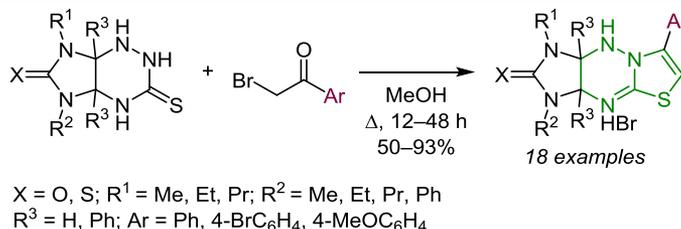


Региоселективный синтез имидазотиазолотриазинов на основе циклизации имидазотриазинтионов с фенацилбромидами

Дмитрий Б. Виноградов¹, Алексей Н. Измествьев¹,
Ангелина Н. Кравченко¹, Галина А. Газиева^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: gaz@ioc.ac.ru

Поступило 29.06.2022
Принято после доработки 27.07.2022



Получена серия новых имидазотиазолотриазинов реакцией имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с различными фенацилбромидами. Показано, что циклоконденсация протекает с высокой региоселективностью с образованием 7-арилимидазо[4,5-*e*]-тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов линейного строения.

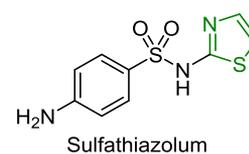
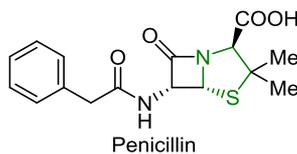
Ключевые слова: тиазолы, 1,2,4-триазины, фенацилбромиды, реакция Ганча, региоселективность.

Азот- и серосодержащие гетероциклические соединения широко распространены в природе и используются для создания библиотек синтетических биологически активных соединений.

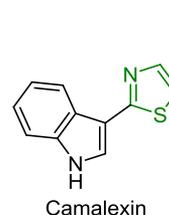
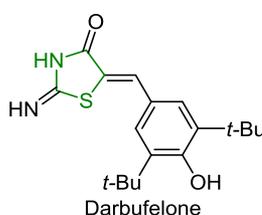
Гетероциклическая система тиазола является известным, доступным и, как следствие, широко используемым фармакофором в синтезе соединений с широким спектром фармакологической активности.¹ Многие из них в настоящее время находятся на различных этапах доклинических испытаний или уже включены в медицинскую практику в качестве антимикробных (сульфатиазол, пенициллин и его полусинтетические аналоги),² противопаразитарных (тиабендазол),³ нейротропных (эпалрестат)⁴ и противовоспалительных (дарбуфелон)⁵ препаратов (рис. 1). Гетероаннелированные производные тиазола – тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазины – обладают также противотуберкулезной,⁶ антиВИЧ⁷ и противораковой активностью.^{7a}

Предыдущие исследования противоопухолевой активности имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов (рис. 1) позволили выявить ряд соединений, обладающих высокой цитотоксичностью в отношении ряда линий опухолевых клеток человека.⁸ При этом дополнительная функционализация тиазольного фрагмента трициклической системы ароматическими или гетероароматическими заместителями способствовала усилению цитотоксических свойств соответствующих структур.

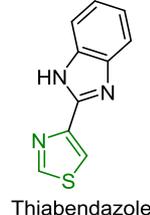
Antimicrobial



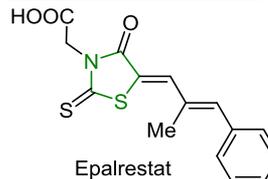
Anti-inflammatory



Antiparasitic



Neurotropic



Anticancer

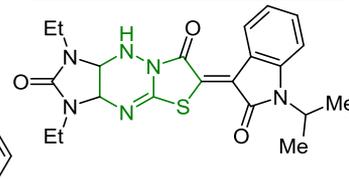
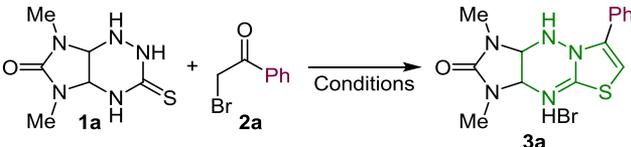


Рисунок 1. Природные и синтетические биологически активные соединения, содержащие тиазольный цикл.

Таблица 1. Оптимизация условий реакции циклизации имидазотриазинтиона **1a** с фенацилбромидом **2a***


Опыт	Растворитель	Основание	Температура	Время, ч	Выход соединения 3a , %
1	MeOH	–	Комн. т.	12	–
2	MeOH	–	Кипячение	12	81
3	MeOH	–	Кипячение	18	79
4	MeOH	1 экв. NaOAc	Кипячение	12	–
5	EtOH	–	Кипячение	4	18
6	EtOH	–	Кипячение	12	77

* Условия реакции: перемешивание 1 ммоль соединения **1a** и 1 ммоль соединения **2a** в 5 мл растворителя.

Эффективным подходом к построению тиазольного цикла являются реакции циклоконденсации тиоамидов или тиомочевин, в том числе их циклических аналогов, с диэлектрофильными реагентами, такими как ацетилендикарбоксилаты,⁹ галогенуксусные кислоты и их производные,¹⁰ α -галогенкетоны и альдегиды,¹¹ производные щавелевой кислоты¹² и другие.

В случае использования несимметричных субстратов формирование тиазольного цикла часто протекает неселективно, что приводит к образованию смесей региоизомерных продуктов.¹³ Поэтому разработка методов селективного синтеза поликонденсированных гетеро-

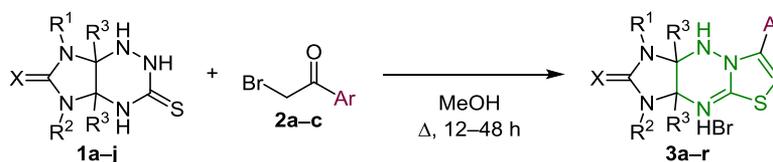
циклических соединений, содержащих тиазольный цикл, является важной задачей.

В настоящей работе предложен метод синтеза новых имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов на основе аннелирования имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов с фенацилбромидами по реакции Ганча. В качестве модельного эксперимента была выбрана реакция 5,7-диметил-3-тиоксоимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-она **1a** с фенацилбромидом (**2a**) (табл. 1). Наибольший выход гидроксида **3a** (81%) наблюдался при кипячении исходных соединений **1a** и **2a** в MeOH в течение 12 ч (табл. 1, опыт 2).

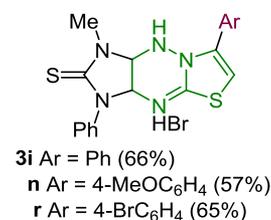
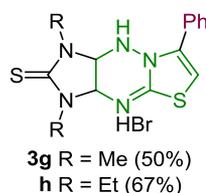
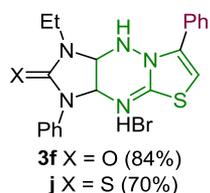
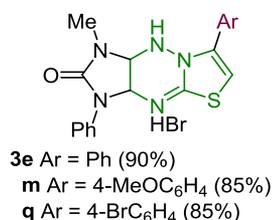
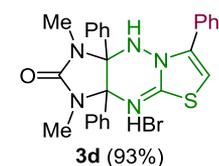
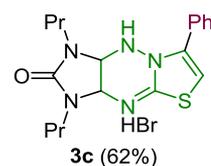
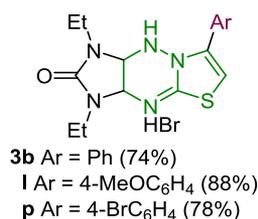
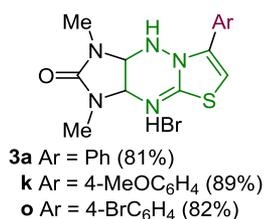
Уменьшение или увеличение продолжительности реакции, а также замена MeOH на EtOH приводили к снижению выхода целевого соединения **3a**, а при проведении реакции при комнатной температуре или в присутствии эквивалентного количества AcONa образование имидазотриазолтриазина вовсе не наблюдалось.

Аналогичные циклизации с участием других имидазотриазинтионов **1b–j**, а также замещенных по бензольному циклу фенацилбромидов **2b,c** (схема 1) протекали в схожих условиях, однако в случае соединений **3b–f,i,j** и **3m–r** в течение более длительного времени – 24 и 48 ч соответственно, и приводили к гидроксидам 7-арилимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов **3b–r** с хорошими выходами.

На двух примерах показана возможность удаления гидроксида из синтезированных соединений **3a,d** и получения трициклических структур в виде свободных оснований. Ранее было показано,^{8c} что для нейтрализации солей близких по строению имидазотриазинтионов удобно использовать Et₃N без дополнительного растворителя. Перемешивание гидроксида **3a**

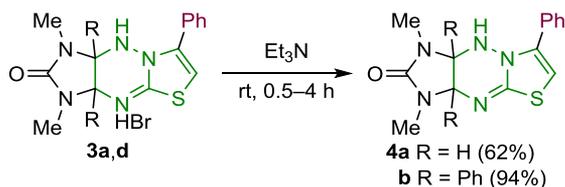
Схема 1

1 a X = O, R¹ = R² = Me, R³ = H; **b** X = O, R¹ = R² = Et, R³ = H; **c** X = O, R¹ = R² = Pr, R³ = H; **d** X = O, R¹ = R² = Me, R³ = Ph; **e** X = O, R¹ = Me, R² = Ph, R³ = H; **f** X = O, R¹ = Et, R² = Ph, R³ = H; **g** X = S, R¹ = R² = Me, R³ = H; **h** X = S, R¹ = R² = Et, R³ = H; **i** X = S, R¹ = Me, R² = Ph, R³ = H; **j** X = S, R¹ = Et, R² = Ph, R³ = H
2 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄, **c** Ar = 4-BrC₆H₄



в Et_3N при комнатной температуре в течение 30 мин действительно привело к выделению основания **4a** с выходом 62% (схема 2). Нейтрализация дифенилзамещенного аналога **3d** требовала более длительного перемешивания реакционной смеси – 4 ч, вероятно, ввиду стерического экранирования фенильными группами атома триазинового цикла N-4. Тем не менее соответствующий продукт **4b** выделен с высоким выходом 94%.

Схема 2



Строение полученных соединений подтверждено данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектрах ЯМР ^1H гидробромидов **3a–r**, зарегистрированных в $\text{DMSO-}d_6$, наблюдаются характерные сигналы протонированной группы $=\text{NH}^+$ – уширенный синглет при 10.85–11.28 м. д., а также сигнал винильного протона тиазольного цикла – синглет при 7.16–7.42 м. д. В спектрах ЯМР ^1H свободных оснований **4a,b** синглет винильного атома водорода наблюдается при 6.23 и 6.39 м. д. соответственно.

В двумерном эксперименте NOESY, проведенном для структур **3m** и **4a**, присутствуют кросс-пики сигналов протонов в *орто*-положении фенильного цикла и атомов водорода групп 9-NH и 6-CH (рис. 2), что указывает на образование имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов **3** линейного строения. В гипотетическом варианте образования изомерной гетероциклической системы имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-[1,2,4]триазина **5** или **6** ангулярного строения взаимодействия атомов водорода фенильного цикла и группы NH наблюдаться бы не могли (рис. 2).

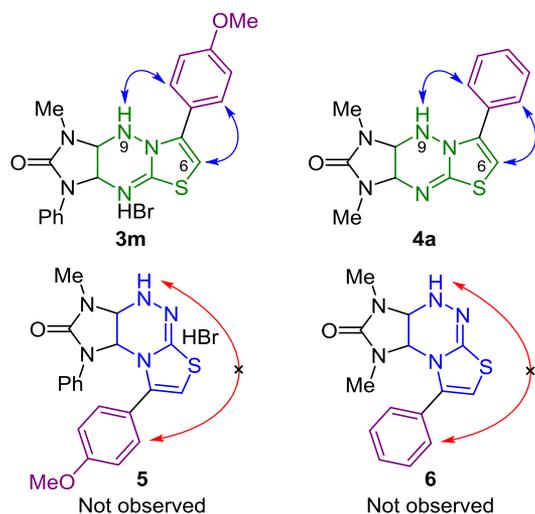


Рисунок 2. Корреляции в спектрах NOESY соединений **3m** и **4a** и гипотетические изомерные им структуры **5** и **6**.

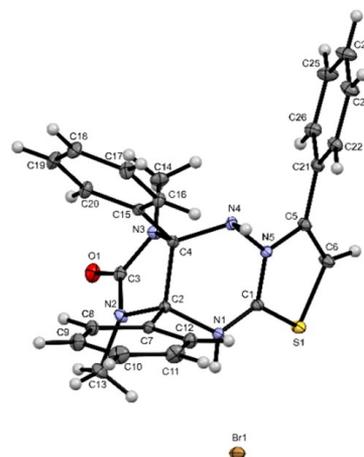


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **3d** в кристалле с атомами, представленными эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%.

Строение гидробромида **3d** дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурного исследования (рис. 3).

Таким образом, были подобраны простые условия региоселективного образования новых производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазина в виде гидробромидов, изучена возможность их выделения в виде свободных оснований. Разработанный метод является универсальным для широкого круга субстратов и реагентов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker ALPHA в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM 300 (300 и 75 МГц соответственно), Bruker AV 300 (300 и 75 МГц соответственно) и Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – сигналы остаточных протонов дейтерорастворителя (2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения были записаны на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением, в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс от 50 до 3000 Да, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka), шприцевой ввод соединений в растворах MeCN или MeOH, скорость потока 3 $\text{мкл}\cdot\text{мин}^{-1}$, газ-распылитель – азот (4 $\text{л}\cdot\text{мин}^{-1}$), температура интерфейса 180°C. Температуры плавления определены на микроблоке Voetius.

Исходные имидазотриазинтионы **1a–j** получены по разработанным ранее методикам.^{8a,14}

Синтез гидробромидов имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]триазинов **3a–г** (общая методика). Смесь 1 ммоль имидазотриазинтиона **1a–j** и 1 ммоль фенацилбромиды **2a–с** в 5 мл MeOH кипятят в течение 12–48 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2 мл MeOH и сушат на воздухе.

Гидробромид 1,3-диметил-7-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3а). Время реакции 12 ч. Выход 309 мг (81%), коричневатый порошок, т. пл. 191–192°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3118 (NH), 3062, 3016 (Ar), 2925, 2804 (Alk, C=N⁺), 1961, 1883 (Ar), 1729 (C=O), 1599 (C=C–S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.49 (3H, с, NCH₃); 2.83 (3H, с, NCH₃); 5.20–5.40 (2H, м, 3а,9а-CH); 7.26 (1H, с, =CH); 7.50–7.58 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 7.59–7.65 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.68 (1H, д, *J* = 2.0, NH); 11.12 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.5 (NCH₃); 28.1 (NCH₃); 63.9 (C-3а); 68.4 (C-9а); 104.4 (=CH); 127.1 (C-1 Ph); 128.5, 129.1 (C-2,3,5,6 Ph); 130.0 (C-4 Ph); 140.0 (C-7); 157.6 (2-C=O); 165.1 (4а-C=N). Найдено, *m/z*: 302.1079 [M+H]⁺. C₁₄H₁₆N₅OS. Вычислено, *m/z*: 302.1070.

Гидробромид 7-фенил-1,3-диэтил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3б). Время реакции 24 ч. Выход 303 мг (74%), коричневатый порошок, т. пл. 216–217°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3195 (NH), 3082 (Ar), 2975, 2928, 2876 (Alk, C=N⁺), 1961 (Ar), 1697 (C=O), 1567, 1553 (C=C–S). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.78 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.12 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 2.79–2.91 (1H, м, NCH₂); 2.99–3.10 (1H, м, NCH₂); 3.11–3.21 (1H, м, NCH₂); 3.38–3.50 (1H, м, NCH₂); 5.33–5.48 (2H, м, 3а,9а-CH); 7.28 (1H, с, =CH); 7.47–7.59 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.60–7.71 (3H, м, H-2,6 Ph, NH); 10.96 (1H, с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 12.4 (CH₃); 13.2 (CH₃); 35.1 (NCH₂); 35.7 (NCH₂); 62.2 (C-3а); 66.7 (C-9а); 104.6 (=CH); 127.2 (C-1 Ph); 128.6, 129.3 (C-2,3,5,6 Ph); 130.1 (C-4 Ph); 140.2 (C-7); 156.8 (2-C=O); 165.3 (4а-C=N). Найдено, *m/z*: 330.1381 [M+H]⁺. C₁₆H₂₀N₅OS. Вычислено, *m/z*: 330.1383.

Гидробромид 1,3-дипропил-7-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3с). Время реакции 24 ч. Выход 272 мг (62%), серый порошок, т. пл. 203–204°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3111 (NH), 3084 (Ar), 2960, 2929, 2872 (Alk, C=N⁺), 1738, 1718 (C=O), 1594 (C=C–S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.53 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 0.84 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 1.00–1.23 (2H, м, CH₂); 1.40–1.69 (2H, м, CH₂); 2.70–2.98 (2H, м, NCH₂); 3.02–3.16 (1H, м, NCH₂); 3.21–3.31 (1H, м, NCH₂); 5.21–5.50 (2H, м, 3а,9а-CH); 7.27 (1H, с, =CH); 7.51–7.77 (6H, м, H-2–6 Ph, NH); 11.04 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 10.8 (CH₃); 11.1 (CH₃); 20.3 (CH₂); 20.6 (CH₂); 41.7 (NCH₂); 42.7 (NCH₂); 62.4 (C-3а); 67.2 (C-9а); 104.4 (=CH); 127.2 (C-1 Ph); 128.5, 129.2 (C-2,3,5,6 Ph); 130.1 (C-4 Ph); 140.1 (C-7); 157.3 (2-C=O); 165.0 (4а-C=N). Найдено, *m/z*: 358.1698 [M+H]⁺. C₁₈H₂₄N₅OS. Вычислено, *m/z*: 358.1696.

Гидробромид 1,3-диметил-3а,7,9а-трифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3д). Время реакции 24 ч. Выход 496 мг (93%), белый порошок, т. пл. 247–248°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3113 (NH), 3056, 3037 (Ar), 2960, 2868, 2828, 2762 (Alk, C=N⁺), 1727 (C=O), 1595 (C=C–S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с, NCH₃); 2.73 (3H,

с, NCH₃); 6.86 (2H, д, *J* = 7.2, H Ph); 7.17–7.27 (8H, м, =CH, H Ph); 7.44 (1H, уш. с, H Ph); 7.51–7.52 (3H, м, H Ph); 7.79–7.81 (2H, с, H Ph); 8.52 (1H, уш. с, NH); 11.58 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 25.8 (NCH₃); 26.5 (NCH₃); 83.5, 83.7 (C-3а,9а); 105.1 (=CH); 125.8, 126.8, 127.9, 128.4, 128.6, 129.0, 129.2, 129.4, 130.2, 132.1, 133.0 (C Ph); 140.0 (C-7); 157.3 (2-C=O); 164.3 (4а-C=N). Найдено, *m/z*: 454.1712 [M+H]⁺. C₂₆H₂₄N₅OS. Вычислено, *m/z*: 454.1696.

Гидробромид 1-метил-3,7-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3е). Время реакции 24 ч. Выход 400 мг (90%), желто-зеленый порошок, т. пл. 260–261°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3082 (NH), 2932, 2900 (Alk, C=N⁺), 1957, 1897, 1876, 1820 (Ar), 1728 (C=O), 1586 (C=C–S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.60 (3H, с, NCH₃); 5.48 (1H, д, *J* = 7.2, *J* = 2.8, 9а-CH); 6.09 (1H, д, *J* = 7.4, 3а-CH); 7.21 (1H, т, *J* = 7.4, H-4 Ph); 7.29 (1H, с, =CH); 7.45 (2H, т, *J* = 7.9, H-3,5 Ph); 7.54–7.59 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.60–7.72 (5H, м, H-2–6 Ph); 7.82 (1H, д, *J* = 2.8, NH); 10.89 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.9 (NCH₃); 61.7, 67.3 (C-3а,9а); 104.7 (=CH); 120.6 (C-3,5 Ph); 124.3 (C-4 Ph); 127.0 (C-1 Ph); 128.5, 129.1, 129.2 (2C-2,6 Ph, C-3,5 Ph); 130.1 (C-4 Ph); 136.6 (C-1 Ph); 140.0 (C-7); 155.1 (2-C=O); 164.8 (4а-C=N). Найдено, *m/z*: 364.1222 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈N₅OS. Вычислено, *m/z*: 364.1226.

Гидробромид 3,7-дифенил-1-этил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3ф). Время реакции 24 ч. Выход 385 мг (84%), темно-зеленый порошок, т. пл. 237–238°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3085 (NH), 3041 (Ar), 2986, 2944, 2896 (Alk, C=N⁺), 1957, 1898, 1877, 1820 (Ar), 1734 (C=O), 1581 (C=C–S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.88 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 2.89–3.01 (1H, м, NCH₂); 3.12–3.24 (1H, м, NCH₂); 5.59 (1H, д, *J* = 7.2, *J* = 3.2, 9а-CH); 6.08 (1H, д, *J* = 7.2, 3а-CH); 7.21 (1H, т, *J* = 7.3, H-4 Ph); 7.29 (1H, с, =CH); 7.45 (2H, т, *J* = 8.0, H-3,5 Ph); 7.51–7.59 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.60–7.65 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.66–7.72 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.87 (1H, д, *J* = 3.2, NH); 10.91 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 12.2 (CH₃); 35.7 (NCH₂); 62.0, 65.3 (C-3а,9а); 104.7 (=CH); 120.6 (C-3,5 Ph); 124.3 (C-4 Ph); 127.1 (C-1 Ph); 128.5, 129.1, 129.2 (2C-2,6 Ph, C-3,5 Ph); 130.1 (C-4 Ph); 136.6 (C-1 Ph); 140.0 (C-7); 154.6 (2-C=O); 164.7 (4а-C=N). Найдено, *m/z*: 378.1377 [M+H]⁺. C₂₀H₂₀N₅OS. Вычислено, *m/z*: 378.1383.

Гидробромид 1,3-диметил-7-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-тиона (3г). Время реакции 12 ч. Выход 199 мг (50%), бежевый порошок, т. пл. 233–234°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3118 (NH), 3054, 3010 (Ar), 2902, 2835, 2799 (Alk, C=N⁺), 1970, 1907, 1832, 1782, 1728 (Ar), 1593 (C=C–S), 1328 (C=S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.77 (3H, с, NCH₃); 3.13 (3H, с, NCH₃); 5.57 (1H, д, *J* = 8.1, 3а-CH); 5.65 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 2.8, 9а-CH); 7.29 (1H, с, =CH); 7.50–7.67 (5H, м, H-2–6 Ph); 7.81 (1H, д, *J* = 2.8, NH); 11.17 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 31.5 (NCH₃); 31.6 (NCH₃); 65.6, 71.6 (C-3а,9а); 105.0 (=CH); 127.0 (C-1 Ph); 128.7, 129.3

(C-2,3,5,6 Ph); 130.3 (C-4 Ph); 140.1 (C-7); 165.8 (4a-C=N); 182.7 (2-C=S). Найдено, m/z : 318.0842 [M+H]⁺. C₁₄H₁₆N₅S₂. Вычислено, m/z : 318.0842.

Гидробромид 7-фенил-1,3-диэтил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-тиона (3h). Время реакции 12 ч. Выход 285 мг (67%), фиолетовый порошок, т. пл. 165–166°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3081 (NH), 3051 (Ar), 2976, 2915, 2821, 2790 (Alk, C=N⁺), 1825, 1729, 1696 (Ar), 1601 (C=C-S), 1319 (C=S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.86 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.19 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 3.00–3.21 (1H, м, NCH₂); 3.40–3.63 (2H, м, NCH₂); 3.78–4.00 (1H, м, NCH₂); 5.64 (1H, д, *J* = 8.2, 3a-CH); 5.74 (1H, д, *J* = 8.4, *J* = 3.3, 9a-CH); 7.32 (1H, с, =CH); 7.50–7.70 (5H, м, H-2–6 Ph); 7.73 (1H, д, *J* = 3.4, NH); 11.13 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 11.5 (CH₃); 12.5 (CH₃); 38.5 (NCH₂); 38.6 (NCH₂); 63.9, 69.9 (C-3a,9a); 105.1 (=CH); 126.9 (C-1 Ph); 128.5, 129.2 (C-2,3,5,6 Ph); 130.1 (C-4 Ph); 140.1 (C-7); 165.8 (4a-C=N); 181.0 (2-C=S). Найдено, m/z : 346.1161 [M+H]⁺. C₁₆H₂₀N₅S₂. Вычислено, m/z : 346.1155.

Гидробромид 1-метил-3,7-дифенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-тиона (3i). Время реакции 24 ч. Выход 303 мг (66%), бежевый порошок, т. пл. 269–270°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3104 (NH), 3079, 3054 (Ar), 2973, 2913 (Alk, C=N⁺), 1954, 1880, 1794, 1746 (Ar), 1588 (C=C-S), 1387 (C=S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.95 (3H, с, NCH₃); 5.84 (1H, д, *J* = 8.0, *J* = 3.2, 9a-CH); 6.10 (1H, д, *J* = 8.1, 3a-CH); 7.36 (1H, с, =CH); 7.39–7.60 (8H, м, H-2,6, 2H-3,5 Ph, 2H-4 Ph); 7.66–7.68 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.80 (1H, д, *J* = 3.1, NH); 10.89 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 31.5 (NCH₃); 65.9, 71.7 (C-3a,9a); 105.1 (=CH); 126.9 (C-1 Ph); 127.6 (C-4 Ph); 128.0, 128.5, 129.0, 129.2 (2C-2,6 Ph, 2C-3,5 Ph); 130.2 (C-4 Ph); 136.9 (C-1 Ph); 140.2 (C-7); 166.2 (4a-C=N); 181.6 (2-C=S). Найдено, m/z : 380.0997 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈N₅S₂. Вычислено, m/z : 380.0998.

Гидробромид 3,7-дифенил-1-этил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-тиона (3j). Время реакции 24 ч. Выход 332 мг (70%), коричневый порошок, т. пл. 244–245°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3075 (NH, Ar), 2986, 2917, 2852, 2820, 2792, 2759 (Alk, C=N⁺), 1954, 1896, 1814, 1736 (Ar), 1576 (C=C-S), 1382 (C=S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.97 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 3.23–3.38 (1H, м, NCH₂); 3.61–3.72 (1H, м, NCH₂); 5.89 (1H, д, *J* = 7.9, *J* = 4.2, 9a-CH); 6.09 (1H, д, *J* = 8.0, 3a-CH); 7.30–7.43 (2H, м, =CH, H-4 Ph); 7.44–7.60 (7H, м, H-2–6 Ph, H-3,5 Ph); 7.63–7.74 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.79 (1H, д, *J* = 4.2, NH); 10.89 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 11.6 (CH₃); 39.0 (NCH₂); 66.2, 69.6 (C-3a,9a); 105.2 (=CH); 126.9 (C-1 Ph); 127.6 (C-4 Ph); 128.0, 128.5, 128.9, 129.2 (2C-2,6 Ph, 2C-3,5 Ph); 130.2 (C-4 Ph); 136.8 (C-1 Ph); 140.2 (C-7); 165.9 (4a-C=N); 180.8 (2-C=S). Найдено, m/z : 394.1158 [M+H]⁺. C₂₀H₂₀N₅S₂. Вычислено, m/z : 394.1155.

Гидробромид 1,3-диметил-7-(4-метоксифенил)-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]-

триазин-2(1H)-она (3k). Время реакции 12 ч. Выход 367 мг (89%), темно-серый порошок, т. пл. 220–221°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3106 (NH), 3089 (Ar), 2924, 2834 (Alk, C=N⁺), 1919, 1896 (Ar), 1726 (C=O), 1586 (C=C-S), 1250 (OCH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.49 (3H, с, NCH₃); 2.82 (3H, с, NCH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 5.20–5.40 (2H, м, 3a,9a-CH); 7.00–7.12 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.16 (1H, с, =CH); 7.53–7.72 (3H, м, H-2,6 Ar, NH); 11.03 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.4 (NCH₃); 28.0 (NCH₃); 55.3 (OCH₃); 64.0, 68.4 (C-3a,9a); 103.0 (=CH); 114.0 (C-3,5 Ar); 119.2 (C-1 Ar); 130.6 (C-2,6 Ar); 139.9 (C-7); 157.5 (2-C=O); 160.5 (C-4 Ar); 165.0 (4a-C=N). Найдено, m/z : 332.1179 [M+H]⁺. C₁₅H₁₈N₅O₂S. Вычислено, m/z : 332.1176.

Гидробромид 7-(4-метоксифенил)-1,3-диэтил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3l). Время реакции 12 ч. Выход 387 мг (88%), коричневый порошок, т. пл. 204–205°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3092 (NH, Ar), 2958, 2929, 2841, 2749 (Alk, C=N⁺), 1890 (Ar), 1707 (C=O), 1598 (C=C-S), 1251 (OCH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.81 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.13 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 2.80–2.91 (1H, м, NCH₂); 3.00–3.23 (2H, м, NCH₂); 3.32–3.42 (1H, м, NCH₂); 3.84 (3H, с, OCH₃); 5.28–5.50 (2H, м, 3a,9a-CH); 7.09 (2H, д, *J* = 8.9, H-3,5 Ar); 7.18 (1H, с, =CH); 7.45–7.70 (3H, м, H-2,6 Ar, NH); 10.90 (1H, с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 12.3 (CH₃); 13.0 (CH₃); 34.9 (NCH₂); 35.5 (NCH₂); 55.3 (OCH₃); 62.2, 66.7 (C-3a,9a); 103.0 (=CH); 113.9 (C-3,5 Ar); 119.3 (C-1 Ar); 130.6 (C-2,6 Ar); 140.0 (C-7); 156.6 (2-C=O); 160.5 (C-4 Ar); 165.0 (4a-C=N). Найдено, m/z : 360.1495 [M+H]⁺. C₁₇H₂₂N₅O₂S. Вычислено, m/z : 360.1488.

Гидробромид 1-метил-7-(4-метоксифенил)-3-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3m). Время реакции 48 ч. Выход 403 мг (85%), коричневый порошок, т. пл. 255–256°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3099 (NH, Ar), 2969, 2835 (Alk, C=N⁺), 1954, 1881, 1858 (Ar), 1719 (C=O), 1597 (C=C-S), 1251 (OCH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.59 (3H, с, NCH₃); 3.84 (3H, с, OCH₃); 5.49 (1H, д, *J* = 7.4, *J* = 2.8, 9a-CH); 6.08 (1H, д, *J* = 7.4, 3a-CH); 7.06–7.15 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.16–7.27 (2H, м, H-4 Ph, =CH); 7.45 (2H, т, *J* = 8.0, H-3,5 Ph); 7.57–7.72 (4H, м, H-2,6 Ar, H-2,6 Ph); 7.85 (1H, д, *J* = 2.8, NH); 10.85 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.9 (NCH₃); 55.3 (OCH₃); 61.8, 67.3 (C-3a,9a); 103.4 (=CH); 114.0 (C-3,5 Ar); 119.2 (C-1 Ar); 120.6 (C-3,5 Ph); 124.3 (C-4 Ph); 129.1, 130.7 (C-2,6 Ar, C-2,6 Ph); 136.6 (C-1 Ph); 139.9 (C-7); 155.1 (2-C=O); 160.5 (C-4 Ar); 164.7 (4a-C=N). Найдено, m/z : 394.1342 [M+H]⁺. C₂₀H₂₀N₅O₂S. Вычислено, m/z : 394.1332.

Гидробромид 1-метил-7-(4-метоксифенил)-3-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-тиона (3n). Время реакции 48 ч. Выход 280 мг (57%), коричневый порошок, т. пл. 239–240°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3122 (NH), 3083, 3059, 3036 (Ar), 2928, 2837 (Alk, C=N⁺), 1943, 1876, 1741 (Ar), 1590 (C=C-S), 1335 (C=S), 1256 (OCH₃). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.94 (3H, с, NCH₃); 3.86 (3H,

с, OCH₃); 5.86 (1H, д, д, $J = 8.2, J = 3.5$, 9a-CH); 6.10 (1H, д, $J = 8.2$, 3a-CH); 7.13 (2H, д, $J = 8.8$, H-3,5 Ar); 7.27 (1H, с, =CH); 7.38–7.58 (5H, м, H-2–6 Ph); 7.63 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6 Ar); 7.84 (1H, с, NH); 10.85 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 31.5 (NCH₃); 55.4 (OCH₃); 66.0, 71.8 (C-3a,9a); 103.9 (=CH); 114.0 (C-3,5 Ar); 119.0 (C-1 Ar); 127.6 (C-4 Ph); 128.1, 129.0, 130.8 (C-2,6 Ar, C-2,6 Ph, C-3,5 Ph); 136.9 (C-1 Ph); 140.2 (C-7); 160.6 (C-4 Ar); 166.0 (4a-C=N); 181.5 (2-C=S). Найдено, m/z : 410.1100 [M+H]⁺. C₂₀H₂₀N₅OS₂. Вычислено, m/z : 410.1104.

Гидробромид 7-(4-бромфенил)-1,3-диметил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3o). Время реакции 48 ч. Выход 378 мг (82%), бежево-зеленый порошок, т. пл. 250–251°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3177 (NH), 3092, 3051 (Ar), 2938, 2806 (Alk, C=N⁺), 1914 (Ar), 1741 (C=O), 1581 (C=C–S), 1014 (C–Br). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.51 (3H, с, NCH₃); 2.82 (3H, с, NCH₃); 5.23–5.40 (2H, м, 3a,9a-CH); 7.34 (1H, с, =CH); 7.53–7.66 (3H, м, H Ar, NH); 7.78 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 11.05 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 27.5 (NCH₃); 28.2 (NCH₃); 63.9, 68.4 (C-3a,9a); 105.0 (=CH); 123.7 (C-4 Ar); 126.3 (C-1 Ar); 131.2, 131.6 (C-2,3,5,6 Ar); 138.8 (C-7); 157.6 (2-C=O); 165.3 (4a-C=N). Найдено, m/z : 380.0181 [M+H]⁺. C₁₄H₁₅BrN₅OS. Вычислено, m/z : 380.0175.

Гидробромид 7-(4-бромфенил)-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3p). Время реакции 48 ч. Выход 381 мг (78%), серо-зеленый порошок, т. пл. 196–197°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3122 (NH), 3083, 3051 (Ar), 2962, 2929, 2855, 2825, 2772 (Alk, C=N⁺), 1917 (Ar), 1713 (C=O), 1611 (C=C–S), 1065 (C–Br). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 0.81 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 1.13 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 2.79–2.91 (1H, м, NCH₂); 3.01–3.21 (2H, м, NCH₂); 3.33–3.44 (1H, м, NCH₂); 5.33–5.51 (2H, м, 3a,9a-CH); 7.35 (1H, с, =CH); 7.56–7.68 (3H, м, H Ar, NH); 7.77 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 11.03 (1H, с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 12.4 (CH₃); 13.1 (CH₃); 35.0 (NCH₂); 35.6 (NCH₂); 62.2, 66.6 (C-3a,9a); 105.1 (=CH); 123.8 (C-4 Ar); 126.3 (C-1 Ar); 131.2, 131.5 (C-2,3,5,6 Ar); 138.9 (C-7); 156.7 (2-C=O); 165.3 (4a-C=N). Найдено, m/z : 408.0491 [M+H]⁺. C₁₆H₁₉BrN₅OS. Вычислено, m/z : 408.0488.

Гидробромид 7-(4-бромфенил)-1-метил-3-фенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-она (3q). Время реакции 48 ч. Выход 444 мг (85%), желто-зеленый порошок, т. пл. 260–261°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3092 (NH), 3035 (Ar), 2991, 2936, 2813, 2727 (Alk, C=N⁺), 1860 (Ar), 1708 (C=O), 1595 (C=C–S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.60 (3H, с, NCH₃); 5.49 (1H, д, д, $J = 7.3, J = 2.9$, 9a-CH); 6.09 (1H, д, $J = 7.3$, 3a-CH); 7.21 (1H, т, $J = 7.3$, H-4 Ph); 7.35 (1H, с, =CH); 7.47 (2H, т, $J = 8.0$, H-3,5 Ph); 7.56–7.71 (4H, м, H Ar, H-2,6 Ph); 7.73–7.82 (2H, м, H Ar); 7.87 (1H, д, $J = 2.9$, NH); 10.95 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 28.0 (NCH₃); 61.7, 67.2 (C-3a,9a); 105.2 (=CH); 120.6 (C-3,5 Ph); 123.7 (C-4 Ar); 124.3 (C-4 Ph); 126.2 (C-1 Ar); 129.1, 131.2, 131.5 (C-2,3,5,6 Ar, C-2,6 Ph); 136.6 (C-1 Ph); 138.8 (C-7);

155.1 (2-C=O); 164.9 (4a-C=N). Найдено, m/z : 442.0324 [M+H]⁺. C₁₉H₁₇BrN₅OS. Вычислено, m/z : 442.0332.

Гидробромид 7-(4-бромфенил)-1-метил-3-фенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-тиона (3r). Время реакции 48 ч. Выход 350 мг (65%), коричневый порошок, т. пл. 247–248°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3094 (NH), 3053 (Ar), 2994, 2898 (Alk, C=N⁺), 1893, 1726, 1692, 1661 (Ar), 1590 (C=C–S), 1333 (C=S). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.96 (3H, с, NCH₃); 5.84 (1H, д, д, $J = 8.1, J = 3.6$, 9a-CH); 6.10 (1H, д, $J = 8.1$, 3a-CH); 7.37–7.45 (2H, м, H-4 Ph, =CH); 7.45–7.55 (4H, м, H-3,5 Ph, H Ar); 7.64 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar); 7.75–7.86 (3H, м, H-2,6 Ph, NH); 10.93 (1H, уш. с, NH⁺). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 31.6 (NCH₃); 65.9, 71.5 (C-3a,9a); 105.7 (=CH); 123.8 (C-4 Ar); 126.1 (C-1 Ar); 127.6 (C-4 Ph); 128.0, 129.0, 131.2, 131.6 (C-2,3,5,6 Ar, C-2,3,5,6 Ph); 136.9 (C-1 Ph); 139.0 (C-7); 166.2 (4a-C=N); 181.6 (2-C=S). Найдено, m/z : 458.0090 [M+H]⁺. C₁₉H₁₇BrN₅S₂. Вычислено, m/z : 458.0103.

Синтез имидазотиазолотриазинов 4a,b (общая методика). К 1 ммоль гидробромидов **3a,d** добавляют 1 мл Et₃N. Суспензию перемешивают в закрытой колбе при комнатной температуре в течение 30 мин (в случае соединения **3a**) или 4 ч (в случае соединения **3d**). Осадок соединения **4a,b** отфильтровывают, промывают H₂O (2 × 5 мл) и сушат на воздухе.

1,3-Диметил-7-фенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-он (4a). Выход 187 мг (62%), коричневый порошок, т. пл. 198–199°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3171 (NH), 3088 (Ar), 2997, 2937, 2892 (Alk), 1705 (C=O), 1589, 1562 (C=C–S, C=N). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.63 (3H, с, NCH₃); 2.71 (3H, с, NCH₃); 4.65 (1H, д, д, $J = 6.7, J = 2.7$, 9a-CH); 4.69 (1H, д, $J = 6.7$, 3a-CH); 6.23 (1H, с, =CH); 6.56 (1H, д, $J = 2.9$, NH); 7.36–7.48 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.54 (2H, д, $J = 6.9$, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д.: 27.0 (NCH₃); 28.6 (NCH₃); 64.3, 68.2 (C-3a,9a); 93.4 (=CH); 128.0, 128.3 (C-2,3,5,6 Ph); 128.7 (C-4 Ph); 129.8 (C-1 Ph); 138.4 (C-7); 159.2, 161.0 (4a-C=N, 2-C=O). Найдено, m/z : 302.1074 [M+H]⁺. C₁₄H₁₆N₅OS. Вычислено, m/z : 302.1070.

1,3-Диметил-3a,7,9a-трифенил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2(1H)-он (4b). Выход 426 мг (94%), белый порошок, т. пл. 204–205°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3261 (NH), 3063, 3031 (Ar), 2931 (Alk), 1963, 1893, 1821 (Ar), 1680 (C=O), 1612, 1578 (C=C–S, C=N). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, NCH₃); 2.56 (3H, с, NCH₃); 6.39 (1H, с, =CH); 6.75 (2H, д, $J = 6.2$, H-2,6 Ph); 6.94 (2H, д, $J = 6.8$, H-2,6 Ph); 7.00–7.13 (6H, м, 2H-3–5 Ph); 7.19 (1H, с, NH); 7.30–7.47 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.71–7.75 (2H, м, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 25.6 (NCH₃); 25.7 (NCH₃); 80.4, 80.6 (C-3a,9a); 93.5 (=CH); 125.7, 126.8, 127.2, 127.7, 127.8, 128.1, 128.2, 128.7 (3C-2–6 Ph, C-1 Ph); 129.6, 135.1, 137.4, 138.1 (2C-1 Ph, C-7, 4a-C=N); 159.4 (2-C=O). Найдено, m/z : 454.1689 [M+H]⁺. C₂₆H₂₄N₅OS. Вычислено, m/z : 454.1696.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3d. Кристаллы соединения **3d** получены кристаллизацией

из MeOH. Данные рентгеновской дифракции получены на дифрактометре Bruker Quest D8 при 100K, оборудованном детектором Photon-III (графитовый монохроматор, беззатворная техника ϕ - и ω -сканирования), с использованием MoK α -излучения. Данные интенсивности интегрированы по программе SAINT¹⁵ и скорректированы на поглощение и затухание с помощью SADABS.¹⁶ Структура расшифрована прямыми методами с помощью SHELXT¹⁷ и уточнена по F^2 с помощью SHELXL-2018.¹⁸ Положения всех неводородных атомов уточнены с индивидуальными параметрами анизотропного смещения. Положения атомов H-1, H-2 и H-4 найдены по карте разности электронной плотности и уточнены с индивидуальными параметрами изотропного смещения. Положения всех остальных атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с относительными параметрами изотропного смещения. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2182841).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H, ¹³C соединений **3a–r** и **4a,b**, спектры ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC соединения **3a** и NOESY соединений **3m**, **4a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (проект МК-2375.2022.1.3).

Рентгеноструктурное исследование и регистрация масс-спектров высокого разрешения выполнены в отделе структурных исследований Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (Москва).

Список литературы

- (a) de Souza, M. V. N. *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 429. (b) Tomašić, T.; Mašić, L. P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596. (c) Ali, S. H.; Sayed, A. R. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 670. (d) Chhabria, M. T.; Patel, S.; Modi, P.; Brahmikshatriya, P. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 2841.
- (a) Fleming, A. *Lancet* **1943**, *242*, 434. (b) Eagle, H. *J. Bacteriol.* **1946**, *52*, 81.
- Igual-Adell, R.; Oltra-Alcaraz, C. *Expert Opin. Pharmacother.* **2004**, *5*, 2615.
- Hotta, N. *Biomed. Pharmacother.* **1995**, *49*, 232.
- Ye, X.; Zhou, W.; Li, Y.; Sun, Y.; Zhang, Y.; Ji, H.; Lai, Y. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, *66*, 277.
- Cai, D.; Li, T.; Xie, Q.; Yu, X.; Xu, W.; Chen, Y.; Jin, Z.; Hu, C. *Molecules* **2020**, *25*, 1307.
- (a) Abdel-Rahman, R. M.; Seada, M.; Fawzy, M.; El-Baz, I. *Pharmazie* **1994**, *49*, 729. (b) Liu, K. C.; Shih, B. J.; Lee, C. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 97.
- (a) Izmest'ev, A. N.; Anikina, L. V.; Zanin, I. E.; Kolotyrykina, N. G.; Izmalkova, E. S.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *New J. Chem.* **2022**, *24*, 11632. (b) Izmest'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Anikina, L. V.; Pukhov, S. A.; Karnoukhova, V. A.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 12271. (c) Gazieva, G. A.; Izmest'ev, A. N.; Anikina, L. V.; Pukhov, S. A.; Meshchaneva, M. E.; Khakimov, D. V.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Mol. Diversity* **2018**, *22*, 585. (d) Izmest'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kulikov, A. S.; Anikina, L. V.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Rus. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 753.
- (a) Khalilpour, A.; Asghari, S.; Pourshab, M. *Chem. Biodiversity* **2019**, *16*, e1800563. (b) Izmest'ev, A. N.; Vinogradov, D. B.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1141.
- Kushakova, P. M.; Yulisova, A. I.; Ramsh, S. M.; Garabadgiu, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 520.
- Hantzsch, A.; Traumann, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 938.
- (a) Ulrich, H.; Sayigh, A. A. R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2781. (b) Faidallah, H. M.; Khan, K. A.; Asiri, A. M. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 870.
- (a) Boga, C.; Forlani, L.; Silvestroni, C.; Bonamartini Corradi, A.; Sgarabotto, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, *10*, 1363. (b) Bramley, S. E.; Dupplin, V.; Goberdhan, D. G. C.; Meakins, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, *3*, 639. (c) Aissaoui, H.; Boss, C.; Gude, M.; Koberstein, R.; Lehmann, D.; Sifferlen, T.; Trachsel, D. WO Patent 2009016560A2.
- (a) Gazieva, G. A.; Kravchenko, A. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1858. (b) Sigachev, A. S.; Kravchenko, A. N.; Lyssenko, K. A.; Belyakov, P. A.; Lebedev, O. V.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2003**, *13*, 190. (c) Gazieva, G. A.; Karpova, T. B.; Nechaeva, T. V.; Nelyubina, Yu. V.; Zanin, I. E.; Kravchenko, A. N. *Synlett* **2017**, 858. (d) Gazieva, G. A.; Vasilevskii, S. V.; Belyakov, P. A.; Nelyubina, Yu. V.; Lubuzh, E. D.; Kravchenko, A. N. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 285.
- Bruker. APEX-III*; Bruker AXS Inc.: Madison, 2019.
- Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *A71*, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.