

Синтез и противоопухолевая активность новых 1-алкил-3-фенил- и 3-алкил-1-фенилимидазотиазолотриазинов

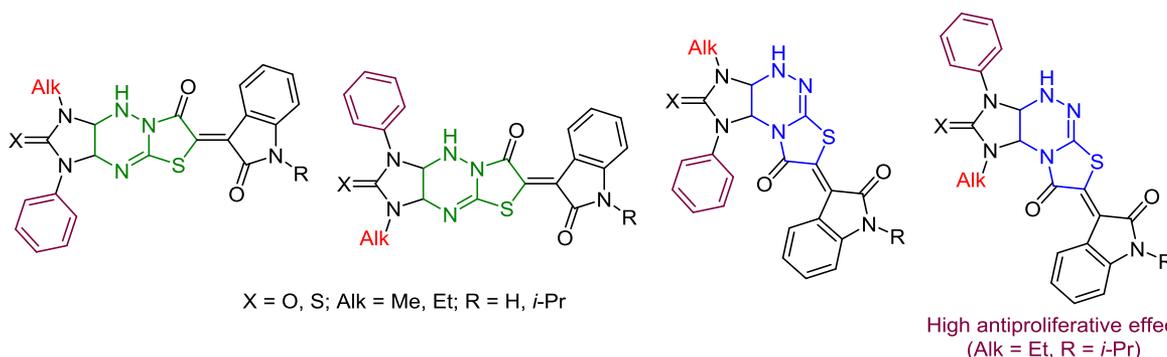
Алексей Н. Измestьев^{1*}, Сергей С. Исаков^{1,2}, Ангелина Н. Кравченко¹, Галина А. Газиева¹

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

² Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия

Поступило 8.02.2024

Принято 18.03.2024



На основе 1-алкил-3-арил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов) получены две серии изомерных имидазотиазоло[1,2,4]-триазинов и их оксиндолилиденпроизводных. Одно из синтезированных производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]-триазина в концентрации 10 мкмоль/л показало высокую цитостатическую активность в отношении четырех линий опухолевых клеток HL-60(TB) (лейкемия, процент роста –16.1%), SF-539 (рак ЦНС, процент роста –2.6%), MDA-MB-435 (меланома, процент роста –21.2%) и RXF 393 (рак почки, процент роста –6.1%).

Ключевые слова: изатины, оксиндолы, тиазолидин-4-оны, альдольная конденсация, антипролиферативная активность.

Тиазолидин-4-он и различные его производные – обширный класс синтетических биологически активных соединений, имеющих широкий спектр терапевтического применения и существенное значение для медицинской химии.¹ Среди фармакологически активных тиазолидин-4-онов особое внимание обращают на себя их функционализированные по положению 5 производные, многие из которых являются активными ингредиентами применяемых в настоящее время противогрибковых (микозидин),² нейротропных (эпалрестат),³ противовоспалительных (дарбуфелон),⁴ диуретических (этозолин)⁵ и противодиабетических (пиоглитазон)⁶ средств (рис. 1). Продукты конденсации тиазолидин-4-онов с ароматическими и гетероароматическими альдегидами, а также изатинами – вещества, перспективные в качестве противовирусных, антибактериальных и противораковых средств.⁷

Переход от моноциклических тиазолидинонов к их би- и поликонденсированным аналогам в составе различных гетероциклических систем нередко сопровож-

дается усилением полезных терапевтических свойств или появлением новых видов биологической активности. Недавние исследования цитотоксической активности функционализированных по тиазолидиновому циклу имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов (рис. 1) выявили ряд закономерностей в отношении структура–активность, на основании которых были получены соединения, способные в низких концентрациях существенно замедлять или останавливать пролиферацию раковых клеток.⁸

Поскольку природа заместителей в фармакофорных фрагментах получаемых соединений может влиять на их биологическую активность, в настоящей работе синтезированы новые представители двух гетероциклических систем имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина, содержащие фенильный заместитель в различных положениях имидазолидинового цикла, а также исследована их антипролиферативная активность в отношении линий раковых клеток.

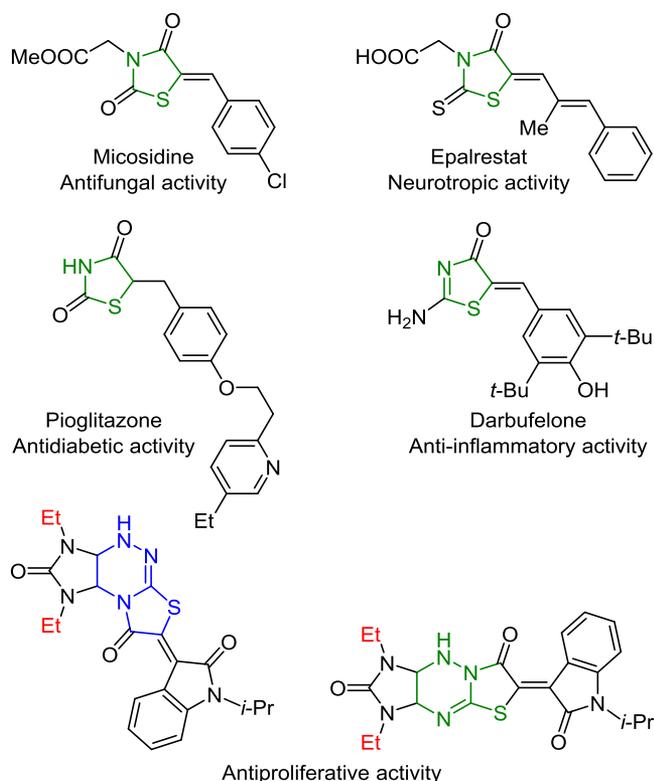
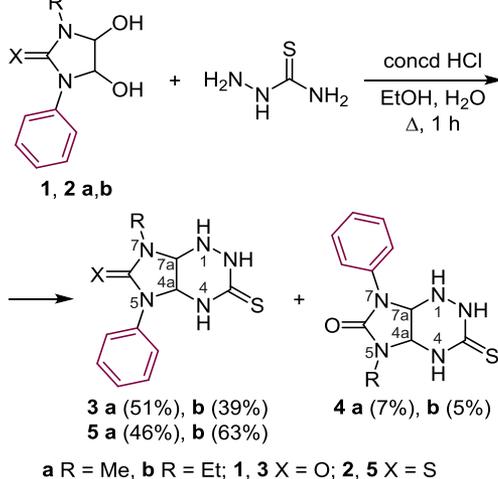


Рисунок 1. Биологически активные тиазолидин-4-оны и имидазотиазолотриазины.

В качестве исходных соединений для получения фармакологически ориентированных целевых соединений использованы 1-алкил-4,5-дигидрокси-3-фенил-имидазолидин-2-оны **1a,b** и тионы **2a,b**,⁹ которые вводились в реакции с тиосемикарбазидом по описанному ранее методикам (схема 1).¹⁰

Схема 1



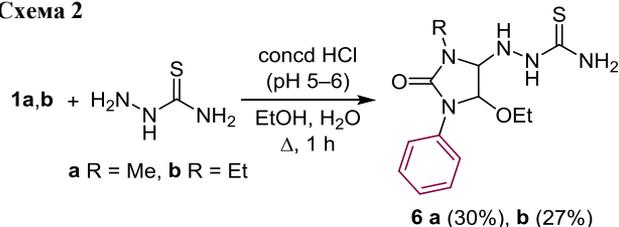
В общем случае циклизация имидазолидинонов **1a,b** с тиосемикарбазидом в условиях кислотного катализа (pH 2–3) приводила к смеси двух региоизомерных бициклических имидазо[4,5-*e*]триазинов **3a,b** и **4a,b** с большим преобладанием первых. Увеличение количества соляной кислоты или продолжительности реакции, по сравнению с описанной методикой,¹⁰ приводит

к повышению доли минорных изомеров **4**, однако сопровождается снижением общего выхода бициклических продуктов и трудностью их выделения из реакционной смеси ввиду частичного осмоления. Различие в растворимости изомерных соединений и их различное содержание в реакционной смеси позволили выделить мажорные 7-алкил-5-фенилимидазотриазины **3a,b** в индивидуальном виде с выходами 51 и 39% соответственно, а неописанные ранее минорные 5-алкил-7-фенилимидазотриазины **4a,b** – с выходами 7 и 5% соответственно.

Аналогичные реакции 4,5-дигидроимидазолидин-2-тионов **2a,b** с тиосемикарбазидом протекали региоселективно с образованием единственных изомеров – 7-алкил-5-фенилимидазотриазинов **5a,b** с выходами 46 и 63% соответственно (схема 1).

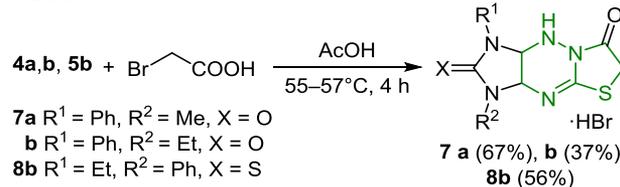
Уменьшение количества соляной кислоты и проведение реакции диолов **1a,b** с тиосемикарбазидом при pH 5–6 позволило выделить неизвестные ранее соединения **6a,b** (схема 2), являющиеся промежуточными продуктами основных бициклических региоизомеров **3a,b**.

Схема 2



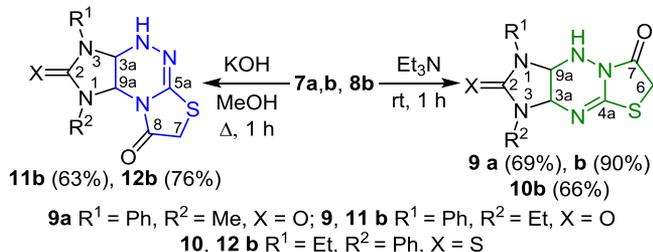
Конденсацию полученных имидазотриазинов **4** и **5** с бромуксусной кислотой проводили по методике,^{8a} разработанной ранее для аналогичной реакции с участием соединений **3**. Нагревание исходных соединений **4a,b** и **5b** в уксусной кислоте в течение 4 ч привело к образованию соответствующих имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]триазинов **7a,b** и **8b** линейного строения, выделенных из реакционной смеси в виде гидробромидов (схема 3). Проводимая в близких условиях реакция имидазотриазина **5a** с бромуксусной кислотой не протекала или сопровождалась сильным осмолением реакционной смеси, вследствие чего получить соответствующий трициклический продукт не удалось.

Схема 3



Перемешивание гидробромидов **7a,b** и **8b** в триэтиламинe при комнатной температуре сопровождалось их нейтрализацией и возможностью получения трициклических соединений **9a,b** и **10b** в виде свободных оснований (схема 4). Кипячение исходных гидробромидов **7a,b** и **8b** в метаноле в присутствии 2 экв. KOH приводило не только к их нейтрализации, но и сопровождалось их скелетной перегруппировкой по описан-

Схема 4



ному ранее механизму^{8a} с образованием имидазо[4,5-*e*]-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов **11b** и **12b** ангулярного строения. Изомеризация структуры **7a** протекала не полностью, в результате чего соответствующий трициклический продукт **11a** не был выделен, а зафиксирован лишь с помощью спектра ЯМР ¹H реакционной смеси.

Для получения целевых оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазина проведена альдолино-кетоновая конденсация трициклических соединений **7a,b** и **8b** с изатином **13a**, а также его *N*-изопропилзамещенным производным **13b** в условиях основного катализа (схема 5). Реакции проводились по разработанной ранее методикам,⁸ позволяющим получать две серии региоизомерных производных имидазо[4,5-*e*]-

Схема 5

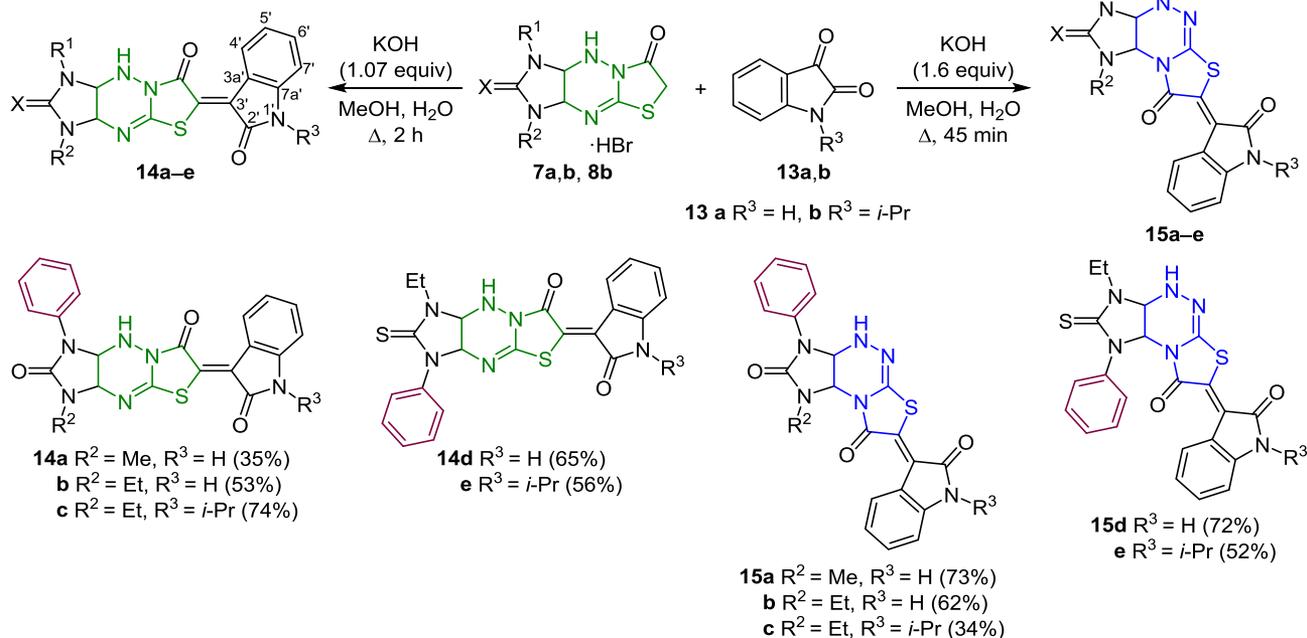


Таблица 1. Антипролиферативная активность соединений **14c,e** и **15c,e** в концентрации 10 мкмоль/л в отношении 60 линий опухолевых клеток

Соединение	Средний рост, %	Диапазон роста, %	Наиболее чувствительная линия клеток	Позитивный антипролиферативный эффект*
14c	103.6	79.9 ÷ 121.8	UO-31 (рак почки)	0/55
14e	84.4	14.4 ÷ 130.9	HOP-92 (рак легких)	3/57
15c	29.0	-21.2 ÷ 95.7	MDA-MB-435 (меланома)	46/55
15e	95.92	1.7 ÷ 109.1	OVCAR-4 (рак яичников)	7/60
Таксол**	14.6	-49.5 ÷ 77.4	DU-145 (рак простаты)	51/56

* Соотношение между числом линий клеток с процентом роста ниже 50% и общим числом линий клеток.

** Данные находятся в открытом доступе на сайте NCI.

тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина **14a-e** и имидазо[4,5-*e*]-тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина **15a-e** в зависимости от количества добавленного водного раствора KOH. Введение изопропильного заместителя в оксиндолильный фрагмент связано с высокой цитотоксической активностью ряда полученных ранее *N*-изопропил-оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазин по сравнению с аналогичными соединениями, имеющими другие заместители в соответствующем положении.^{8a}

Антипролиферативная активность синтезированных соединений **14c,e** и **15c,e** была изучена *in vitro* в Национальном институте рака США (NCI) в отношении 60 линий опухолевых клеток человека. Оценивалась способность полученных соединений в концентрации 10 мкмоль/л замедлять пролиферацию опухолевых клеток (значения процента роста от 0 до 100%) или снижать их общее количество (отрицательные значения процента роста) по сравнению с необработанным контролем (100%). Результаты испытаний представлены в табл. 1. Диапазон роста показывает самый низкий и самый высокий процент роста, обнаруженный среди всех протестированных клеточных линий.

Данные о процентах роста каждой из протестированных линий опухолевых клеток, а также средние проценты роста для наиболее активного соединения

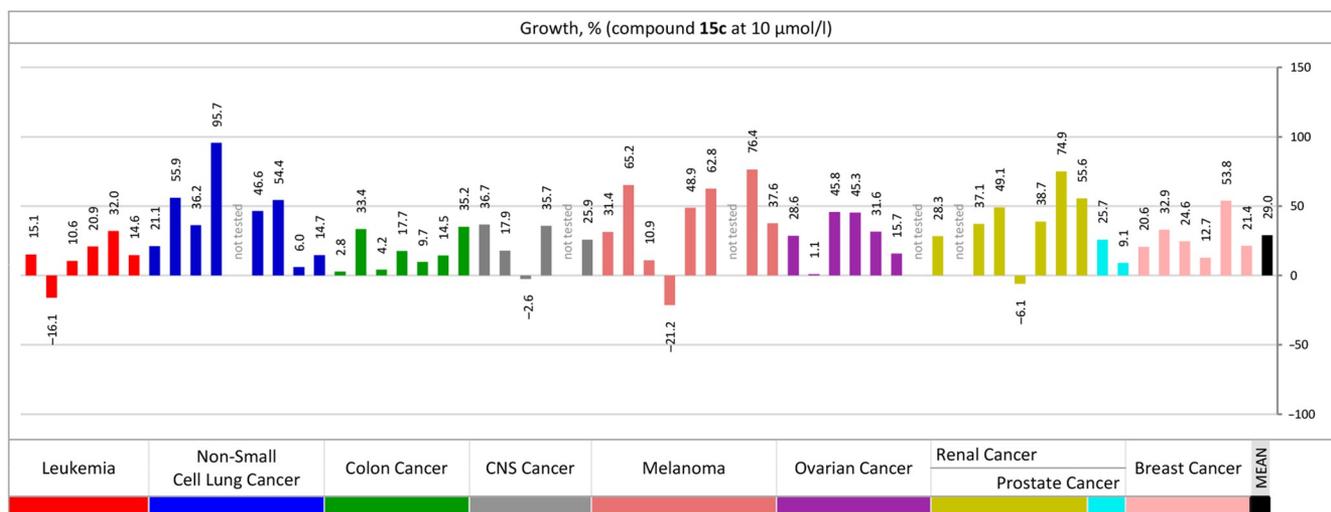


Рисунок 2. Диаграмма процентного роста клеток, обработанных соединением **15c** в концентрации 10 мкмоль/л.

15c приведены на рис. 2 (полные данные о соединениях **14c,e** и **15c,e**, а также о препарате сравнения таксоле см. в файле сопроводительных материалов).

Как и ожидалось, в целом имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазины **15c,e** ангулярного строения оказались активнее соответствующих изомеров **14c,e**, что соответствует выявленным ранее закономерностям зависимости оказываемого цитостатического действия от строения гетероциклической системы.^{8a,b} Среди исследованных образцов **14c,e** и **15c,e** только соединение **15c** показало значительную цитостатическую активность в отношении большинства протестированных клеточных линий. Данный образец в концентрации 10^{-5} моль/л не только ингибировал рост более половины исследуемых клеточных линий, но и частично уничтожал клетки четырех линий: HL-60(TB) (лейкемия, процент роста -16.1%), SF-539 (рак ЦНС, процент роста -2.6%), MDA-MB-435 (меланома, процент роста -21.2%) и RXF 393 (рак почки, процент роста -6.1%). Вместе с тем соединение линейного типа **14e** проявило значительно большую активность в отношении линии клеток немелкоклеточного рака легкого HOP-92 (процент роста 17.4%), что может свидетельствовать об избирательном действии данного образца.

Исследование антипролиферативных свойств соединения **15c** в пяти концентрациях (от 10^{-8} до 10^{-4} моль/л) показало, что цитостатическое действие в отношении большинства клеток убывает с уменьшением концентрации с 10^{-5} до 10^{-6} моль/л и практически исчезает при более высоких разбавлениях. Тем не менее для клеточных линий, относящихся к группе раковых клеток меланомы, наблюдается сохранение цитостатических свойств при концентрации 10^{-6} моль/л (рис. 3). Увеличения активности соединения **15c** в более высокой концентрации 10^{-4} моль/л не наблюдалось ни на одной из 55 клеточных линий, что, вероятно, связано с достижением предельной концентрации данного соединения в среде в условиях проведения испытаний. Найденные по дозозависимым кривым значения GI_{50} (концентрация, которая ингибирует рост клеток на 50%) представлены в табл. 2 в виде диапазонов концентраций по группам клеточных линий.

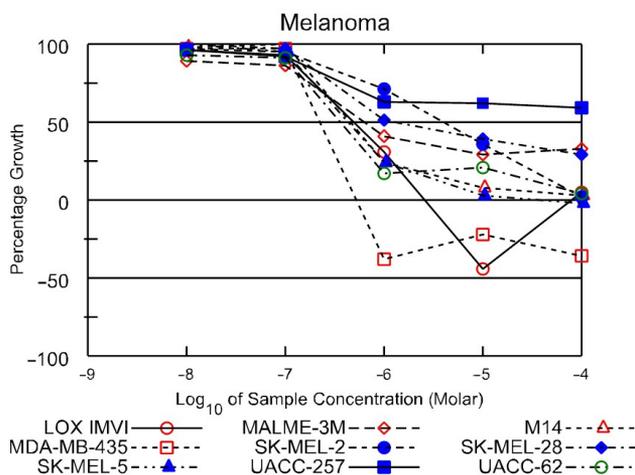


Рисунок 3. Диаграмма процентного роста 9 клеточных линий меланомы, обработанных соединением **15c** в пяти различных концентрациях.

Сравнивая полученные данные антипролиферативной активности соединений **14c,e** и **15c,e** с полученными ранее результатами тестирования близких по строению соединений **16–21**^{8b} (рис. 4) можно сделать следующие выводы: 1) производные ангулярного строения **14, 16–18** более активны, чем соответствующие линейные изомеры **15, 19–21** в отношении большин-

Таблица 2. Антипролиферативная активность соединения **15c**

Группы клеточных линий	GI_{50} , моль/л	Наиболее чувствительная линия клеток
Лейкемия	$3.37 \cdot 10^{-7} \div 6.86 \cdot 10^{-7}$	K-562
Рак легких	$4.20 \cdot 10^{-7} \div 1.86 \cdot 10^{-6}$	NCI-H460
Рак толстого кишечника	$3.99 \cdot 10^{-7} \div 1.09 \cdot 10^{-6}$	HT29
Рак ЦНС	$2.53 \cdot 10^{-7} \div 1.13 \cdot 10^{-6}$	SNB-75
Меланома	$2.23 \cdot 10^{-7} \div 3.99 \cdot 10^{-6}$	MDA-MB-435
Рак яичников	$3.67 \cdot 10^{-7} \div 2.17 \cdot 10^{-6}$	NCI/ADR-RES
Рак почки	$2.39 \cdot 10^{-7} \div 3.89 \cdot 10^{-6}$	A498
Рак простаты	$6.90 \cdot 10^{-7} \div 6.95 \cdot 10^{-7}$	PC-3
Рак молочной железы	$3.18 \cdot 10^{-7} \div 1.74 \cdot 10^{-6}$	MDA-MB-468

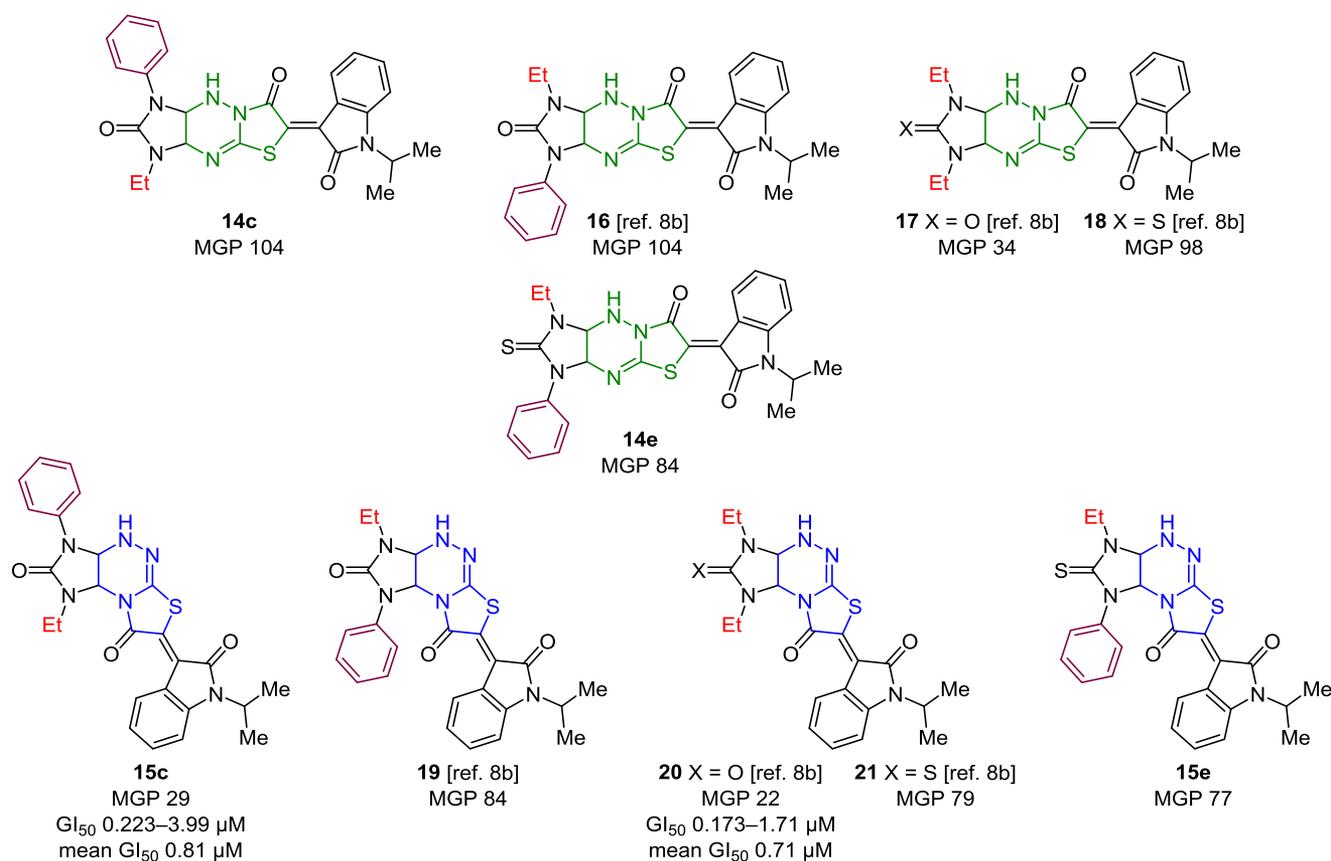


Рисунок 4. Антипролиферативная активность *N*-изопропилоксиндолиленпроизводных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов **14c,e**, **16–18** и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов **15c,e**, **19–21** с различными заместителями в трициклической системе. MGP (mean growth percent) – средний процент роста.

ства протестированных клеточных культур; 2) введение фенольного заместителя в положение 1 или 3 трициклического фрагмента в разной степени снижает ингибирующие свойства соединений по сравнению с соответствующими 1,3-диэтилзамещенными производными; 3) замена атома кислорода в циклическом фрагменте мочевины 1,3-диэтилимидазотиазолотриазинов на атом серы также снижает активность соответствующих 2-тиоксопроизводных; 4) одновременное введение атома серы и фенольного заместителя приводит к небольшому повышению цитотоксической активности производных обеих изомерных гетероциклических систем.

Строение синтезированных соединений **4**, **6**, **9–12**, **14** и **15** подтверждено данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также сравнением с данными о структурно родственных соединениях.⁸ Строение 5-метил-7-фенилимидазо[4,5-*e*]триазина **4a** дополнительно доказано двумерным экспериментом ЯМР NOESY. Наблюдаемые кросс-пики сигналов атомов водорода 7a-CH и 1-NH с сигналами *орто*-протонов бензольного цикла однозначно доказывают положение фенольного заместителя в положении 7 бициклической системы.

Таким образом, на основе катализируемой основанием альдольной конденсации неописанных ранее 1-алкил-3-фенил- и 3-алкил-1-фенилимидазотиазоло-триазинов с изатинами получены две серии регио-

изомерных функционализированных производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазина. Одно соединение показало значительную антипролиферативную активность в отношении 46 линий опухолевых клеток человека.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker ALPHA в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM 300 (300 и 75 МГц соответственно) и Bruker DRX 500 (только спектры ЯМР ¹H, 500 МГц) в растворах в ДМСO-*d*₆. Внутренний стандарт – остаточные сигналы дейтерорастворителя (ДМСO-*d*₆: 2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Гомоядерный двумерный спектр ЯМР NOESY зарегистрирован на спектрометре Bruker DRX 500. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением, в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В), диапазон сканирования масс *m/z* от 50 до 3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka); шприцевой ввод растворов соединений в MeCN или MeOH, скорость потока 3 мкл·мин⁻¹, газ-распылитель – N₂ (4 л·мин⁻¹), температура интерфейса 180°C. Температуры плавления определены на микроблоке Boetius.

Синтез имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазинов **3a,b и **4a,b**** (общая методика) проведен по модифицированной

литературной методике.¹⁰ К перемешиваемой суспензии 10 ммоль диола **1a,b** и 0.91 г (10 ммоль) тиосемикарбазида в смеси 50 мл EtOH и 5 мл H₂O добавляют 0.5 мл концентрированной HCl. Полученный раствор нагревают до температуры кипения и кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают MeOH и высушивают. Осадок представляет собой индивидуальный изомер **3a,b**. Минорные региоизомеры **4a,b** могут быть выделены из полученного фильтрата методом дробной кристаллизации. Для этого фильтрат оставляют в открытой колбе для медленной кристаллизации осадка. По мере уменьшения объема растворителя кристаллизующиеся осадки отфильтровывают, промывают MeCN и высушивают. Фильтрат вновь оставляют в открытой колбе для дальнейшей кристаллизации. Данную процедуру повторяют не менее 3–4 раз. Полученные осадки представляют собой смеси двух региоизомерных соединений **3a,b** и **4a,b** или индивидуальные минорные продукты **4a,b**. При необходимости загрязненный другим изомером продукт может быть очищен перекристаллизацией из EtOH.

7-Метил-3-тиоксо-5-фенилокстагидро-6H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-он (3a). Выход 1.34 г (51%), бежевый порошок, т. пл. 258–260°C.¹⁰

3-Тиоксо-5-фенил-7-этилокстагидро-6H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-он (3b). Выход 1.08 г (39%), белый или светло-бежевый порошок, т. пл. 226–228°C.¹⁰

5-Метил-3-тиоксо-7-фенилокстагидро-6H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-он (4a). Выход 184 мг (7%), белое твердое вещество, т. пл. 226–228°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3182, 3143 (NH), 3083 (Ar), 2961 (Alk), 1713 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 2.75 (3H, с, CH₃); 4.86 (1H, д, д, J = 8.4, J = 2.4, 4a-CH); 5.59 (1H, д, J = 8.5, 7a-CH); 5.79 (1H, уш. с, 1-NH); 7.05 (1H, т, J = 7.4, H-4 Ph); 7.31 (2H, т, J = 8.0, H-3,5 Ph); 7.54 (2H, д, J = 8.0, H-2,6 Ph); 8.95 (1H, с, 4-NH); 9.54 (1H, с, 2-NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 27.4 (NCH₃); 63.2, 67.9 (C-4a,7a); 120.5, 123.1, 128.3 (C-2–6 Ph); 138.3 (C-1 Ph); 155.7 (C=O); 185.2 (C=S). Найдено, *m/z*: 264.0923 [M+H]⁺. C₁₁H₁₄N₅OS. Вычислено, *m/z*: 264.0914.

3-Тиоксо-7-фенил-5-этилокстагидро-6H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-он (4b). Выход 139 мг (5%), белое твердое вещество, т. пл. 225–227°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3236, 3198 (NH), 3062 (Ar), 2979, 2932 (Alk), 1708 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.09 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 3.15–3.36 (2H, м, CH₂); 4.98 (1H, д, д, J = 8.7, J = 2.4, 4a-CH); 5.61 (1H, д, д, J = 8.5, J = 2.9, 7a-CH); 5.78 (1H, д, J = 3.0, 1-NH); 7.04 (1H, т, J = 7.3, H-4 Ph); 7.31 (2H, т, J = 7.8, H-3,5 Ph); 7.55 (2H, д, J = 8.1, H-2,6 Ph); 8.91 (1H, с, 4-NH); 9.51 (1H, с, 2-NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.1 (CH₃); 34.9 (NCH₂); 61.3, 68.3 (C-4a,7a); 120.3, 122.9, 128.3 (C-2–6 Ph); 138.4 (C-1 Ph); 155.2 (C=O); 185.8 (C=S). Найдено, *m/z*: 278.1074 [M+H]⁺. C₁₂H₁₆N₅OS. Вычислено, *m/z*: 278.1070.

Синтез имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазинов 5a,b (общая методика) проведен по модифицированной литературной методике.¹⁰ К перемешиваемой суспензии 10 ммоль диола **2a,b** и 0.91 г (10 ммоль) тиосемикарбазида в смеси 50 мл EtOH и 5 мл H₂O добавляют 0.5 мл концентрированной HCl. Полученный раствор нагревают

до температуры кипения и кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают MeOH и высушивают.

7-Метил-5-фенилтетрагидро-1H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3,6(2H,4H)-дитион (5a). Выход 1.28 г (46%), желтоватый порошок, т. пл. 216–218°C.¹⁰

5-Фенил-7-этилтетрагидро-1H-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3,6(2H,4H)-дитион (5b). Выход 1.84 г (63%), бледно-розовый порошок, т. пл. 251–253°C.¹⁰

Синтез (имидазолидин-4-ил)гидразинкарботиоамидов 6a,b (общая методика). К перемешиваемой суспензии 10 ммоль диола **1a,b** и 0.91 г (10 ммоль) тиосемикарбазида в смеси 50 мл EtOH и 5 мл H₂O добавляют 0.05 мл концентрированной HCl до слабнокислой среды (pH 5–6). Полученный раствор нагревают до температуры кипения и кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем раствор охлаждают и оставляют в открытой колбе для кристаллизации продукта. Образовавшийся через несколько дней осадок отфильтровывают, промывают H₂O и дважды перекристаллизуют из EtOH.

2-(3-Метил-2-оксо-1-фенил-5-этоксимидазолидин-4-ил)гидразинкарботиоамид (6a). Выход 932 мг (30%), белый кристаллический порошок, т. пл. 207–208°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3473, 3323, 3221, 3160 (NH), 3073 (Ar), 2979, 2925, 2898, 2873 (Alk), 1699 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.11 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 2.88 (3H, с, NCH₃); 3.48 (2H, к, J = 6.9, OCH₂); 4.23 (1H, д, J = 4.2, CH); 5.38 (1H, с, NH); 5.98 (1H, д, J = 4.3, CH); 7.09 (1H, т, J = 7.3, H-4 Ph); 7.35 (2H, т, J = 7.9, H-3,5 Ph); 7.48 (1H, уш. с, NH₂); 7.53 (2H, д, J = 8.0, H-2,6 Ph); 7.91 (1H, уш. с, NH₂); 8.98 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 15.10 (CH₃); 27.8 (NCH₃); 60.2 (OCH₂); 74.6, 86.7 (2CH); 119.9, 123.3, 128.7 (C-2–6 Ph); 139.0 (C-1 Ph); 155.5 (C=O); 182.4 (C=S). Найдено, *m/z*: 310.1334 [M+H]⁺. C₁₃H₂₀N₅O₂S. Вычислено, *m/z*: 310.1332.

2-(2-Оксо-1-фенил-3-этил-5-этоксимидазолидин-4-ил)гидразинкарботиоамид (6b). Выход 872 мг (27%), белый кристаллический порошок, т. пл. 163–164°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3443, 3322, 3201 (NH), 3067 (Ar), 2978, 2932, 2932, 2899, 2876 (Alk), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J, Гц): 1.05–1.13 (6H, м, 2CH₃); 3.21–3.32 (1H, м) и 3.46–3.56 (3H, м, 2CH₂); 4.31 (1H, д, J = 5.3, CH); 5.39 (1H, с, NH); 5.90 (1H, д, J = 5.6, CH); 7.09 (1H, т, J = 7.4, H-4 Ph); 7.32 (2H, т, J = 7.9, H-3,5 Ph); 7.44 (1H, уш. с, NH₂); 7.54 (2H, д, J = 8.1, H-2,6 Ph); 7.88 (1H, уш. с, NH₂); 8.94 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.0, 15.1 (2CH₃); 34.8 (NCH₂); 59.9 (OCH₂); 72.1, 86.7 (2CH); 119.8, 123.2, 128.6 (C-2–6 Ph); 139.0 (C-1 Ph); 155.1 (C=O); 182.4 (C=S). Найдено, *m/z*: 324.1487 [M+H]⁺. C₁₄H₂₂N₅O₂S. Вычислено, *m/z*: 324.1489.

Синтез гидробромидов имидазо[4,5-*e*]гиазола[3,2-*b*][1,2,4]триазинов 7a,b и 8b (общая методика). К 5 ммоль имидазотриазина **4a,b**, **5b** и 1.39 г (5 ммоль) бромуксусной кислоты добавляют 20 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают при температуре 55–57°C в течение 4 ч. Выпавший осадок фильтруют после охлаждения, промывают уксусной кислотой, MeOH и сушат.

Гидробромид 3-метил-1-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-диона (7a). Выход 1.28 г (67%), бежевый порошок, т. пл. 195–197°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.88 (3H, с, NCH₃); 4.04 (1H, д, *J* = 17.3) и 4.14 (1H, д, *J* = 17.3, 6-CH₂); 5.18 (1H, д, *J* = 6.3, 3a-CH); 5.61 (1H, д, *J* = 6.3, 9a-CH); 7.15–7.20 (1H, м, H-4 Ph); 7.32–7.37 (4H, м, H-2–6 Ph).

Гидробромид 1-фенил-3-этил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-диона (7b). Выход 710 мг (37%), бежевый порошок, т. пл. 178–183°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.18 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 3.08–3.29 (1H, м) и 3.39–3.51 (1H, м, NCH₂); 4.00 (1H, д, *J* = 17.3) и 4.10 (1H, д, *J* = 17.2, 6-CH₂); 5.17 (1H, д, *J* = 6.4, 3a-CH); 5.53 (1H, д, *J* = 6.4, 9a-CH); 7.14–7.18 (1H, м, H-4 Ph); 7.31–7.38 (4H, м, H-2–6 Ph).

Гидробромид 2-тиоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-7(6H)-она (8b). Выход 1.16 г (56%), бежевый порошок, т. пл. 193–195°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.07 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 3.49–3.69 (2H, м, NCH₂); 3.97 (1H, д, *J* = 17.0) и 4.07 (1H, д, *J* = 17.1, 6-CH₂); 5.36–5.42 (2H, м, 3a,9a-CH); 7.26 (1H, т, *J* = 7.3, H-4 Ph); 7.39 (2H, т, *J* = 7.6, H-3,5 Ph); 7.55 (2H, д, *J* = 7.9, H-2,6 Ph).

Нейтрализация гидробромидов 7a,b, 8b и получение имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-диона (9a,b, 10b) (общая методика). Суспензию 1 ммоль гидробромидов **7a,b** и **8b** в 2.5 мл триэтиламина перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего фильтруют. Осадок на фильтре промывают триэтиламина и высушивают.

3-Метил-1-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион (9a). Выход 210 мг (69%), светло-бежевый порошок, т. пл. 195–197°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3422 (NH), 3076, 3028 (Ar), 2933 (Alk), 1724 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.84 (3H, с, CH₃); 3.90 (1H, д, *J* = 16.9) и 4.00 (1H, д, *J* = 17.0, 6-CH₂); 4.91 (1H, д, *J* = 6.2, 3a-CH); 5.39 (1H, д, *J* = 6.0, *J* = 3.1, 9a-CH); 6.60 (1H, д, *J* = 2.9, 9-NH); 7.11–7.18 (1H, м, H-4 Ph); 7.30–7.35 (4H, м, H-2–6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.1, 29.0 (NCH₃, 6-CH₂); 64.2, 64.4 (C-3a,9a); 123.6, 124.6, 128.3 (C-2–6 Ph); 137.8 (C-1 Ph); 152.9 (C-4a); 156.6 (2-C=O); 166.8 (7-C=O). Найдено, *m/z*: 304.0854 [M+H]⁺. C₁₃H₁₄N₅O₂S. Вычислено, *m/z*: 304.0863.

1-Фенил-3-этил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион (9b). Выход 285 мг (90%), светло-бежевый порошок, т. пл. 219–221°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3264 (NH), 2977 (Alk), 1729, 1716, 1637 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.18 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 3.16–3.28 (1H, м) и 3.35–3.48 (1H, м, NCH₂); 3.90 (1H, д, *J* = 16.9) и 4.00 (1H, д, *J* = 16.9, 6-CH₂); 4.99 (1H, д, *J* = 6.1, 3a-CH); 5.38 (1H, д, *J* = 6.0, *J* = 3.1, 9a-CH); 6.60 (1H, д, *J* = 2.8, 9-NH); 7.12–7.16 (1H, м, H-4 Ph); 7.29–7.37 (4H, м, H-2–6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.1 (CH₃); 29.0 (6-CH₂); 34.7 (NCH₂); 62.3, 64.2 (C-3a,9a); 123.5, 124.5, 128.2 (C-2–6 Ph); 137.7 (C-1 Ph); 152.7 (C-4a); 156.1 (2-C=O); 166.7 (7-C=O). Найдено, *m/z*: 318.1017 [M+H]⁺. C₁₄H₁₆N₅O₂S. Вычислено, *m/z*: 318.1019.

2-Тиоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-7(6H)-он (10b). Выход 220 мг (66%), светло-бежевый порошок, т. пл. 232–234°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 3254 (NH), 3069 (Ar), 2972, 2925 (Alk), 1732, 1633 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.08 (3H, т, *J* = 6.9, CH₃); 3.50–3.70 (2H, м, NCH₂); 3.96 (1H, д, *J* = 17.0) и 4.06 (1H, д, *J* = 16.9, 6-CH₂); 5.31–5.36 (2H, м, 3a,9a-CH); 6.97 (1H, с, 9-NH); 7.26 (1H, т, *J* = 7.4, H-4 Ph); 7.39 (2H, т, *J* = 7.5, H-3,5 Ph); 7.56 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 11.7 (CH₃); 29.0 (6-CH₂); 38.1 (NCH₂); 66.5, 67.7 (C-3a,9a); 126.3, 127.1, 128.2 (C-2–6 Ph); 138.9 (C-1 Ph); 153.7 (C-4a); 166.7 (7-C=O); 179.9 (2-C=S). Найдено, *m/z*: 334.0783 [M+H]⁺. C₁₄H₁₆N₅OS₂. Вычислено, *m/z*: 334.0791.

Перегруппировка соединений 7b, 8b и получение имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-2,8(3H,7H)-диона (11b, 12b) (общая методика). К кипящей (для соединения **11b**) или нагретой до 45°C (для соединения **12b**) суспензии 0.5 ммоль гидробромидов **7b, 8b** в 10 мл MeOH добавляют 0.100 мл (2 экв.) 40% водного раствора KOH. Реакционную смесь перемешивают при данных температурах в течение 1 ч, после чего охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, на фильтре промывают MeOH и высушивают.

3-Фенил-1-этил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-2,8(3H,7H)-дион (11b). Выход 100 мг (63%), бежевый порошок, т. пл. 85–87°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3325 (NH), 3061, 3043 (Ar), 2974, 2933, 2875 (Alk), 1719, 1647, 1741 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, т, *J* = 6.9, CH₃); 3.17–3.24 (1H, м) и 3.43–3.53 (1H, м, NCH₂); 3.99 (1H, д, *J* = 16.8) и 4.15 (1H, д, *J* = 16.9, 7-CH₂); 5.37 (1H, д, *J* = 5.0, 3a-CH); 5.76 (1H, д, *J* = 5.8, 9a-CH); 7.13–7.16 (1H, м, H Ph); 7.27 (1H, с, NH); 7.33–7.38 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.8 (CH₃); 31.5 (7-CH₂); 37.5 (NCH₂); 62.0, 63.3 (C-3a,9a); 121.9, 124.3, 128.8 (C-2–6 Ph); 137.1, 138.5 (C-5a, C-1 Ph); 155.7 (2-C=O); 171.2 (8-C=O). Найдено, *m/z*: 318.1017 [M+H]⁺. C₁₄H₁₆N₅O₂S. Вычислено, *m/z*: 318.1019.

2-Тиоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3а,4,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-8(7H)-он (12b). Выход 128 мг (76%), светло-бежевый порошок, т. пл. 235–237°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3442, 3425 (NH), 1741 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.11 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 3.42–3.49 (1H, м) и 3.69–3.76 (1H, м, NCH₂); 3.82 (2H, с, 7-CH₂); 5.48 (1H, д, *J* = 7.4, 3a-CH); 6.19 (1H, д, *J* = 7.3, 9a-CH); 7.26–7.37 (5H, м, H Ph); 7.84 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 11.7 (CH₃); 31.5 (C-7); 38.2 (NCH₂); 66.9, 67.8 (C-3a,9a); 127.3, 128.4, 128.9 (C-2–6 Ph); 139.3, 140.4 (C-5a, C-1 Ph); 169.0 (8-C=O); 181.4 (2-C=S). Найдено, *m/z*: 334.0793 [M+H]⁺. C₁₄H₁₅N₅OS₂. Вычислено, *m/z*: 334.0791.

Синтез 6-(2-оксоиндолин-3-илиден)имидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-диона (14a-e) (общая методика). К кипящей суспензии 0.5 ммоль гидробромидов **7a,b** и **8b** в 5 мл MeOH добавляют 0.054 мл (1.07 экв.) 40% водного раствора KOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, после чего охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, на фильтре промывают MeOH и высушивают.

(Z)-3-Метил-6-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1-фенил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]-триазин-2,7(1H,6H)-дион (14a). Выход 77 мг (35%), оранжевое твердое вещество, т. пл. >320°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3401, 3177 (NH), 3061, 3061 (Ar), 2967, 2887, 2869 (Alk), 1699 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.90 (3H, с, CH_3); 5.08 (1H, д, $J = 5.7$, $J = 1.3$, 3а-CH); 5.57 (1H, д, $J = 5.8$, 9а-CH); 6.84 (1H, с, 9-NH); 6.93 (1H, д, $J = 7.7$, Н-7'); 7.02 (1H, т, $J = 7.7$, Н-5'); 7.14–7.17 (1H, м, Н-4 Ph); 7.32–7.37 (5H, м, Н-6', Н-2,3,5,6 Ph); 8.70 (1H, д, $J = 7.9$, Н-4'); 11.19 (1H, с, 1'-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 27.4 (NCH₃); 64.5, 64.6 (C-3а,9а); 110.4 (C-7'); 120.0, 121.9, 123.6, 124.7, 125.9, 127.7, 128.4, 128.6, 132.0 (C-6,3',3а',4',5',6', C-2–6 Ph); 137.7 (C-1 Ph); 143.3 (C-7а'); 151.8 (C-4а); 156.5 (2-C=O); 160.6 (7-C=O); 168.5 (2'-C=O). Найдено, m/z : 433.1073 [M+H]⁺. C₂₁H₁₇N₆O₃S. Вычислено, m/z : 433.1077.

(Z)-6-(2-Оксоиндолин-3-илиден)-1-фенил-3-этил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]-триазин-2,7(1H,6H)-дион (14b). Выход 118 мг (53%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 275–277°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3530 (NH), 3084, 3038 (Ar), 2987, 2916, 2865, 2854 (Alk), 1720, 1695, 1638 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 3.22–3.33 (1H, м) и 3.42–3.51 (1H, м, NCH₂); 5.17 (1H, д, $J = 6.2$, 3а-CH); 5.57 (1H, д, $J = 6.0$, $J = 3.1$, 9а-CH); 6.84 (1H, д, $J = 2.9$, 9-NH); 6.93 (1H, д, $J = 7.7$, Н-7'); 7.01 (1H, т, $J = 7.7$, Н-5'); 7.16 (1H, т, $J = 6.6$, Н-4 Ph); 7.32–7.39 (5H, м, Н-2–6 Ph, Н-6'); 8.69 (1H, д, $J = 7.9$, Н-4'); 11.18 (1H, с, 1'-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.2 (CH₃); 34.9 (NCH₂); 62.3, 64.4 (C-3а,9а); 110.3 (C-7'); 119.9, 121.8, 123.4, 124.5, 125.6, 127.6, 128.2, 128.8, 131.7 (C-6,3',3а',4',5',6', C-2–6 Ph); 137.6 (C-1 Ph); 143.1 (C-7а'); 150.9 (C-4а); 155.9 (2-C=O); 160.5 (7-C=O); 168.4 (2'-C=O). Найдено, m/z : 447.1229 [M+H]⁺. C₂₂H₁₉N₆O₃S. Вычислено, m/z : 447.1234.

(Z)-6-(1-Изопропил-2-оксоиндолин-3-илиден)-1-фенил-3-этил-3,3а,9,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион (14c). Выход 180 мг (74%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 260–262°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3227 (NH), 2978, 2937, 2878 (Alk), 1701, 1685, 1640 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.43 (6H, т, $J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.23–3.32 (1H) и 3.42–3.54 (1H, м, NCH₂); 4.49–4.58 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.17 (1H, д, $J = 6.1$, 3а-CH); 5.56 (1H, д, $J = 6.2$, 9а-CH); 6.85 (1H, с, 9-NH); 7.06 (1H, т, $J = 7.7$, Н-5'); 7.16 (1H, т, $J = 6.4$, Н-4 Ph); 7.23 (1H, д, $J = 7.9$, Н-7'); 7.32–7.42 (5H, м, Н-6', Н-2,3,5,6 Ph); 8.76 (1H, д, $J = 7.9$, Н-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.3 (CH₃); 19.1, 19.2 (2CH₃); 35.0 (NCH₂); 44.3 (NCH); 62.7, 64.3 (C-3а,9а); 110.0 (C-7'); 119.6, 122.1, 123.4, 124.6, 124.9, 127.7, 128.4, 129.5, 131.6 (C-6,3',3а',4',5',6', C-2–6 Ph); 137.7 (C-1 Ph); 142.9 (C-7а'); 150.9 (C-4а); 156.1 (2-C=O); 160.5 (7-C=O); 166.7 (2'-C=O). Найдено, m/z : 489.1697 [M+H]⁺. C₂₅H₂₅N₆O₃S. Вычислено, m/z : 489.1703.

(Z)-6-(2-Оксоиндолин-3-илиден)-2-тиоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-7(6H)-он (14d). Выход 150 мг (65%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 316–319°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3425, 3325, 3244 (NH), 2964 (Alk), 1702, 1652 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д.

(J , Гц): 1.10 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.56–3.74 (2H, м, NCH₂); 5.48–5.54 (2H, м, 3а,9а-CH); 6.96 (1H, д, $J = 7.8$, Н-7'); 7.08 (1H, т, $J = 7.8$, Н-5'); 7.22 (1H, с, 9-NH); 7.29 (1H, т, $J = 7.4$, Н-4 Ph); 7.36–7.44 (3H, м, Н-6', Н-3,5 Ph); 7.58 (2H, д, $J = 7.9$, Н-2,6 Ph); 8.79 (1H, д, $J = 7.8$, Н-4'); 11.20 (1H, с, 1'-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 11.7 (CH₃); 38.2 (NCH₂); 66.8, 68.0 (C-3а,9а); 110.4 (C-7'); 120.0, 121.9, 125.9, 126.4, 127.1, 127.4, 127.7, 128.2, 131.9 (C-6,3',3а',4',5',6', C-2–6 Ph); 138.7 (C-1 Ph); 143.2 (C-7а'); 151.8 (C-4а); 160.4 (7-C=O); 168.4 (2'-C=O); 180.0 (2-C=S). Найдено, m/z : 463.1009 [M+H]⁺. C₂₂H₁₉N₆O₂S₂. Вычислено, m/z : 463.1005.

(Z)-6-(1-Изопропил-2-оксоиндолин-3-илиден)-2-тиоксо-3-фенил-1-этил-1,2,3,3а,9,9а-гексагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазин-7(6H)-он (14e). Выход 141 мг (56%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 262–263°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3424, 3240 (NH), 3059 (Ar), 2994, 2969, 2924, 2874 (Alk), 1686, 1647 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (3H, т, $J = 6.5$, CH_3); 1.44 (6H, д, $J = 6.6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.56–3.73 (2H, м, NCH₂); 4.55–4.61 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.45–5.49 (2H, м, 3а,9а-CH); 7.14 (1H, т, $J = 7.5$, Н-5'); 7.25–7.31 (3H, м, Н-7', Н-4 Ph, NH); 7.39–7.47 (3H, м, Н-6', Н-3,5 Ph); 7.59 (2H, д, $J = 7.7$, Н-2,6 Ph); 8.89 (1H, д, $J = 7.6$, Н-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 11.9 (CH₃); 19.2, 19.2 (2CH₃); 38.3 (NCH₂); 44.3 (NCH); 67.0, 68.1 (C-3а,9а); 110.2 (C-7'); 119.7, 122.2, 125.3, 126.5, 127.4, 127.8, 128.4, 129.0, 131.9 (C-6,3',3а',4',5',6', C-2–6 Ph); 138.8 (C-1 Ph); 143.0 (C-7а'); 151.8 (C-4а); 160.4 (7-C=O); 166.8 (2'-C=O); 180.1 (2-C=S). Найдено, m/z : 505.1474 [M+H]⁺. C₂₅H₂₅N₆O₂S₂. Вычислено, m/z : 505.1475.

Синтез 6-(2-оксоиндолин-3-илиден)имидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазинов 15а–е (общая методика). К кипящей суспензии 0.5 ммоль гидробромидов **7a, b** и **8b** в 5 мл MeOH добавляют 0.080 мл (1.6 экв.) 40% водного раствора KOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 45 мин, после чего охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, на фильтре промывают MeOH и высушивают.

(Z)-1-Метил-7-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3-фенил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]-триазин-2,8(3H,7H)-дион (15a). Выход 158 мг (73%), оранжевое твердое вещество, т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3291, 3203 (NH), 3005 (Ar), 2956, 2907, 2874 (Alk), 1730, 1720, 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.98 (3H, с, CH_3); 5.23 (1H, д, $J = 5.5$, 3а-CH); 5.87 (1H, д, $J = 5.4$, 9а-CH); 6.97 (1H, д, $J = 7.5$, Н-7'); 7.08 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5'); 7.17 (1H, т, $J = 6.6$, Н-4 Ph); 7.33–7.45 (5H, м, Н-6', Н-2–6 Ph); 7.87 (1H, с, 4-NH); 8.78 (1H, д, $J = 7.8$, Н-4'); 11.16 (1H, с, 1'-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 31.5 (NCH₃); 62.2, 65.7 (C-3а,9а); 110.7 (C-7'); 120.8, 122.3, 123.7, 124.8, 127.8, 129.2, 129.3, 131.2, 131.4 (C-7,3',3а',4',5',6', C-2–6 Ph); 137.6, 140.0 (C-5а, C-1 Ph); 142.6 (C-7а'); 156.6 (2-C=O); 164.7 (7-C=O); 169.1 (2'-C=O). Найдено, m/z : 433.1068 [M+H]⁺. C₂₁H₁₇N₆O₃S. Вычислено, m/z : 433.1077.

(Z)-7-(2-Оксоиндолин-3-илиден)-3-фенил-1-этил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]тиазоло[2,3-с][1,2,4]-триазин-2,8(3H,7H)-дион (15b). Выход 138 мг (62%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 283–285°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3291, 3207 (NH), 3061 (Ar), 2982, 2895, 2874

(Alk), 1731, 1719, 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3); 3.32–3.41 (1H, м) и 3.51–3.60 (1H, м, NCH_2); 5.52 (1H, д, $J = 5.2$, 3a-CH); 5.98 (1H, д, $J = 5.4$, 9a-CH); 6.97 (1H, д, $J = 7.8$, H-7'); 7.06–7.19 (2H, м, H-5', H-4 Ph); 7.33–7.46 (5H, м, H-6', H-2,3,5,6 Ph); 7.89 (1H, с, 4-NH); 8.77 (1H, д, $J = 7.9$, H-4'); 11.17 (1H, уш. с, 1'-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.7 (CH_3); 37.9 (NCH_2); 61.9, 63.0 (C-3a,9a); 110.2 (C-7'); 120.2, 121.7, 123.3, 124.3, 127.2, 128.8, 131.0, 131.9 (C-7,3',3a',4',5',6', C-2–6 Ph); 136.3, 137.0 (C-5a, C-1 Ph); 142.5 (C-7a'); 155.6 (2-C=O); 164.2 (8-C=O); 168.5 (2'-C=O). Найдено, m/z : 447.1232 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 447.1234.

(Z)-7-(1-Изопропил-2-оксоиндолин-3-илиден)-3-фенил-1-этил-1,3a,4,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-2,8(3H,7H)-дион (15c). Выход 83 мг (34%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 246–248°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3295 (NH), 3097, 3055 (Ar), 2975, 2932, 2877 (Alk), 1722, 1683 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3); 1.46 (6H, т, $J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.31–3.38 (1H, м) и 3.51–3.62 (1H, м, NCH_2); 4.57–4.66 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.53 (1H, д, $J = 5.6$, $J = 2.3$, 3a-CH); 5.99 (1H, д, $J = 6.0$, 9a-CH); 7.12–7.19 (2H, м, H-5', H-4 Ph); 7.31 (1H, д, $J = 7.9$, H-7'); 7.36–7.46 (5H, м, H-6', H-2,3,5,6 Ph); 7.91 (1H, с, NH); 8.57 (1H, д, $J = 7.9$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.8 (CH_3); 19.2 (2 CH_3); 37.9 (NCH_2); 44.2 (NCH); 61.8, 63.0 (C-3a,9a); 109.9 (C-7'); 119.9, 121.7, 121.9, 122.5, 124.2, 127.3, 128.8, 130.8, 132.6 (C-7,3',3a',4',5',6', C-2–6 Ph); 136.2, 137.1 (C-5a, C-1 Ph); 142.2 (C-7a'); 155.6 (2-C=O); 164.1 (8-C=O); 166.8 (2'-C=O). Найдено, m/z : 489.1701 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 489.1703.

(Z)-7-(2-Оксоиндолин-3-илиден)-2-тиоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-8(7H)-он (15d). Выход 166 мг (72%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 313–315°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3424, 3239 (NH), 1719, 1683 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3); 3.45–3.53 (1H, м) и 3.77–3.85 (1H, м, NCH_2); 5.55 (1H, д, $J = 6.4$, 3a-CH); 6.40 (1H, д, $J = 6.6$, 9a-CH); 6.89–6.91 (2H, м, H-5',7'); 7.25–7.32 (6H, м, H-6', H Ph); 8.10 (1H, д, $J = 7.8$, H-7'); 8.34 (1H, с, 4-NH); 11.12 (1H, уш. с, 1'-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 11.9 (CH_3); 38.6 (NCH_2); 65.7, 67.5 (C-3a,9a); 110.2 (C-7'); 120.0, 121.6, 123.5, 127.0, 127.3, 128.4, 128.9, 131.1, 131.2 (C-7,3',3a',4',5',6', C-2–6 Ph); 137.6, 139.4 (C-5a, C-1 Ph); 142.6 (C-7a'); 162.3 (8-C=O); 168.5 (2'-C=O); 181.7 (2-C=S). Найдено, m/z : 463.0997 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 463.1005.

(Z)-7-(1-Изопропил-2-оксоиндолин-3-илиден)-2-тиоксо-1-фенил-3-этил-1,2,3,3a,4,9a-гексагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-8(7H)-он (15e). Выход 131 мг (52%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 279–281°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3291 (NH), 3057 (Ar), 2976, 2930, 2876 (Alk), 1729, 1679 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, т, $J = 7.1$,

CH_3); 1.42 (6H, д, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.46–3.53 (1H, м) и 3.77–3.84 (1H, м, NCH_2); 4.55–4.61 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5.56 (1H, д, $J = 7.1$, 3a-CH); 6.40 (1H, д, $J = 6.6$, 9a-CH); 6.94 (1H, т, $J = 7.1$, H-5'); 7.22–7.36 (7H, м, H-6',7', H Ph); 8.17 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'); 8.36 (1H, с, 4-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 11.8 (CH_3); 19.2 (2 CH_3); 38.5 (NCH_2); 44.1 (NCH); 65.6, 67.4 (C-3a,9a); 109.9 (C-7'); 119.6, 121.7, 122.7, 127.0, 127.3, 128.4, 128.8, 130.9, 131.7 (C-7,3',3a',4',5',6', C-2–6 Ph); 137.4, 139.4 (C-5a, C-1 Ph); 142.2 (C-7a'); 162.1 (8-C=O); 166.6 (2'-C=O); 181.6 (2-C=S). Найдено, m/z : 505.1461 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 505.1475.

Файл сопроводительных материалов, содержащий описание методики и полные данные биологических испытаний, а также спектры ЯМР ^1H , ^{13}C соединений **4a,b**, **6a,b**, **7a,b**, **8b**, **9a,b**, **10b**, **11b**, **12b**, **14a–e** и **15a–e**, спектр NOESY соединения **4a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Масс-спектры высокого разрешения записаны в отделе структурных исследований Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва.

Список литературы

- (a) Ibrahim, A. M.; Shoman, M. E.; Mohamed, M. F.; Hayallah, A. M.; El-Din A. Abu-Rahma, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300184. (b) Lesyk, R. B.; Zimenkovsky, B. S. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1547. (c) Singh, S. P.; Parmar, S. S.; Raman, K.; Stenberg, V. I. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 175.
- Глушков, Р. Г.; Левчук, Т. А.; Шилова, И. Б.; Гуськова, Т. А. Патент РФ 2295958 С1.
- 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.
- Satzinger, G.; Herrmann, M.; Vollmer, K. O.; Merzweiler, A.; Gomahr, H.; Heidenreich, O.; Greven, J. *ACS Symp. Ser.* **1978**, 83, 155.
- Gillies, P. S.; Dunn, C. J. *Drugs* **2000**, 60, 333.
- (a) Tomašić, T.; Mašič, L. P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 1596. (b) Hassan, G. S.; Georgey, H. H.; Mohammed, E. Z.; Omar, F. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 184, 111747. (c) Omar, K.; Geronikaki, A.; Zoumpoulakis, P.; Camoutsis, C.; Soković, M.; Ćirić, A.; Glamočlija, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 426. (d) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kolotyorkina, N. G.; Daeva, E. D.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1569.
- (a) Gazieva, G. A.; Izmet'ev, A. N.; Anikina, L. V.; Pukhov, S. A.; Meshchaneva, M. E.; Khakimov, D. V.; Kolotyorkina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Mol. Diversity* **2018**, 22, 585. (b) Izmet'ev, A. N.; Anikina, L. V.; Zanin, I. E.; Kolotyorkina, N. G.; Izmalkova, E. S.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *New J. Chem.* **2022**, 24, 11632. (c) Izmet'ev, A. N.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 531.
- Baranov, V. V.; Nelyubina, Y. V.; Kravchenko, A. N.; Kolotyorkina, N. G.; Biriukova, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6085.
- Gazieva, G. A.; Karpova, T. B.; Nechaeva, T. V.; Nelyubina, Y. V.; Zanin, I. E.; Kravchenko, A. N. *Synlett* **2017**, 28, 858.