(CH₂)₂, *цис*); 69.8 ((N-2)CHS(CH₂)₂); 123.1 (C-5); 151.1 (C-3). Содержание *транс*-изомера составляет 80%. Найдено, %: C 26.98; H 2.83; N 11.80; S 18.00. C₈H₁₀BrN₃O₄S₂. Вычислено, %: C 26.95; H 2.87; N 11.79; S 18.03.

3,3'-(3-Бром-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-1,4(5H)-диил)-ди(1 λ^6 -тиетан-1,1-дион) (6с). К раствору 680 мг (2 ммоль) соединения **5с** в 4 мл ледяной AcOH добавляют 1780 мг (20 ммоль) 39.3% раствора H₂O₂, кипятят в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до температуры 4–6°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат. Выход 590 мг (79%), белые кристаллы, т. пл. 286–287°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3043–2949 (C–H), 1713 (C=O), 1530 (C=N), 1333, 1313, 1139, 1130 (SO₂), 1275 (C–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.48–4.54 (4H, м, (N-2)CHSCH₂, (N-4)CHSCH₂); 4.66–4.71 (2H, м, (N-2)CHSCH₂); 4.92–

4.94 (1H, м, (N-4)CH); 4.98–5.03 (3H, м, (N-4)CHS(CH)₂, (N-2)CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 35.6 ((N-2)CH); 36.3 ((N-4)CH); 68.1 ((N-4)CHS(CH₂)₂); 70.4 ((N-2)CHS(CH₂)₂); 123.9 (C-5); 151.5 (C-3). Найдено, %: С 25.82; Н 2.71; N 11.29; S 17.23. C₈H₁₀BrN₃O₅S₂. Вычислено, %: С 25.85; Н 2.75; N 11.32; S 17.25.

5-Бром-4-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (7a). К 110 мг (4.8 ммоль) металлического натрия добавляют 60 мл абсолютного EtOH и нагревают до прекращения выделения пузырьков газа. Затем добавляют 1500 мг (4.4 ммоль) соединения **5c** и кипятят в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении досуха. К остатку добавляют 20 мл PhH и экстрагируют H₂O (2 × 20 мл). Водную фракцию отделяют, добавляют HCl до pH 3, выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O, сушат. Выход 530 мг (51%), белые кристаллы, т. пл. 190–192°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3127 (NH), 3019–2923 (C–H), 1702 (C=O), 1532 (C=N), 1145 (C–N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.16–3.31 (2H, м, SCH₂); 4.16–4.19 (2H, м, SCH₂); 5.19–5.27 (1H, м, NCH); 12.16 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 32.3 (S(CH₂)₂); 49.9 (NCH); 121.9 (C-5); 153.9 (C-3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 235 [M(⁷⁹Br)]⁺ (27), 237 [M(⁸¹Br)]⁺ (28), 207 (9), 166 (7), 72 (100), 45 (23). Найдено, %: С 25.44; Н 2.56; N 17.84; S 13.58. C₅H₆BrN₃OS. Вычислено, %: С 25.47; Н 2.59; N 17.78; S 13.61.

5-Бром-4-(1-оксо-1λ⁴-тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (7b). Выход 200 мг (20%, метод III), белые кристаллы, т. разл. 253°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3084 (NH), 3012–2774 (C–H), 1694 (C=O), 1540 (C=N), 1209 (C–N), 1040 (SO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.43–3.48 (2H, м, SCH₂ *транс*); 4.01–4.08 (6H, м, 2SCH₂ *цис*, SCH₂ *транс*); 4.50–4.60 (1H, м, NCH *цис*); 5.51–5.57 (1H, м, NCH *транс*); 12.24 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 38.7 (NCH *цис*); 47.7 (NCH *транс*); 53.2 (S(CH₂)₂ *транс*); 57.0 (S(CH₂)₂ *цис*); 122.9 (C-5); 153.6 (C-3). Содержание *транс*-изомера составляет 69%. Найдено, %: С 23.82; Н 2.40; N 16.67; S 12.72. C₅H₆BrN₃O₂S. Вычислено, %: С 23.85; Н 2.43; N 16.70; S 12.69.

3-(3-Бром-5-оксо-1,5-дигидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-1λ⁶-тиетан-1,1-дион (7c). Выход 750 мг (70%, метод IV), белые кристаллы, т. пл. 247–249°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3125 (NH), 3045–2766 (C–H), 1701 (C=O), 1532 (C=N), 1327, 1135 (SO₂), 1213 (C–N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.45–4.50 (2H, м, SCH₂); 4.86–4.91 (1H, м, NCH); 5.01–5.05 (2H, м, SCH₂); 12.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 35.9 (NCH); 67.9 (S(CH₂)₂); 123.3 (C-5); 153.5 (C-3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 267 [M(⁷⁹Br)]⁺ (13), 269 [M(⁸¹Br)]⁺ (21), 207 (18), 191 (13), 163 (19), 124 (17), 64 (13), 55 (13), 44 (100), 41 (47). Найдено, %: С 22.40; Н 2.26; N 15.67; S 11.96. C₅H₆BrN₃O₃S. Вычислено, %: С 22.43; Н 2.28; N 15.69; S 11.97.

5-Бром-4-(1-оксо-1λ⁴-тиетан-3-ил)-2-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (8a). Выход 620 мг (15%, метод V, из соединения **7b**), 670 мг (10%, метод VI, из соединения **7b**), белые кристаллы, т. разл. 260°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3037–2947 (C–H), 1688 (C=O), 1521 (C=N), 1168 (C–N), 1075 (S=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.27–3.30 (2H, м, (N-2)CHSCH₂); 3.45–3.49 (2H, м, (N-4)CHSCH₂ *транс*); 3.73–3.79 (2H, м,

(N-2)CHSCH₂); 4.02–4.09 (6H, м, 2(N-4)CHSCH₂ *цис*, (N-4)CHSCH₂ *транс*); 4.56–4.61 (1H, м, (N-4)CH *цис*); 5.37–5.42 (1H, м, (N-2)CH); 5.52–5.57 (1H, м, (N-4)CH *транс*). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 33.0 ((N-2)CHS(CH₂)₂); 47.7 ((N-4)CH); 50.1 ((N-2)CH); 53.7 ((N-4)CHS(CH₂)₂ *транс*); 56.6 ((N-4)CHS(CH₂)₂ *цис*). Содержание *транс*-изомера составляет 73%. Найдено, %: С 29.64; Н 3.11; N 12.96; S 19.78. C₈H₁₀BrN₃O₃S₂. Вычислено, %: С 29.66; Н 3.15; N 12.99; S 19.80.

5-Бром-4-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиетан-3-ил)-2-(тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (8b). Выход 910 мг (21%, метод V, из соединения **7c**), 2100 мг (31%, метод VI, из соединения **7c**), белые кристаллы, т. разл. 270°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3021, 2953 (C–H), 1717 (C=O), 1526 (C=N), 1303, 1138 (SO₂), 1225 (C–N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.26–3.30 (2H, м, (N-2)CHSCH₂); 3.75–3.78 (2H, м, (N-2)CHSCH₂); 4.48–4.53 (2H, м, (N-4)CHSCH₂); 4.88–4.95 (1H, м, (N-4)CH); 5.00–5.04 (2H, м, (N-4)CHSCH₂); 5.36–5.43 (1H, м, (N-2)CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 32.9 ((N-2)CHS(CH₂)₂); 35.8 ((N-4)CH); 50.2 ((N-2)CHS); 67.6 ((N-4)CHS(CH₂)₂); 122.9 (C-5); 149.9 (C-3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 339 [M(⁷⁹Br)]⁺ (12), 341 [M(⁸¹Br)]⁺ (13), 295 (100), 268 (35), 207 (22), 191 (23), 82 (10), 72 (85), 55 (15), 41 (30). Найдено, %: С 28.24; Н 2.96; N 12.35; S 18.85. C₈H₁₀BrN₃O₃S₂. Вычислено, %: С 28.26; Н 2.98; N 12.38; S 18.87.

5-Бром-4-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиетан-3-ил)-2-(1-оксо-1λ⁴-тиетан-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (8c) получают по методу III из соединения **8b**, но после окончания реакции к реакционной смеси добавляют 500 мг (4 ммоль) Na₂SO₃, нейтрализуют водным раствором NH₃ до pH 7–8, охлаждают до температуры 4–6°C, выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат. Выход 700 мг (98%), белые кристаллы, т. пл. 241–243°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3025, 2951 (C–H), 1680 (C=O), 1525 (C=N), 1135; 1325 (SO₂), 1198 (C–N), 1067 (S=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.41–3.43 (2H, м, (N-2)CHSCH₂ *цис*); 3.54–3.58 (2H, м, (N-2)CHSCH₂ *транс*); 3.74–3.77 (2H, м, (N-2)CHSCH₂ *транс*); 4.08–4.12 (2H, м, (N-2)CHSCH₂ *цис*); 4.48–4.53 (2H, м, (N-4)CHSCH₂); 4.65–4.70 (1H, м, (N-4)CH); 4.73–4.80 (1H, м, (N-2)CH *цис*); 4.88–4.95 (1H, м, (N-2)CH *транс*); 4.98–5.06 (2H, м, (N-4)CHSCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 35.6 ((N-4)CH); 36.3 ((N-2)CH *транс*); 47.1 ((N-2)CH *цис*); 56.5 ((N-2)CHS(CH₂)₂ *цис*); 59.1 ((N-2)CHS(CH₂)₂ *транс*); 68.1 ((N-4)CHS(CH₂)₂); 123.9 (C-5); 151.5 (C-3). Содержание *транс*-изомера составляет 80%. Найдено, %: С 26.98; Н 2.83; N 11.80; S 18.00. C₈H₁₀BrN₃O₄S₂. Вычислено, %: С 26.95; Н 2.87; N 11.79; S 18.03.

Изучение антидепрессивных свойств соединений 2a–c, 5a, 6a, 7a–c проведено на неинбредных мышам-самцах (18–23 г), случайным образом распределенных на группы по 6 особей в каждой. Животные содержатся в стандартных условиях вивария при поддержании естественного светового режима и неограниченном доступе к пище и воде (корм ГОСТ Р 50258–92). Все эксперименты проведены в соответствии с "Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств" при соблюдении "Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоноч-

ных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1998)".^{25,24}

Выполнено 2 серии экспериментов, в каждой из которых активность соединений сравнивают с контрольной группой (мыши получают внутривенно растворитель в эквивалентных количествах) и активным контролем – амитриптилином 10 мг/кг (амитриптилин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл, ФГУП "Московский эндокринный завод", Россия). Соединения суспендируют *ex tempore* с 1-2 каплями Твин-80 и разводят изотоническим раствором NaCl; вводят в эквивалентных 10 мг/кг дозах (из расчета 0.2 мл на 20 г веса тела) однократно внутривенно за 30 мин до тестирования. Антидепрессивную активность исследуют в тестах подвешивания за хвост (TST)²⁵ и принудительного плавания (FST).²⁶ В FST оценивают длительность иммобилизации (ДИМ), периодов активного и пассивного плавания, на основе которых рассчитывают индекс депрессивности (ИД) – отношение числа коротких периодов иммобилизации (<6 с) к количеству периодов активного плавания. В TST учитывают только ДИМ.

Для статистической обработки данных использована программа Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc.), определена нормальность распределения (во всех случаях оно было отличным от нормального), рассчитана медиана, межквартильные интервалы (25 и 75%). При сравнении групп использован Н-критерий Краскела–Уоллиса, для попарного межгруппового сравнения применен U-критерий Манна–Уитни.²⁷

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений **2**, **5–8 а–с**, спектры ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹⁵N HMBC и NOESY соединения **5a**, а также масс-спектры соединений **2a**, **5a,c**, **7a,c**, **8b**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00144).

Список литературы

- Klen, E. E.; Makarova, N. N.; Khaliullin, F. A.; Shepilova, S. O.; Ishkinina, A. R.; Baikova, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1192.
- Shaveta; Mishra, S.; Singh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 500.
- Aggarwal, R.; Sumran, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *205*, 112652.
- Nasri, S.; Bayat, M.; Kochia, K. *Mol. Diversity* **2022**, *26*, 717.
- Wishart, D. S.; Feunang, Y. D.; Guo, A. C.; Lo, E. J.; Marcu, A.; Grant, J. R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaran, I.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, 1074.
- Chemical Structure Search, DrugBank Online. Accessed 22.04.2024. https://go.drugbank.com/structures/search/small_molecule_drugs/structure#results.
- Khaliullin, F. A.; Nikitina, I. L.; Klen, E. É.; Gaisina, G. G.; Makarova, N. N. *Pharm. Chem. J.* **2020**, *53*, 1106.
- Nikitina, I. L.; Gaisina, G. G. *Res. Results Pharmacol.* **2021**, *7*, 63.
- Klen, E. É.; Nikitina, I. L.; Makarova, N. N.; Miftakhova, A. F.; Ivanova, O. A.; Khaliullin, F. A.; Alekhin, E. K. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *50*, 642.
- Khaliullin, F. A.; Nikitina, I. L.; Klen, E. E.; Miftakhova, A. F.; Makarova, N. N.; Gabidullin, R. A.; Gilmanova, A. G. *Pharm. Chem. J.* **2021**, *55*, 123.
- Клен, Е. Э.; Макарова, Н. Н.; Халиуллин, Ф. А.; Алехин, Е. К.; Никитина, И. Л.; Иванова, О. А.; Габидуллин, Р. А. *Баухим. журн.* **2008**, *15*, 112.
- Клен, Е. Э.; Никитина, И. Л.; Иванова, О. А.; Макарова, Н. Н.; Халиуллин, Ф. А. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* **2017**, *20*, 4.
- Nikitina, I. L.; Gabidullin, R. A.; Klen, E. E.; Tyurina, L. A.; Alekhin, E. K.; Khaliullin, F. A. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *46*, 213.
- Клен, Е. Э.; Никитина, И. Л.; Гильманова, А. Г.; Мифтахова, А. Ф.; Иванова, О. А.; Халиуллин, Ф. А.; Алехин, Е. К. Патент РФ № 2459818 С1.
- Гильманова, А. Г. Дисс. канд. фарм. наук; Москва, 2013. <https://medical-diss.com/medicina/sintez-biologicheskii-aktivnykh-tietansoderzhaschih-1-2-4-triazol-3-onov>
- Contreras, J.; Madariaga, S. *Bol. Soc. Chil. Quím.* **2000**, *45*.
- Dittmer, D. C.; Patwardhan, B. H.; Bartholomew, J. T. *Org. Magn. Reson.* **1982**, *18*, 82.
- Voronkov, M. G.; Yarosh, N. O.; Zhilitskaya, L. V.; Shagun, L. G.; Dorofeev, I. A.; Larina, L. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 2340.
- Khaliullin, F. A.; Klen, E. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 135.
- Khaliullin, F. A.; Klen, E. E.; Makarova, N. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1856.
- Klen, E. E.; Khaliullin, F. A.; Iskhakova, G. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1847.
- Klen, E. E.; Khaliullin, F. A.; Makarova, N. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1708.
- Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 года № 81 "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств (2020)".
- Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, ETS N 123; Страсбург, 1986.
- Steru, L.; Chermat, R.; Thierry, B.; Simon, P. *Psychopharmacology* **1985**, *85*, 367.
- Щетинин, Е. В.; Батуринов, В. А.; Арушанян, Э. Б.; Ованесов, К. Б.; Попов, А. В. *Журнал высшей нервной деятельности* **1989**, *39*, 958.
- Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии; Хафизьянова, Р. Х.; Бурькин, И. М.; Галеева, Г. Н., Ред.; Медицина: Казань, 2006, с. 374.