

Обзорная статья  
УДК 547.873  
DOI: 10.14529/chem250209

## СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ S-ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 1,2,4-ТРИАЗИН-3-ТИОНОВ

**А.В. Головина, А.В. Рыбакова**✉

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия  
✉ rybakovaav@mail.ru

**Аннотация.** В обзоре представлена систематизированная информация, касающаяся различных методов синтеза, химических свойств и возможностей практического применения конденсированных 1,2,4-триазин-3-тионов и их S-производных, основанная на анализе литературы, опубликованной преимущественно с 1970 по 2024 годы.

**Ключевые слова:** реакции конденсации, тиосемикарбазоны, 1,2,4-триазин-3-тион и его производные, комплексообразование, S-алкилирование, аннелирование, циклизация, практическое применение, биологическая активность

**Для цитирования:** Головина А.В., Рыбакова А.В. Синтез, химические свойства и возможность практического применения s-производных конденсированных 1,2,4-триазин-3-тионов // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2025. Т. 17, № 2. С. 116–168. DOI: 10.14529/chem250209

Review article  
DOI: 10.14529/chem250209

## SYNTHESIS, CHEMICAL PROPERTIES AND POSSIBILITY OF PRACTICAL APPLICATION OF S-DERIVATIVES OF CONDENSED 1,2,4-TRIAZINE-3-THIONES

**A.V. Golovina, A.V. Rybakova**✉

South Ural State University, Chelyabinsk, Russia  
✉ rybakovaav@mail.ru

**Abstract.** The review presents systematized information concerning various methods of synthesis, chemical properties and possibilities of practical application of condensed 1,2,4-triazine-3-thiones and their S-derivatives, based on the analysis of literature published mainly from 1970 to 2024.

**Keywords:** condensation reactions, thiosemicarbazones, 1,2,4-triazine-3-thione and its derivatives, complexation, S-alkylation, annulation, cyclization, practical application, biological activity

**For citation:** Golovina A.V., Rybakova A.V. Synthesis, chemical properties and possibility of practical application of s-derivatives of condensed 1,2,4-triazine-3-thiones. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chem.* 2025;17(2):116–168. (In Russ.) DOI: 10.14529/chem250209

### Введение

Одним из наиболее ранних упоминаний о биологической активности производных 1,2,4-триазин-3-тиона является исследование их противотуберкулёзной активности, опубликованное ещё в 1954 году [1]. К настоящему времени спектр биологической активности различных

производных 1,2,4-триазина значительно расширился. Так, например, их применяют в качестве гербицидов [2], инсектицидов, фунгицидов и противопаразитарных средств [3]. Кроме того, производные 1,2,4-триазина обладают спазматической активностью и антигистаминными свойствами [4], оказывают противовоспалительное [5] и противосудорожное [6] действия.

В частности, можно упомянуть противосудорожный (противоэпилептический) препарат – 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин (ламотриджин), который содержит в своей структуре фармакофор – 5-амино-1,2,4-триазиновый фрагмент. Очевидно, что наличие в молекуле нескольких фармакофорных групп приводит к усиленному проявлению такими молекулами биологической активности. К примеру, в случае производных 5-амино-6-индолил-1,2,4-триазин-3-тиона, содержащих в своей структуре помимо вышеупомянутого фармакофора и другую фармакофорную группу – индолильный заместитель, наблюдается усиленная противосудорожная активность [7]. К слову, биологический потенциал производных индола представлен в кратком обзоре [8].

Высокую биологическую активность проявляют и 5-арил-, 5,6-диарил-3-замещённые-1,2,4-триазины, например, их 3-(алкил/арил)сульфанил- производные оказывают противовоспалительный [5,9] и анальгетический эффекты [5], а их структурные аналоги – 3-арилгидразоны – являются кандидатами для разработки лекарств, потенциально полезных для пациентов с диабетом с повышенным риском сосудистых осложнений, таких как атеросклероз [10].

Среди конденсированных систем, содержащих 1,2,4-триазиновый фрагмент, также обнаруживаются соединения с высокой биологической активностью. Сочетание азольного и 1,2,4-триазинового циклов в одной молекуле успешно используется для создания новых типов фармакологически активных соединений. Противовирусный препарат широкого спектра действия – ремдесивир, содержащий пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин, был распознан против большого ряда РНК-вирусов (включая SARS/MERS-CoV) и показал обнадеживающие результаты в лечении недавно появившегося нового коронавируса (COVID-19) [11]. Имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин показал высокую цитостатическую активность в отношении четырех линий опухолевых клеток (лейкемия, рак ЦНС, меланома, рак почки) [12]. Ещё одним примером подобных конденсированных систем является 2-метилсульфанил-6-нитро-1,2,4-тиазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-7(4*H*)-он, оказывающий ингибирующее действие на вирусы гриппа А и В человека [13]. Помимо этого различные производные азолотриазина оказывают антигликирующее действие и обладают специфической флуоресценцией с равной или большей эффективностью по сравнению с аминогуанидином [14].

Известно, что пиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазиновый каркас является основой для группы природных антибиотиков: фервинулина, токсофлавина, реумицина и MSD-92 [7]. Производные пиримидо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6,8-дионов применяются в качестве противовирусных, противомикробных, противовоспалительных препаратов и средств с анальгетической активностью [15]. Производные 3-хлоро-4-метил-2-(фенантро[9,10-*e*][1,2,4]триазин-3-илсульфанил)нафталин-1-ола способны оказывать ингибирующее действие на семейство альдокеторедуктаз человека, которые имеют важную связь с возникновением и развитием различных заболеваний, особенно некоторых видов рака, связанных с метаболизмом гормонов [16].

Для 6-хлор, 6,8-дибромзамещённых 2*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3(5*H*)-онов наблюдается существенное увеличение противосудорожной активности при отсутствии нейротоксичности по сравнению со стандартными препаратами фенитоином и карбамазепином [17].

Среди поликонденсированных гетероциклических систем также известны некоторые 4-замещённые 2,5-дифенилиндоло[2,3-*e*]пироло[1',5':3",4"]пиримидо[2",1"-*c*][1,2,4]триазины, проявляющие антибактериальную активность при введении в положение 4 электроноакцепторных групп, таких как: Вг, I, NO<sub>2</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub> [18].

Конденсированные производные 1,2,4-триазина находят своё применение и в аналитической химии, например, 6-оксо-2-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридо[4,3-*e*][1,2,4]триазин-7(6*H*)-ил)уксусная кислота может быть использована в качестве флуорофорного реагента в тест-системах различных типов (планшеты, бумажные тест-полоски, тампоны) для быстрой диагностики эндометритного воспаления у коров на месте. Флуоресцентный реагент обеспечивает высокую чувствительность, простоту использования и надёжность при выявлении аналитических ответов и принятии решений [19].

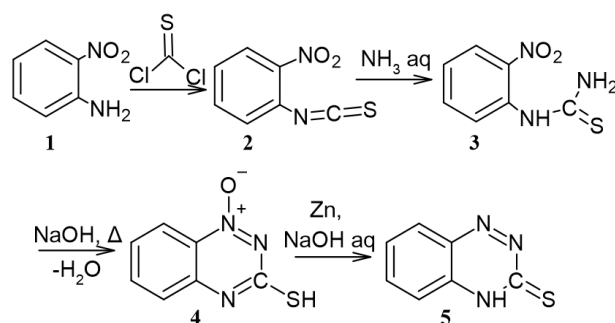
В настоящий момент среди литературных данных нам удалось обнаружить обзорные статьи, касающиеся синтеза фторзамещённых производных 1,2,4-триазина [20], синтеза и свойств 1,2,4-

триазин-N-оксидов и их аннелированных производных [21], синтеза производных пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина [11], азоло-1,2,4-триазинов [22] и конденсированных би-, три- и полициклических систем, содержащих 1,2,4-триазин [23, 24]. Следует отметить и обзор «Формазаны в синтезе гетероциклов II. Синтез азинов», в котором рассмотрен необычный подход к синтезу 1,2,4-триазинов [25], а также обзор о свойствах 1,2,4-триазинов, посвященный реакциям триазинов и тетразинов с диенофилами [26], обзор последних разработок производных 1,2,4-триазина в качестве противораковых соединений [27] и обзорную работу о пирроло[2,1-f][1,2,4]триазине как о перспективном конденсированном гетероцикле для таргетирования киназ в терапии рака [28].

Однако при написании данной работы обзорные статьи, содержащие информацию о синтезе и свойствах конденсированных 1,2,4-триазин-3-тиона и его производных, нами не были найдены. В связи с этим нами был осуществлен поиск, систематизация и анализ имеющихся на эту тему литературных данных.

### 1. Синтез конденсированных систем с 1,2,4-триазин-3-тионовым фрагментом

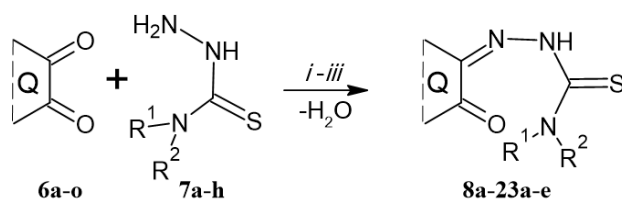
В данном разделе рассмотрим основные подходы к синтезу конденсированных систем, содержащих 1,2,4-триазин-3-тионовый фрагмент в своей структуре. Одним из наиболее ранних упоминаний о синтезе конденсированных 1,2,4-триазин-3-тионов является работа 1917 года [29]. В ней бензотриазин получен в несколько стадий: сперва из *o*-нитроанилина (**1**) при действии тиофосгена образуется *орто*-нитрофенилизотиоцианат (**2**), который далее подвергают нагреванию в спиртовом растворе аммиака и выделяют *орто*-нитрофенилтиомочевину (**3**). На последнем этапе соединение **3** циклизуют кипячением в растворе гидроксида натрия и восстанавливают полученный триазин-N-оксид (**4**) цинком в щелочном растворе до 1,2,4-бензотриазин-3-тиона (**5**).



#### 1.1. Взаимодействие 1,2-дикетонных с тиосемикарбазидом. Синтез конденсированных систем с ароматическим 1,2,4-триазин-3-тионовым фрагментом

В настоящее время наиболее часто используемым методом синтеза 1,2,4-триазиновых систем стала конденсация  $\alpha$ -дикетонных соединений (**6a-o**) с тиосемикарбазидом **7a** или его N-алкилпроизводными (**7b-h**) с последующей циклизацией.

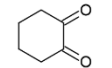
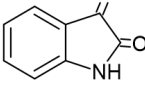
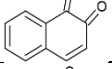
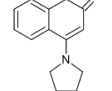
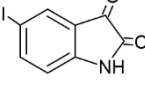
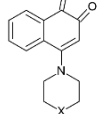
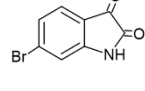
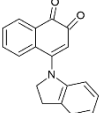
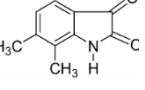
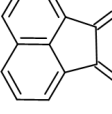
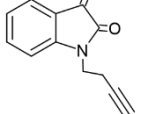
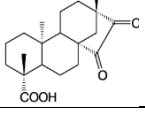
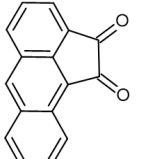
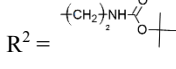
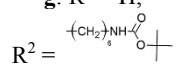
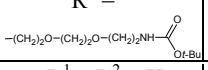
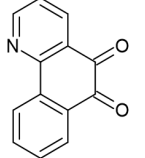
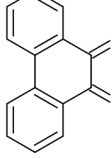
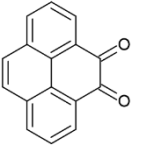
Обычно реакцию конденсации проводят в две стадии: на первой стадии при взаимодействии соединений **6** и **7** выделяют соответствующие тиосемикарбазоны (TSC) (**8a-23a-e**). Для этого могут быть использованы различные условия (*i-iii*): соединения **9a**, **13a**, **10a-12a**, **16a**, **17a**, **19a** получают кипячением в смеси EtOH-H<sub>2</sub>O без катализатора или с добавлением соляной/уксусной кислот (*i*). В случае соединений **8a**, **13a-h**, **14a-f**, **15b**, **20a**, **21a-e**, **23a-e** взаимодействие осуществляют кипячением в этаноле, при этом для повышения эффективности синтеза могут быть добавлены Et<sub>3</sub>N, концентрированная серная кислота, смесь ацетата натрия с серной кислотой или использовано микроволновое излучение (*ii*), а карбазоны **18a** и **22a** синтезируют в ледяной уксусной кислоте (*iii*) [30–45]. Заместители R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> в исходных тиосемикарбазиде **7a-h** и полученных тиосемикарбазонах **8-23**, а также используемые в реакции дикетоны **6a-o** приведены в табл. 1.



*i*) EtOH-H<sub>2</sub>O 90 °C, HCl/AcOH [30, 31, 33–35], *ii*) EtOH, Et<sub>3</sub>N/ H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> конц/  $\mu$ W / H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>COONa, 90 °C [32, 36–43], *iii*) AcOH, 90 °C [44, 45]

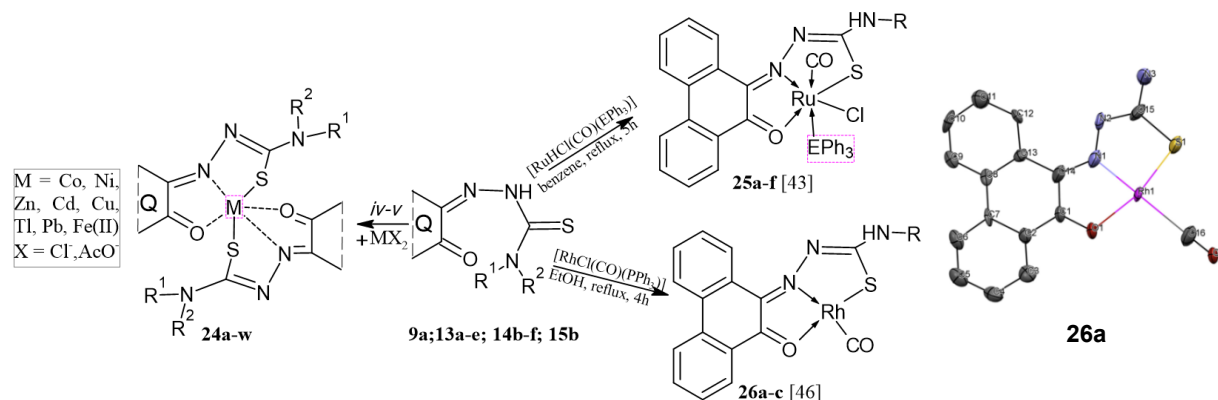
Таблица 1

Дикетоны 6а-о и заместители (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>) в тиосемикарбазидах 7а-н и тиосемикарбазонах 8–23

№ TSC	α-дикетон	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	Ист. Лит.	№ TSC	α-дикетон	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	Ист. лит.
8а	 ch 6а	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[37]	15а,б	 is 6i	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[33]
9а	 np 6b	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[30,34]			b: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	[36]
10а	 nppr 6c	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[35]	16а	 isI 6j	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[33]
11а,б	 6d 6e	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H, X = C (nppp) b: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H, X = O (npmp)	[35]	17а	 isBr6 k	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[33]
12а	 6f	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[35]	18а	 isdm 6l	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[45]
13а-н	 an 6g	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[31, 32, 38, 39]	19а	 isnb 6m	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[33]
		b: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Me	[40]			20а	 ebe 6n
		c: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Et	[40]	21а-е	 aa 6o		
		d: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Allyl	[40]			b: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Me	
		e: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Ph	[40]			c: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Et	
		f: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = 	[40]			d: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Allyl	
		g: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = 	[40]	e: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Ph			
		h: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = 	[40]	22а	 bq 6p	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[44]
14а-ф	 Ph 6h	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[37, 40]	23а-е	 py 6q	a: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	[40]
		b: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Me	[40,42,43]			b: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Me	
		c: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Et	[40]			c: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Et	
		d: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Allyl	[40]			d: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Allyl	
		e: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Ph	[40,42,43]			e: R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> = Ph	
		f: R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	[42]				

Одним из практически значимых свойств тиосемикарбазонов различных хинонов (9а; 13а-е; 14б,е,ф; 15б) является их применение в реакциях комплексообразования. Так, получение комплексов (24а-в) с бивалентными металлами осуществляют при совместном кипячении карбазо-

нов в этаноле с солями металлов (*iv*) [30,32,40,42] или при электрохимической генерации металлов в растворе карбазонов в ацетонитриле (*v*) [36]. Комплексы с рутением (**25a-f**) могут быть получены при кипячении тиосемикарбазонов **14a,b,e** с  $[\text{RuCl}(\text{CO})(\text{EPh}_3)]$  в бензоле [43], тогда как аналогичные комплексы с родием (**26a-c**) были получены при кипячении тиосемикарбазонов **14a,b,e** в этаноле с  $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)]$  [46].



**13, 24a:** Q = an; M = Fe(II); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **13, 24b:** Q = an; M = Ni; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **c:** Q = an; M = Cu; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **13, 24d:** Q = an; M = Zn; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H [32]; **13, 24e:** Q = an; M = Cu; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Me; **13, 24f:** Q = an; M = Cu; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Et; **13, 24g:** Q = an; M = Zn; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Et; **13, 24h:** Q = an; M = Cu; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Ally; **13, 24i:** Q = an; M = Cu; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Ph [40]; **14, 24j:** Q = ph; M = Cu; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Me; **14, 24k:** Q = ph; M = Cu; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Ph [40]; **14, 24l:** Q = ph; M = Cu; R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; **14, 24m:** Q = ph; M = Ni; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Me; **14, 24n:** Q = ph; M = Ni; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Ph; **14, 24o:** Q = ph; M = Ni; R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me [42]; **14, 24p:** Q = ph; M = Zn; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Et; **14, 24q:** Q = ph; M = Zn [39]; **15, 24r:** Q = is; M = Co; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; **15, 24s:** Q = is; M = Ni; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; **15, 24t:** Q = is; M = Zn; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; **15, 24u:** Q = is; M = Cd; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; **15, 24v:** Q = is; M = Cu; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; **15, 24w:** Q = is; M = Tl; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; **15, 24x:** Q = is; M = Pb; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- [36]; **9, 24y:** Q = np; M = Ni; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H [30]; **25a:** E = P; R = H; **25b:** E = P; R = CH<sub>3</sub>; **25c:** E = P; R = Ph; **25d:** E = As; R = H; **25e:** E = As; R = CH<sub>3</sub>; **25f:** E = As; R = Ph; **26a:** R = H; **26b:** R = CH<sub>3</sub>; **26c:** R = Ph.

Интересно, что комплексы тиосемикарбазонов **24e-m** с металлами проявляют антипролиферативную активность против клеток рака [32, 40, 42], а также обладают большим потенциалом для терапевтических приложений, включая клеточные визуализационные анализы и мультимодальную визуализацию [40]. Некоторые из полученных комплексов удалось структурно охарактеризовать методом РСА (рис. 1).

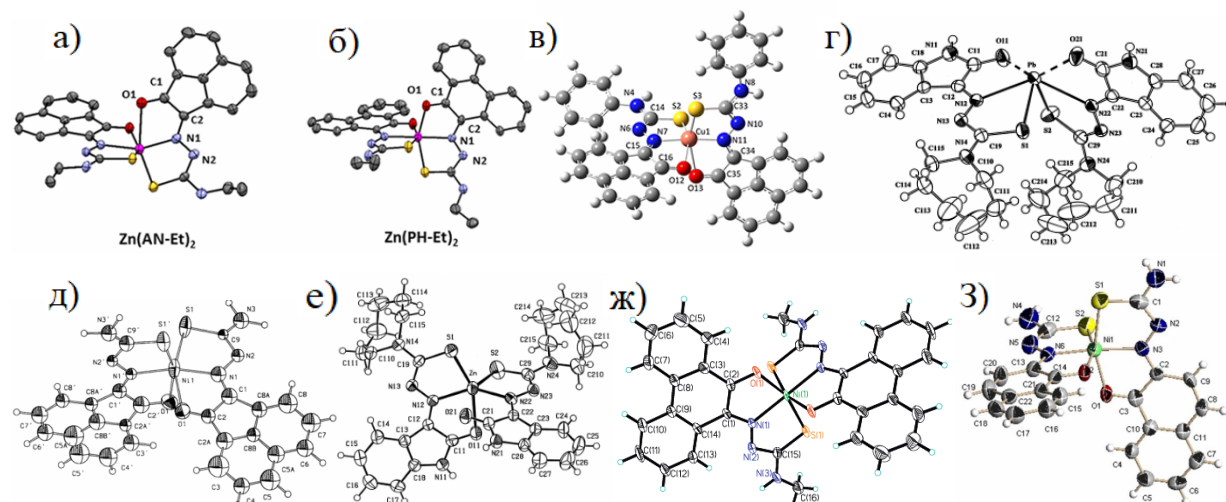
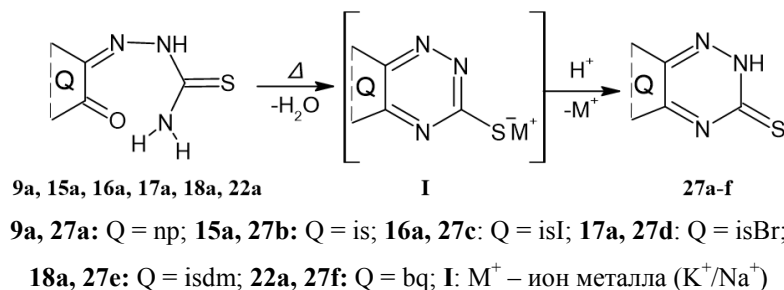
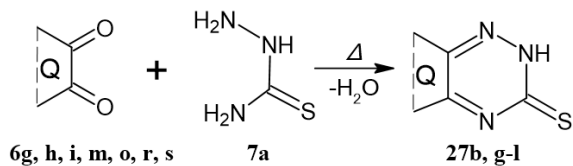


Рис. 1. Структуры комплексов, установленные методом РСА: а) комплекс **24g** [40]; б) комплекс **24r** [40]; в) комплекс **24i** [40]; г) комплекс **24x** [36]; д) комплекс **24b** [32]; е) комплекс **24t** [36]; ж) комплекс **24m** [42]; з) комплекс **24y** [30]

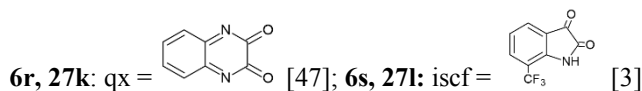
Циклизацию полученных на первом этапе тиосемикарбазонов **9a**, **15a–18a**, **22a** до соответствующих триазин-3-тионов (**27a–f**) проводят их кипячением либо в 20%-ном растворе  $K_2CO_3$  (*vi*, для соединений **27a**) [34], либо в растворе  $NaOH$  (*vii*, для соединений **27b–d**), либо в растворе  $KOH$  (*viii*, для соединений **27e,f**) [33, 44, 45]. Известно, что при этом сначала образуется S-натриевая/калиевая соль **I**, поэтому для выделения соединения **27a–f** реакционную смесь далее нейтрализуют соляной или ледяной уксусной кислотами [33].



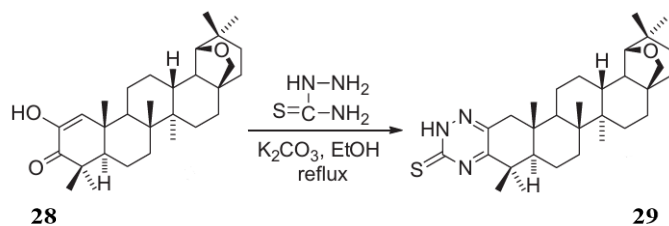
Конденсированные 1,2,4-триазин-3-тионы **27a–f** можно также получить в одну стадию кипячением  $\alpha$ -дикарбонильных соединений **6g,h,i,m,o,r,s** с тиосемикарбазидом **7a** в водном растворе карбоната натрия или калия [3, 33, 47, 48]. При этом реакция протекает аналогично с образованием промежуточной соли **I**; циклический продукт выделяют подкислением реакционной смеси  $HCl$  или  $AcOH$ , как и в двухстадийном методе. Другим вариантом для одностадийного способа синтеза триазинтионов является кипячение в хлороформе [49] или толуоле [50] с добавлением уксусной кислоты в качестве катализатора или же кипячение в ледяной уксусной кислоте [51].



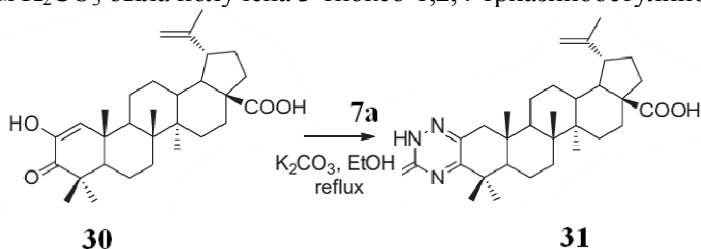
**6g, 27g:** Q = an [48, 49]; **6h, 27h:** ph [51]; **6i, 27b:** is [33,3]; **6m, 27i:** isnb [33]; **6o, 27j:** aa [50];



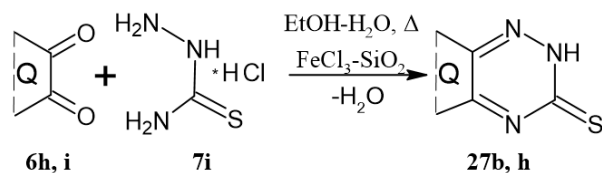
С помощью одностадийного синтеза удалось получить даже такие сложные поликонденсированные системы, как производные тритерпенов. Например, при кипячении аллобетулон-1,2-ен-2-ола (**28**) с тиосемикарбазидом **7a** в этаноле в присутствии карбоната калия образуется аллобетулино[1,2,4]триазин-3-тион (**29**) (3-тиоксо-1,2,4-триазина-(18 $\alpha$ )-19 $\beta$ -28-эпксиолеанана), который выделяют подкислением реакционной смеси до pH = 4 [52].



Аналогично при кипячении бетулиновой кислоты (**30**) с тиосемикарбазидом **7a** в этиловом спирте с добавлением  $K_2CO_3$  была получена 3-тиоксо-1,2,4-триазинобетулиновая кислота (**31**) [52].



Помимо этого одностадийный синтез триазин-3-тионов осуществляют кипячением соединений **6h, i** с гидрохлоридом тиосемикарбазида (**7i**) в смеси EtOH–H<sub>2</sub>O (9:1) в присутствии FeCl<sub>3</sub>–SiO<sub>2</sub> в качестве катализатора [53].



**6h, 27h:** Q = ph; **6i, 27b:** Q = is [51]

Катализатор FeCl<sub>3</sub>–SiO<sub>2</sub> оказался подходящим гетерогенным катализатором для синтеза 1,2,4-триазинов по реакции тиосемикарбазида с различными α,β-дикарбонильными соединениями. Процесс каталитического действия графически представлен на рис. 2 [53].

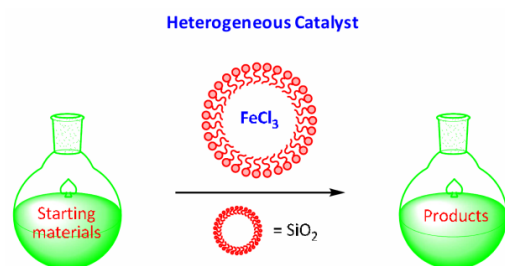
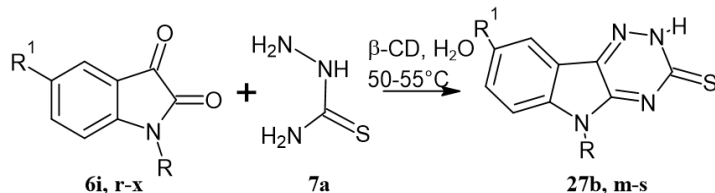


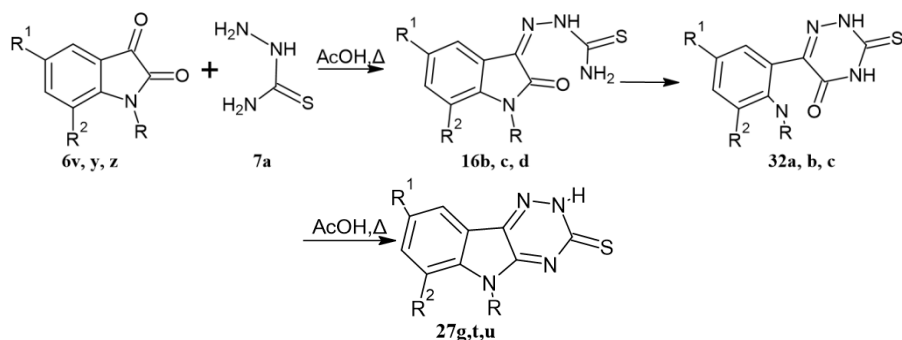
Рис. 2. Графическое изображение каталитического процесса получения триазинов **27b,h**

В литературе [54] описан синтез соединений **27b,m–s** в воде в присутствии β-циклодекстрина (β-CD) конденсацией соответствующих производных изатина (**6i,r–x**) и тиосемикарбазида **7a**.



**6i, 27b:** R=R<sup>1</sup>=H; **6r, 27m:** R=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>=H; **6s, 27n:** R=H; R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; **6t, 27o:** R=H; R<sup>1</sup>=Br; **6u, 27p:** R=H; R<sup>1</sup>=OCH<sub>3</sub>; **6v, 27q:** R=H; R<sup>1</sup>=Cl; **6w, 27r:** R=H; R<sup>1</sup>=NO<sub>2</sub>; **6x, 27s:** R=CH<sub>2</sub>Ph; R<sup>1</sup>=H

Образование индолотриазина, по-видимому, может протекать через стадию разрыва пиррольного цикла. При взаимодействии производных изатина **6v,y,z** с тиосемикарбазидом **7a** в ледяной уксусной кислоте образуются карбазоны **16b,c,d**, приводящие при аннелировании триазинового цикла сначала с образованием производных 6-(фенил)-[1,2,4]триазин-5(4*H*)-он-3-тиона (**32a–c**), которые уже при дальнейшем кипячении в уксусной кислоте дают производные замещенного индолотриазин-3-тиона **27g,t,u** [55]. Эти тионы можно рассматривать как потенциальных кандидатов на противосудорожные средства [55].



**6v, 16b, 32a, 27q:** R=R<sup>2</sup>=H; R<sup>1</sup>=Cl; **6y, 16c, 32b, 27t:** R=H; R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Br; **6z, 16d, 32c, 27u:** R=CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Br

Противосудорожная активность в основном объясняется наличием арильного сайта связывания с арильно/алкильной гидрофобной группой (A), доменом водородной связи (HBD) и электронно-донорной группой (D). Модель такого фармакофора приведена на рис. 3. Предполагаемые связывающие взаимодействия с белковым рецептором показаны на рис. 4 [17].

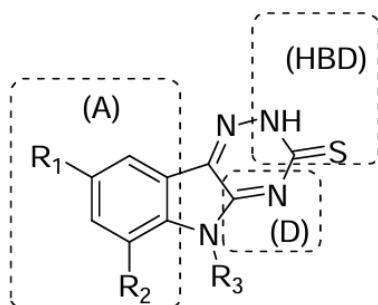


Рис. 3. Предлагаемая модель фармакофорных групп в соединениях 27g, t, u

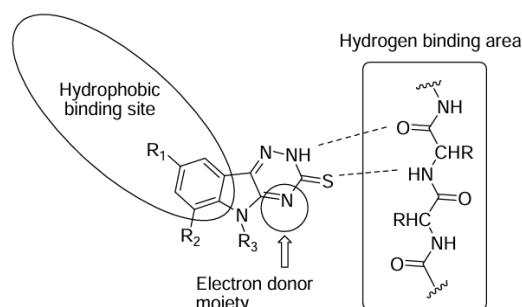
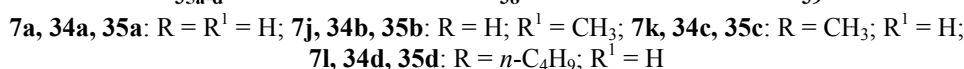
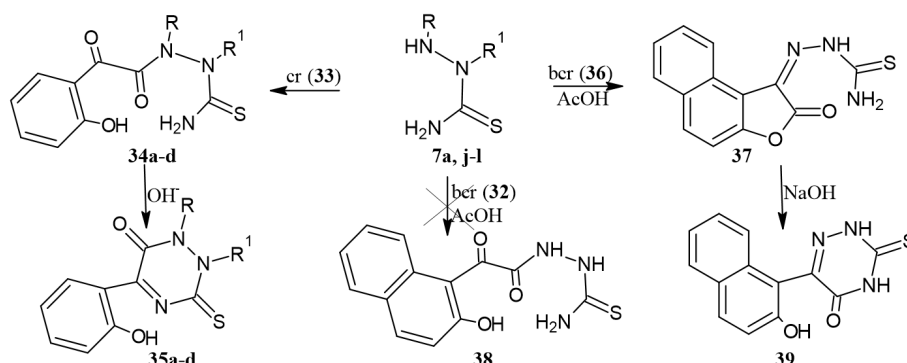


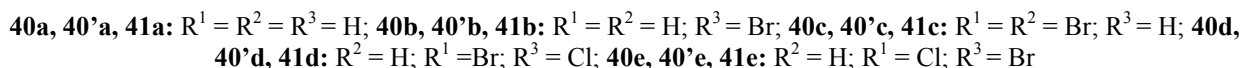
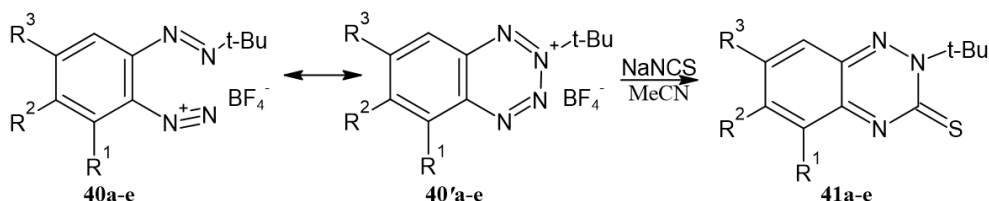
Рис. 4. Связывающие взаимодействия с белковым рецептором

Некоторые реакции 1,2-дикетонатов с тиосемикарбазидом не приводят к образованию полициклических триазин-3-тионов, а протекают с раскрытием цикла исходного дикетона. Так действием на кумарандион (бензофуран-2,3-дион, ср **33**) тиосемикарбазидом **7a** или его N-производными (**7j-l**) в безводной среде образуются производные 2-гидрокси-фенилглиоксильной кислоты (**34a-d**). При нагревании производных **34a-d** в полярном растворителе происходит отщепление воды и переход их в производные 1-R-2-R<sup>1</sup>-6-оксо-1,2,4-триазин-3-тиона (**35a-d**) [55]. Однако, действие на бензокумарандион (**36**) тиосемикарбазид **7a** в уксусной кислоте приводит к 2-гидрокси-нафтил-1-тиосемикарбазону (**37**) (производное 2-гидрокси-нафтилглиоксильной кислоты **38** не образуются). Дальнейшее кипячение в растворе NaOH переводит к 6-(2-гидрокси-1-нафтил)-1,2,4-триазин-5-он-3-тиону (**39**) [56].



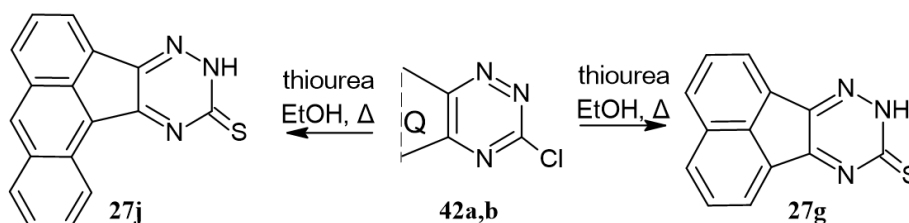
Помимо рассмотренных выше наиболее общих подходов к синтезу 1,2,4-триазин-3-тионов, основанных на реакции 1,2-дикарбонильных соединений с тиосемикарбазидом, в литературе встречается ряд альтернативных методов синтеза.

Так, например, при взаимодействии производных *орто*(*трет*-бутилазо)фенилдиазоний тетрафторбората (**40a-e**) (могут быть представлены в виде резонансных структур (**40'a-e**) с избытком NaNCS в MeCN при комнатной температуре в течение 5–15 минут образуются 2-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-3-тионы (**41a-e**) [57].



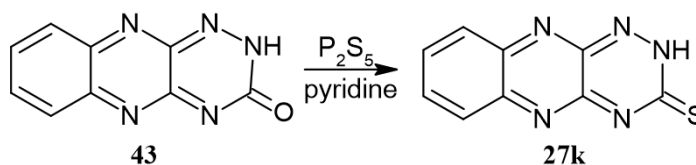


Полициклические системы с 1,2,4-триазин-3-тионовым фрагментом также могут быть получены из производных 1,2,4-триамина. В частности, атом галогена замещается на тиоксо группу при реакции галогенпроизводных триамина с тиомочевинной. Суть метода заключается в кипячении 3-хлорацефтао[1,2-*e*][1,2,4]триамина (**42a**) с тиомочевинной в этаноле в течение двух часов. При этом образуется соответствующий триазин-3-тион, для его выделения из реакционной смеси избыток этанола отгоняют, сухой осадок растворяют в 2 % KOH и при дальнейшем подкислении смеси уксусной кислотой выпадает ацефтао[1,2-*e*][1,2,4]триазин-3-тион **27g** [58]. Аналогично из 11-хлорацеантрелено[1,2-*e*][1,2,4]триамина (**42b**) при его взаимодействии с тиомочевинной получают ацеантрелено[1,2-*e*][1,2,4]триазин-3-тион **27j** [50].



**42a:** Q = ac; **42b:** Q = aa

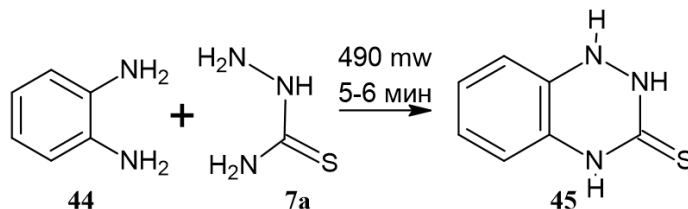
Кроме того, к получению триазинтионов приводит реакция замещения атома кислорода на атом серы при действии пентасульфида фосфора на 1,2,4-триазин-3-оны. Так, при действии P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> на хиноксалинотриазин-3-он (**43**) в пиридине выделяют хиноксалинотриазин-3-тион **27k** [59].



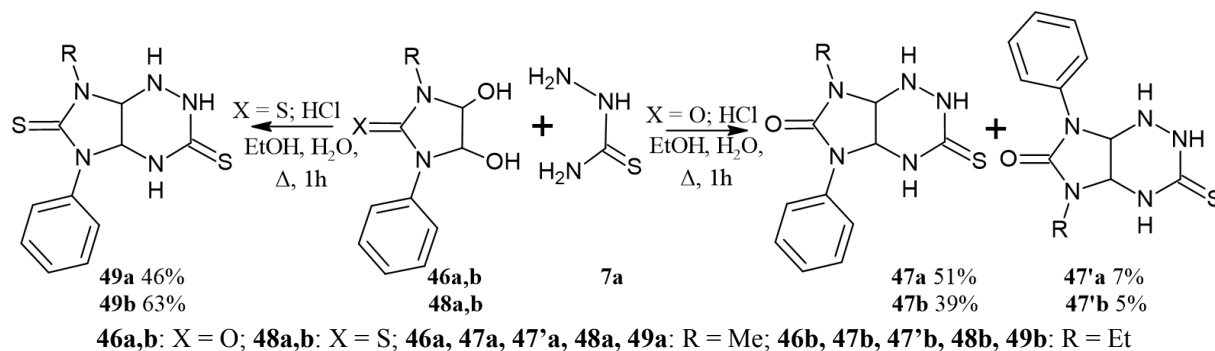
## 1.2. Синтез конденсированных систем, содержащих неароматический фрагмент 1,2,4-триазин-3-тиона

Для получения полициклических систем с 1,2,4-триазинным фрагментом могут быть использованы два подхода: достройка 1,2,4-триамина на основе существующего цикла, либо аннелирование циклического фрагмента к 1,2,4-триазин-3-тиону.

Одним из наиболее часто используемых вариантов осуществления первого подхода является взаимодействие тиосемикарбазида с различными бифункциональными соединениями, приводящее к системам с незамещённым фрагментом 1,2,4-пергидротриамина с общей стороной *b*. Например, известно, что 1,4-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тион образуется при взаимодействии тиосемикарбазида **7a** с 1,2-диаминобензолом (**44**) при нагревании. Причем авторы [60] установили, что такая конденсация без использования какого-либо растворителя под микроволновым облучением протекает быстрее и с лучшим выходом триамина (**45**) (70 %).

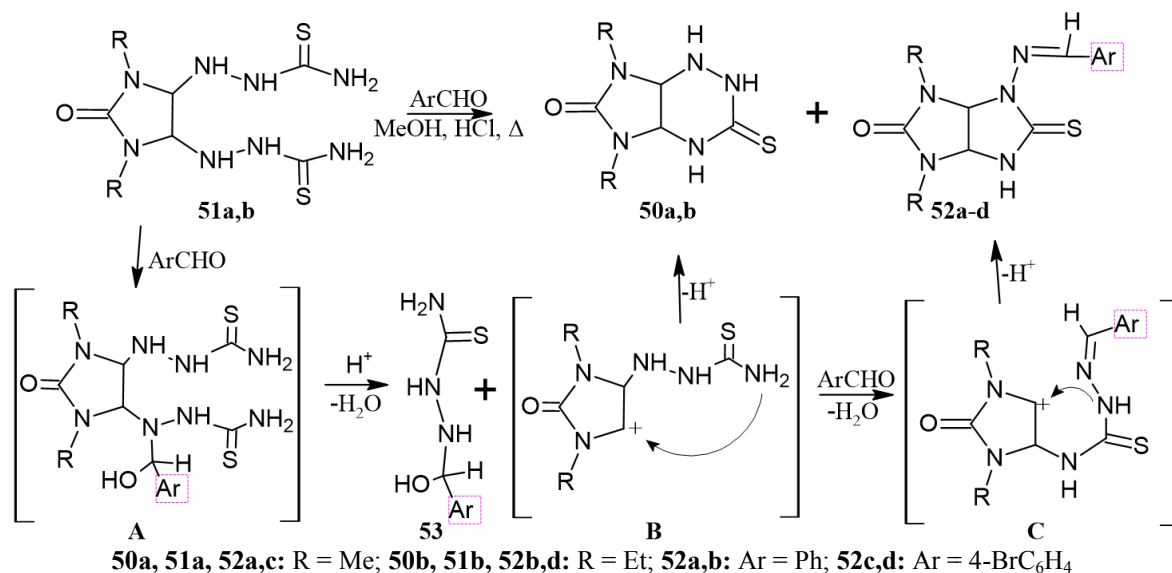


Взаимодействие имидазолидинолов (**46a,b**) с тиосемикарбазидом **7a** в условиях кислотного катализа (pH 2–3) приводит к смеси двух региоизомерных бициклических имидазо[4,5-*e*]триазинов (**47a,b**) и (**47'a,b**) с большим преобладанием первых. Различие в растворимости изомерных соединений и их различное содержание в реакционной смеси позволили выделить преобладающие 7-алкил-5-фенилимидазотриазины **47a,b** в индивидуальном виде с выходами 51 и 39 % соответственно, а неописанные ранее минорные 5-алкил-7-фенилимидазотриазины **47'a,b** с выходами 7 и 5 % соответственно. Аналогичные реакции 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов (**48a,b**) с тиосемикарбазидом **7a** протекали региоселективно с образованием единственных изомеров – 7-алкил-5-фенилимидазотриазинов (**49a,b**) с выходами 46 и 63 % [12].

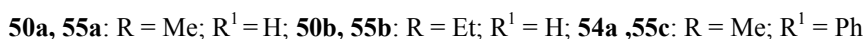
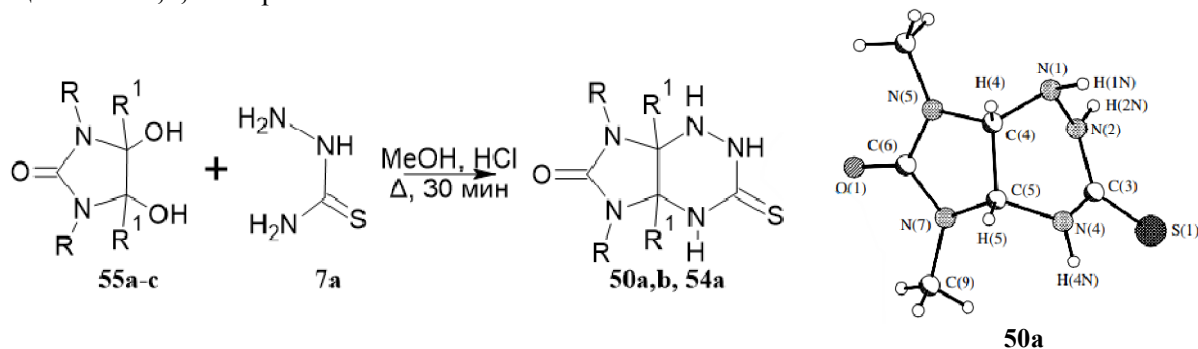


Аналогичные имидазотриазины (**50a,b**) могут быть получены в следовых количествах при взаимодействии 1,3-диалкил-4,5-бис(тиосемикарбазидо)имидазолидин-2-онов (**51a,b**) с ароматическими альдегидами в присутствии соляной кислоты, в качестве основного продукта реакции выделяют тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-оны (**52a-d**) [61].

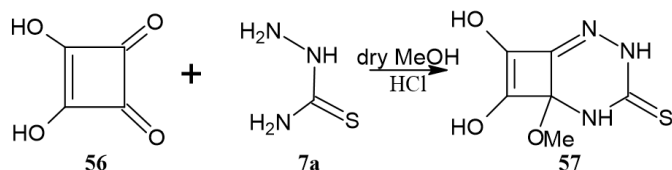
Вероятный механизм реакции включает следующие шаги: образование тиосемикарбазона (**53**) из промежуточных продуктов присоединения **A**, циклизацию карбокатионов **B** в имидазотриазины **50a,b**, образование гидраонов **C** и сокращение триазинового кольца в конечные имидазолидины **52a-d** [62].



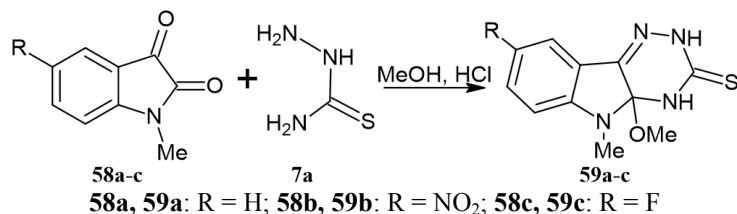
Авторами [63] показано, что оптимальными условиями, приводящими к производным имидазо[4,5-e]1,2,4-триазина **50a,b** и (**54a**), были следующие: метанол в качестве растворителя, добавление эквимольного количества тиосемикарбазида **7a** порциями к 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онам (**55a-c**) и кипячение реакционной смеси в течение 30 минут в присутствии каталитического количества концентрированной соляной кислоты. Выходы бициклов **50a,b**, **54a** при этом составляли 90–96 %.



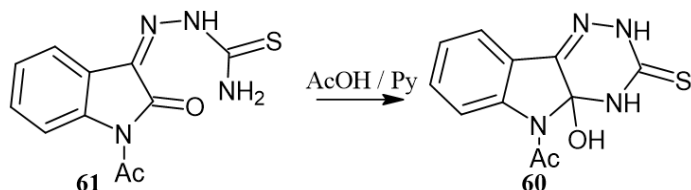
При взаимодействии 1,2-дикетонов с тиосемикарбазидом также могут быть получены системы с частично гидрированным незамещённым 1,2,4-триазин-3-тионом. Например, реакция скварриновой кислоты (**56**) с тиосемикарбазидом **7a** в обезвоженном метаноле в присутствии концентрированной соляной кислоты при комнатной температуре приводит к соединению (**57**) [64].



В тех же условиях протекает реакция конденсации производных имидазола (**58a–c**) с тиосемикарбазидом **7a**, в ходе которой образуются полициклические 2,4-дигидро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тионы (**59a–c**) с выходами 55–65 % [64].

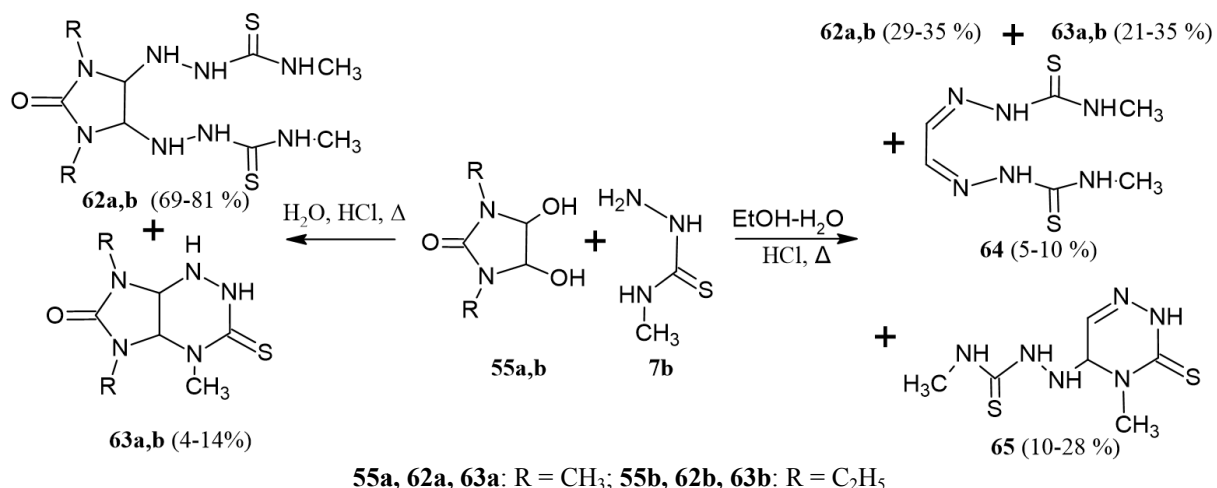


Также 2,4-дигидро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тион (**60**) получают кипячением в уксусной кислоте или пиридине соответствующего тиосемикарбазона 1-ацетилизатина (**61**). Считается, что отщепление гидроксильной группы затруднено наличием электроноакцепторной ацетильной группы [65].

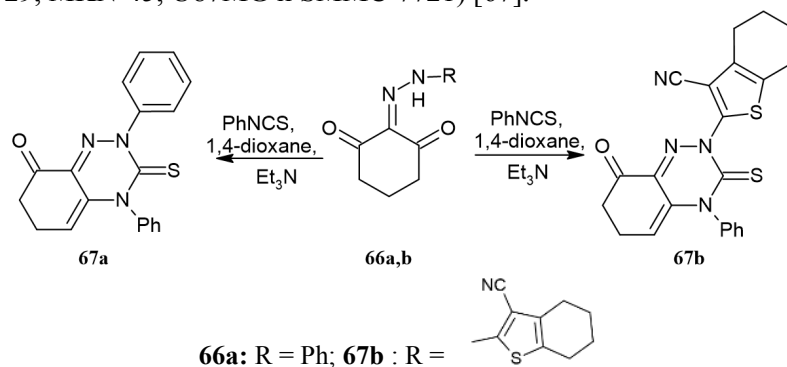


В литературе известен ряд методов получения систем с N4-замещённым гидрированным триазиновым циклом. Одним из способов синтеза является аналогичный упомянутому выше способ, основанный на взаимодействии 1,2-диолов с N-алкилтиосемикарбазидом.

Например, реакция дигидроксиимидазолидинона **55a,b** с N-метилтиосемикарбазидом **7b** в воде под действием HCl приводит к дитиосемикарбазонам (**62a,b**) с выходами 69–81 % и имидазотриазинам (**63a,b**) с выходами 4–14 %. Реакция в водном этаноле (EtOH–H<sub>2</sub>O–конц. HCl, 10:1:0,1), проведенная путем порционного добавления тиосемикарбазида **7b** к раствору дигидроксиимидазолидинона **55a,b** дала многокомпонентную смесь продуктов: дитиосемикарбазоны **62a,b** (29–35 %), имидазотриазины **63a,b** (21–35 %), глиоксальтиосемикарбазон (**64**) (5–10 %) и 4-метил-5-(4-метилтиосемикарбазидо)-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-тион (**65**) (10–28 %) [63].



Помимо рассмотренных нами ранее методов цикл триазина можно получить не только при взаимодействии фрагментов С–С с N–N–C–N, но и из фрагментов С–C–N–N и С–N. Так, при взаимодействии N-замещённого 2-гидразинилиденциклогексан-1,3-диона (**66a,b**) с фенилизотиоцианатом в диоксане в присутствии Et<sub>3</sub>N образуются производные 3,4,6,7-тетрагидробензо[e][1,2,4]триазин-3-тиона с выходом 62 % для (**67a**) [66] и с выходом 68 % для (**67b**) [67]. Последнее соединение оказывает ингибирующее действие в отношении с-Met киназы, пяти тирозинкиназ (с-Kit, Flt-3, VEGFR-2, EGFR и PDGFR) и шести типичных линий раковых клеток (A549, H460, HT-29, MKN-45, U87MG и SMMC-7721) [67].



На рис. 5а представлены суперпозиция Форетиниба – экспериментального препарата для лечения рака (синий) – и соединения **67b** (красный), закрепленных в месте связывания с-Met, пунктирные линии представляют взаимодействия водородных связей. Рис. 5b показывает 2D взаимодействие лиганда **67b** в месте связывания с-Met [67].

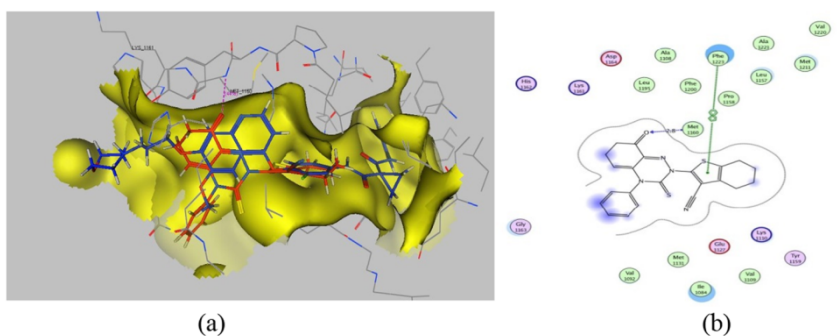
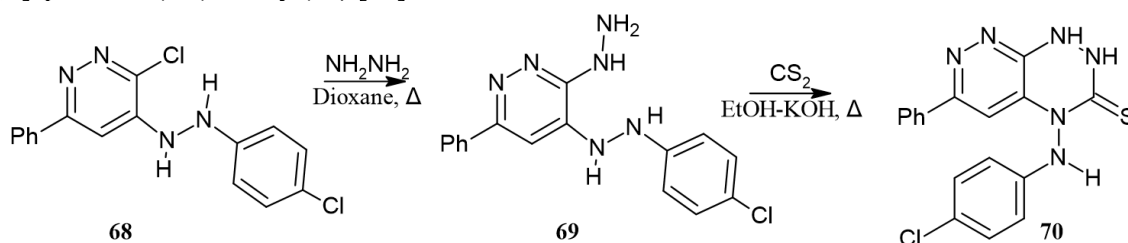


Рис. 5. Связывающие взаимодействия лиганда **67b**: а) суперпозиция Форетиниба (синий) и соединения **67b** (красный); б) 2D взаимодействие лиганда **67b** в месте связывания с-Met

При кипячении производного 3-хлорпиридазина (**68**) с гидразин гидратом получают 3-гидразинопиридазин (**69**), который при взаимодействии с дисульфидом углерода в среде EtOH-KOH приводит к 4-(4-хлорфениламино)-6-фенил-1,2-дигидропиридазино[4,3-*e*] [1,2,4]триазин-3(4*H*)-тиону (**70**) [68].



Данные анализа показали, что соединение **70** обладает высокой противовирусной активностью против HAV при сравнении эффекта различных концентраций соединения **70** с теми же концентрациями амантадина – противовирусный и, одновременно, антипаркинсонический дофаминергический препарат (положительный контроль) (рис. 6). Также авторы [68] изучали возможный механизм действия соединения **70**. Оно обладает высоким вирулицидным эффектом, а также оказывает слабое воздействие на репликацию вируса. Это можно объяснить представлением о

том, что соединение способно связываться с капсидом HAV и, таким образом, изменять его конфигурацию, вызывая неспособность вируса связываться с его клеточным рецептором, или соединение может также реагировать с белками капсида, приводя к его инактивации. Что касается воздействия на репликацию, то это может быть связано с легким ингибирующим действием соединения на один или несколько ферментов, необходимых вирусу для завершения цикла репликации. С другой стороны, соединение не оказывает влияния на адсорбцию вирусов (рис. 7).

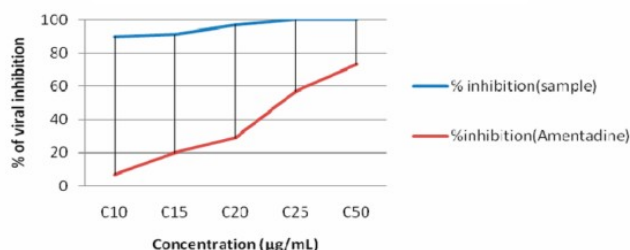


Рис. 6. Диаграмма сравнения антивирусной активности соединения 70 и амантадина

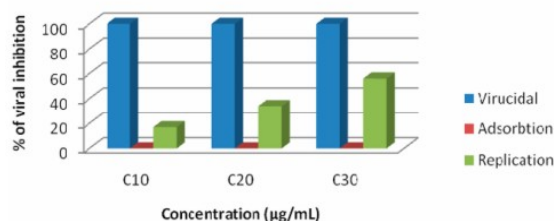
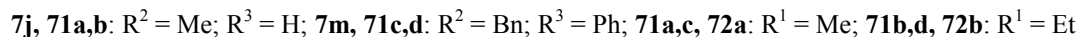
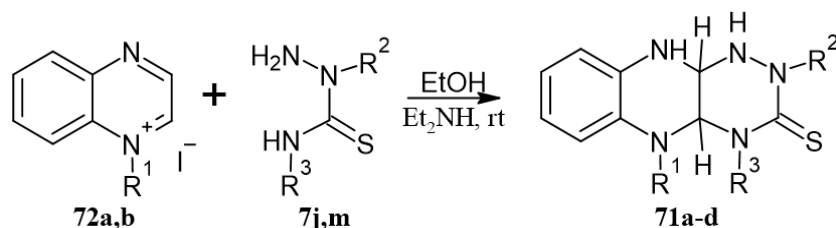


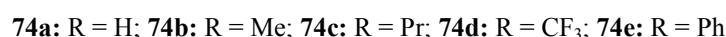
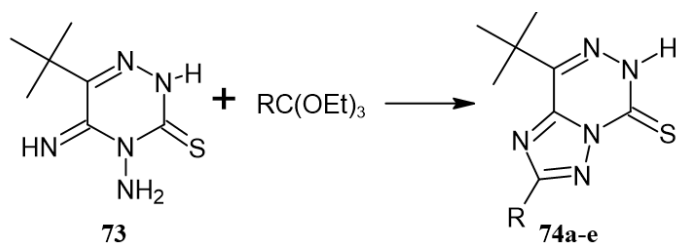
Рис. 7. Возможные механизмы действия соединения 70

Для получения 1,2,4-триазино[5,6-*b*]хиноксалин-3-тиона (**71**) можно использовать взаимодействие йодида *N*-алкил-хиноксалия (**72**) с замещённым тиосемикарбазидом **7j,m** в присутствии диэтиламина [69].

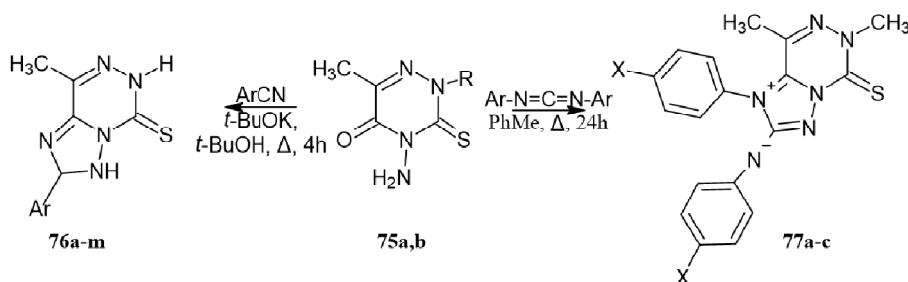


В качестве примера использования второго подхода к созданию полициклических систем с 1,2,4-триазином (аннелирование циклического фрагмента к 1,2,4-триазиному) рассмотрим способы получения триазолотриазинов с общей *d* стороной.

Так триазолотриазины могут быть синтезированы аннелированием триазольного цикла в 4-*N*-амино-1,2,4-триазине. Реакция 4-амино-6-*трет*-бутил-5-имино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (**73**) с ортоэфирами позволяет получать производные [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-3-тиона (**74a-e**) [70].



Замещенные триазолотриазины могут быть получены в результате взаимодействия 4-амино-1,2,4-триазин-5-онов (**75a,b**) с ароматическими нитрилами [71] или карбодиимидами. При этом выход целевых продуктов (**76a-m**) составляют 60–88 %, а в случае соединений (**77a-c**) образуются цвиттер-ионные структуры с выходами 60–66 % [70].



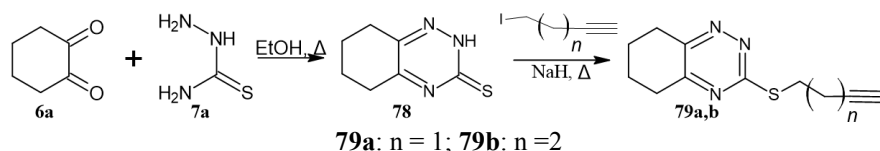
77a: R = H; 77b: R = CH<sub>3</sub>; 76a: Ar = Ph; 76b: Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 76c: Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 76d: Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 76e: Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 76f: Ar = m-Tol; 76g: Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 76h: Ar = 4-(MeOCHN)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 76i: Ar = 4-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 76j: Ar = 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 76k: Ar = 9-phenanthryl; 76l: Ar = 2-thienyl;  
 76m: Ar = 4-pyridyl; 77a: X = H; 77b: X = Cl; 77c: X = Br

## 2. Свойства систем с ароматическим 1,2,4-триазин-3-тионовым фрагментом

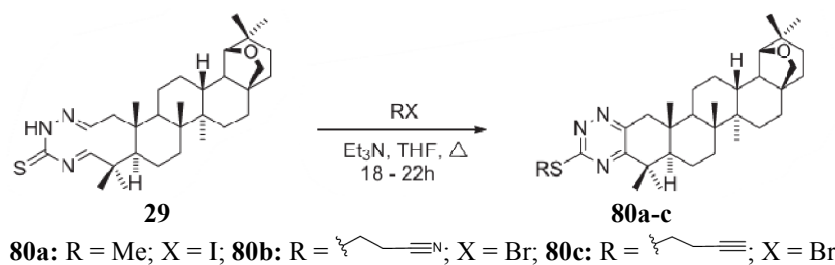
### 2.1. Взаимодействие 1,2,4-триазин-3-тионовых систем с моногалогенидами

Одним из наиболее изученных и часто встречающихся в литературных источниках свойств тионов является их способность образовывать S-производные при взаимодействии с различными алкилирующими агентами.

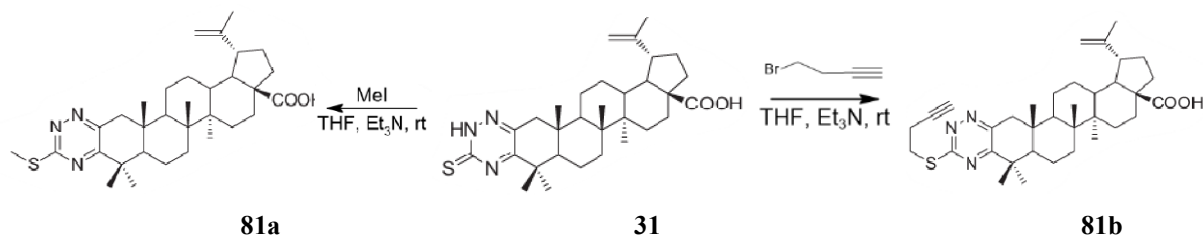
Так, при обработке циклогексано-1,2,4-триазин-3-тиона (**78**) (полученного при кипячении тиосемикарбазида **7a** с 1,2-циклогександионом **6a** в этаноле) 4-йод-1-бутином или 5-йод-1-пентином, были выделены продукты алкилирования – 3-бутинил/пентинилсульфанил-циклогексано-1,2,4-триазины (**79a,b**) [37].



Возможность алкилирования была исследована для некоторых систем, содержащих фрагменты тритерпенов. Например, для аллобетулино[3,2-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона **29** были получены различные 3-алкилсульфанил-1,2,4-триазино-(18 $\alpha$ )-19 $\beta$ -28-эпоксиолеананы (**80a-c**) с выходами 51–94 % при взаимодействии тиона **29** с метилйодидом, цианопропилбромидом и 4-бромбут-1-ином в ТГФ в присутствии Et<sub>3</sub>N в качестве основания [52].



В тех же условиях для 3-тиоксо-1,2,4-триазинобетулиновой кислоты **31** были получены S-метил (**81a**) и S-бутинил (**81b**) производные с выходами 68 и 55 % соответственно [52].



Цитостатическую активность соединений **31**, **81a,b** оценивали в культурах клеток мышинового лейкоза L1210, карциномы шейки матки человека HeLa и лимфобластных опухолевых клеток СЕМ. В то время как **31** лишён значительной цитостатической активности (IC<sub>50</sub>: 160–204 мкМ), производные **81a,b** показали выраженную цитостатическую активность (табл. 2).

Ингибирующая активность соединений **31**, **81a,b**

Comp.	IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)			Antiviral activity EC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (μM)		Cytotoxicity (μM)	
	L1210	CEM	HeLa	AD-169 strain	Davis strain	Cell morphology <sup>c</sup>	Cell growth <sup>d</sup>
<b>31</b>	196 ± 12	201 ± 25	160 ± 6	≥ 20	≥ 20	> 100	> 100
<b>81a</b>	7,3 ± 1.1	2,6 ± 1.5	7,3 ± 3,5	1,8 ± 0	2 ± 0,2	20	45 ± 7
<b>81b</b>	4,9 ± 0.2	1,2 ± 0.4	9,1 ± 5,7	> 4	≥ 4	20	55 ± 4

<sup>a</sup> 50 % Ингибирующая концентрация.

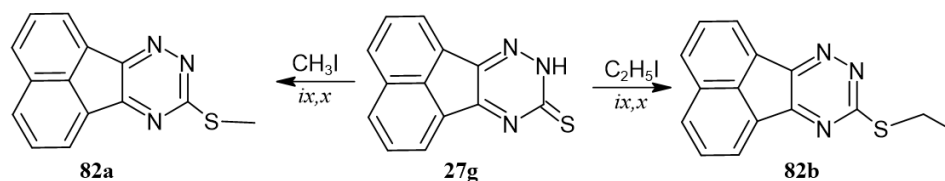
<sup>b</sup> Эффективная концентрация, необходимая для снижения образования бляшек вируса на 50 %. Ввод вируса составил 100 единиц образования бляшек.

<sup>c</sup> Минимальная цитотоксическая концентрация, которая вызывает микроскопически обнаруживаемое изменение морфологии клеток.

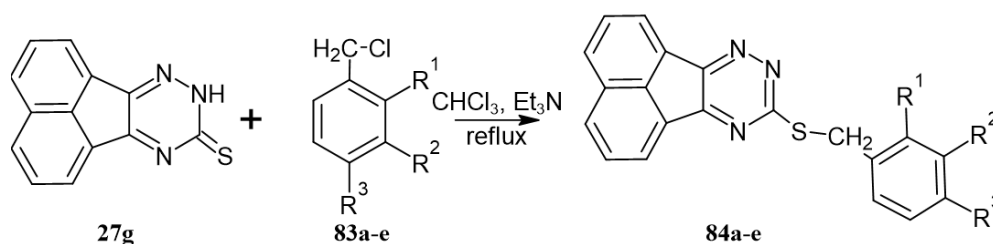
<sup>d</sup> Цитостатическая концентрация, необходимая для снижения роста клеток HEL на 50 %.

Соединения **31**, **81a,b** также были оценены на предмет их ингибирующей активности против широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (табл. 2). Интересно, что *S*-алкилы **81a,b** неизменно оказывали ингибирующее действие на цитомегаловирус человека в культурах клеток HEL в нижнем микромолярном диапазоне, то есть при концентрациях соединений, значительно ниже их порога токсичности. В этом отношении они могут представлять собой потенциальный источник для дальнейшего синтеза новых соединений с более выраженной анти-ЦМВ активностью [52].

Несколько большее количество производных изучено для аценафто[1,2-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона **27g**. Его взаимодействием с метил- и этилйодидами при комнатной температуре в 5%-ном растворе KOH (*ix*) [58] или при кипячении в хлороформе с Et<sub>3</sub>N (*x*) [49] были получены *S*-метил (**82a**) и *S*-этил (**82b**) производные.



При кипячении аценафто[1,2-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона **27g** с различными производными бензилхлорида (**83a-e**) в хлороформе в присутствии Et<sub>3</sub>N были получены 3-(замещённыебензилсульфанил)-аценафто[1,2-*e*][1,2,4]триазины (**84a-e**) с выходами от 60 до 94 % соответственно [49].



**83a,84a:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; (94 %) **83b,84b:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = NO<sub>2</sub>; (79 %) **83c,84c:** R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Cl; R<sup>2</sup> = H; (83 %) **83d,84d:** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Cl; (60 %) **83e,84e:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Cl (84 %)

Исследование молекулярного докинга соединений **84a-e** подтвердило предположение, что они могут действовать посредством апоптоз-индуцирующей активности через белок Bcl-2. Но производные аценафтотриазина оказались слабо активными против трех линий раковых клеток с IC<sub>50</sub> в диапазоне от 30 до 65,5 мкМ [49]. Соединение **82b** показало лучшую оценку стыковки, будучи наиболее эффективным в клетках MOLT-4 человека. Наличие *para*-нитрозаместителя на фенильном кольце способствует образованию водородных связей с активным центром рецептора, что поддерживает одно ключевое взаимодействие водородной связи с NH Lys17 в изоформе 1 и NH Asp10 в изоформе 2 через атом кислорода нитрозаместителя (рис. 8).

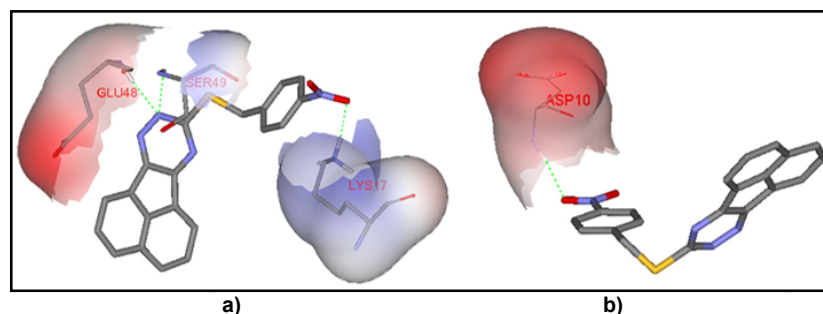
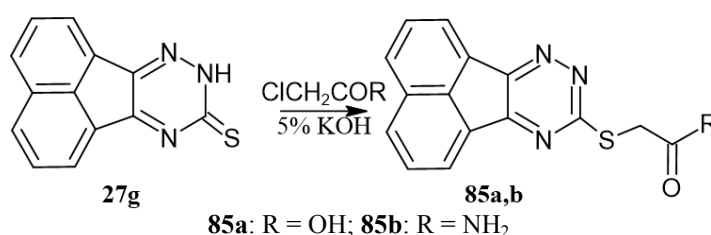
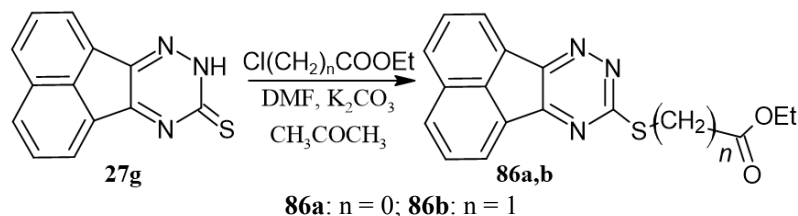


Рис. 8. Взаимодействия водородных связей соединения **84b** в активном центре изоформ Bcl-2: а – PDB ID: 1G5M и б – PDB ID: 1GJH

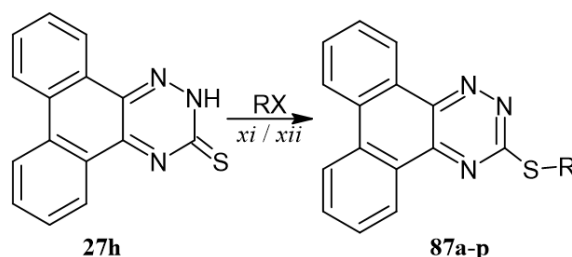
Известно [58], что при взаимодействии тиона **27g** с  $\alpha$ -хлорукусной кислотой или  $\alpha$ -хлорацетамидом в 5 % KOH образуются производные тиоуксусной кислоты (**85a**) или сульфанилацетамида (**85b**).



По аналогичной реакции нуклеофильного замещения могут быть получены с хорошими выходами (87 и 79 %) производные сложных эфиров (**86a,b**) при действии на триазин-3-тион **27g** этилхлорформиатом или этилхлорацетатом в ДМФА с добавлением ацетона и карбоната калия при комнатной температуре [72].



Для фенантро[9,10-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона **27h** известно сравнительно небольшое количество S-производных, полученных при действии алкилгалогенидов на тион, однако, в литературе описано получение ряда S-производных (**87a-p**) в этаноле в присутствии NaOH (xi) [51, 73], так же изучено получение S-метил **87a**, S-этил **87b**, S-бензил **87j** и S-2,4-динитрофенил **87p** производных в среде 5 % KOH (xii) [74].



**87a:** RX = MeI; 78 % [51]; 36 % [73]; **87a:** RX = (MeO)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>; 62 % [74]; **87b:** RX = EtI; 45 % [74]; 55 % [74];  
**87c:** RX = PrBr; 49 % [73]; **87d:** RX = *n*-BuBr; 14 % [73]; **87e:** RX = *i*-BuBr; 18 % [73]; **87f:** RX =  
 BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡N; 25 % [73]; **87g:** RX = ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe; 16 % [73]; **87h:** RX = cyclopentyl bromide; 12 % [73];  
**87i:** RX = cyclohexyl bromide; 16 % [73]; **87j:** RX = BnCl; 37 % [74]; RX = BnBr; 41 % [73]; **87k:** RX =  
 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br; 49 % [73]; **87l:** RX = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br; 17 % [73]; **87m:** RX = 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl; 61 % [73]; **87n:** RX =  
*p*-TolCl; 35 % [73]; **87o:** RX = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl; 31 % [73]; **87p:** RX = 2,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; 25 % [74]



Производные фенантро-триазин-3-тиона были **87a–o** оценены на предмет их цитотоксической активности против линий раковых клеток MOLT-4 и MCF-7. Соединения **87j,m** оказались наиболее мощными цитотоксическими агентами [73]. Исследование стыковки показало, что эти производные раскручивают двойную спираль ДНК в основном посредством гидрофобных взаимодействий с парами оснований GC (рис. 9).

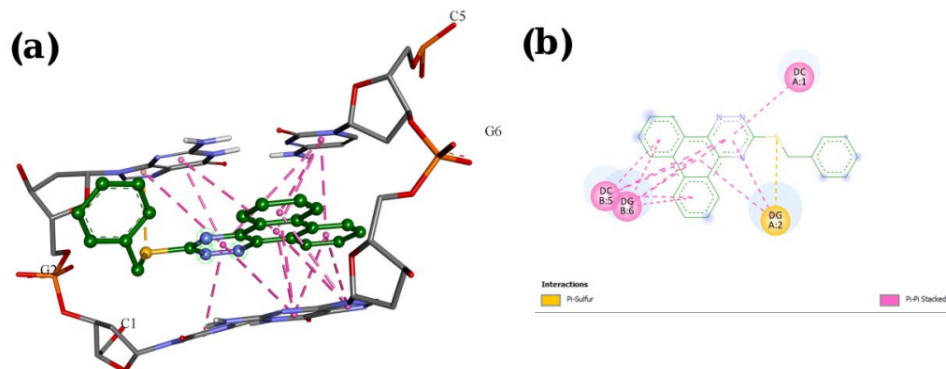
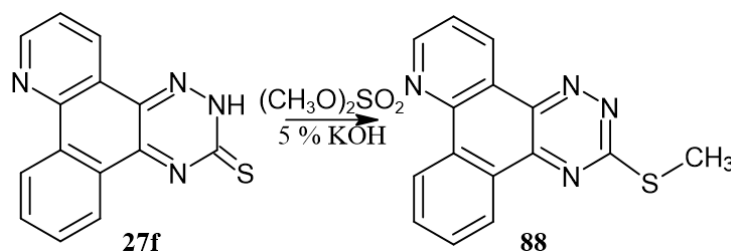
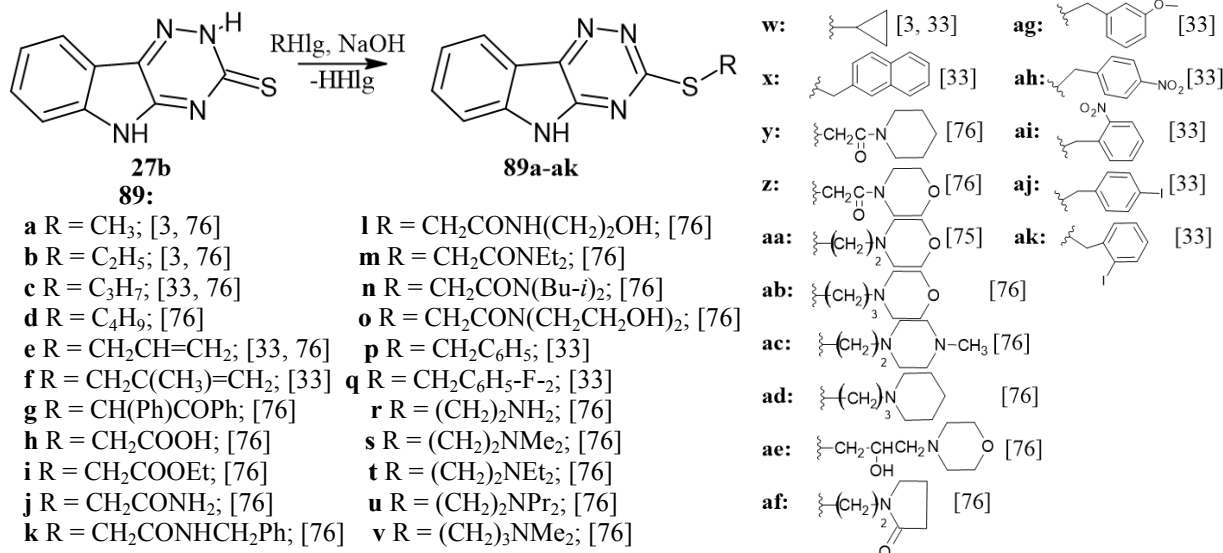


Рис. 9. Результаты стыковки и взаимодействия соединения **87j** с парами оснований ДНК в (a) 3D и (b) 2D-представлении (G: дезоксигуанин, C: дезоксицитидин)

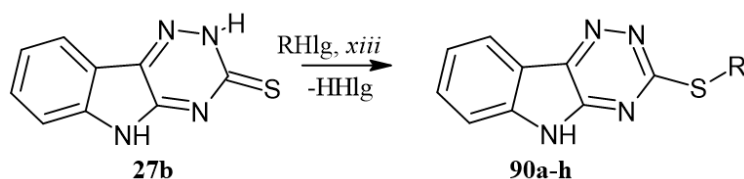
Так же метилированием 3-тиоксо-1,2,4-триазин[6,5-*f*]бензо[*h*]хинолина **27f** в среде 5 % KOH с применением диметилсульфата получено его *S*-метил производное (**88**) с выходом 90 % [44].



Наибольшее число *S*-производных изучено для 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **27b**, например, при взаимодействии **27b** с алкилирующими агентами в щелочной среде образуются *S*-алкилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**89a–ak**) [3, 33, 75, 76].

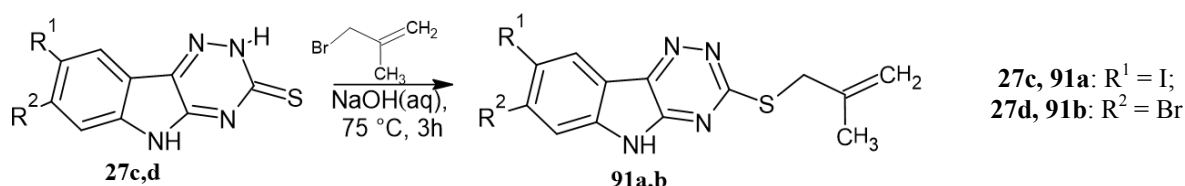


В качестве других условий для получения *S*-алкилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолов могут быть использованы суперосновные среды (*xiii*), такие как DMF(DMSO)-KOH(NaOH)-H<sub>2</sub>O. В работах [77–81] приведены способы синтеза *S*-алкилсульфидов (**90a–h**) при действии на **27b** алкилгалогенидов в суперосновной среде с выходами от 51 до 99 %.

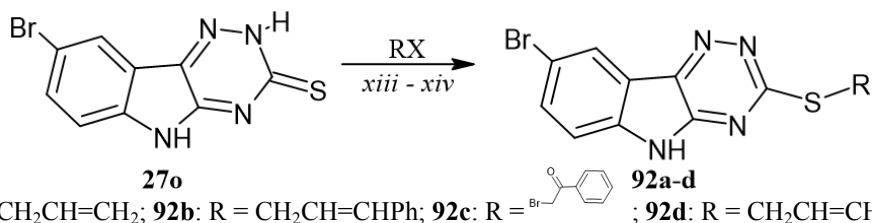


**90a:** R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; 51 %; **90b:** R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>; 64 %; **90c:** R = CH<sub>2</sub>CH(Br)=CH<sub>2</sub>; 71 %; **90d:** R = CH<sub>2</sub>CH=CHCl; 59 %; **90e:** R = CH<sub>2</sub>C≡CH; 84 %; **90f:** R = CH<sub>2</sub>CH=CHPh; 59 %; **90g:** R = CH<sub>2</sub>CH=CHCOOMe; 76 %; **90h:** R =

Ряд S-производных известен и для галогензамещённых-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов, для алкилирования которых может применяться кипячение в водном растворе NaOH [33]. Так, в случае 8-иод- **27c** и 7-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **27d** получены соответствующие 2-метилпропенилсульфиды (**91a,b**).



Кроме того, для 8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола-3-тиона **27o** описаны аллилсульфанил-, *транс*-3-циннамилсульфанил-, фенацилсульфанил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**92a-c**) и метил 4-(8-бром-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-сульфанил)бут-2-еноат (**92d**), полученные взаимодействием с алкилгалогенидами в суперосновной среде (*xiii*) [80] или кипячением в ДМФА (*xiv*) [82]. При этом выходы соединений **92a,b,d** составили 40, 58 и 60 % соответственно [80], а выход фенацилсульфида **92c** равен 65 % [82].



**92a:** R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; **92b:** R = CH<sub>2</sub>CH=CHPh; **92c:** R = ; **92d:** R = CH<sub>2</sub>CH=CHCOOMe

В исследовании [33] сообщается об открытии мощных и селективных химических ингибиторов мидазина, важного белка AAA+, необходимого для биогенеза эукариотических рибосом. Ингибирующая активность была протестирована для ряда соединений (**89f,p,q,x, 91a,b**). Показано, что алкильные заместители в положении 3 приводят к снижению активности по сравнению с **89f**. Бензильная группа увеличила активность, но снизила растворимость. Наибольшее увеличение активности было вызвано введением брома в положение 7, производное **91b** в 10 раз более активно, чем **89f** (GI<sub>50</sub> = 14 ± 1 μM (**91b**); 136 ± 7 μM (**89f**). Также [33] обнаружили, что ядерный экспорт субъединицы рге-60S, который можно отслеживать с помощью Rpl2501-GFP, гомолога почкующегося дрожжевого Rpl25, был заблокирован в обработанной **89f** клетке (рис. 10а, б). Важно, что этот дефект не наблюдался в обработанных **89f** мутантных клетках *mdn1-F1093L*.

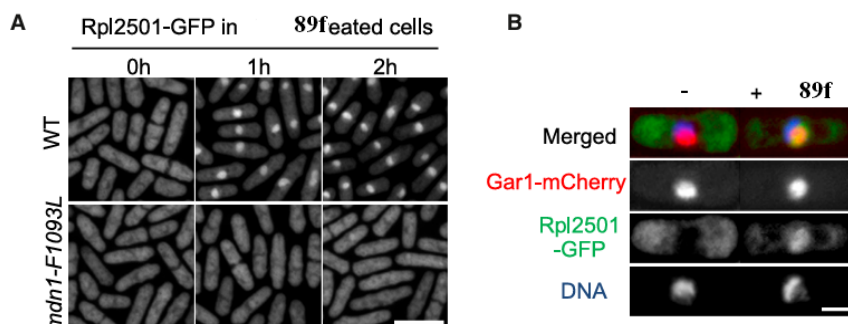


Рис. 10. А: ядерный экспорт частиц рге-60S; В: процессинг рге-рРНК в делящихся дрожжах

Авторы также изучили кинетику ингибирования сборки рибосом Rbin-1, [33] исследовали уровни Rpl2501-GFP в определенные временные точки после добавления или вымывания ингибитора (рис. 11).

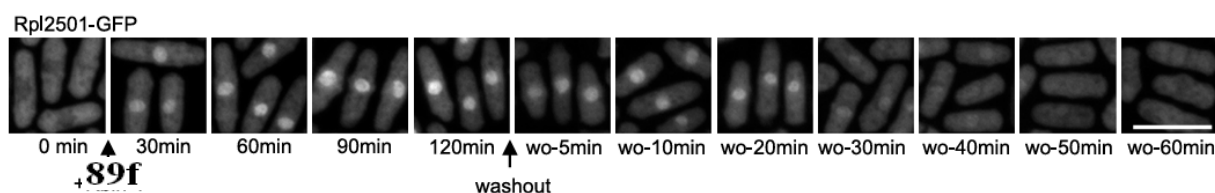
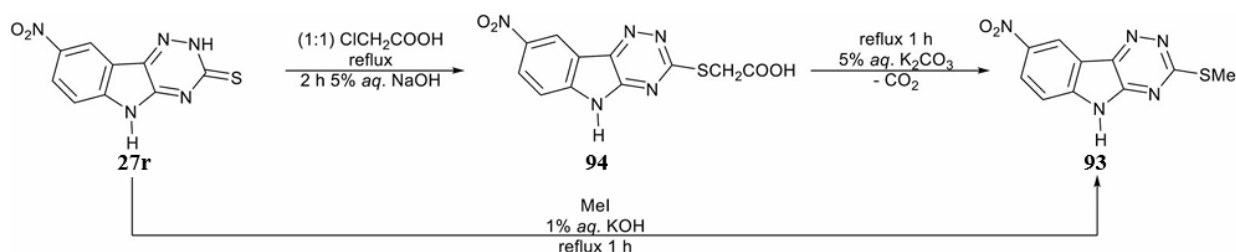
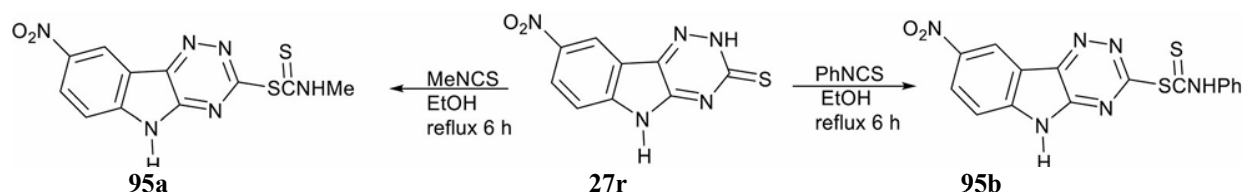


Рис. 11. Интенсивность сигнала Rpl2501-GFP в зависимости от времени

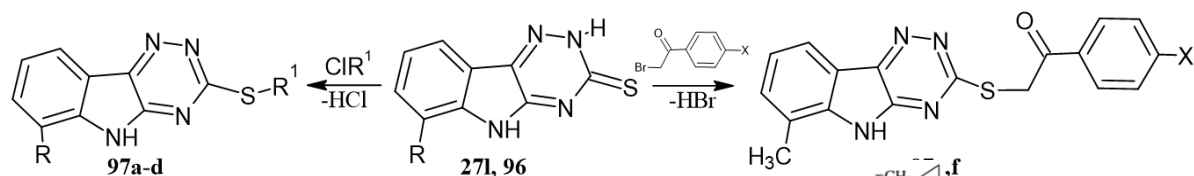
Также получены S-производные 8-нитро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **27r**, к его S-метил производному (**93**) можно прийти двумя способами: прямым метилированием в 1 % растворе KOH или последовательно кипячением тиона **27r** с хлоруксусной кислотой в NaOH с последующим превращением группы SCH<sub>2</sub>COOH в производном тиоуксусной кислоты (**94**) до SCH<sub>3</sub> при кипячении в 5 % растворе K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> по реакции декарбосилирования [83].



Помимо этого авторами [83] изучены реакции **27r** с метил/фенил изотиоцианатами, приводящие к (метил/фенил-тиамидо)тиа-5H-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолам (**95a,b**).



Взаимодействие 6-метил- (**96**) или 6-трифторметил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона **27l** с метилхлоридом, этилхлоридом, хлорциклопропилметаном [3], хлоруксусной кислотой [82], а также фенацилбромидом и *n*-хлорфенацилбромидом приводит к S-алкил производным 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (**97a-f**) [84].



**27l, 97a-c**: R = CF<sub>3</sub>; **96, 97d**: R = CH<sub>3</sub>; **97a**: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; **97b**: R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; **97c**: R<sup>1</sup> = ; **97d**: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>COOH; **97e**: X = H; **97f**: X = Cl

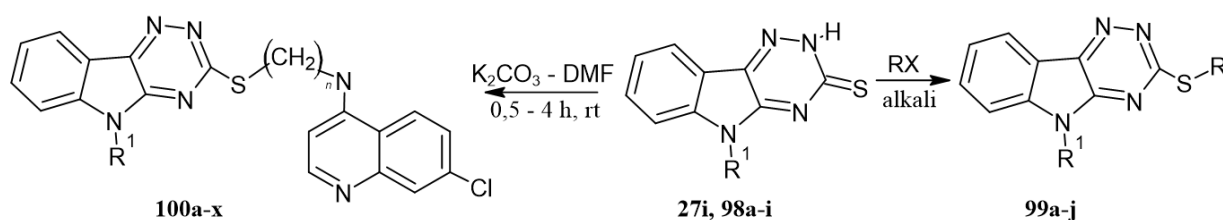
Полученные производные 6-трифторметил-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола **97a-c** были оценены на противомаларийную активность *in vitro* против хлорохин чувствительных и хлорохин-устойчивых штаммов *P. falciparum*. Группа CF<sub>3</sub> имеет тенденцию приводить к повышению *in vitro* противомаларийной активности 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола. Незамещённые аналоги, которые оценивались одновременно, были все лишены активности даже при концентрациях до 400 μM [3]. Повышенная активность, вызванная присутствием этой группы, может быть приписана повышенной липофильностью соединения, поскольку эта группа, как известно, более гидрофобна, чем даже атом фтора (табл. 3).

Таблица 3

Противомалярийная активность соединений 27i, 97a–c

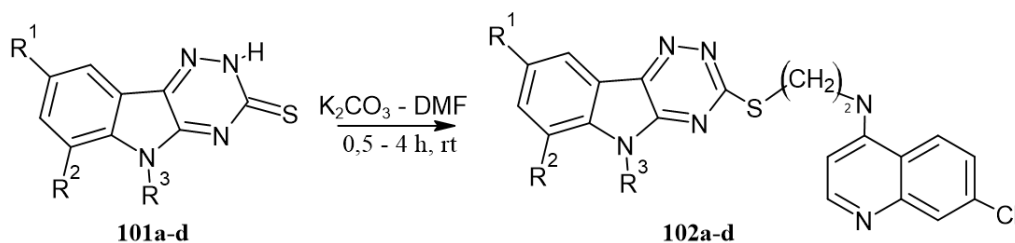
R	R <sup>1</sup>	Температура плавления (°C)	Чувствительность к хлорохину	Устойчивость к хлорохину
-CF <sub>3</sub>	=S	262–264	260,00 ± 10	ND
-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	168–170	35,00 ± 5	14,00 ± 2
-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	244–246	44,00 ± 8	20,00 ± 5
-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> ◻	259–260	62,00 ± 10	20,00 ± 2

Алкилированием в щелочной среде можно получить и производные N-замещённых-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов **27i**, (**98a–h**). Например, в литературе описаны S-алкилы N-метил (**99a–h**), N-пропил (**99i**) [85], N-бут-3-инил-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолы (**99j**) [33] и S-гетарилы N-метил (**100a–c**), N-этил (**100d–f**), N-пропил (**100g–i**), N-изопропил (**100j–l**), N-аллил (**100m–o**), N-бутил (**100p–r**), N-изобутил (**100s–u**) и N-бензил-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолы (**100v–x**) [86].



**27i**, **99j**: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH; **98a**, **99a–h**, **100a–c**: R<sup>1</sup> = Me; **98b**, **100d–f**: R<sup>1</sup> = Et; **98c**, **99i**, **100g–i**: R<sup>1</sup> = Pr; **98d**, **100j–l**: R<sup>1</sup> = *i*-Pr; **98e**, **100m–o**: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; **98f**, **100p–r**: R<sup>1</sup> = *n*-Bu; **98g**, **100s–u**: R<sup>1</sup> = *i*-Bu; **98h**, **100v–x**: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **99a**: R = Me; **99b**: R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; **99c**: N-morpholinylethyl; **99d**: R = Et<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **99e**: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **99f**: Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **99g**: N-morpholinylpropyl; **99h**: C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **99i**: R = CH<sub>3</sub>; **99j**: R = CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>; **100a,d,g,j,m,p,s,v**: n = 2; **100b,e,h,k,n,q,t,w**: n = 3; **100c,f,l,l,o,r,u,x**: n = 5

Также в литературе [86] упоминается способ получения S-производных (**101a–d**) действием N-(бромалкил)-хинолин-4-амина на 5,6- и 5,8-дизамещённые-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолы (**102a–d**) в среде K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-DMF при комнатной температуре с выходами от 74 до 88 %.



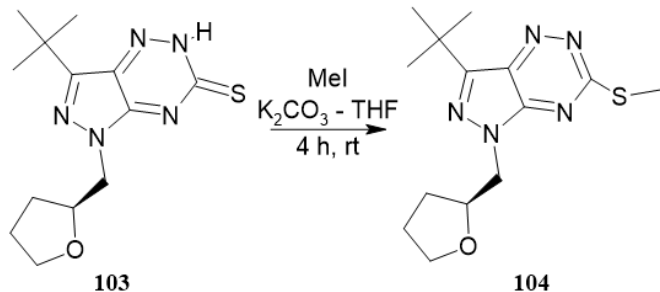
**101a**, **102a**: R<sup>1</sup> = Br; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Me; **101b**, **102b**: R<sup>1</sup> = Br; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Et; **101c**, **102c**: R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = Me; **101d**, **102d**: R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = Me;

Синтезированные соединения **100a–x**, **102a–d** оценивались против внеклеточной промастиготной и внутриклеточной амастиготной стадии паразита, милтефозин и SSG были включены в исследование в качестве контрольных препаратов. Анализ активности в зависимости от длины цепи, соединяющей два фармакофора, показал, что соединения с двухатомной цепью углерода были более активны (IC<sub>50</sub> = 7,10–0,36 μM) и имели высокий индекс селективности (SI =>1111) (соед. **100a,d**), а удлинение углеродной цепи (n = 3, 5) привело к потере активности (соед. **100b–f**). Увеличение длины цепи заместителя при атоме азота, его ненасыщенность, а также введение в положение 8 Br или NO<sub>2</sub> способствовало снижению активности либо повышению токсичности для клеток макрофагов J-774A.1 [86]. Полученные данные антилейшманиальной активности *in vitro* в отношении внеклеточных промастигот и внутриклеточных амастигот и цитотоксичность соединений **100a–x**, **102a–d** приведены в табл. 4.

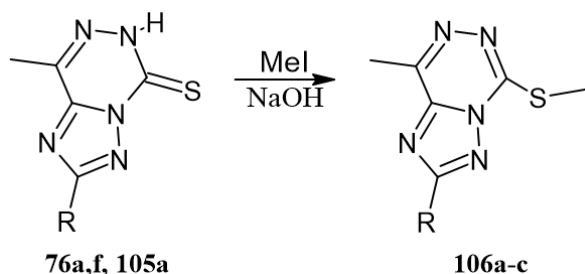
Антилейшманиальная активность и цитотоксичность соединений 100a-x, 102a-d

Соединение	Антипромастиготная активность IC <sub>50</sub> (μМ)	Противоамстиготная активность IC <sub>50</sub> (μМ)	Цитотоксичность CC50 (μМ)	Индекс избирательности (SI)
<b>100a</b>	6,27 ± 0,65	0,36 ± 0,10	>400	>1111
<b>100d</b>	9,10 ± 1,45	7,10 ± 1,27	61,46 ± 2,43	7
<b>100b</b>	24,14 ± 3,04	Токсичный	Не выполнено	Не доступен
<b>100e</b>	2,66 ± 0,72	Токсичный	Не выполнено	Не доступен
<b>100c</b>	15,04 ± 1,55	Токсичный	Не выполнено	Не доступен
<b>100f</b>	8,95 ± 1,25	Токсичный	Не выполнено	Не доступен
<b>100g</b>	>40	14,68 ± 1,41	41,67 ± 2,91	3
<b>100p</b>	>40	29,48 ± 2,58	Не выполнено	Не доступен
<b>100j</b>	21,87 ± 2,68	2,88 ± 0,83	19,39 ± 1,58	7
<b>100s</b>	16,98 ± 3,01	5,69 ± 1,17	28,63 ± 3,64	5
<b>100m</b>	7,90 ± 1,23	10,13 ± 1,34	10,53 ± 2,51	1
<b>100v</b>	8,08 ± 1,28	Токсичный	Не выполнено	Не доступен
<b>102a</b>	>40	>40	Не выполнено	Не доступен
<b>102b</b>	>40	>40	Не выполнено	Не доступен
<b>102c</b>	1,95 ± 0,56	Токсичный	Не выполнено	Не доступен
<b>102d</b>	6,46 ± 1,48	6,46 ± 1,24	39,30 ± 2,61	6
<b>M.F.</b>	1,10 ± 0,26	8,10 ± 1,41	54,76 ± 3,43	7
<b>SSG</b>	>200	54,60 ± 2,09	>400	>7

Наряду с этим S-производные известны и для систем с триазином, содержащих азолы. Например, при взаимодействии пиразоло[3,4-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона (**103**) с метилйодидом в ТГФ в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при комнатной температуре в течение 4-х часов образуется 3-метилсульфанил-пиразоло[3,4-*e*][1,2,4]триазин (**104**) с выходом 47 % [87].



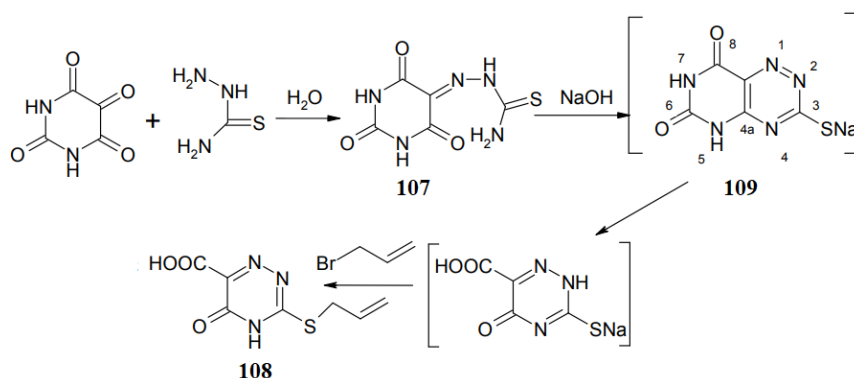
Известно метилирование триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-3-тионов **76a,f** и (**105a**) при действии метилйодида на соответствующие тионы в среде NaOH, приводящее к 3-метилсульфанилтриазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинам (**106a-c**) [88]. При этом выходы соединений **106a-c** составили от 65 до 72 %.



**76a, 106a:** R = Ph; **76f, 106b:** R = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **105a, 106c:** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

В литературе [89] описан интересный случай получения S-аллилсульфида одnoreакторным методом из тиосемикарбазона аллоксана (**107**) при его циклизации в 2н NaOH и последующем взаимодействии с бромистым аллилом в присутствии межфазного катализатора (ТЭБАБ). При этом неожиданно из реакционной смеси была выделена 3-аллилсульфанил-5-оксо-1,2,4-

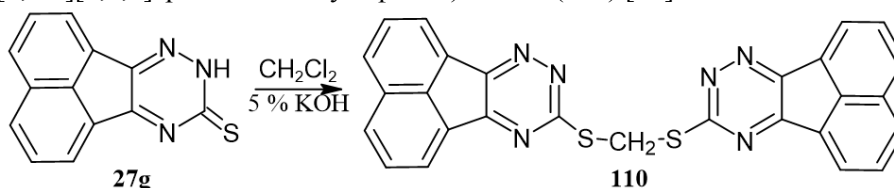
триазин-6-карбоновая кислота (**108**), структура которой установлена по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК- и хромато-масс-спектрометрии. По-видимому, в данном случае образующаяся бициклическая пиримидо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6,8(5*H*,7*H*)-дионовая система (**109**) является неустойчивой и подвергается гидролизу по связям 4а-5 и 7-8, что способствует раскрытию пиримидинового фрагмента.



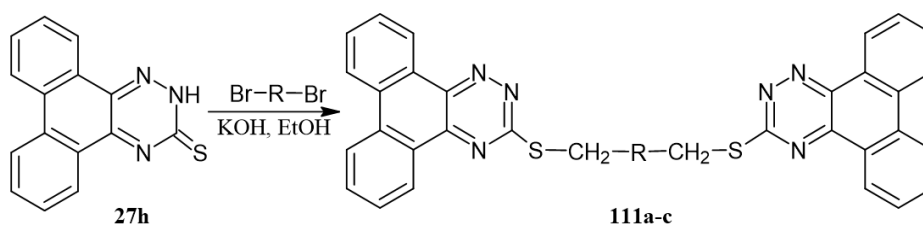
## 2.2. Взаимодействие 1,2,4-триазин-3-тионовых систем с бифункциональными реагентами

В дополнение к вышеизложенному можно привести примеры превращений триазин-3-тионов при их обработке дигалогенидами в так называемые продукты «сшивки» – бисульфиды.

В качестве одного из примеров подобного синтеза можно назвать реакцию аценафто[1,2-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона **27g** с дихлорметаном в 5 % KOH, протекающую с образованием ди(аценафто[1,2-*e*][1,2,4]триазин-3-илсульфанил)метана (**110**) [58].



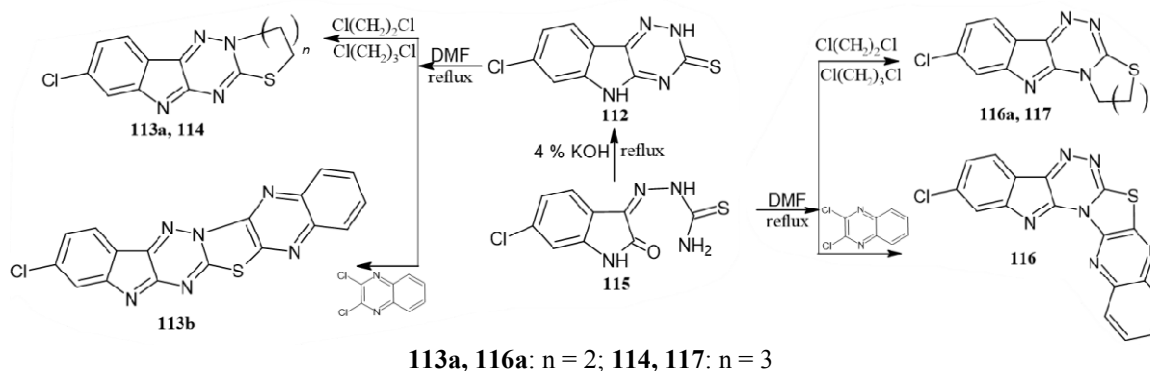
Для фенантро[9,10-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона **27h** кипячением с 1,4-дибромбутаном, 1,4-ди(бромметил)бензолом и 2,6-ди(бромметил)пиридином в среде KOH/EtOH были получены с хорошими выходами 1,4-*бис*((фенантро[9,10-*e*][1,2,4]триазин-3-илсульфанил)бутан (**111a**), 1,4-*бис*((фенантро[9,10-*e*][1,2,4]триазин-3-илсульфанил)метил)бензол (**111b**) [90], а также 1,5-*бис*((фенантро[9,10-*e*][1,2,4]триазин-3-илсульфанил)метил)пиридин (**111c**) [91].



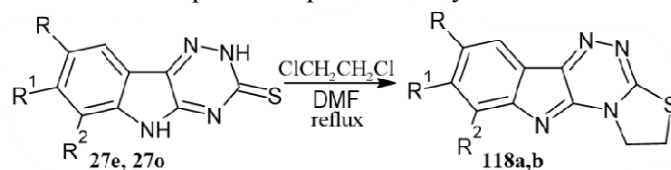
**111a**: R =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , 77 %; **111b**: R =  $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$ , 81 %; **111c**: R =  $\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}_2$ , 86 %

Однако, взаимодействие триазинтионов с дигалогенидами может протекать не только с образованием продуктов «сшивки», но и с образованием циклических систем. Например, при кипячении 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**112**) с 1,2-дибромэтаном и 2,3-дихлорхиноксалином в ДМФА происходит формирование аннелированных производных [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**113a,b**), а при действии 1,3-дибромпропаном образуется [1,3]тиазино[3,2-*b*][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**114**), то есть продукты циклизации по атому N-2 триазинового цикла. В том случае, когда в реакцию с 1,2-дибромэтаном и 2,3-дихлорхиноксалином вступает тиосемикарбазон 6-хлоризатина (**115**) замыкание цикла осуществляется по атому N-4 триазинового цикла, что приводит к [1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолу (**116a,b**). А взаимодействие соединения **115** с 1,3-дибромпропаном

приводит к [1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолу (**117**) [92]. В ходе реакций были получены единственные продукты, что контролировалось методом ТСХ, выделенные соединения исследованы с помощью ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$  и элементного анализа. Данные, однозначно указывающие на образование линейной или ангулярной формы не приведены, такое отнесение структур произведено исходя из неидентичности полученных образцов.

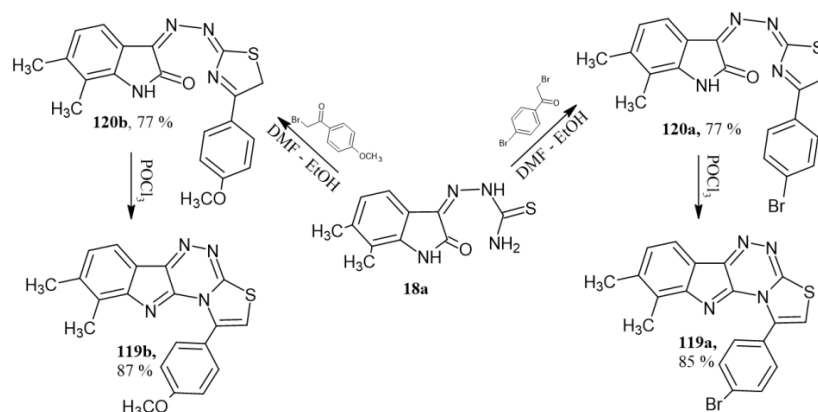


Аналогичные реакции образования ангулярных соединений – [1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**118a,b**) конденсацией соответствующих тионов с 1,2-дибромэтаном известны для 8-бром **27o** и 6,7-диметил[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы **27e**, при этом выходы циклических продуктов равны 47 % (**118a**) [82] и 62 % (**118b**) [45]. Строение полученных соединений было изучено методами ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, однако направление циклизации авторами подробно не изучалось.



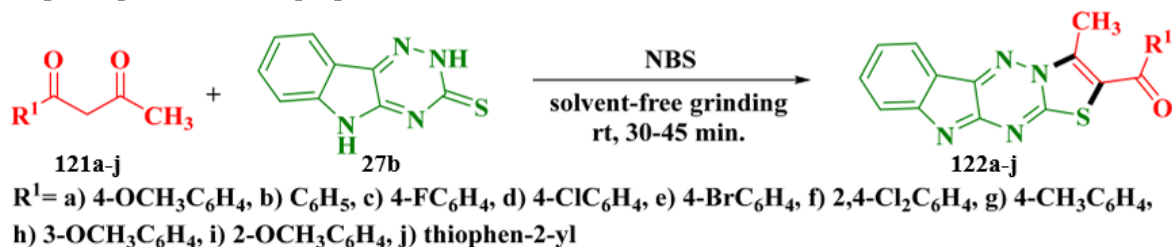
**27e, 118b:** R = H; R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; **27o, 118a:** R = Br; R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H

Также производные [1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индола (**119a,b**) могут быть получены в две стадии с хорошими выходами из тиосемикарбазона 5,7-диметилизатина **18a** при обработке **18a** 4-замещёнными фенацилбромидами в смеси ДМФА-этанол. При этом на первом этапе выделяют (4-(4-бром/метоксифенил)-1,3-тиазол-2-илиден)-гидразинилиден-изатины (**120a,b**) в виде жёлтых кристаллов, которые затем циклизуют дегидратацией при действии POCl<sub>3</sub> в полициклические продукты (**119a,b**) [45].



Исследование цитотоксичности соединений **18a**, **27e**, **118b**, **119a,b** и **120a,b** было проведено против *Artemia* (род ракообразных из класса жаброногих, выделяемый в собственное семейство – Artemiidae) с помощью биоанализа летальности. Настоящее исследование показывает, что соединения **27e**, **118b** и **119b** с гетероциклическим фрагментом обладали выраженной цитотоксичностью, тогда как **119a** и **120a,b** были умеренно активны. Примечательно, что заместитель -OCH<sub>3</sub> имеет большую активность, чем атом брома в этом ряду [45].

Кроме того, известен синтез гетероциклических производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола без использования растворителя [93]. Для этого 1,3-дикетоны (**121a–j**) гомогенизируют с N-бромсукцинимидом, вносят 2,5-дигидро-3H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-тион **27b** и перемешивают в течение 30–45 минут, затем обрабатывают реакционную смесь водой, фильтруют и перекристаллизовывают из этанола, получая чистые 3-метил-2-ароилтиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолы (**122a–j**) с высокими выходами 77–94 %. Продукты были охарактеризованы с помощью ИК-, 1D- и 2D-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.



Впоследствии ингибирующий потенциал производных **122a–j** был оценен [93] в отношении фермента  $\alpha$ -амилазы для исследования их антидиабетических свойств. Исследования *in vitro* выявили умеренную или отличную ингибирующую активность  $\alpha$ -амилазы со значениями  $\text{IC}_{50}$  в диапазоне от  $16,14 \pm 0,41$  до  $27,69 \pm 0,58$  мкг мл<sup>-1</sup>. Анализ зависимости активности от структуры показал, что соединения, содержащие галогены, демонстрируют высокий ингибирующий потенциал, превосходя стандартный препарат Acarbose ( $\text{IC}_{50} = 18,64 \pm 0,42$  мкг мл<sup>-1</sup>), особенно соединение **122c,f** со значениями  $\text{IC}_{50}$   $16,14 \pm 0,41$  мкг мл<sup>-1</sup> и  $17,21 \pm 0,15$  мкг мл<sup>-1</sup> соответственно. Кроме того, молекулярный докинг выявил способы связывания лигандов с активным центром  $\alpha$ -амилазы *A. oryzae* (рис. 12). Теоретические анализы близко отражали экспериментальные результаты, указывая на перспективность этих соединений, как мощных ингибиторов  $\alpha$ -амилазы.

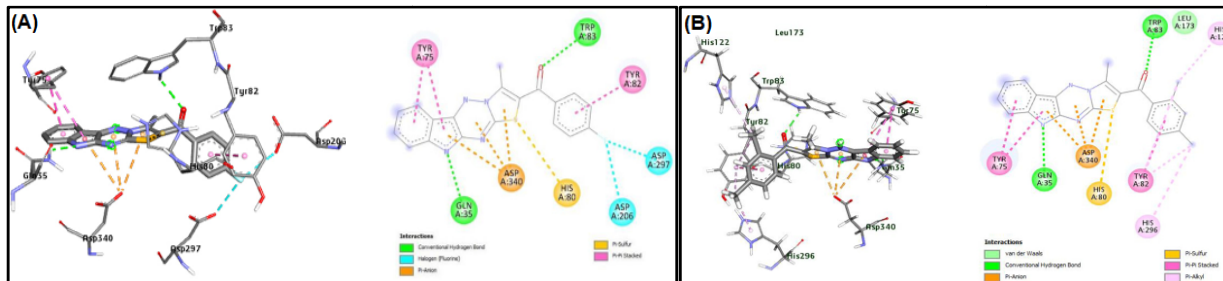
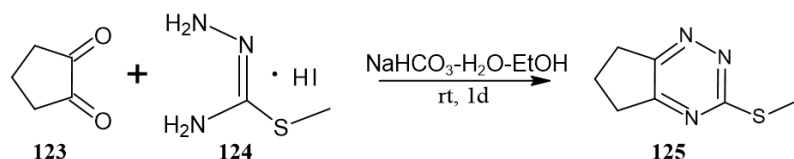


Рис. 12. Связывающие взаимодействия соединения **122c** (A) и соединения **122f** (B)

### 2.3. Другие способы получения S-производных 1,2,4-триазин-3-тионовых систем

Использование реакций алкилирования триазин-3-тионов является далеко не единственным подходом к получению их производных. К тем же соединениям можно придти, исходя из разных первоначальных структур.

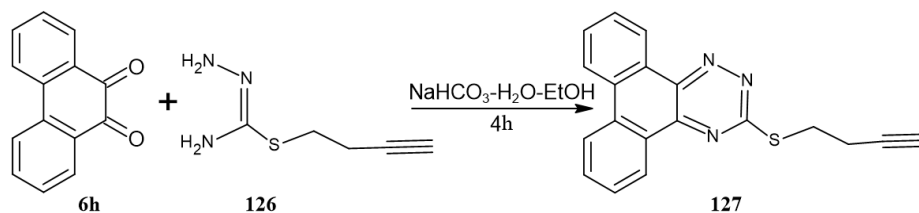
Наиболее схожим вариантом с уже описанными выше методами является конденсация 1,2-дикетонов с S-алкилтиосемикарбазидами. Так, взаимодействием циклопентан-1,2-диона (**123**) с гидройодидом S-метилтиосемикарбазида (**124**) в водно-спиртовой смеси с добавлением гидрокарбоната натрия при комнатной температуре в течение 1 дня получают 3-метилсульфанил-6,7-дигидро-5H-циклопента[1,2,4]триазин (**125**) [94].



При добавлении к перемешанному раствору фенантрохинона **6h** в спирте с бикарбонатом натрия водного раствора S-бутилтиосемикарбазида (**126**) при 0 °С происходит образование

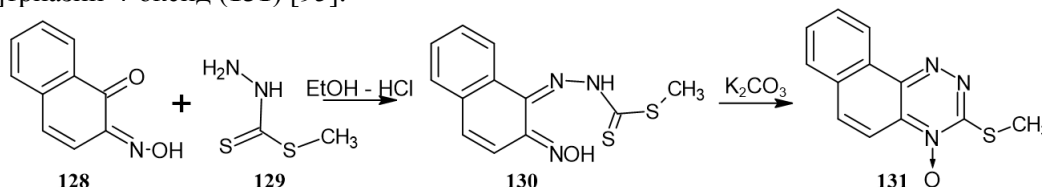


3-бутинилсульфанил-фенантро[9,10-*e*][1,2,4]триазина (**127**), который выделяют из реакционной смеси экстракцией метиленхлоридом и очищают хроматографией на силикагеле. При этом выход конечного продукта в виде жёлтого масла составляет 74 % [37].

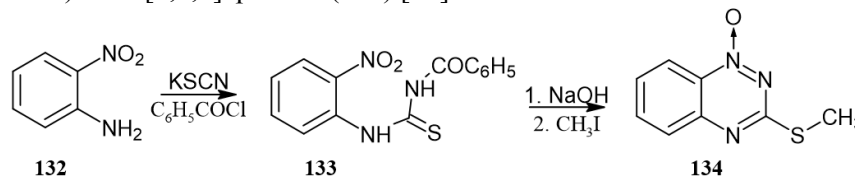


Кроме того, придти к *S*-производным 1,2,4-триазинов можно через циклизацию различных субстратов. Рассмотрим ряд таких примеров, в некоторых из которых также требуется дальнейшая обработка алкилирующими агентами.

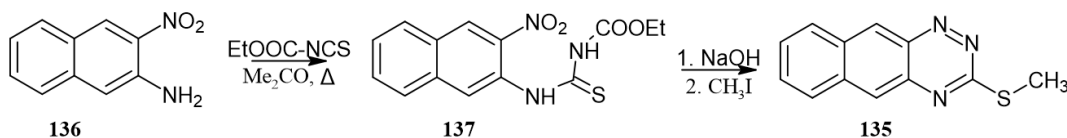
При совместном перемешивании  $\beta$ -нитрозо- $\alpha$ -нафтола (**128**) и метилдитиокарбамата (**129**) в этаноле с добавлением соляной кислоты в инертной атмосфере при комнатной температуре в течение 48 ч образуется производное метил  $\alpha$ -нафтилиденаминдитиокарбамата (**130**), которое при дальнейшем кипячении в растворе карбоната калия циклизуется в 3-(метилсульфанил)нафто[2,1-*e*][1,2,4]триазин-4-оксид (**131**) [95].



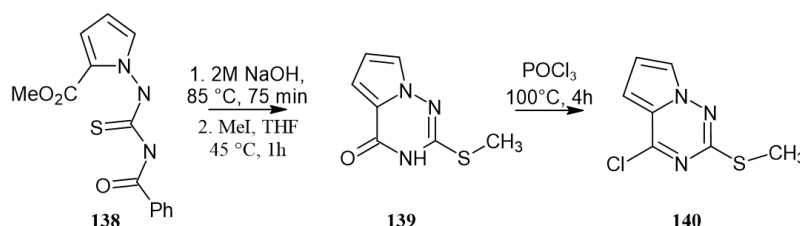
Для построения линейной системы бензотриазина можно использовать *o*-нитроанилин (**132**) в качестве исходного соединения. При его обработке бензоилизотиоцианатом, полученным *in situ* из бензоилхлорида и роданида калия, приходят к 1-бензоил-2-(*o*-нитрофенил)тиомочевине (**133**), далее при последовательном действии гидроксида натрия и метилиодидом образуется 3-(метилсульфанил)бензо[1,2,4]триазин (**134**) [96].



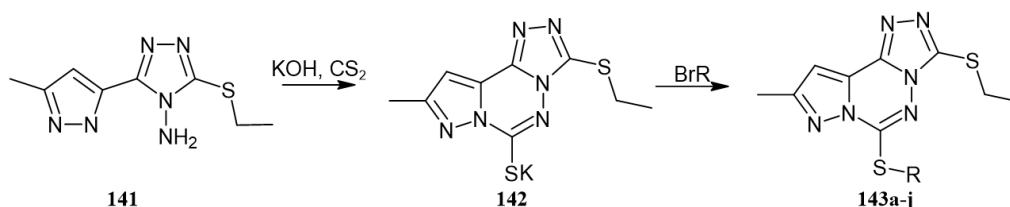
Авторами [95] в два этапа была также получена аналогичная линейная система нафтотриазина (**135**). Сначала взаимодействие 2-амино-3-нитронафталина (**136**) с этоксикарбонилзотиоцианатом в ацетоне при кипячении привело к промежуточному производному тиомочевины (**137**), которое далее подвергли циклизации кипячением в растворе NaOH с последующей обработкой метилиодидом для выделения соответствующего 3-(метилсульфанил)нафто[2,3-*e*][1,2,4]триазина **135**.



Достроить триазиновый фрагмент можно и при циклизации производных гетероароматических соединений. Например, после воздействия NaOH и MeI на *N*-(пиррол-1-ил)тиомочевину (**138**) получен 3-(метилсульфанил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (**139**), дальнейшее взаимодействие соединения **139** с  $\text{POCl}_3$  приводит к хлорпроизводному (**140**) [97].



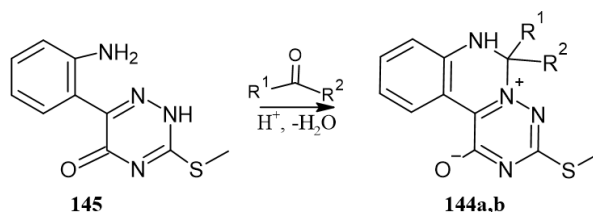
К растворённому в пропан-2-оле в присутствии щёлочи 3-(этилсульфанил)-5-(3-метилпиразол-5-ил)-1,2,4-триазол-4-амину (**141**) по каплям добавили сероуглерод при внешнем охлаждении. К полученной калиевой соли 3-(этилсульфанил)-9-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазоло[3,4-f][1,2,4]триазин-6-тиолату (**142**) вносили эквивалентное количество соответствующего галогеналкана ( $C_nH_{2n+1}Br$ ;  $n = 1-10$ ). Затем раствор нагревали в течение 1 часа и получали соответствующие S-алкилы трициклического триазина (**143a-j**) [98].



**143a:** R = Me; **143b:** R = Et; **143c:** R = *n*-Pr; **143d:** R = *n*-Bu; **143e:** R = *n*-Pe; **143f:** R = *n*-Hx; **143g:** R = *n*-Hp; **143h:** R = *n*-Op; **143i:** R = *n*-Nn; **143j:** R = *n*-De

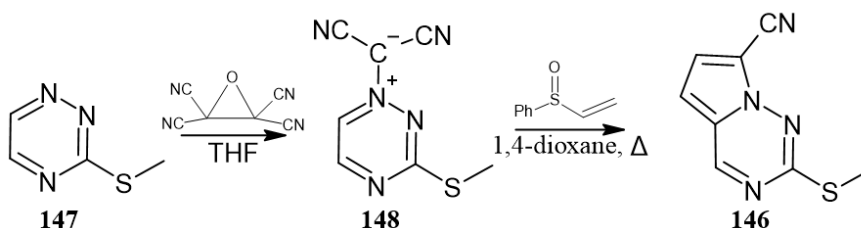
Другим нередко встречающимся методом получения производных триазин-3-тиона является достраивание циклов к производным 3-метилсульфанил-1,2,4-триазина.

Например, 1,2,4-триазино[1,6-*c*]хиназолины (**144a,b**) могут быть получены путём циклоконденсации 3-метилсульфанил-6-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-5(2*H*)она (**145**) с альдегидами или кетонами в кислой среде [99].



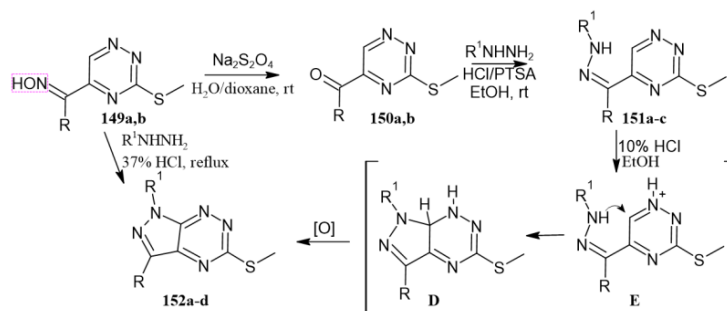
**144a:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Me; **144b:** R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = H

Сообщалось [100] об удобном двухэтапном синтезе пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина (**146**) как предшественника высокопроницаемых ингибиторов IRAK4. Первоначально тетрацианоэтиленоксид реагирует с триазином (**147**) в тетрагидрофуране, давая дицианометилд триазиния (**148**) с выходом 83 %. Впоследствии [2+3] циклоприсоединение фенилвинилсульфоксида при кипячении обеспечило образование 2-(метилсульфанил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-карбонитрила **146**, при этом выход продукта составил 41 %.



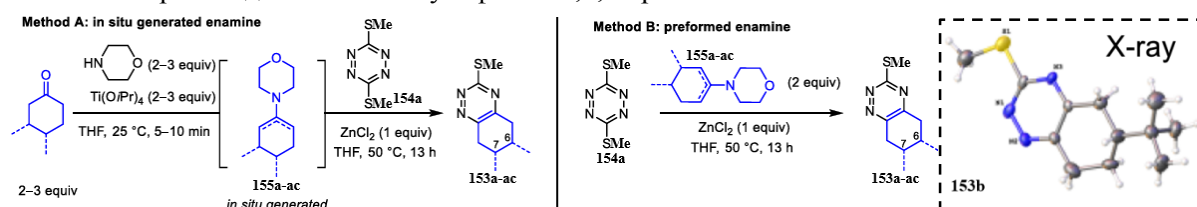
Чуть более сложным и многоступенчатым является синтез пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазинов, для которого исходными соединениями являются оксимы триазина (**149a,b**). На первой стадии их переводят в соответствующие кетоны (**150a,b**), которые затем образуют гидразоны (**151a-c**) после взаимодействия с алкилгидразинами в этаноле в присутствии кислот. Соединения **151a-c** циклизуются через гидразон **E** с образованием бициклического интермедиата **D**, который окисляется на воздухе до конечных продуктов пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазинов (**152a-c**) с выходами от 50 до 55 % [101–104].

Также авторами [101] изучена возможность получения пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]триазинов **152a-d** в одну стадию при кипячении исходных оксимов **149a,b** с гидразинами в соляной кислоте, такой метод приводит к меньшим выходам конечных продуктов – 13–27 %.

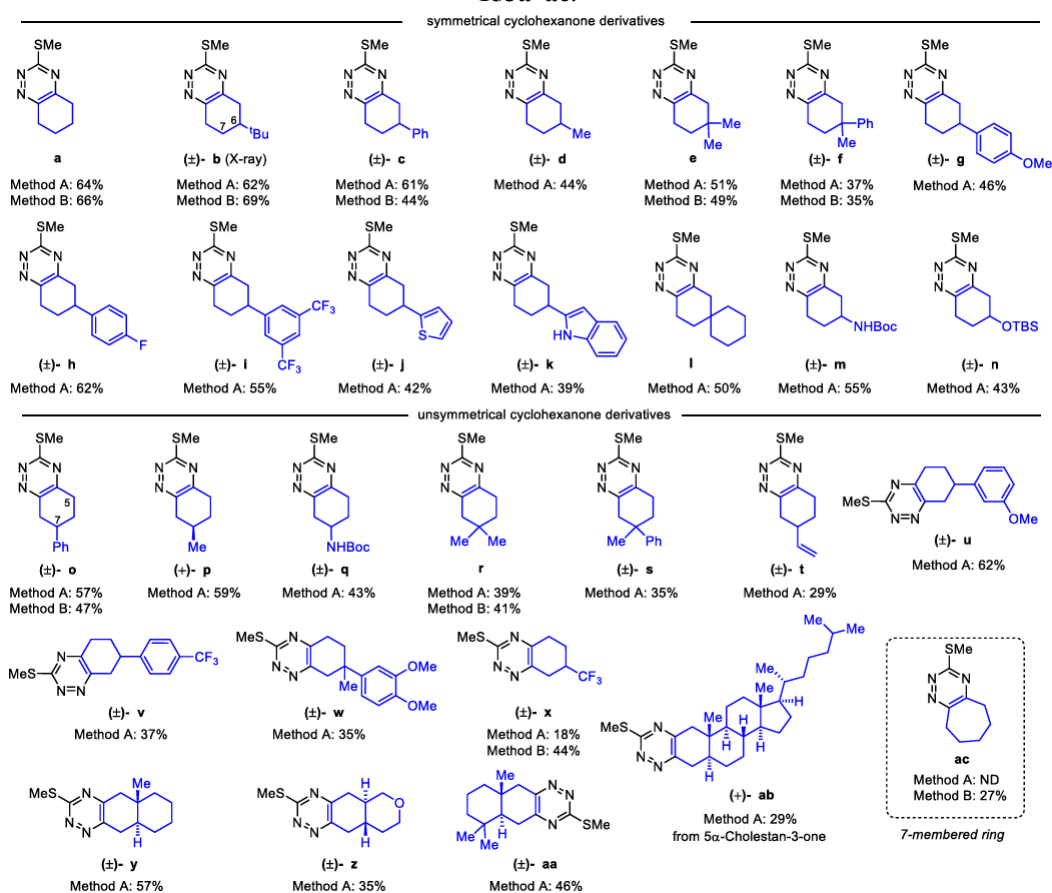


149a, 150a, 151a,b, 152a,b,d: R = Me; 149b, 150b, 151c, 152c: R = Pr; 151a,c, 152a,c: R<sup>1</sup> = Me; 151b, 152b: R<sup>1</sup> = Ph; 152d: R<sup>1</sup> = H

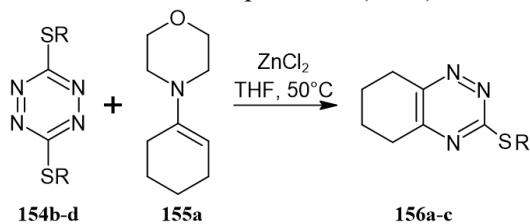
Кроме того, получить S-метил производные триазина (**153a–ac**) можно через селективное N1/N4 1,4-циклоприсоединение 1,2,4-триазина (**154a**) с предварительно полученными или *in situ* генерируемыми енаминами (**155a–ac**) в тетрагидрофуране при 50 °С, катализируемое кислотой Льюиса [105]. На примере соединения **153a** авторами статьи проведён анализ нескольких условий протекания данной реакции для выбора наиболее благоприятной реакционной среды – опробованы три кислоты Льюиса (AlCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub> и TMSOTf), несколько температурных режимов (25, 50, 60 °С), а также растворители CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> и тетрагидрофуран (THF). Наибольшего выхода продукта удалось достичь в условиях ZnCl<sub>2</sub>/THF/50°C, что и было выбрано для получения остальных производных 3-метилсульфанил-1,2,4-триазина **153b–ac**.



### 153a–ac:

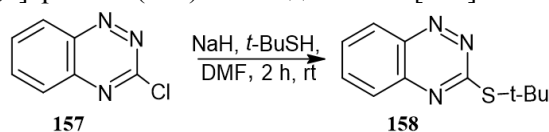


В тех же условиях при действии **155a** на тетразины (**154b–d**) получены S-бензил (**156a**), S-бутиронитрил (**156b**) и S-аллилциклогекса-1,2,4-триазины (**156c**) с выходами 54 и 53 % [105].



**154b, 156a:** R = Bn, 54 %; **154c, 156b:** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡N, 54 %; **154d, 156c:** R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, 53 %

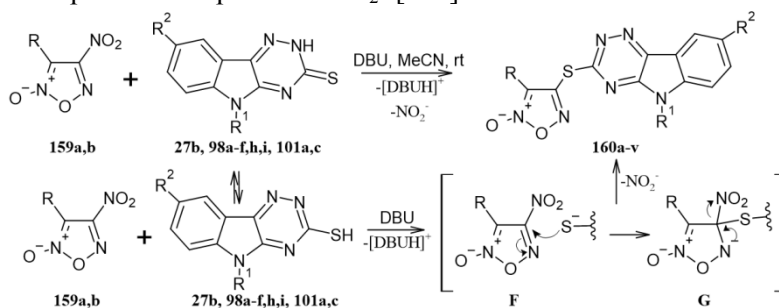
Нуклеофильным замещением галогена при действии натрия *трет*-бутилтиолатом на 3-хлорбензо[*e*][1,2,4]триазин (**157**) в ДМФА при комнатной температуре получен 3-(*трет*-бутилсульфанил)бензо[*e*][1,2,4]триазин (**158**) с выходом 95 % [106].



#### 2.4. Другие свойства 1,2,4-триазин-3-тионовых систем

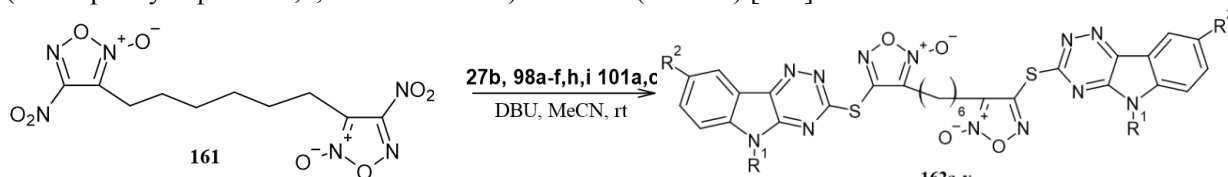
Помимо реакций алкилирования и взаимодействия с бифункциональными соединениями известны некоторые другие химические превращения, в которые способны вступать конденсированные системы с 1,2,4-триазин-3-тионом.

Например, в ходе нуклеофильного замещения нитро группы в 3-арил-4-нитрофуросанах (**159a,b**) при действии замещёнными 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тионами **27b**, **98a–e**, **101a,c** в ацетонитриле в присутствии DBU (диазабициклоундецен) в качестве основания образуются соответствующие 3-(1,2,5-оксодиазол-3-илсульфанил)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолы (**160a–v**) с выходами 56 – 84 % [107, 108]. Данный процесс протекает при участии соединений **27b**, **98a–e**, **101a,c** в форме тиолов через образование интермедиатов **F** и **G** с образованием S-производных **160a–v** при элиминировании NO<sub>2</sub><sup>–</sup> [108].



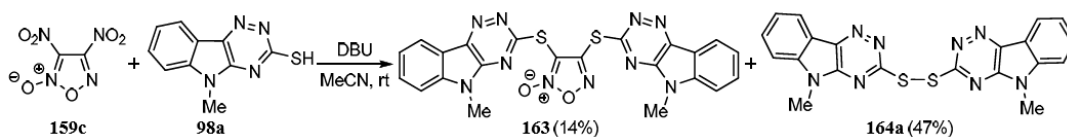
**159a, 160a–k:** R = Ph; **159b, 160l–v:** R = Bn; **27b, 160a,l:** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; **98a, 160b,m:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = H; **98b, 160c,n:** R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = H; **98c, 160d,o:** R<sup>1</sup> = *n*-Pr; R<sup>2</sup> = H; **98d, 160e,p:** R<sup>1</sup> = *i*-Pr; R<sup>2</sup> = H; **98e, 160f,q:** R<sup>1</sup> = All; R<sup>2</sup> = H; **98f, 160g,r:** R<sup>1</sup> = *n*-Bu; R<sup>2</sup> = H; **98h, 160h,s:** R<sup>1</sup> = Bn; R<sup>2</sup> = H; **98i, 160i,t:** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph; R<sup>2</sup> = H; **101a, 160j,u:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Br; **101c, 160k,v:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>;

Аналогичная реакция 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиолов **27b**, **98a–e**, **101a,c** была проведена с участием 1,6-бис-(4-нитро-1,2,5-оксазол-3-ил)гексана (**161**), что привело к образованию 1,6-бис-(4-гетарилсульфанил-1,2,5-оксазол-3-ил)гексанов (**162a–v**) [108].

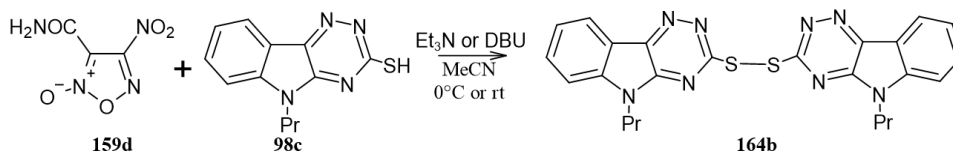


**27b, 162a,l:** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; **98a, 162b,m:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = H; **98b, 162c,n:** R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = H; **98c, 162d,o:** R<sup>1</sup> = *n*-Pr; R<sup>2</sup> = H; **98d, 162e,p:** R<sup>1</sup> = *i*-Pr; R<sup>2</sup> = H; **98e, 162f,q:** R<sup>1</sup> = All; R<sup>2</sup> = H; **98f, 162g,r:** R<sup>1</sup> = *n*-Bu; R<sup>2</sup> = H; **98h, 162h,s:** R<sup>1</sup> = Bn; R<sup>2</sup> = H; **98i, 162i,t:** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph; R<sup>2</sup> = H; **101a, 162j,u:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Br; **101c, 162k,v:** R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>;

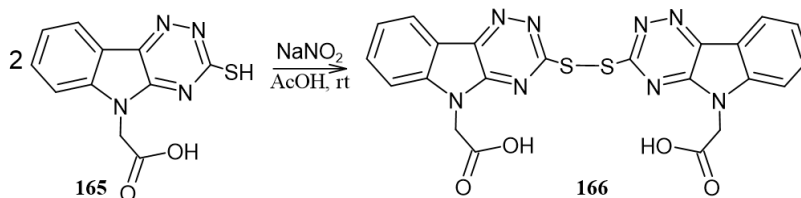
В отличие от фуруксанов **159a,b**, нуклеофильное замещение в 3,4-динитрофуруксане (**159c**) удалось осуществить только с тиолом **98a**, но даже в этом случае продукт (**163**) нуклеофильного замещения при обеих нитрогруппах был получен с низким выходом (14 %). Основным продуктом этой реакции является дисульфид (**164a**) [107, 108].



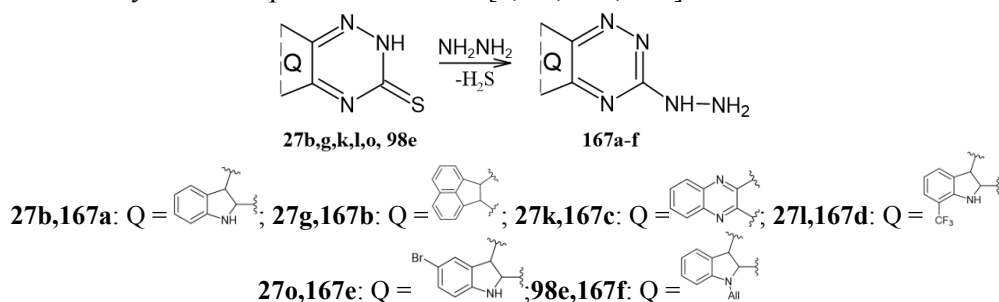
Интересная особенность была обнаружена [108] при реакции 4-нитрофуруксан-3-карбоксиамида (**159d**) с N-пропил-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиолом **98c**. Вместо ожидаемого продукта замещения нитрогруппы был получен дисульфид (**164b**). Варьирование основания ( $\text{Et}_3\text{N}$  против DBU) и температуры реакции (0–20°C) не влияло на направление реакции, выход соединения **164b** изменялся незначительно (56 – 63 %). Наличие электроноакцепторных заместителей ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONH}_2$ ) у атома С-3 фуруксанового кольца, по-видимому, усиливает окислительные свойства 4-нитрофуруксанов **159c,d**.



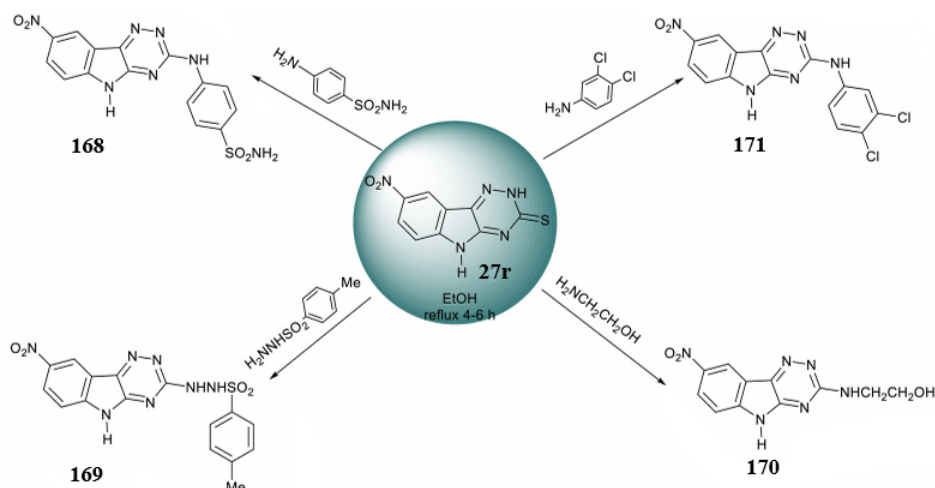
Для получения дисульфидов из 1,2,4-триазин-3-тионов также может быть использовано окисление при действии  $\text{NaNO}_2$ . Например, при обработке 2-(3-мерkapто-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты (цеттирестат) (**165**) нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре образуется цеттирестат дисульфид (**166**) в виде коричневого порошка с выходом 82 % [19].



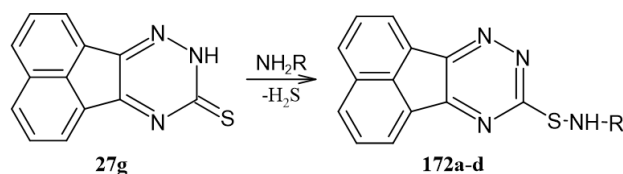
Широко известны реакции замещения тиоксо группы, приводящие к производным гидразина. Взаимодействием аценафто[1,2-*e*][1,2,4]триазин-3-тиона **27g**, различных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов **27b,l,o**, **98e** и хиноксалинотриазин-3-тиона **27k** с гидразином или гидразин гидратом получены соответствующие гидразинилы **167a-f** [3, 47, 110, 111].



В следствие нуклеофильной атаки под действием сульфаниламида происходит замена группы SH на  $\text{NH}_2$  соединения **27r** в кипящем EtOH, что приводит к 3-(сульфанимидо)-5H-8-нитро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолу (**168**). Когда гидразид 4-толилсульфоновой кислоты использовали в тех же условиях, был получен 3- $\text{N}^2$ -(4'-толилсульфонилфенил)-гидразино-5H-8-нитро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол (**169**). Аминирование соединения **27r** с использованием этаноламина или 3,4-дихлоранилина в EtOH при кипячении привело к образованию 3-алкил/арил-амино-5H-8-нитро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индолов (**170** и **171**) соответственно [83].

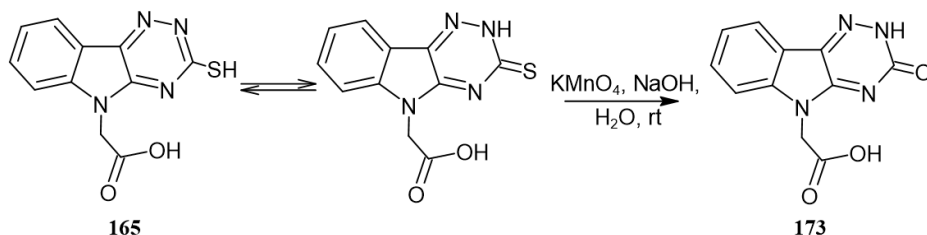


Также атом серы замещается на группу NHR при действии на аценафто[1,2-*e*][1,2,4]триазин-3-тион **27g** различных аминов, что приводит к выделению 3-(R-амино)аценафто[1,2-*e*][1,2,4]триазинов **172a-d** с выходами 46–68 % [48].

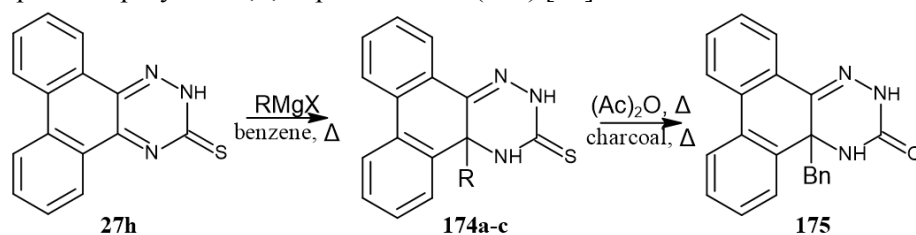


**172a**: R =  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ , 46 %; **172b**: R =  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 68 %;  
**172c**: R =  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , 62 %; **172d**: R =  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$ , 56 %

При окислении тиоксо группа превращается в C=O группу. К 2-(3-мерkapто-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоте **165** в 5 мл раствора NaOH прикапывали смесь перманганата калия и NaOH в 5 мл воды. Далее полученную суспензию перемешивали 30 минут при комнатной температуре и отфильтровывали твёрдое вещество. Фильтрат подкисляли 1 М водным раствором HCl до pH=1 и кипятили с обратным холодильником в течение 5 мин для получения прозрачного раствора. После охлаждения и концентрирования было получено светло-рыжее вещество – 2-(3-оксо-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-5-ил)уксусная кислота (**173**) с выходом 89 % [112].



Поведение триазина **27h** по отношению к действию реактивов Гриньяра показалось интересным. Так, когда триазин-3-тион **27h** был обработан алкил- и аралкилмагнийгалогенидами, были получены соответствующие 5-алкил(аралкил)-фенантро[9,10-*e*]2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-тионы (**174a-c**). Структура продуктов реакции выведена из аналитических данных и ИК-спектров. При дальнейшем кипячении **174c** с уксусным ангидридом происходит замена атома серы на кислород и образуется 1,2,4-триазин-3-он (**175**) [73].

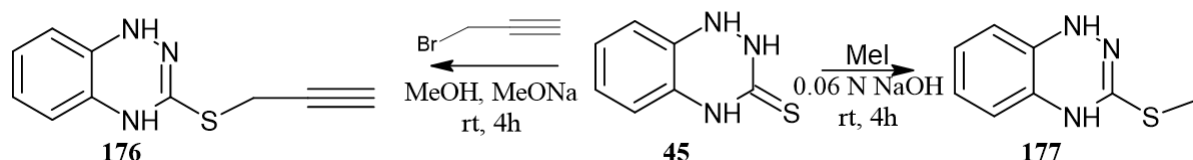


**174a**: R = Me, 38 %; **174b**: R = Et, 85 %; **174c**: R = Bn, 85 %

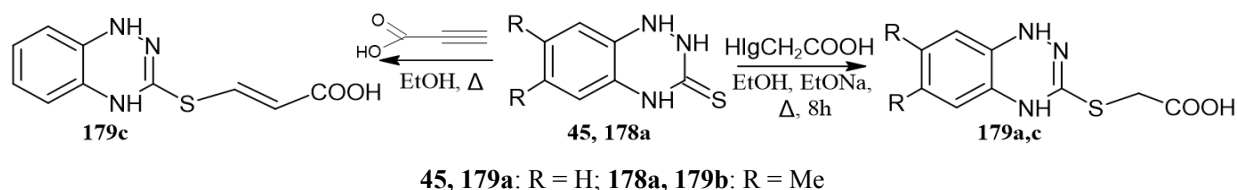
### 3. Способы получения S-производных гидрированных 1,2,4-триазин-3-тионов

Помимо различных способов получения S-производных систем с ароматическим 1,2,4-триазин-3-тионовым фрагментом в литературе имеется информация о получении аналогичных производных пергидротриазин-3-тиона при действии алкилирующими агентами.

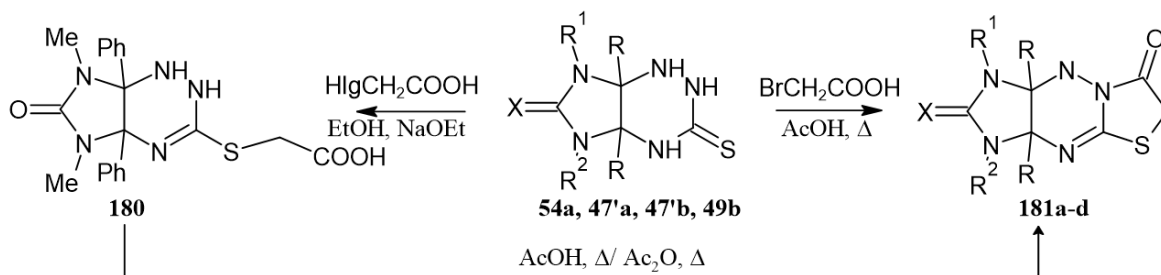
Для незамещённого бензотриазин-3-тиона **45** при его взаимодействии с проп-2-ин-1-ил бромидом в растворе гидроксида натрия с метилатом натрия при комнатной температуре получен 3-(проп-2-инилсульфанил)бензотриазин (**176**) с выходом 90 % [60], а добавление метил йодида к раствору **45** в 0,06 н. гидроксида натрия привело к соответствующему S-метил производному бензотриазина (**177**) с выходом 56 % [113].



Известно [114], что 1,2-дигидро-1,2,4-бензотриазин-3-тион **45** и его диметилпроизводное (**178a**) при конденсации с  $\alpha$ -галогенуксусной кислотой образуют производные тиоуксусной кислоты (**179a,b**), а при кипячении соединения **45** в этаноле с пропиоловой кислотой в течение 8 часов происходит образование функционализированной акриловой кислоты (**179c**) [115].



Несколько интереснее ведут себя в реакциях с  $\alpha$ -галогенуксусной кислотой производные имидазо[4,5-*e*]триазинов **54a**, **47'a**, **47'b**, **49b**. Проведение реакции в кипящем этаноле с добавлением ацетата натрия приводит к образованию тиоуксусной кислоты (**180**), при этом для завершения реакции с участием бромуксусной кислоты требуется 2 часа, а в случае хлоруксусной кислоты 6 часов [114]. Кипячение соединений **47'a**, **47'b**, **49b** с бромуксусной кислотой в ледяной уксусной кислоте приводит к имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинам (**181a-d**) [12, 116]. Перевести соединение **180** в циклический продукт можно так же кипячением в AcOH или кипячением в Ac<sub>2</sub>O.



**54a**, **181a**: R = Ph, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, X = O; **47'a**, **181b**: R = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me, X = O;  
**47'b**, **181c**: R = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Et, X = O; **49b**, **181d**: R = H; R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph, X = S

Более того, структура **181a** была подтверждена рентгеноструктурным анализом его кристаллов, полученных из раствора в ДМСО и в бензоле. В обоих случаях соединение **181a** кристаллизовалось с одним фрагментом растворителя на одну молекулу продукта (рис. 13 А и В), давая кристаллосольваты **181a**·ДМСО и **181a**·Bz [114].

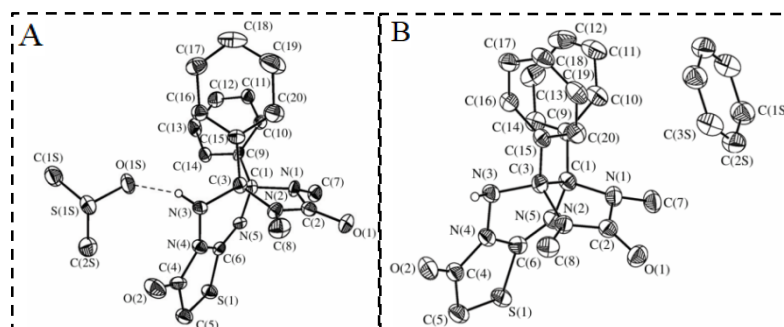
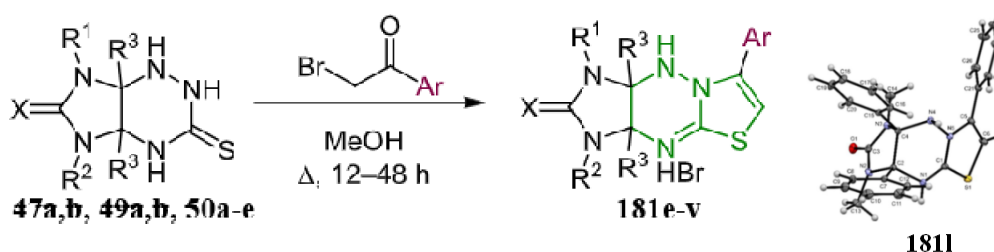
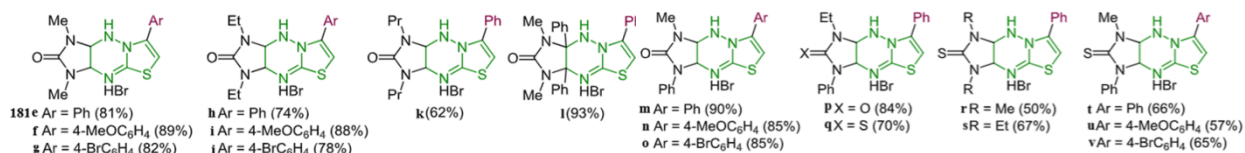


Рис. 13. Структуры кристаллосольватов, установленные методом РСА:  
181а-DMCO (А), 181а-Bz (В)

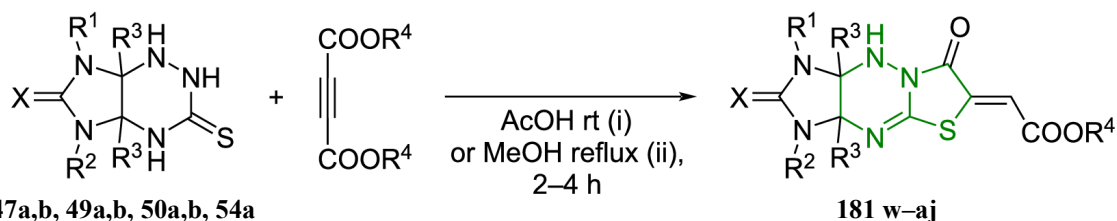
Другие производные имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов (**181e-v**) могут быть получены с выходами от 50 до 93 % на основе аннелирования имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов **47a,b**, **49a,b**, **50a-e** с фенацилбромидом, а также замещенными по бензольному циклу фенацилбромиды по реакции Ганча. Строение гидробромида **181I** подтверждено данными рентгеноструктурного исследования [117].



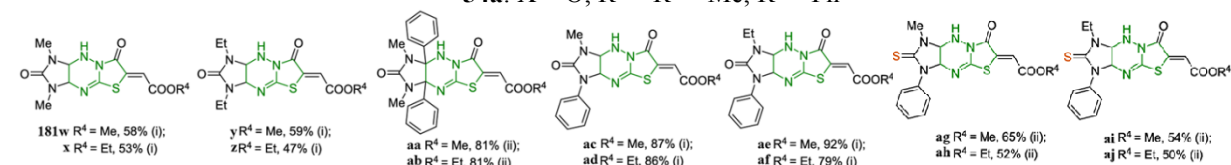
**47a**: X = O; R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = H; **47b**: X = O; R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = H; **49a**: X = S; R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = H;  
**49b**: X = S; R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = H; **50a**: X = O; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = H; **50b**: X = O; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et; R<sup>3</sup> = H;  
**50c**: X = O; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Pr; R<sup>3</sup> = H; **50d**: X = S; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = H; **50e**: X = S; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et; R<sup>3</sup> = H;  
**54a**: X = O; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Ph



В качестве ещё одного примера получения конденсированных гетероциклических систем имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов (**181w-aj**) можно привести реакцию тионов **47a,b**, **49a,b**, **50a,b**, **54a** с диметил/диэтил ацетилен дикарбоксилатами в уксусной кислоте при комнатной температуре или при кипячении в метаноле, что приводит к трициклическим соединениям **181w-aj** с выходами от 47 до 92 % [118].

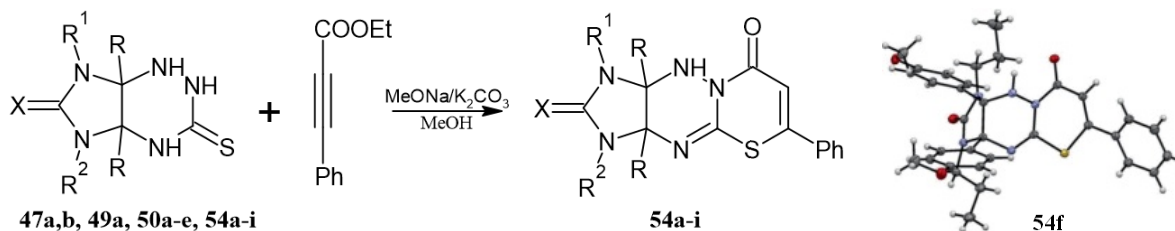


**47a**: X = O; R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = H; **47b**: X = O; R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = H; **49a**: X = S; R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = H;  
**49b**: X = S; R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph; R<sup>3</sup> = H; **50a**: X = O; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = H; **50b**: X = O; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Et; R<sup>3</sup> = H;  
**54a**: X = O; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; R<sup>3</sup> = Ph



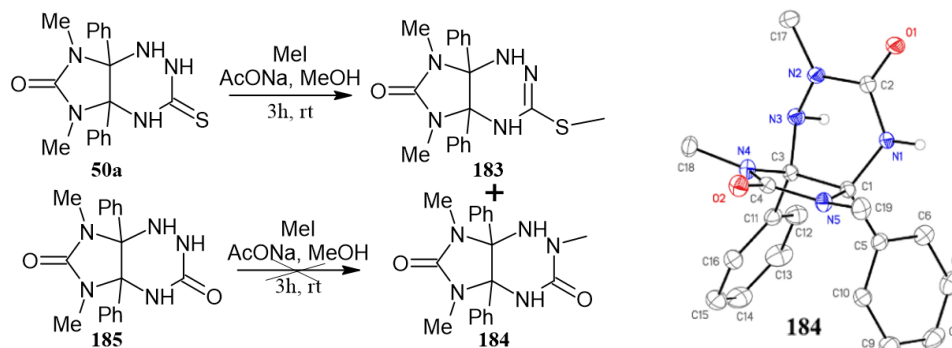


На примере взаимодействия триазин-3-тионов **47a,b**, **49a**, **50a–e** и 4a,7a-имидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-3-тионов **54a–i** с этил фенилпропиолатом в метаноле в присутствии  $K_2CO_3$  или  $NaOMe$ , показан метод регоселективного синтеза производных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов (**182a–q**), который осуществлялся путем присоединения имидазотриазинтионов **47a,b**, **49a**, **50a–e**, **54a–i** к тройной связи этилфенилпропиолата по типу реакции Михаэля с последующей внутримолекулярной циклизацией [119, 120].

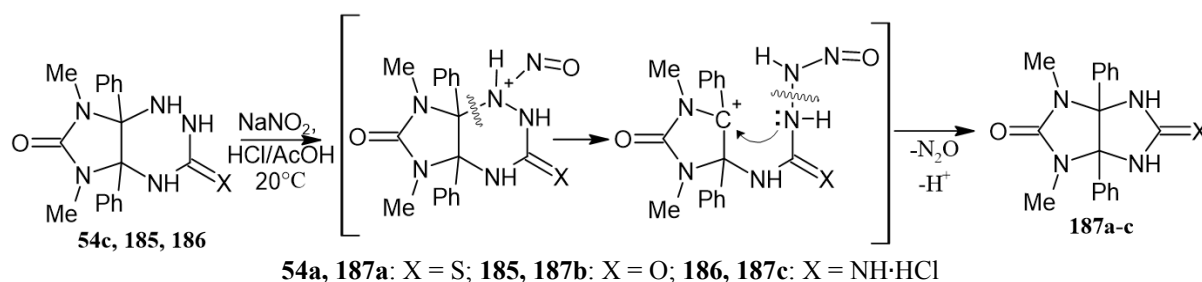


**47a, 182a:** X = O;  $R^1 = Me$ ;  $R^2 = Ph$ ; R = H; **47b, 182b:** X = O;  $R^1 = Et$ ;  $R^2 = Ph$ ; R = H; **49a, 182c:** X = S;  $R^1 = Me$ ;  $R^2 = Ph$ ; R = H; **50a, 182d:** X = O;  $R^1 = R^2 = Me$ ; R = H; **50b, 182e:** X = O;  $R^1 = R^2 = Et$ ; R = H; **50c, 182f:** X = O;  $R^1 = R^2 = Pr$ ; R = H; **50d, 182g:** X = S;  $R^1 = R^2 = Me$ ; R = H; **50e, 182h:** X = S;  $R^1 = R^2 = Et$ ; R = H; **54a, 182i:** X = O;  $R^1 = R^2 = Me$ ; R = Ph; **54b, 182j:** X = O;  $R^1 = R^2 = Et$ ; R = Ph; **54c, 182k:** X = O;  $R^1 = R^2 = Pr$ ; R = Ph; **54d, 182l:** X = O;  $R^1 = R^2 = Me$ ; R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **54e, 182m:** X = O;  $R^1 = R^2 = Et$ ; R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **54f, 182n:** X = O;  $R^1 = R^2 = Pr$ ; R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **54g, 182o:** X = O;  $R^1 = R^2 = Me$ ; R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **54h, 182p:** X = O;  $R^1 = R^2 = Et$ ; R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **54i, 182q:** X = O;  $R^1 = R^2 = Me$ ; R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

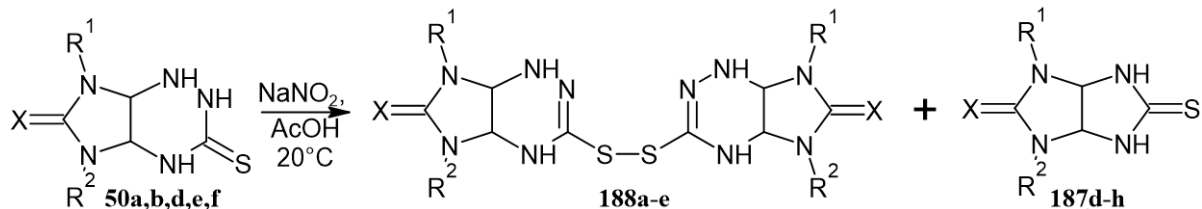
В схожих условиях ( $NaOAc$ ,  $MeOH$ ) проведено S-метилирование соединения **50a** при действии метил йодида, при этом 3-метилсульфанилимидазо[4,5-*e*]триазин (**183**) был выделен с 90 % выходом, а минорный продукт N-метилирования (**184**), в котором атом серы заменен атомом кислорода, был выделен с выходом 2 %. Интересно, что имидазотриазин (**185**) не подвергается алкилированию  $MeI$  в тех же условиях. Структура неизвестного ранее соединения **184** подтверждена данными PCA [121].



Известно, что наблюдается сужение триазинового цикла до имидазолидинового при обработке пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазинов **54a**, **185**, **186** азотистой кислотой, полученной *in situ* из нитрита натрия в кислой среде. Вероятнее всего, реакция включает последовательность следующих превращений: нитрозирование по атому азота N(1), раскрытие триазинового кольца, элиминирование молекулы  $N_2O$  и рециклизация. Продукты **187a–c**, содержащие фенильные заместители у мостиковых атомов углерода, получены с очень высокими выходами (85–93 %) [122].



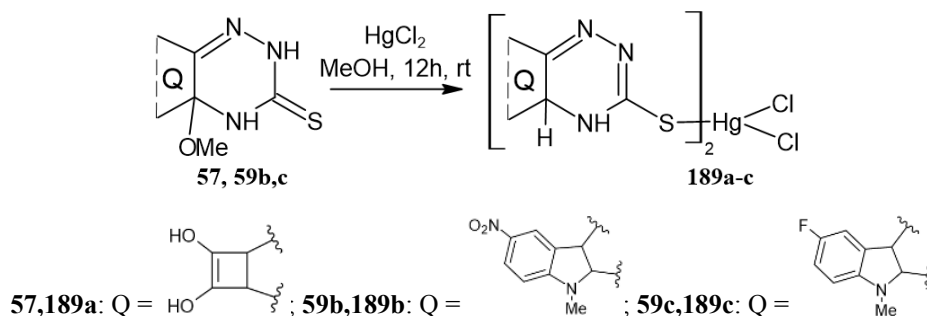
В некоторых случаях нитрозирование пергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазинов **50a,b,d,e,f** без фенильных заместителей дает наряду с продуктами сужения кольца (**187d-h**) ранее неизвестные дисульфиды (**188a-e**). Последние, в свою очередь, превращаются в соответствующие продукты реакции сжатия кольца с выходом 31–62 %. Мониторинг методом ЯМР  $^1\text{H}$  растворов дисульфидов в  $\text{DMSO-d}_6$  показал, что в присутствии следов воды дисульфиды **188a-e** со временем практически количественно превращаются в соответствующие соединения **187d-h** [122].



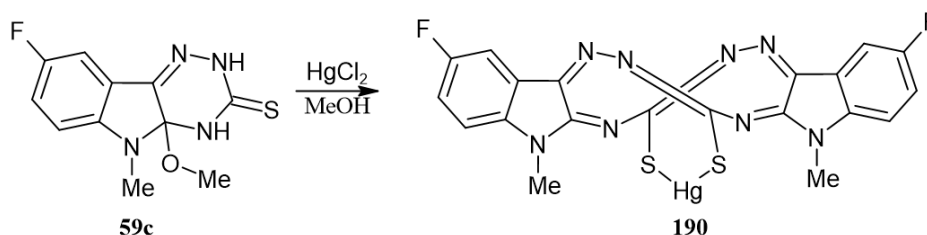
**50a, 187d, 188a:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ;  $\text{X} = \text{O}$ ; **50b, 187e, 188b:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ ;  $\text{X} = \text{O}$ ; **50f, 187f, 188c:**  $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ;  $\text{X} = \text{O}$ ; **50d, 187g, 188d:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ;  $\text{X} = \text{S}$ ; **50e, 187h, 188e:**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ ;  $\text{X} = \text{S}$

Кроме того, гидрированные триазин-3-тионы способны вступать в реакции комплексообразования с металлами, что описано на примере 5,6-дифенилтриазин-3-тионов, при этом атом металла координируется серой тиоксо группы и атомом N(2) триазинового цикла. Так в литературе имеются сведения о комплексах с Cd, Co, Ni [123, 124], Cu (I) и Cu(II) [124], Pb [123, 125], Hg [126], Ag, Pd, Pt [127] и Sn [128, 129]. Однако лишь в случае некоторых комплексов удалось установить структуру полученных продуктов с помощью метода PCA: Cd [123], Cu (I) и Cu(II) [124], Pb [125], Hg [126], Sn [129].

Примечательно, что для конденсированных систем с 1,2,4-триазин-3-тионом подобные реакции практически не изучены, в ходе поиска литературных источников, нами была найдена лишь одна работа с описанием попыток получения комплексов с металлами. В данном исследовании [64] при обработке тионов **57, 59b,c** хлоридом ртути (II) в обезвоженном метаноле при комнатной температуре образуются соответствующие хлориды бис-(1,2,4-триазин-3-тиоаты) ртути **189a-c**. Однако, структуры **189a-c** были выведены только на основе их элементного анализа, данных масс-спектрометрии и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.



Авторами [64] на основе данных масс-спектра, а также спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  предполагается возможность образования альтернативной структуры комплекса при взаимодействии тиона **59c** с хлоридом ртути в описанных ранее условиях. Однако, на наш взгляд выбранные спектральные методы являются неподходящими для окончательного установления структуры комплексов **189a-c** и **190**, что свидетельствует о необходимости их дальнейшего уточнения с помощью PCA.



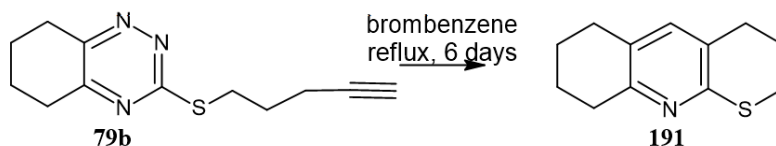
Для ряда полученных комплексов были изучены окислительно-восстановительные характеристики для оценки возможности их использования в качестве хелатообразователей при инверсионно-вольтамперометрическом определении ионов ртути(II) в водных средах. А также комплексы были проверены на предмет их использования в качестве бактерицидных средств против улиток *Biomphalaria Alexandrina*, вызывающих билгарииоз.

#### 4. Свойства S-производных ароматических 1,2,4-триазин-3-тионов

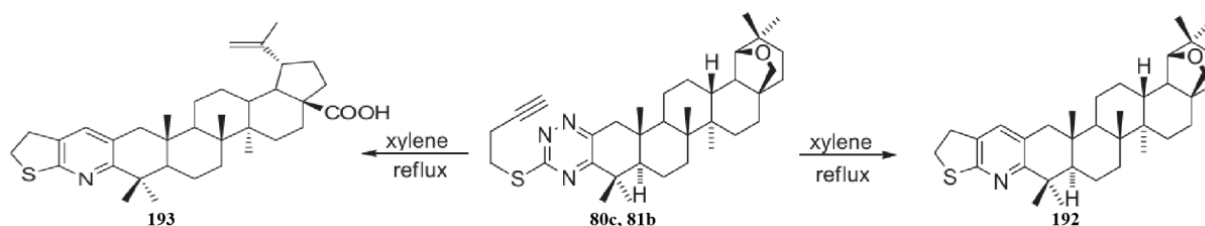
Описанные выше в разделе 2 S-производные конденсированных систем с ароматическим 1,2,4-триазин-3-тионовым фрагментом могут быть не финальными продуктами цепочки превращений, а лишь предшественниками желаемых соединений.

Одним из важных свойств 1,2,4-триазинов является их способность вступать в реакции присоединения по Дильсу-Альдеру, при этом известны реакции как внутримолекулярной циклизации, так и межмолекулярного циклоприсоединения.

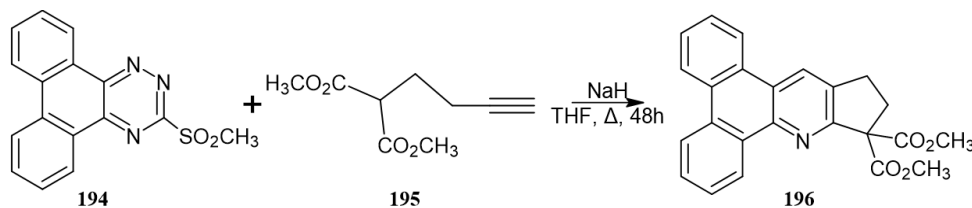
В качестве примера получения одного из наиболее структурно простых соединений можно привести циклизацию 3-(4-пентинилсульфанил)циклогексано-1,2,4-триазина **79b** в бромбензоле в течение 6 дней, что приводит к 3,4,6,7,8,9-гексагидро-2H-тиопирано[2,3-b]хинолину (**191**) с выходом 44 % [37].



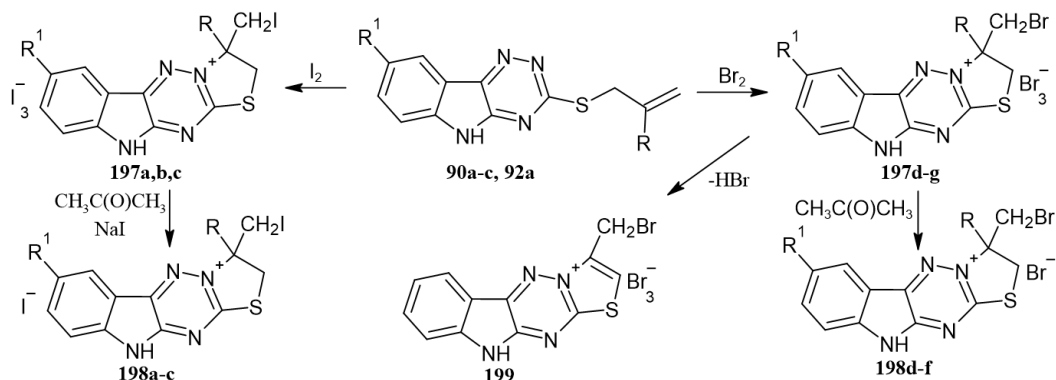
При кипячении в ксилоле S-бутинилсульфанил-1,2,4-триазинотриптерпенов **80c**, **81b** в течение 20 часов были получены тиено[2,3-b]пиридиноаллобетулин (**192**) и тиено[2,3-b]пиридинбетулоновая кислота (**193**) с выходами 50 и 51 % соответственно. Продукты реакции были очищены колоночной хроматографией [52].



В ходе реакции в обезвоженном ТГФ между 3-(метилсульфонил)фенантрено[9,1-e]-1,2,4-триазином **194** и 2-карбометокси-5-гексиноатом (**195**) в присутствии NaH при кипячении в течение 48 часов в атмосфере азота образуется 2,3-(1,1-дикарбометоксциклопентено)фенантрено[9,10-e]пиридин (**196**), однако, выход конечного продукта составил всего 12 % [130].



Другим немало известным способом получения циклических производных является гетероциклизация под действием галогенов. Например, при действии на **90a-c**, **92a** брома или йода происходит замыкание пятичленного цикла с образованием трийодидов или трибромидов 2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[2',3':3,4][1,2,4]триазино[5,6-b]индолия (**197a-g**). Дальнейшая обработка трийодидов **197a-c** ацетоном и йодидом натрия переводит их в монойодиды (**198a-c**), а трибромиды **197d,e,g** в ацетоне переходят в монобромиды (**198d-f**) [77, 78, 81]. Соединение (**199**) образуется в результате элиминирования бромистого водорода от промежуточного трибромида 2,3-дигидро-10H-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-b]индол-4-ия [78].



90a–90c, 197a,b,d–f, 198a,b,d,e:  $R^1 = H$ ; 92a, 197c,g, 198c,f:  $R^1 = Br$ ; 90a, 92a, 197a,c,d,g, 198a,d,c,f:  $R = H$ ; 90b, 197b,e, 198b,e:  $R = Me$ ; 90c, 197f:  $R = Br$

Строение синтезированных соединений **197a–g**, **198a–f** подтверждено данными ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ . При этом направление циклизации по атому N-2 триазинового цикла и аннелирование пятичленного тиазольного, а не шестичленного тиазинового цикла подтверждено методом РСА на примере соединений **198b,d**, **199** (рис. 14A–D).

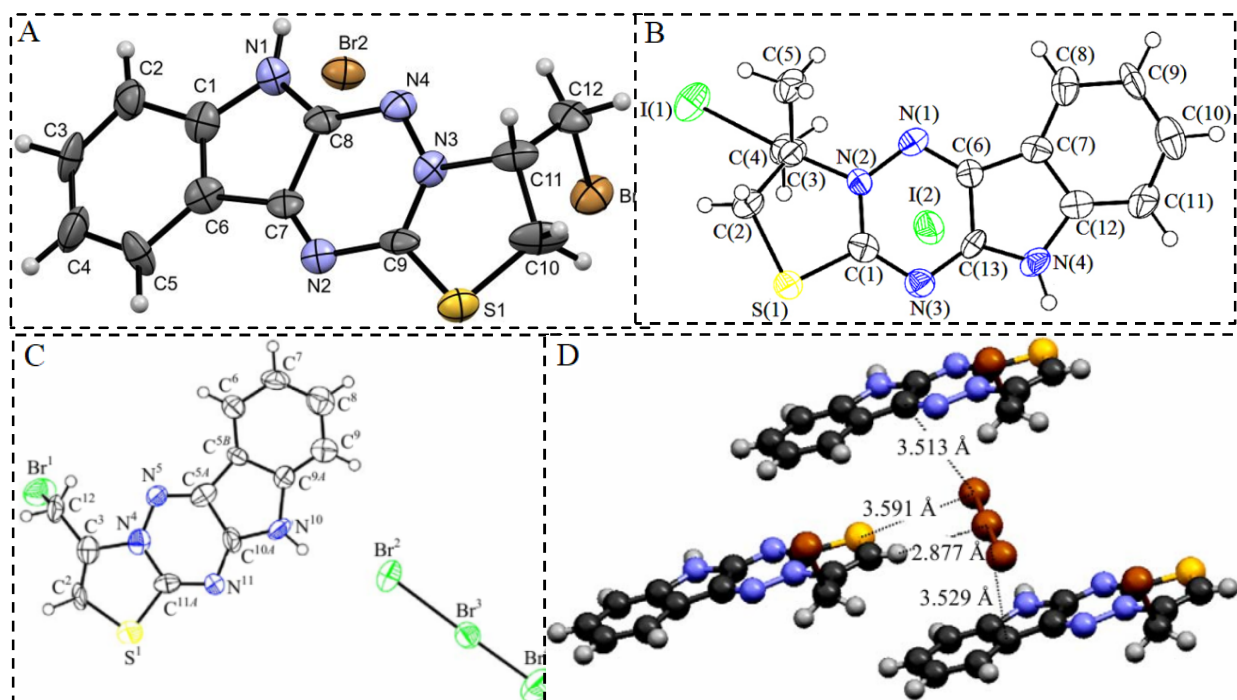
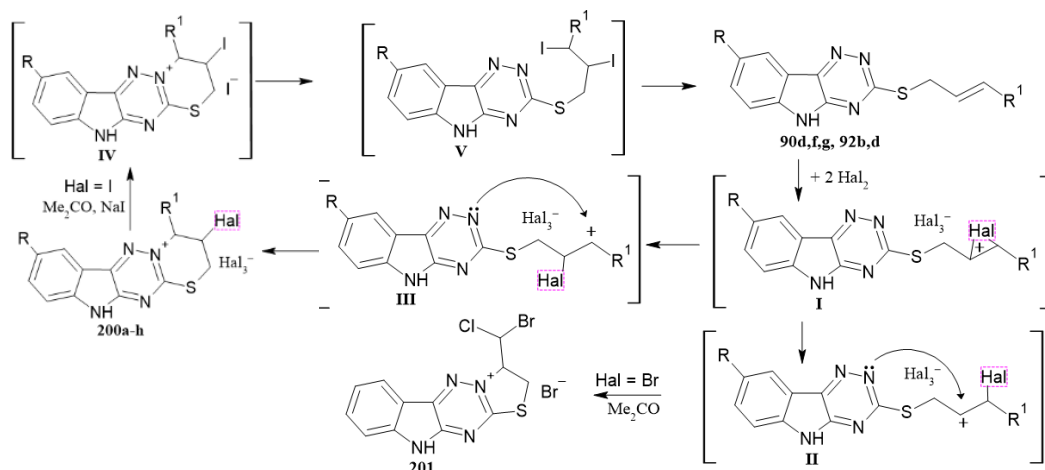


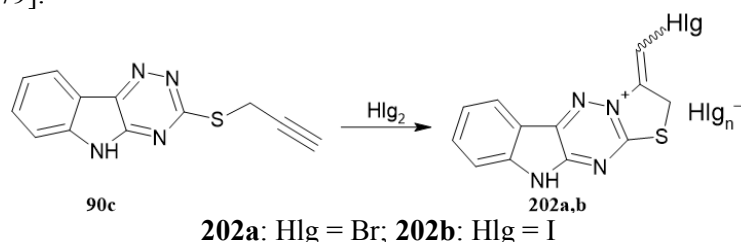
Рис. 14. Структуры соединений по данным РСА: А) 198d, В) 198b, С) 199, D) Короткие и поддерживающие контакты в кристаллической структуре 199

Авторы [80] предполагают, что электрофильная внутримолекулярная гетероциклизация соединений **90f,g** и **92b,d** под действием двукратного избытка брома в ледяной уксусной кислоте при охлаждении льдом или йода в хлороформе при комнатной температуре протекает с аннелированием шестичленного тиазинового цикла с образованием тригалогенидов 3-галоген-4- $R^1$ -8- $R$ -2,3,4,11-тетрагидро[1,3]тиазино[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**200a–h**). При этом выходы продуктов **200a–h** достаточно высоки и колеблются в интервале от 52 до 81 %. По-видимому, из-за стерических препятствий протекание реакции через образование галогенониевого иона **I** не выгодно, и гетероциклизация осуществляется по карбкатионному механизму через ион **II** [80]. Атака атомом азота на положительно заряженный углерод в карбкатионе **III** является стерически менее затрудненной в случае  $R^1 = Cl$  (**90d**), поэтому после обработки ацетоном образуется соединение (**201**) с выходом 62 %. Триодиоды **200a–d** при действии на них NaI в ацетоне переходят в исходные сульфиды **90f,g** и **92b,d** соответственно, что было установлено на основе данных ЯМР  $^1H$  – спектроскопии. [79].

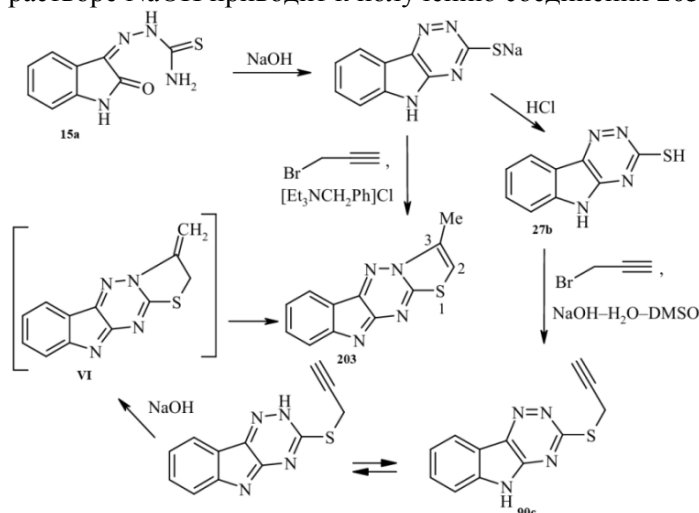


**90d:** R = H; R<sup>1</sup> = Cl; **90f,g, 200a,b,e,f:** R = H; **92b,d, 200c,d,g,h:** R = Br; **90f, 92b, 200a,c,e,g:** R<sup>1</sup> = Ph; **90g, 92d, 200b,d,f,h:** R<sup>1</sup> = COOMe; **200a-d:** Hal = I; **200e-h:** Hal = Br

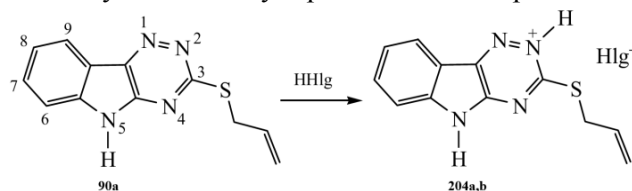
Соединение **90c** реагирует с бромом в ледяной уксусной кислоте и иодом в хлороформе, давая, соответственно, бромид (3*Z*)-3-(бромметилен)-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**202a**) с выходом 32 % и трийодид (3*Z*)-3-(иодметилен)-2,3-дигидро-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индолия (**202b**) с выходом 90 %. Структура продуктов циклизации **202a** и **202b** была определена с помощью 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, HMBC И 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY [79].



При попытке получить 3-пропаргилсульфанил-5*H*-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**90c**) односторонним синтезом из изатин- $\beta$ -тиосемикарбазона (**15a**) при действии на него водного раствора щелочи и бромистого пропаргила в условиях межфазного катализа авторы вместо *S*-производного триазиноиндола неожиданно получили тетрациклическую гетероциклическую систему – 3-метил[1,3]тиазоло[3',2':2,3][1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол (**203**). Соединение **90c** образуется при взаимодействии 5*H*-[1,2,4]три-азино[5,6-*b*]индол-3-тиола (**27b**) с бромистым пропаргилем в суперосновной среде ( $\text{NaOH-H}_2\text{O-DMCO}$ ). По видимому, соединение **203** образуется при внутримолекулярной циклизации соединения **90c** через интермедиат **VI**. Действительно, кипячение соединения **90c** в растворе  $\text{NaOH}$  приводит к получению соединения **203** [131].



Было обнаружено [132], что аллилсульфид **90a** реагирует с галогеноводородными кислотами с образованием гидрогалогенидов **204a** и **204b**. В случае бромоводородной кислоты авторам удалось получить монокристалл продукта и изучить его методом рентгеновской дифракции. Данные рентгеновской дифракции показали, что в кристалле протонирование прежде всего происходит по атому N2. Общий вид молекулы **204a** с нумерацией атомов представлен на рис. 15A.



Взаимодействие тетрациклического соединения **203** с галогеноводородными кислотами дало гидрогалогениды **205a** и **205b**. Теоретически протонирование **203** может происходить по атомам азота в положениях 4, 5, 10 и 11. Соединение **205a** образовалось в виде правильного монокристалла, его структура была изучена методом рентгеновской дифракции. Согласно результатам последней, протонирование в кристалле соединения **203** происходит по атому N10, то есть по атому азота индольного кольца (см. рис. 15B), с образованием хлорида 3-метил-10*H*-[1,3]тиазоло[3',2':2,3] [1,2,4]триазино-[5,6-*b*]индолия **205a** [132].

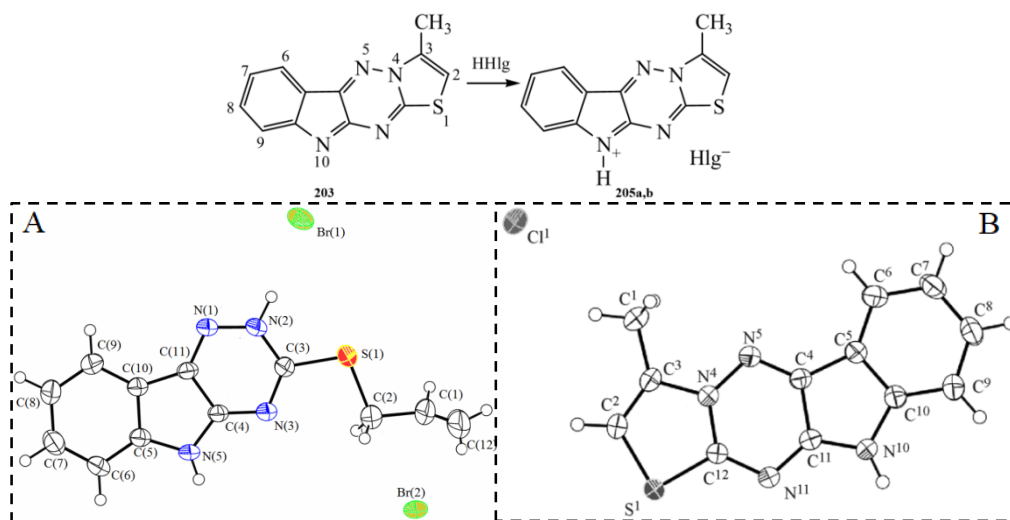
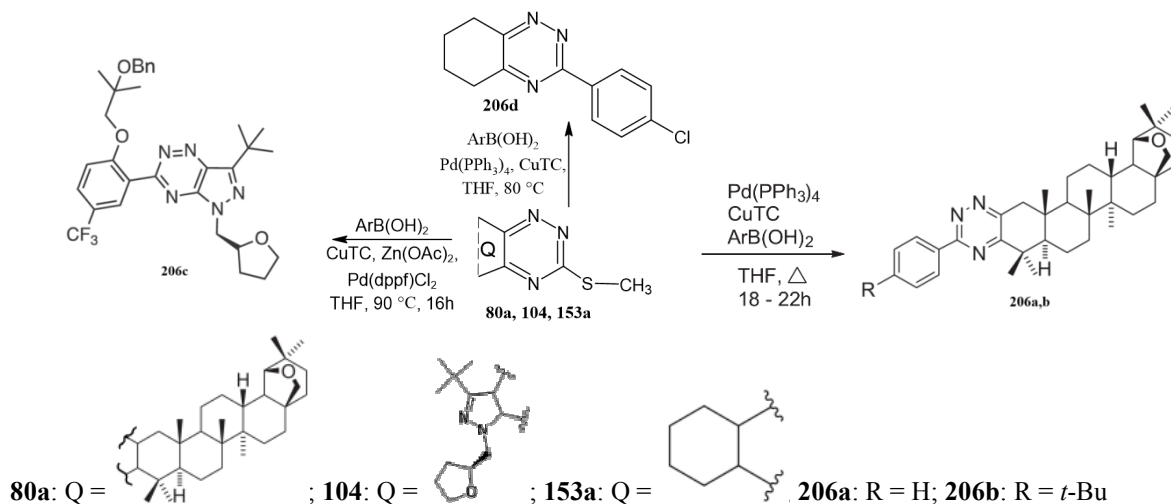
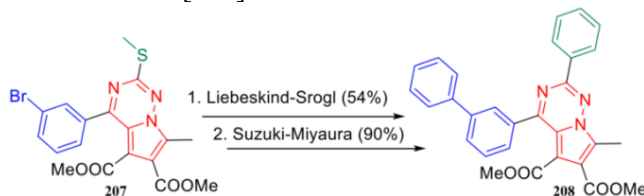


Рис. 15. Структуры соединений по данным РСА. А) **204a**, В) **205a**

Так же известно получение конденсированных 3-арил-1,2,4-триазинов (**206a–c**) при кипячении в тетрагидрофуране 3-метилсульфанил-1,2,4-триазинов **80a**, **104** с  $\text{ArB}(\text{OH})_2$  в присутствии палладиевых катализаторов от 16 до 22 часов, при этом выходы продуктов **206a–d** довольно высоки и составляют 78, 76, 56 и 74 % соответственно [52, 87, 105].

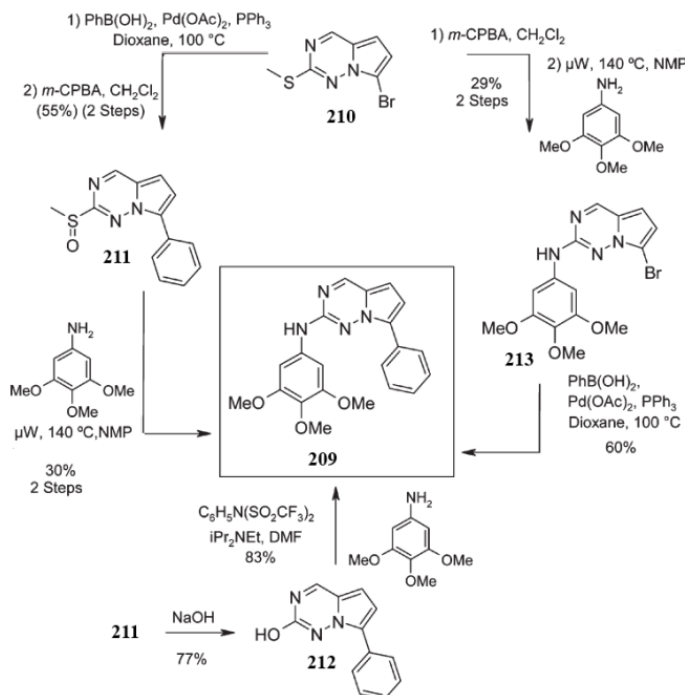


В ходе взаимодействия 2-метилсульфанил-4-(3-бромфенил)триазина (**207**) с фенилборной кислотой в стандартных условиях (1) происходит замещение метилсульфанильной группы на фенил с выходом продукта 54 %, при дальнейшем действии фенилборной кислоты осуществляется замещение брома на фенил в условиях (2) и образуется производное 2-фенилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина (**208**) с выходом 90 % [133].

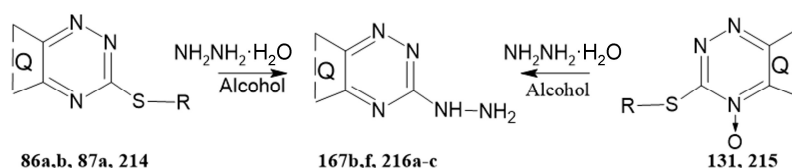


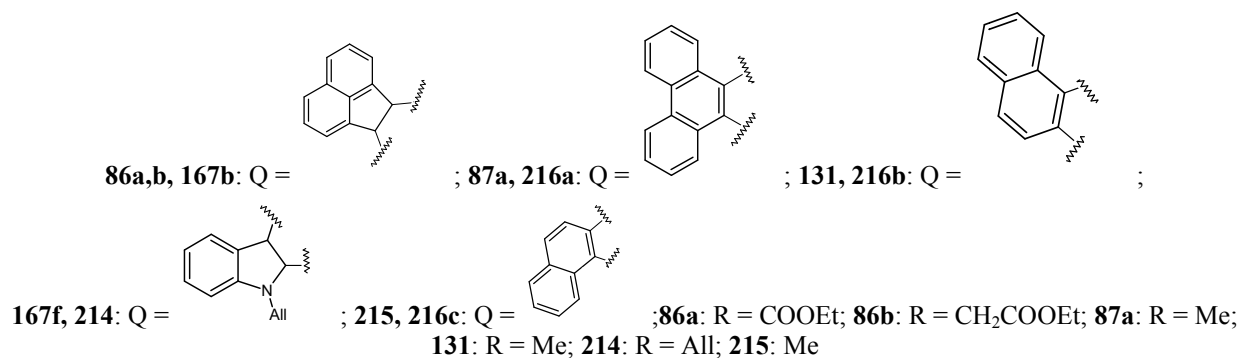
Условия: 1. Фенилбороновая кислота (2,5 экв.), тиофен-2-карбоксилат меди (I) (2,2 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 мол. %), 1,4- диоксан, 95 °С. 2. Фенилбороновая кислота (2,0 экв.), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM (10 мол. %), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 экв.), 1,4-диоксан /H<sub>2</sub>O = 3/1, 100 °С

Схожее по структуре соединение – 2-анилино-7-фенилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (**209**) согласно литературным данным [134] имеет сразу три возможных подхода к синтезу. В первом случае исходный 2-метилсульфанил-7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (**210**) сначала взаимодействует с фенилборной кислотой по реакции Сузуки, с последующим окислением сульфида до сульфоксида (**211**), который затем реагирует с производным анилина образуя соединение **209**. В качестве альтернативы соединение **211** переводят при действии NaOH в 2-гидрокси-7-фенилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (**212**), вступающий в реакцию с 3,4,5-триметоксианилином для получения **209**. В третьем случае **209** получено в ходе обратного процесса, где фенильная группа замещает бром в 7-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триаazine (**213**) на последнем этапе синтеза [134].

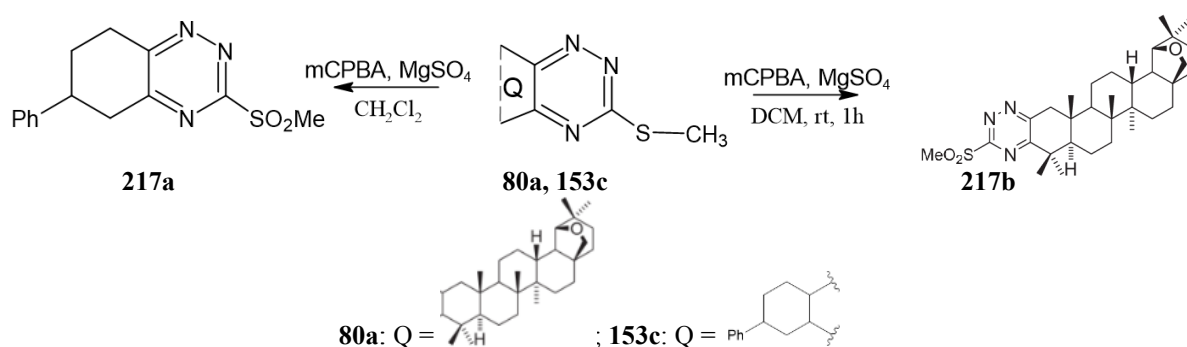


Аналогично ранее описанным свойствам тионов, нуклеофильное замещение S-алкильной группы при кипячении триазин-3-сульфидов **86a,b**, **87a**, **214** и 3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-4-оксидов **131,215** с гидразин гидратом в спиртах (EtOH, BuOH, *i*-PrOH) приводит к образованию соответствующих 3-гидразинил-1,2,4-триазинов **167b,f**, **216a-c** [51, 72, 95, 111].

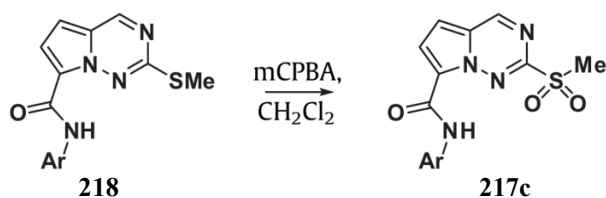




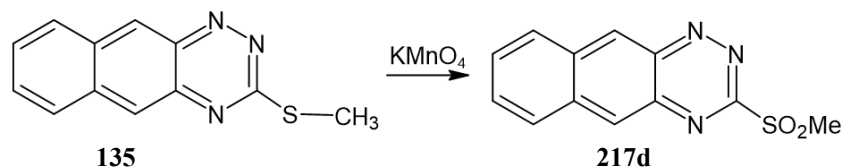
Для облегчения протекания нуклеофильного замещения по положению 3 нередко прибегают к окислению S-метильной группы. Например, при действии на 3-метилсульфанилтриазины **80a**, **153c** *мета*-хлорнадбензойной кислоты происходит образование соответствующих 3-метилсульфонил-1,2,4-триазинов (**217a,b**) [52, 105].



В тех же условиях (*m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) вступает в реакцию окисления 2-метилсульфанилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (**218**), что приводит к 2-метилсульфонилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазины (**217c**) [124].

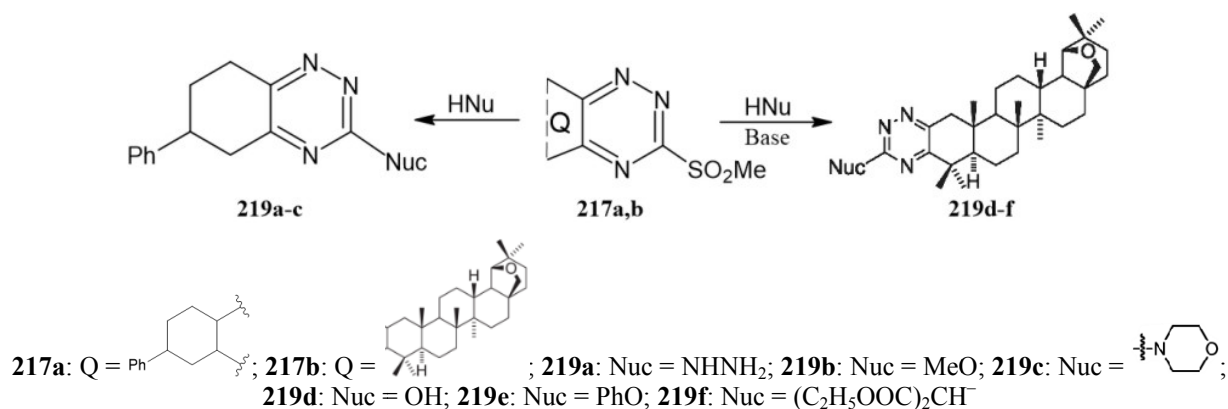


Кроме того, известно проведение окисления перманганатом калия. Так при действии на 3-метилсульфанилнафто[2,3-*e*][1,2,4]триазин **135** в смеси ледяной уксусной кислоты и ацетона (1:1) водного раствора KMnO<sub>4</sub> получают метилсульфоксид **217d** с выходом 90 %, который выделяют из реакционной среды экстракцией дихлорметаном [96].

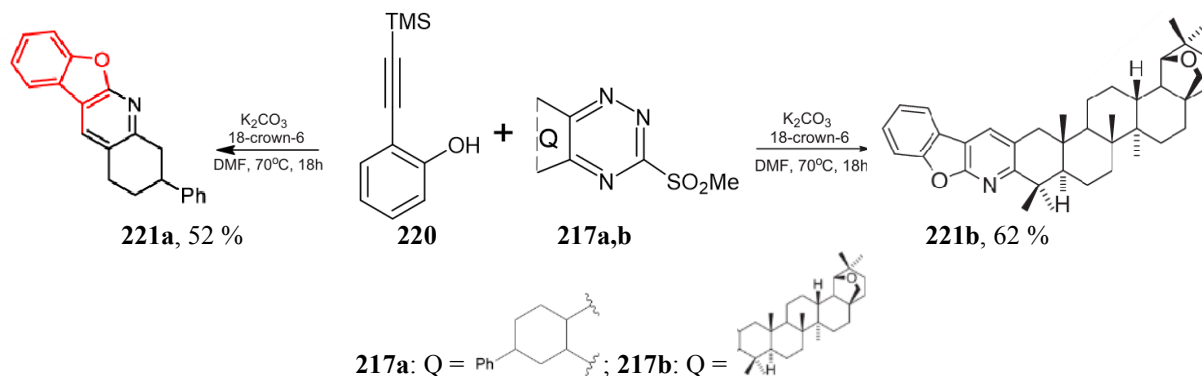


В свою очередь, подобные продукты окисления – метилсульфоксиды – способны вступать в реакции замещения с различными нуклеофилами. Для ранее полученного 3-метилсульфонилциклогексано-1,2,4-триазина **217a** описаны способы получения 3-гидразинил (**219a**), 3-метокси (**219b**) и 3-морфолино (**219c**) его производных, а для **217b** описаны 3-гидрокси (**219d**), 3-фенокси (**219e**) и 3-диэтилмалонатотриазины (**219f**) [52, 105].

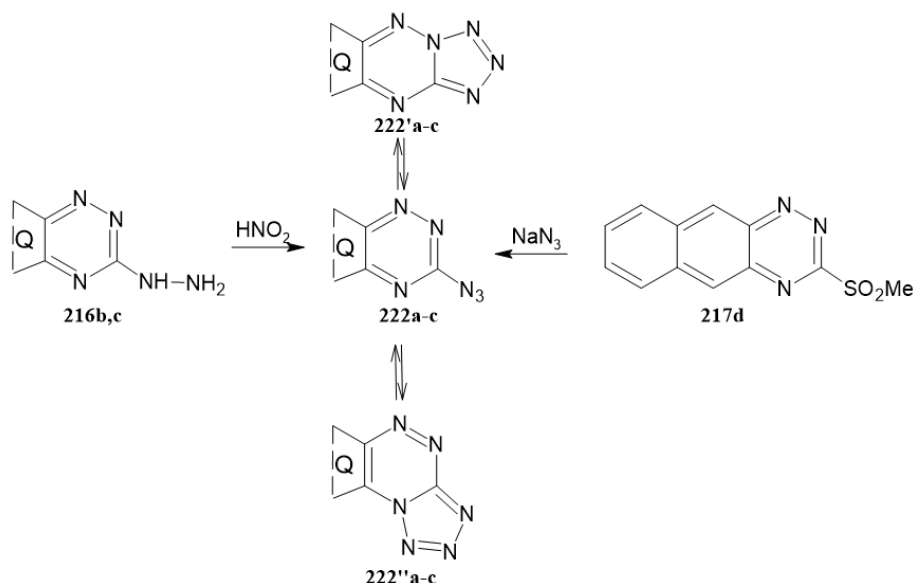


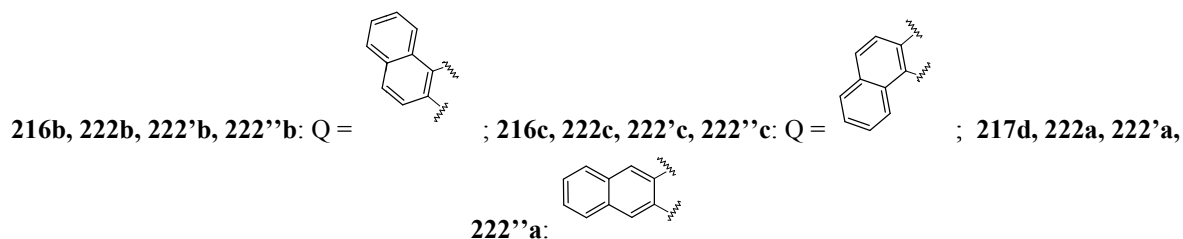


Каскадная реакция S<sub>N</sub>Ar/циклоприсоединения была проведена путем обработки сульфоксидов **217a,b** 2-((триметилсилил)этинил)фенолом (**220**) для получения бензофуоро[2,3-*b*]пиридинов (**221a,b**) за один шаг с выходами 52 и 62 % соответственно. Этот каскад реакций инициируется алкоксизамещением сульфона с последующим внутримолекулярным [4+2] циклоприсоединением бокового алкина к 1,2,4-триазину для получения продукта пиридина, встроенного в тетрациклическую гетероциклическую кольцевую систему [52, 105].



Соединения **216b,c** при взаимодействии с азотистой кислотой, полученной *in situ* из нитрита натрия и уксусной кислоты, а **217d** при взаимодействии с азидом натрия переходят в 1,2,4-триазин-3-азиды **222a-c**, которые могут быть записаны как тетразоло[1,5-*b*][1,2,4]триазины **222'a-c** или тетразоло[1,5-*c*][1,2,4]триазины **222''a-c** [95].





Установление структуры было достигнуто с помощью рентгеноструктурного анализа и спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Подходящие кристаллы для определения структуры рентгеновскими лучами были получены в случаях **222b** и **222c** [95]. Результат (рис. 16) показал, что обе тетразольные системы существуют как «b-конденсированные» тетразолы, то есть, **222'b** и **222'c**. Структура третьего линейно-конденсированного изомерного тетразола **222a** была определена путем сравнения сдвигов ЯМР  $^{13}\text{C}$  со сдвигами известного тетразола[1,5-b]бензо-1,2,4-триазина и углового соединения **222'b**. В более ранней публикации [135] авторы описали, что  $^{13}\text{C}$  химический сдвиг С-9 в тетразолах имеет существенное различие и позволяет установить тип аннелирования.

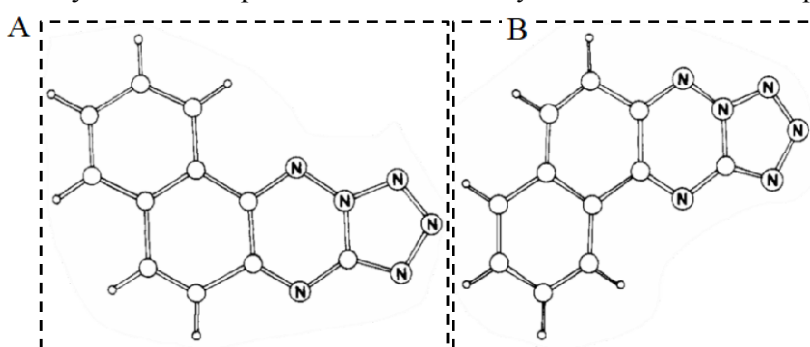
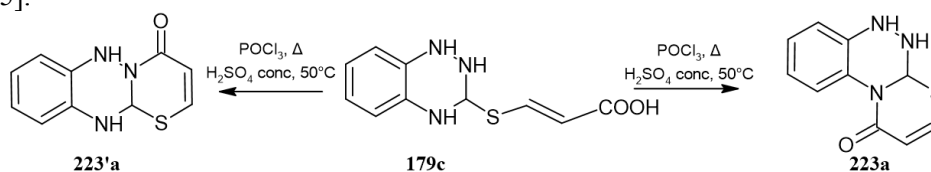


Рис. 16. Структуры соединений по данным РСА. А) **222'b**, В) **222'c**

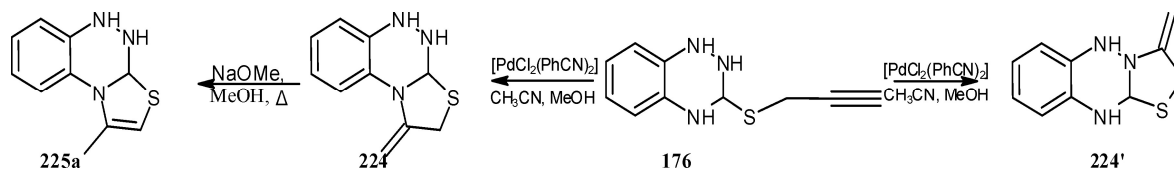
### 5. Свойства S-производных гидрированных 1,2,4-триазин-3-тионов

Производные систем с фрагментом гидрированного триазин-3-тиона так же обладают рядом химических свойств, наиболее важными из которых являются реакции образования циклических производных и способы их модификации.

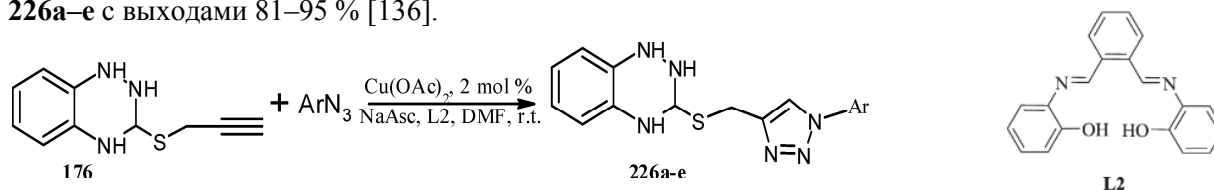
При кипячении производного акриловой кислоты **179c** в  $\text{POCl}_3$  или при нагревании **179c** с концентрированной серной кислотой происходит циклизация исходного соединения с образованием трициклического [1,3]тиазино[1,2,4]бензотриазин-4-она, который может выражаться структурой (**223**) или (**223'**). При этом авторы считают структуру **223** более предпочтительной, поскольку в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **179c** каждые два ароматических протона резонируют близко друг к другу, тогда как в циклизованном продукте **223** один из них (С6) смещен в сторону слабого поля относительно других ароматических протонов из-за анизотропии карбонильной группы [115].



Пропаргилсульфид **176** способен вступать в реакцию катализируемой внутримолекулярной циклизации. Так, при его кипячении с каталитическим количеством  $\text{Pd}[\text{C}_{12}(\text{PhCN})_2]$  в смеси ацетонитрила и метанола (1:1) в течение 4 часов был получен тиозолобензотриазин, который также имеет два варианта направления циклизации (**224** и **224'**). При анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  были обнаружены сигналы экзоциклических метиленовых протонов, а так же сигнал одного из ароматических протонов смещён в область слабого поля, что указывает на образование структуры **224**. Дальнейшее кипячение **224** в метаноле в присутствии  $\text{NaOMe}$  приводит к 3-метил-9H-тиазоло[2,3-c][1,2,4]бензотриазину (**225a**) с выходом 90 % [60].

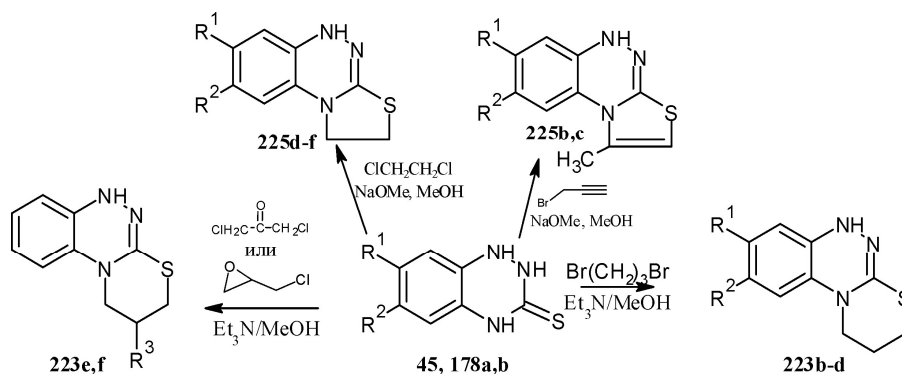


Кроме того, 3-пропаргилсульфанил-1,2,4-бензотриазин **176** реагирует с ариламидами в ДМФА в присутствии катализатора (L2),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  и NaAsc, образуя производные 1,2,3-триазола **226a–e** с выходами 81–95 % [136].



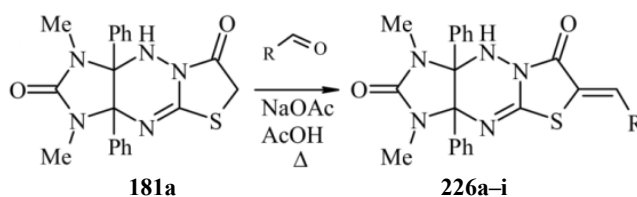
**226a:** Ar = Ph, 81 %; **226b:** Ar = 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 85 %; **226c:** Ar = 3- $\text{NO}_2,4\text{-ClC}_6\text{H}_3$ , 95 %;  
**226d:** Ar = 4-(COOH) $\text{C}_6\text{H}_4$ , 90 %; **226e:** Ar = 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , 88 %

Также в литературе [137] известны некоторые другие реакции, приводящие к производным систем тиазоло[1,2,4]бензотриазинов (**225b–d**) и [1,3]тиазино[1,2,4]бензотриазинов (**223b–f**). Все они могут быть получены при действии на триазин-3-тионы **45**, **178a,b** в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  или NaOMe в метаноле различных реагентов, таких как: 1,2-дихлорэтан, пропаргилбромид, 1,3-дибромпропан, 1,3-дихлорацетон и эпихлоргидрин. Однако, направление циклизации авторами подробно не изучено.



**45**, **223b**, **225b**, **225d**:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ; **178a**, **223c**, **225c**, **225e**:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ;  
**178b**, **223d**, **225f**:  $\text{R}^1 = \text{Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; **223e**:  $\text{R}^3 = (=O)$ ; **223f**:  $\text{R}^3 = \text{OH}$

Системы, содержащие в своей структуре фрагмент тиазолотриазина способны вступать в реакции конденсации с карбонильными соединениями по метиленовой группе. По-видимому, прежде всего это будет ожидаемо, когда метиленовая группа активирована электроноакцепторными заместителями, например карбонильной группой. В связи с этим реакция имидазотиазолотриазина **181a** с ароматическими или гетероароматическими альдегидами, проводимая в ледяной уксусной кислоте в присутствии избытка ацетата натрия, приводит к арил(гетарил)метилен производным тиазолотриазина (**226a–i**) с выходами 47–68 %. Состав и строение соединений **226a–i** подтверждены данными элементного анализа и спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Структура соединения **226h** подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 17) [116].



**226a:** R = Ph; **226b:** R = 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ; **226c:** R = 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ; **226d:** R = 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ ; **226e:** R = 2,3- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ;  
**226f:** R = 3,4-( $\text{MeO}$ ) $\text{C}_6\text{H}_3$ ; **226g:** R = 1,3-benzodioxol-4-yl; **226h:** R = furan-2-yl; **226i:** R = thiophen-2-yl

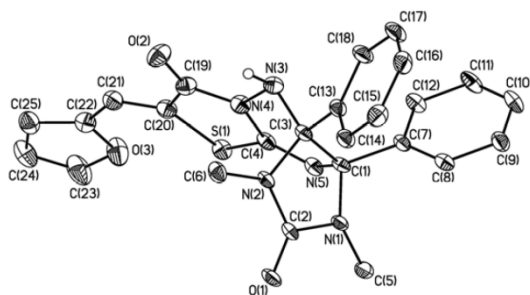
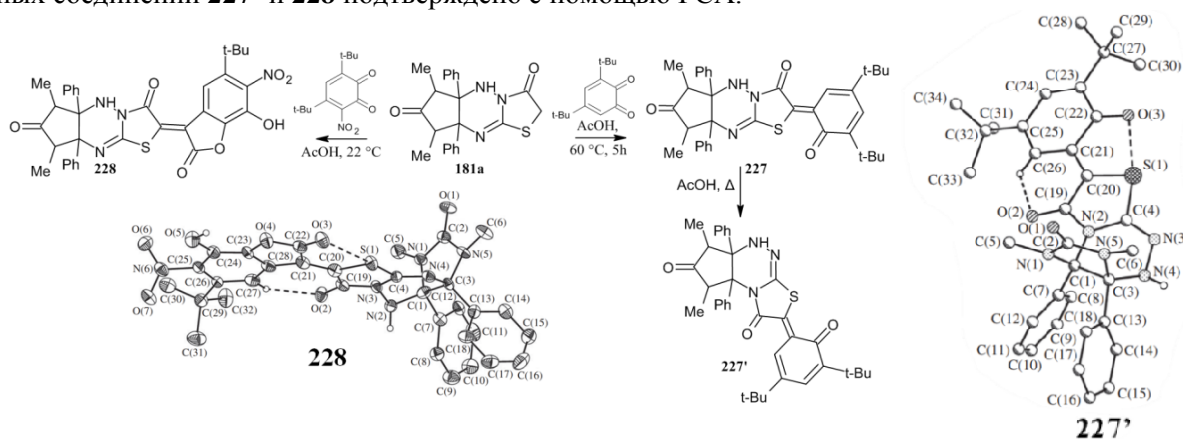
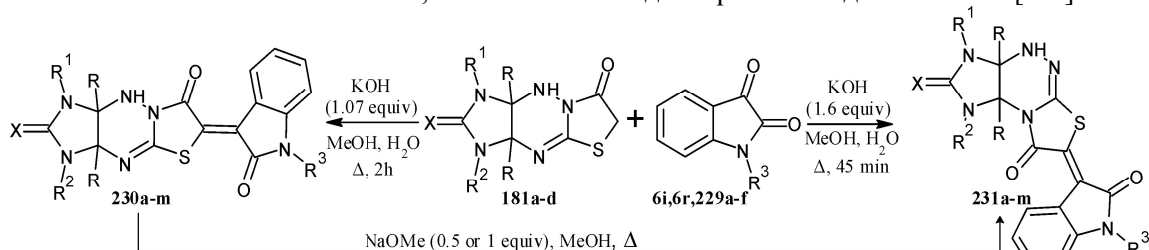


Рис. 17. Структура соединения 226h по данным РСА

Аналогичным образом соединение **181a** реагирует с diketонами. Так, взаимодействием имидазотиазолотриазина **181a** с 3,5-ди-*трет*-бутил-1,2-бензохиноном в уксусной кислоте при 60 °С в течение 5 часов был получен 6-(3,5-ди-*трет*-бутил-6-оксоциклогекса-2,4-диен-1-илиден)-имидазо[4,5-*e*] [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7-дион (**227**), который при дальнейшем кипячении в уксусной кислоте переходит в изомерный продукт – имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-2,8-дион (**227'**) [138]. Несколько иначе протекает реакция **181a** с 3,5-ди(*трет*-бутил)-3-нитро-1,2-бензохиноном, в этом случае реакция проводится в уксусной кислоте в течение 7 суток при 22 °С, что даёт производное имидазо[4,5-*e*] [1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина **228**, содержащее бензофурилиденовый фрагмент [139]. Строение полученных соединений **227'** и **228** подтверждено с помощью РСА.



Альдольно-кетоновая конденсация трициклических соединений **181a–d** с изатином **6i**, а также его N-изопропил замещенными производными **6r**, **229a–f** в условиях основного катализа использовалась также для получения оксиндолилиден-производных имидазотиазолотриазинов. Эта реакция позволила найти подход к синтезу двух серий региоизомеров – имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин (**230a–m**) и имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин (**231a–m**) – в зависимости от количества добавленного водного раствора KOH [12]. Соединения **230a–h** подвергаются перегруппировке в оксиндолилиден-производные 1,3-диметил-3а,9а-дифенилимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазинов **231a–h** путем применения более сильного основания, а именно метоксида натрия с выходами 63–90 % [140].



**181a**, **230a–h**, **231a–h**: R = Ph, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, X = O; **181b**, **230i**, **231i**: R = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Me, X = O;  
**181c**, **230j,k**, **231j,k**: R = H; R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Et, X = O; **181d**, **230l,m**, **231l,m**: R = H; R<sup>1</sup> = Et; R<sup>2</sup> = Ph, X = S  
**6i**, **230a**, **231a**: R<sup>3</sup> = H; **6r**, **230b**, **231b**: R<sup>3</sup> = Me; **229a**, **230c**, **231c**: R<sup>3</sup> = Et; **229b**, **230d**, **230d**: R<sup>3</sup> = *i*-Pr; **229c**,  
**230e**, **231e**: R<sup>3</sup> = Bu; **229d**, **230f**, **231f**: R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>; **229e**, **230g**, **231g**: R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>≡CHCH<sub>2</sub>; **229f**, **230h**,  
**231h**: R<sup>3</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  производных имидазотиазолотриазина с угловой структурой **231a-m** демонстрируют уширение сигналов *орто*- и *пара*-расположенных протонов, вместо системы характерно расщепленных сигналов протонов двух фенильных заместителей, наблюдаемых в спектрах линейных структур **231a-m** (рис. 18). Сильное смещение в слабое поле сигнала атома водорода C(4')-H по сравнению с положениями сигналов других протонов в оксиндольном фрагменте объясняется близостью атома кислорода в карбонильной группе тиазолидинового кольца и указывает на то, что экзоциклическая двойная связь имеет *Z*-конфигурацию в исходных соединениях **230a-m**, которая сохраняется при перегруппировке в изомеры **231a-m** [140].

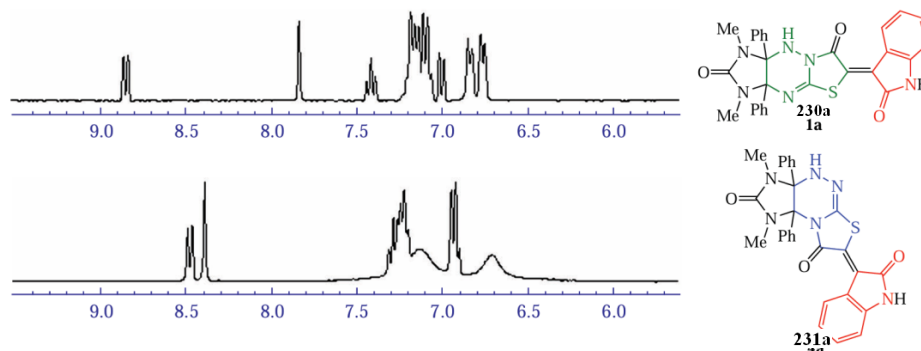


Рис. 18. ЯМР  $^1\text{H}$  спектры изомерных соединений **230a** и **231a** в диапазоне 5,6–9,5 м. д.

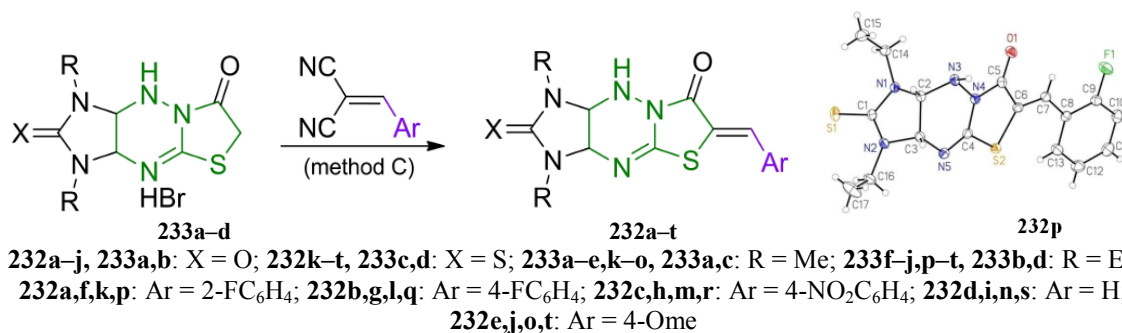
Антипролиферативная активность синтезированных соединений **230k,m** и **231k,m** была изучена *in vitro* в Национальном институте рака США (NCI) в отношении 60 линий опухолевых клеток человека. Оценивалась способность полученных соединений в концентрации 10 мкмоль/л замедлять пролиферацию опухолевых 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. 5 [12].

Таблица 5

Антипролиферативная активность соединений **230k,m** и **231k,m**

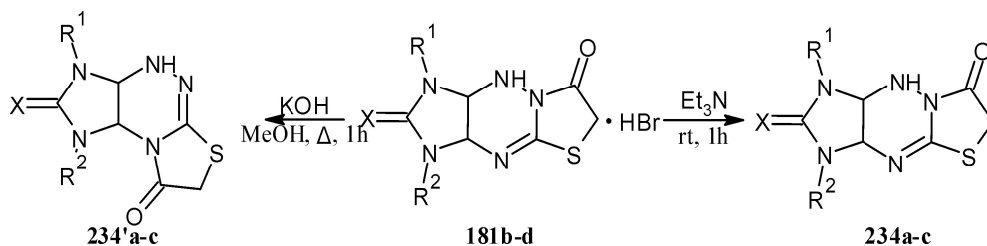
Соединение	Средний рост, %	Диапазон роста, %	Наиболее чувствительная линия клеток	Позитивный антипролиферативный эффект
230k	103,6	79,9 + 121,8	UO-31 (рак почки)	0/55
230m	84,4	14,4 + 130,9	HOP-92 (рак легких)	3/57
231k	29,0	-21,2 + 95,7	MDA-MB-435 (меланома)	46/55
231m	95,92	1,7 + 109,1	OVCAR-4 (рак яичников)	7/60
Таксол	14,6	49,5 + 77,4	DU-145 (рак простаты)	51/56

Ряд арилметиленовых производных (**232a-t**) был синтезирован путем конденсации гидробромидов (**233a-d**) с арилметиленмалононитрилами при кипячении в метаноле в присутствии 1,05 эквивалентов триэтиламина в течение 24 часов, при этом выходы продуктов составляют 38–75 %. Строение соединения **232p** подтверждено методом PCA [141].



Авторами [12] описан способ нейтрализации гидробромидов гетероциклических соединений, который способен приводить к различным изомерным структурам в зависимости от выбранных условий. В частности, при перемешивании гидробромидов **181b-d** в триэтилаmine при комнат-

ной температуре образуются линейные трициклические соединения (**234a–c**). Кипячение исходных гидробромидов **181b–d** в метаноле в присутствии 2-х эквивалентов KOH приводило не только к их нейтрализации, но и сопровождалось их скелетной перегруппировкой в имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазины (**234'a–c**) ангулярного строения. Изомеризация структуры **184a** протекала не полностью, в результате чего соответствующий трициклический продукт **234'a** не был выделен, удалось лишь зафиксировать его с помощью спектра ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси.



Схожая изомеризация изучена и для другой тиазолотриазиновой системы. При кипячении соединений **181w–aj** в спирте в присутствии щёлочи или соответствующего алкоголята натрия происходит образование имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазинов (**235a–n**) с выходами 58–91 % [118]. Структуры соединений были установлены методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также HRMS, для соединения **235i** дополнительно получены данные PCA. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 19) ангулярных систем **235a–n** имеются сдвиги протонов группы NH и дублета одного из мостиковых протонов в слабое поле по сравнению с линейными аналогами, что подтверждает изомеризацию соединений **181w–aj**.

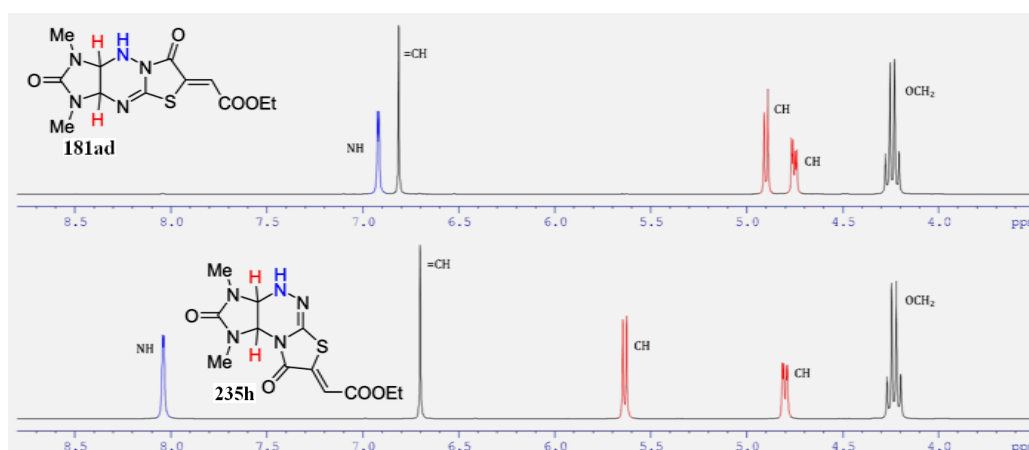
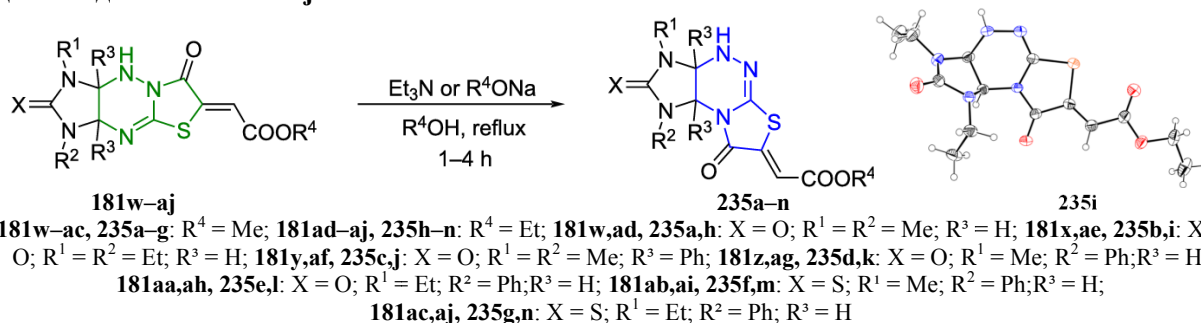
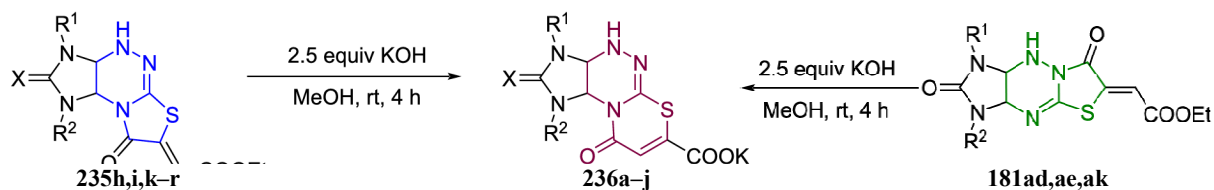


Рис. 19. ЯМР  $^1\text{H}$  спектры соединений **181ad** и **235h** в  $\text{DMSO-d}_6$  в области 3,5–8,8 м.д.

Было обнаружено [142], что перемешивание эфиров **235h,i,k–r** в метаноле в присутствии 2,5 эквивалентов KOH обеспечивает селективное образование имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазинов (**236a–i**) в результате гидролиза сложноэфирной группы и расширения тиазолидинового кольца до соответствующего тиазина. Аналогично, изомеризация эфиров **181ad,ae,ak** в метаноле в присутствии 2,5 эквивалентов KOH приводит к тиазинотриазинам **236a,b,j** с выходами 67, 65 и 44 % соответственно.



**181ad, 235h, 236a:**  $R^1 = R^2 = Me$ ,  $X = O$ ; **181ae, 235i, 236b:**  $R^1 = R^2 = Et$ ,  $X = O$ ; **235k, 236c:**  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = O$ ; **235l, 236d:**  $R^1 = Et$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = O$ ; **235m, 236e:**  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = S$ ;  
**235n, 236f:**  $R^1 = Et$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = S$ ; **235o, 236g:**  $R^1 = R^2 = Pr$ ,  $X = O$ ; **235p, 236h:**  $R^1 = R^2 = Me$ ,  $X = S$ ; **235q, 236i:**  $R^1 = CH_2CH_2OH$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = S$ ; **181ak, 235r, 236j:**  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = 4-ClC_6H_4$ ,  $X = O$

Мониторинг реакции ЯМР  $^1H$  показал, что соединение **235k** в условиях избытка KOH в метаноле за 4 часа полностью переходит в **236c** (рис. 20).

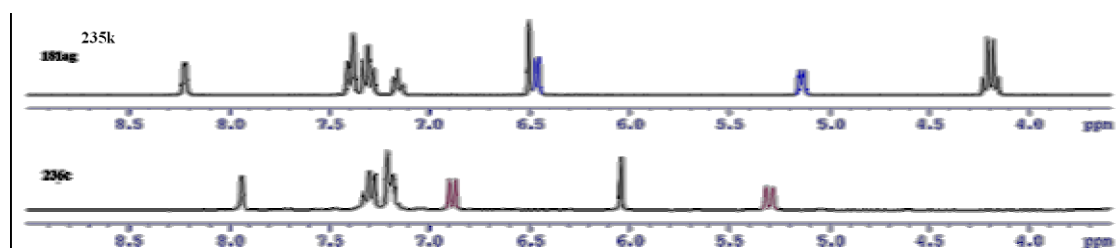
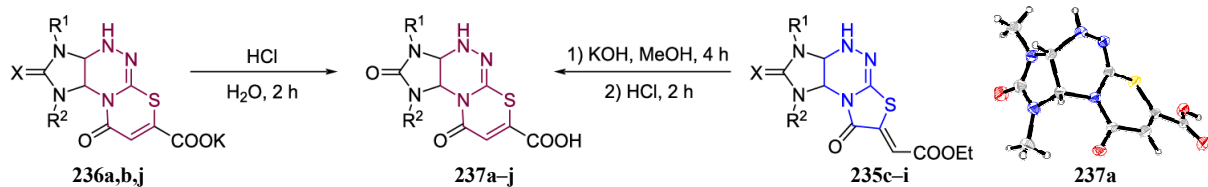


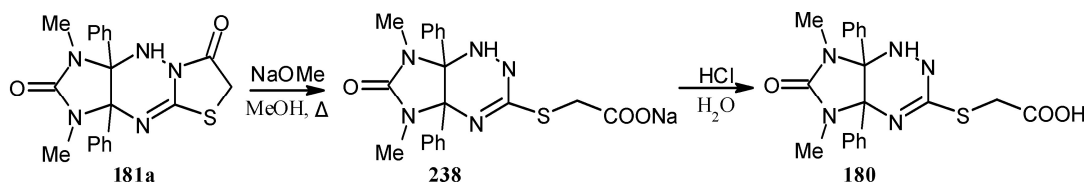
Рис. 20. ЯМР  $^1H$  спектры соединений **181ag** и **236c** в области 3,5–8,8 м.д.

Подкисление водных растворов солей калия **236a,b,j** или реакционных масс, содержащих соли калия **236c–i** в метаноле (полученных из **235c–i**) соляной кислотой привело к образованию соответствующих 1,3-диалкил-2,9-диоксоимидазо[4,5-*e*][1,3]тиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазин-7-карбоновых кислот **237a–j** с выходами 47–96 % [142]. Строение соединения **237a** установлено с помощью метода РСА.

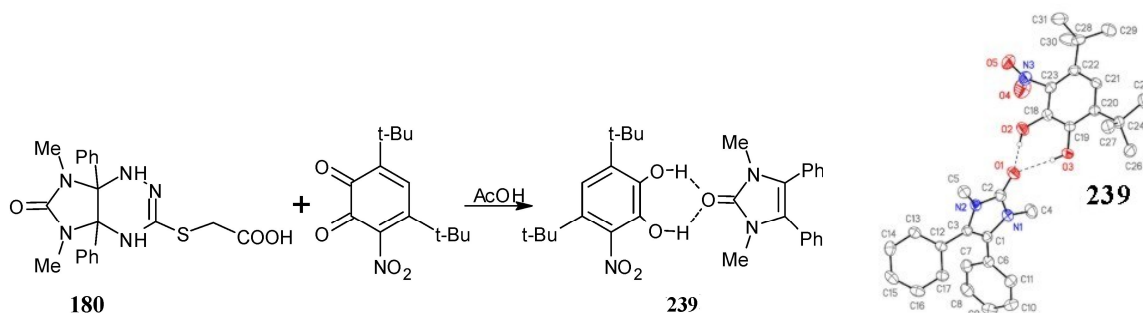


**236a, 237a:**  $R^1 = R^2 = Me$ ,  $X = O$ ; **236b, 237b:**  $R^1 = R^2 = Et$ ,  $X = O$ ; **235p, 237c:**  $R^1 = R^2 = Me$ ,  $X = S$ ;  
**235o, 237d:**  $R^1 = R^2 = Pr$ ,  $X = O$ ; **235k, 237e:**  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = O$ ; **235m, 237f:**  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = S$ ;  
**235l, 237g:**  $R^1 = Et$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = O$ ; **235n, 237h:**  $R^1 = Et$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = S$ ; **235q, 237i:**  $R^1 = CH_2CH_2OH$ ,  $R^2 = Ph$ ,  $X = S$ ; **235s, 237g:**  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = 4-ClC_6H_4$ ,  $X = S$

Исследование возможности проведения перегруппировки трициклического соединения **181a** показало, что его обработка эквивалентным количеством метилата натрия приводит к необратимому раскрытию тиазолидинового кольца с образованием натриевой соли (**238**), которая была выделена из реакционной смеси с выходом 72 %. Подкисление ее водного раствора соляной кислотой дает производное тиогликолевой кислоты **180** с выходом 89 % [140].



При изучении реакции соединения **180** с 3,5-ди(*трет*-бутил)-3-нитро-1,2-бензохиноном в уксусной кислоте ожидалось получить соединения **228**, однако вместо предполагаемого полицикла авторами [121] был получен комплекс (**239**), состоящий из 1,3-диметил-4,5-дифенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она и 4,6-ди-*трет*-бутил-3-нитробензол-1,2-диола. Структура сокристалла **239** была подтверждена рентгеноструктурным анализом монокристалла.



### Заключение

Анализ оригинальных и обзорных статей по данной теме позволяет сделать вывод о разнообразии методов синтеза конденсированных 1,2,4-триазин-3-тионовых систем и их S-производных. Интерес к органическим соединениям, содержащим 1,2,4-триазиновый фрагмент в структуре, постоянно растет, так как они имеют перспективы применения в качестве биохимически активных веществ и компонентов лекарственных препаратов, в частности противовирусных, противораковых и противосудорожных (противоэпилептических) средств. Способы синтеза некоторых производных 1,2,4-триазин-3-тионов и возможности их применения в качестве ингибиторов эукариотического рибосомного биогенеза [143], антагонистов ROR $\gamma$  [94], противогрибковых средств и антмиеробных композиций [144], ингибиторов ALK и JAK2 [145] и в качестве модуляторов киназы [146] запатентованы в ряде стран (Канада, США, Германия и Испания).

### Список источников

1. Hagenbach R.E., Hodel E., Gysin H. // *Angewandte Chemie*. 1954. V. 66, No. 13. P. 359–363. DOI: 10.1002/ange.19540661304
2. Mizutani M., Yoshida R., Sanemitsu Y. // *Agric. Biol. Chem.* 1989. V. 51, No. 11. P. 3177–3178. DOI: 10.1271/abb1961.51.3177
3. Kgo Kong J.L., Smith P.P., Matsabisa G.M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2005. V. 13, No. 8. P. 2935–2942. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.02.017
4. Смагин С.С., Богачев В.Е., Якубовский А.К. и др. // *Хим.-фарм. журн.* 1975. Т. 9, № 4. С. 11–15.
5. Heilman W.P., Heilman R.D., Scozzie J.A. et al. // *J. Pharm. Sci.* 1980. V. 69, No. 3. P. 282–289. DOI:10.1002/jps.2600690310
6. Grover G., Pal R., Bhatia R. et al. // *Med. Chem. Res.* 2022. V. 31, No. 5. P. 781–793. DOI: 10.1007/s00044-022-02880-4
7. Grover G., Nath R., Bhatia R. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* 2020. V. 28, No. 15. P. 1–95. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115585
8. Kumar S., Ritika // *Future J. Pharm. Sci.* 2020. V. 6, No.121. P. 1–19. DOI: 10.1186/s43094-020-00141-y
9. Irannejad H., Kebriaieezadeh A., Zarghi A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 22, No. 12. P. 865–893. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.12.002
10. Jahan H., Tufail P., Shamim S. et al. // *Int. Immunopharmacol.* 2024. V. 142. Part B. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113145
11. Rai G.S., Maru J.J. // *Chem. Heterocycl. Comp.* 2020. V. 56. P. 1517–1522. DOI: 10.1007/s10593-020-02844-9
12. Изместьев А.Н., Исаков С.С., Кравченко А.Н. и др. // *Химия гетероцикл. соединений*. 2024. Т. 60, № 3/4. С. 196–204. DOI: 10.1007/s10593-024-03318-y
13. Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. V. 54, No. 5. P. 2017–2022. DOI: 10.1128/AAC.01186-09
14. Litvinov R.A., Drokin R.A., Shamshina D.D. et al. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2020. V. 46. P. 1278–1284. DOI: 10.1134/S1068162020060175
15. Азеев Ю.А., Габель Д., Доерфлер У. и др. // *Хим.-фарм. журн.* 2003. Т. 37, № 5. С. 20–24.
16. Chu X., He S., Liu Y. et al. // *Chem.-Biol. Interact.* 2022. V. 351, No. 5. P. 1–26. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109746



17. Kumar R., Singh T., Singh H. et al. // EXCLI J. 2014. V. 13. P. 225–240. DOI: 10.17897/DE290R-198
18. Kamal F.M.A., Omaita O. M. F., Somaya M. G. et al. // Mol. 2011. V. 16. P. 10389–10408. DOI:10.3390/molecules161210389
19. Kuchmenko T.A., Vandyshev D.Yu., Skorikov V.N. et al. // J. Anal. Chem. 2024. V. 79, No. 9. P. 1214–1228. DOI: 10.1134/S1061934824700588
20. Al-Otaibi F. A. , Bakhotmah D. A. // Int. J. Organic Chem. 2020. V. 10. P. 17–38. DOI: 10.4236/ijoc.2020.101002
21. Кожевников Д.Н., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. // Успехи химии. 1998. Сер. 67. № 8. С. 707–722. DOI: 10.1070/RC1998v067n08ABEH000437
22. Voinkov I E.K., Drokin R.A., Ulomsky E.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. V. 56, No. 10. P. 1254–1273. DOI: 10.1007/s10593-020-02808-z
23. El Ashry E.S.H., Rashed N., Taha M. et al. // Adv. Heterocycl. Chem. 1994. V. 59. P. 39–177. DOI:10.1016/s0065-2725(08)60007-0
24. El Ashry E.S.H., Rashed N. , Mousaad A. et al. // Adv. Heterocycl. Chem. 1994. V. 61. P. 208–312. DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60899-5
25. Прохорова А.М., Кожевникова Д.Н. // Химия гетероцикл. соединений. 2012. № 8. С. 1237–1261. DOI: 10.1007/s10593-012-1117-9
26. Бузыкин Б.И. // Химия гетероцикл. соединений. 2010. № 9. С. 1295–1319. EDN: SMYGBN
27. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 142. P. 328–375. DOI:10.1016/j.ejmech.2017.08.009
28. Singh S., Utreja D., Kumar V. // Med. Chem. Research. 2022. V. 31. P. 1–25. DOI: 10.1007/s00044-021-02819-1
29. Arndt F., Rosenau B. // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1917. V. 50. P. 1248–1261. DOI: 10.1002/cber.19170500224
30. Lalor F.J., Scott F.L. // J. Chem. Soc. C. 1969. No. 7. P. 1034–1043. DOI: 10.1039/J396900FP025
31. Singh S.K., Sharma R.K., Sindhwani S.K. // Transition Met. Chem. 1984. V. 9, No. 12. P. 473–476. DOI: 10.1007/bf00620681
32. Rodriguez-Argiuelles M.C., Ferrari M.B., Fava G.G. et al. // J. Inorg. Biochem. 1997. V. 66, No. 1. P. 7–17. DOI: 10.1016/s0162-0134(96)00146-8
33. Kawashima S.A., Chen Z., Aoi Y. et al. // Cell. 2016. V. 167, No. 2. P. 512–524. DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.070
34. Afrasiabi Z., Sinn E., Weisheng L. et al. // J. Inorg. Biochem. 2005. V.99. P. 1526–1531. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2005.04.012
35. Afrasiabi Z., Sinn E., Kulkarni P.P. et al. // Inorg. Chim. Acta. 2005. V. 358. P. 2023–2030. DOI: 10.1016/j.ica.2004.12.042
36. Labisbal E., Sousa A., Castiñeiras A., García-Vázquez J.A. et al. // Polyhedron. 2000. V. 19, No. 10. P. 1255–1262. DOI: 10.1016/S0277-5389(00)00383-1
37. Taylor E.C., Macor J.E. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 4280–4289. DOI: 10.1021/jo00228a023
38. Aly A.A., Mohamed N.K., Hassan A.A. et al. // Mol. 2019. V. 24, No. 17. P. 3069–3089. DOI: 10.3390/molecules24173069
39. Satheshkumara A., El-Mossalamy E.H., Manivannan R. et al. // Spectrochim. Acta, Part A. 2014. V. 128. P. 798–805. DOI: 10.1016/j.saa.2014.02.200
40. Cortezon-Tamarit F., Song K., Navaratnarajah K. et al. // ACS Omega. 2023. V.8. P. 16047–16079. DOI: 10.1021/acsomega.2c08157
41. Sharipova R.R., Lodochnikova O.A., Stroykina I.Yu. et al. // Russ. Chem. Bull. 2013. V. 62, No. 1. P. 175–182. DOI: 10.1007/s11172-013-0026-0
42. Afrasiabi Z., Stovalla P., Finley K. al. // Spectrochim. Acta, Part A. 2013. V. 114. P. 114–119. DOI: 10.1016/j.saa.2013.04.122
43. Anithaa P., Chitrapriyab N., Jang Y. J. et al. // J. Photochem. Photobiol., B. 2013. V. 129. P. 17–26. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2013.09.005
44. Eid M.M., Mohamed A. B., Yehia A. Ibrahim // J. Heterocycl. Chem. 1983. V. 20, No. 5. P. 1255–1258. DOI: 10.1002/jhet.5570200521

45. Hossain M.M., Islam N., Khan R. et al. // Bangladesh J. Pharmacol. 2007. V. 2, No. 2. P. 66–70. DOI: 10.3329/bjpp.v2i2.572
46. Anitha P., Manikandan R., Vijayan P. et al. // J. Organomet. Chem. 2015. V. 791. P. 244–251. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2015.06.004
47. Hassan S. // Mol. 2013. V. 18, No. 3. P. 2683–2711. DOI:10.3390/molecules18032683
48. Davidson M.W., Boykin D.W. // J. Pharm. Sci. 1978. V. 67, No. 5. P. 737–739. DOI: 10.1002/jps.2600670554
49. Mohammadi MK, Firuzi O, Khoshneviszadeh M. et al. // Daru, J. Pharm. Sci. 2014. V. 22(1), No. 2. DOI: 10.1186/2008-2231-22-2.
50. Amer A.M., El-Mobayed M., Ateya A.M. et al. // Monatsh. Chemie. 2002. V. 133. P. 79–88. DOI: 10.1007/s007060270008
51. Edraki N, Jamei M.H., Haghhighijoo Z. et al. // Iran. J. Pharm. Res. 2021. V. 20, No. 3. P. 516–531. DOI: 10.22037/ijpr.2021.114371.14835
52. T. Dinh Ngoc, N. Moons, Y. Kim et al. // Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22, No. 13. P. 3292–3300. DOI:10.1016/j.bmc.2014.04.061
53. Habibi D., Vakili S. // Chin. J. Catal. 2015. V. 36, No. 4. P. 620–625. DOI: 10.1016/S1892-2067(15)60829-4
54. Ramesh K., Murthy N.S., Karnakar K. et al. // Tetrahedron Lett. 2011. V. 52, No. 37. P. 4734–4737. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.06.098
55. Томчин А.Б., Иоффе И.С., Русаков Е.А. // Журн. орг. химии. 1972. Т. 8, № 6. С. 1295–1301.
56. Eid M.M., Kadry A.M., Hassan R.A. // J. Heterocycl. Chem. 1988. V. 25, No. 4. P. 1117–1118. DOI: 10.1002/jhet.5570250414
57. Lipilin D.L., Tyurin A.Yu., Smirnov O.Yu. et al. // Russ. Chem. Bull., Int.Ed. 2006. V. 55, No. 7. P. 1139–1142. DOI: 10.1007/s11172-006-0405-x
58. Ram V.J. // Arch. Pharm. 1979. V. 312. P. 147–153. DOI: 10.1002/ardp.19793120212
59. Moustafa O.S., Biulr M.Z.A. // Heterocycl. Commun. 1997. V. 3, No. 5. P. 465–471. DOI: 10.1515/HC.1997.3.5.465
60. Heravi M.M., Aghapoor K., Nooshabadi M.A. et al. // Monatsh. Chemie. 1997. V. 128, No. 11. P. 1143–1147. DOI: 10.1007/bf00807564
61. Gazieva G.A., Poluboyarov P.A., Kolotyrkina N.G. et al. // Mendeleev Commun. 2014. V. 24, No. 1. P. 42–44. DOI: 10.1016/j.mencom.2013.12.014
62. Gazieva G.A., Karpova T.B., Nechaeva T.V. et al. // Russ. Chem. Bull. 2016. V. 65, No. 9. P. 2172–2182. DOI: 10.1007/s11172-016-1565-y
63. Sigachev A.S., Kravchenko A.N., Lyssenko K.A. et al. // Mendeleev Commun. 2003. V. 13, No.4. P. 190–191. DOI: 10.1070/mc2003v013n04abeh001810
64. Makki M.S.T., Abdel-Rahman R.M., El-Shahawi M.S. // Arabian J. Chem. 2014. V. 7, No. 5. P. 793–799. DOI: 10.1016/j.arabjc.2011.07.028
65. Жунгуету Г.И., Рехтер М.А. Изатин и его производные. Кишнев: Штиинца, 1977. 229 с.
66. Shaaban M.A., Kamel M.M., Milad Y.R. // Open Access Library J. 2014. V. 1, No. 9. P. 1–16. DOI: 10.4236/oalib.1101115
67. Megally Abdo N.Y., Moharebb R.M., Halim P.A. // Bioorg. Chem. 2020. V. 97. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103667
68. Flefel E.M., Tantawy W.A., El-Sofany W.I. et al. // Mol. 2017. V. 22, No. 1. P. 148–162. DOI: 10.3390/molecules22010148
69. Baklikov V.G., Charushin V.N., Chupakhin O.N. et al. // Chem. Heterocycl. Compd. 1985. V. 21, No. 7. P. 798–804. DOI:10.1007/bf00519151
70. Криночкин А.П., Кочук Д.С., Зырянов Г.В. и др. // Химия гетероцикл. соединений. 2021. Т. 57, № 1. С. 7–9. DOI: 10.1007/5785
71. Heravi M.M., Montazeri N., Rahimizadeh, M. et al. // J. Heterocycl. Chem. 2005. V. 42, No. 5. P. 1021–1025. DOI: 10.1002/jhet.5570420544
72. Hamid H.A., Shoukry M., Ashry E.S.H.El // Heterocycl. Commun. 1997. V. 3, No. 1. P. 79–89. DOI:10.1515/HC.1997.3.1.79
73. Sallam M.M.M., Ibrahim Y.A., Abdel-Hady S.A.-L. // Helv. Chim. 1976. V. 59, No. 4. P. 1093–1098. DOI:10.1002/hlca.19760590413

74. Mehdi K., Omidreza F., Malihe A. et al. // Iran. J. Pharm. Res. 2021. V. 20, No. 3. P. 161–177. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113902.14553
75. Tomchin A.B., Pastushenkov L.V., Pastushenkov A.L. et al. // Pharm. Chem. J. 2008. V. 42, No. 5. P. 245–254. DOI:10.1007/s11094-008-0099-5
76. Tomchin A.B., Uryupov O.Y., Zhukova T.I. et al. // Pharm. Chem. J. 1997. V. 31, No. 3. P. 125–133. DOI:10.1007/bf02464663
77. Рыбакова А.В., Дмитриев М.В., Ким Д.Г. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2024. Т. 16, № 3. С. 135–143. DOI: 10.14529/chem240308
78. Rybakova A.V., Kim D.G., Sharutin V.V. // Russ. J. Organic Chem. 2016. V. 52, No. 1. P. 99–103. DOI:10.1134/s107042801601019x
79. Rybakova A.V., Kim D.G., Ezhikova M.A. et al. // Russ. J. Organic Chem. 2015. V. 51, No. 7. P. 1016–1019. DOI:10.1134/s1070428015070209
80. Рыбакова А.В., Старцева А.А., Ким Д.Г. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2021. Т. 14, № 3. С. 92–101. DOI: 10.14529/chem220310
81. Рыбакова А.В., Ким Д.Г. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2013. Т. 5, № 1. С. 47–51. EDN: PYACNZ
82. Ram P., Kiran J., Gupta G.D. et al. // Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. 1991. V. 30B, no. 12. P. 1098–1103. DOI:10.1002/chin.199220225
83. Bawazir W.A., Alnajjar D.K. // Polycyclic Aromat. Compd. 2020. V. 42, No. 6. P. 3052–3062. DOI:10.1080/10406638.2020.1852585
84. Gupta G.D., Pujari H.K. // Indian J. Chem., Sect. B. 1982. V. 21, No. 4. P. 311–314. DOI:10.1002/chin.198245255
85. Gladych J.M.Z., Hornby R., Hunt J.H. et al. // J. Med. Chem. 1972. V. 15, No. 3. P. 277–281. DOI:10.1021/jm00273a017
86. Sharma R., Pandey A.K., Shivahare R. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. V. 24, No. 1. P. 298–301. DOI:10.1016/j.bmcl.2013.11.018
87. Moir M., Lane S., Montgomery A.P. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2021. V. 210, No. 113087. P. 1–28. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.113087
88. Montazeri N., Heravi M.M., Tajfirooz F. et al. // Monatsh. Chemie. 2016. V. 148, No. 4. P. 691–694. DOI:10.1007/s00706-016-1810-y
89. Рыбакова А.В., Ким Д.Г., Слепухин П.А. // Вестник ЮУрГУ. Серия: Химия. 2013. Т. 5, № 3. С. 10. EDN: QYTUMX
90. Al-Shamiri H.A.S., Sakr M.E.M., Abdel-Latif S.A. et al. // Sci. Rep. 2022. V. 12, No. 19937. P. 1–19. DOI:10.1038/s41598-022-22311-z
91. Sakr M.E.M., Kana M.T.H.A., Elwahy A.H.M. et al. // J. Mol. Struct. 2020. V. 1206, No. 127690. P. 1–7. DOI:10.1016/j.molstruc.2020.127690
92. Mohan J., Kiran K. // Indian J. Chem., Sect. B. 1990. V. 29, No. 7. P. 645–647. DOI:10.1002/chin.199042235
93. Aggarwal R., Kumar P., Hooda M. et al. // Org. Biomol. Chem. 2025. V. 23, No. 1. P. 213–225. DOI:10.1039/d4ob01487a
94. Saturated-Ring-Fused Dihydropyrimidinone or Dihydrotriazinone Compounds and Pharmaceutical Use Thereof: Pat. CA3088000A Canada; publication. 24.03.22, 357 p. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/067805013/publication/CA3088000A1?q=CA%203088000%20A1>
95. Hajos G., Messmer A., Neszmelyi A. et al. // J. Org. Chem. 1984. V. 49, No. 17. P. 3199–3203. DOI:10.1021/jo00191a029
96. Messmer A., Hajos G., Tamas J. et al. // J. Org. Chem. 1979. V. 44, No. 11. P. 1823–1825. DOI:10.1021/jo01325a016
97. Rai G.S., Maru J.J. // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. V. 56, No. 12. P. 1517–1522. DOI:10.1007/s10593-020-02844-9
98. Fedotov S.O., Hotsulia A.S. // Curr. Issues Pharm. Med.: Sci. Pract. 2022. V. 15, No. 3. P. 227–234. DOI: 10.14739/2409-2932.2022.3.263994
99. Doleschall G., Lempert K. // Tetrahedron. 1976. V. 32, No. 14. P. 1735–1740. DOI:10.1016/0040-4020(76)85166-6

100. *Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Sharshira E.M.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* 1991. V. 52. P. 1–153. DOI:10.1016/s0065-2725(08)60963-0
101. *Lim J., Altman M.D., Baker J. et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. V. 25, No. 22. P. 5384–5388. DOI:10.1016/j.bmcl.2015.09.028
102. *Mojzych M., Rykowski A.* // *Heterocycl. Commun.* 2006. V. 12, No. 3-4. DOI:10.1515/hc.2006.12.3-4.191
103. *Mojzych M., Kubacka M., Mogilski S. et al.* // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2015. V. 31, No. 3. P. 381–388. DOI:10.3109/14756366.2015.1024674
104. *Mojzych M., Rykowski A.* // *Heterocycles.* 2004. V. 63, No. 8. P. 1829–1838. DOI:10.1002/chin.200450133
105. *Zhu Z., Boger D.L.* // *J. Org. Chem.* 2022. V. 87, No. 9. P. 6288–6301. DOI:10.1021/acs.joc.2c00543
106. *Bodzioch A., Pomikto D., Celeda M. et al.* // *J. Org. Chem.* 2019. V. 84, No. 10. P. 6377–6394. DOI:10.1021/acs.joc.9b00716
107. *Fershtat L.L., Epishina M.A., Kulikov A.S. et al.* // *Mendeleev Commun.* 2015. V. 25, No. 1. P. 36–38. DOI:10.1016/j.mencom.2015.01.013
108. *Fershtat L.L., Epishina M.A., Kulikov A.S. et al.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. V. 51, No. 2. P. 176–186. DOI:10.1007/s10593-015-1678-5
109. *Bodo P., Kovacikova L., Bohac A. et al.* // *Chem. Pap.* 2022. V. 76. P. 6783–6788. DOI:10.1007/s11696-022-02368-w
110. *Rashed N., Shoukry M., El Ashry, E. S. H.* // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1994. V. 67, No. 1. P. 149–155. DOI:10.1246/bcsj.67.149
111. *Ashry E.S.H.E., Hamid H.A., Mousaad A. et al.* // *J. Chem. Res.* 2002. V. 7. P. 314–316. DOI:10.3184/030823402103172284
112. *Hlaváč M., Kováčiková L., Šoltésová Prnová M. et al.* // *J. Med. Chem.* 2020. V. 63. No. 1. P. 369–381. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b01747
113. *Heravi M.M., Tavalaei Z., Sabzevari O.* // *Indian J. Chem., Sect. B.* 1998. V. 37, No. 6. P. 585–586. DOI:10.1002/chin.199847180
114. *Vasilevskii S.V., Belyakov P.A., Gazieva G.A. et al.* // *Mendeleev Commun.* 2010. V. 20, No. 1. P. 47–49. DOI:10.1016/j.mencom.2010.01.018
115. *Heravi M.M., Montazeri N., Rahimizadeh M. et al.* // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Relat. Elem.* 2001. V. 170, No. 1. P. 187–190. DOI: 10.1080/10426500108040595
116. *Gazieva G.A., Serkov S.A., Sigai N.V. et al.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. V. 49, No. 7. P. 1097–1101. DOI:10.1007/420
117. *Виноградов Д.Б., Изместьев А.Н., Кравченко А.Н. и др.* // *Химия гетероцикл. соединений.* 2022. Т. 58, № 10. С. 524–530. DOI:10.1007/6856
118. *Izmest'ev A.N., Vinogradov D.B., Kolotyrykina N.G. et al.* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2021. V. 17. P. 1141–1148. DOI:10.3762/bjoc.17.87
119. *Vinogradov D.B., Izmest'ev A.N., Kravchenko A.N. et al.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2024. V. 61, No. 1. P. 137–145. DOI:10.1002/jhet.4753
120. *Izmest'ev A.N., Baranov V.V., Kolotyrykina N.G. et al.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2025. V. 62, No. 1. P. 58–64. DOI:10.1002/jhet.4925
121. *Kravchenko A.N., Vasilevskii S.V., Gazieva G.A. et al.* // *Tetrahedron.* 2018. V. 74, No. 19. P. 2359–2368. DOI:10.1016/j.tet.2018.03.056
122. *Gazieva G.A., Karpova T.B., Nechaeva T.V. et al.* // *Russ. Chem. Bull.* 2016. V. 65, No. 9. P. 2172–2182. DOI:10.1007/s11172-016-1565-y
123. *López-Torres E., Mendiola M.A.* // *Polyhedron.* 2005. V. 24, No. 12. P. 1435–1444. DOI:10.1016/j.poly.2005.03.093
124. *López-Torres E., Mendiola M.A., Pastor C.J.* // *Inorg. Chem.* 2006. V. 45, No. 7. P. 3103–3112. DOI:10.1021/ic052009d
125. *Calatayud D.G., López-Torres E., Mendiola M.A.* // *Inorg. Chem.* 2007. V. 46, No. 24. P. 10434–10443. DOI:10.1021/ic701490j
126. *López-Torres E., Mendiola M.A., Pastor C.J.* // *Polyhedron.* 2006. V. 25, No. 6. P. 1464–1470. DOI:10.1016/j.poly.2005.10.013

127. Zhang X., Li S., Yang L. et al. // Spectrochim. Acta, Part A. 2007. V. 68, No. 3. P. 763–770. DOI:10.1016/j.saa.2006.12.058
128. Calatayud D.G., López-Torres E., Mendiola A. et al. // Z. Anorg. Allg. Chem. 2007. V. 633, No. 11-12. P. 1925–1931. DOI:10.1002/zaac.200700299
129. López-Torres E., Mendiola M.A., Pastor C.J. // Acta Crystallogr., Sect. E:Struct. Rep. Online. 2003. V. 59, No. 9. P. m713–m714. DOI:10.1107/s1600536803015356
130. Taylor E.C., Macor J.E., French L.G. // J. Org. Chem. 1991. V. 56, No. 5. P. 1807–1812. DOI: 10.1021/jo00005a027
131. Ким Д.Г., Журавлёва А.В. // Химия гетероцикл. соединений. 2009. № 10. С. 1590–1592. DOI: 10.1007/6573
132. Rybakova A.V., Kim D.G., Sharutin V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2014. V. 84, No. 2. P. 272–276. DOI: 10.1134/s1070363214020194
133. Galeta J., Šlachťová V., Dračínský M. et al. // ACS Omega. 2022. V. 7, No. 24. P. 21233–21238. DOI:10.1021/acsomega.2c02276
134. Thieu T., Sclafani J.A., Levy D.V. et al. // Org. Lett. 2011. V. 13, No. 16. P. 4204–4207. DOI: 10.1021/ol2015237
135. Messmer A., Hajb Gy., Tam J. et al. // J. Org. Chem. 1979. V. 44, No. 11. P. 1823–1825. DOI: 10.1021/jo01325a016
136. Keivanloo A., Bakherad M., Lotfi M. // Tetrahedron. 2017. V. 73, No. 40. P. 5872–5882. DOI: 10.1016/j.tet.2017.08.041
137. Heravi M.M., Rahimizadeh M., Iravani E. et al. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Relat. Elem. 2003. V. 178, No. 4. P. 797–802. DOI: 10.1080/10426500307786
138. Kravchenko A.N., Gazieva G.A., Vasilevskii S.V. et al. // Mendeleev Commun. 2014. V. 24, No. 2. P. 119–121. DOI: 10.1016/j.mencom.2014.03.019
139. Kravchenko A.N., Vasilevskii S.V., Gazieva G.A. et al. // Mendeleev Commun. 2015. V. 25, No. 6. P. 476–478. DOI:10.1016/j.mencom.2015.11.027
140. Vasilevskii S.V., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. // Mendeleev Commun. 2022. V. 32. P. 678–679. DOI: 10.1016/j.mencom.2022.09.037
141. Izmet'ev A.N., Kim N.A., Karnoukhova V.A. et al. // ChemistrySelect. 2019. V. 4, No. 35. P. 10483–10487. DOI: 10.1002/slct.201902461
142. Vinogradov D.B., Izmet'ev A.N., Kravchenko A.N. et al. // Beilstein J. Org. Chem. 2023. V. 19. P. 1047–1054. DOI: 10.3762/BJOC.19.80
143. Kapoor T.M. Triazinoindole-Based Chemical Inhibitors of Eukaryotic Ribosome Biogenesis: Pat. WO2018044986A1 USA; publication 08.03.2018, 45 p. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/061309360/publication/WO2018044986A1?q=WO%202018044986%20A1>
144. Sasse K., Haller I., Plempel M., Zeiler H.-J., Metzger K.G. 3-Sulfonyl-benzo-1,2,4-triazines and -benzo-1,2,4-triazine-1-oxides, process for their preparation and medicaments containing them as well as antimicrobial compositions for the protection of materials: Pat. EP0016391A1 Germany; publication 01.10.1980, 26 p. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/006065943/publication/EP0016391A1?q=EP%200016391%20A1>
145. Breslin H.J., Chatterjee S., Diebold J.L. et al. Pirrolotriazina como inhibidor de ALK y de JAK2: Pat. ES2539620T3 Spain; publication 04.03.2015, 457 p. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/041683065/publication/ES2539620T3?q=ES%202539620%20T3>
146. Liu Ch., Leftheris K., Tebben A.J. Fused heterocyclic compounds useful as kinase modulators: Pat. US8188272B2 USA; publication 29.05.2012, 36 p. URL: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039708313/publication/US8188272B2?q=US%208188272%20B2>

**Головина Анна Владимировна** – магистрант кафедры теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия. E-mail: [et2441gav27@susu.ru](mailto:et2441gav27@susu.ru)

**Рыбакова Анастасия Владимировна** – кандидат химических наук, доцент кафедры теоретической и прикладной химии, Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия. E-mail: [rybakovaav@susu.ru](mailto:rybakovaav@susu.ru)

*Статья поступила в редакцию 14 января 2025 г.  
The article was submitted 14 January 2025.*