

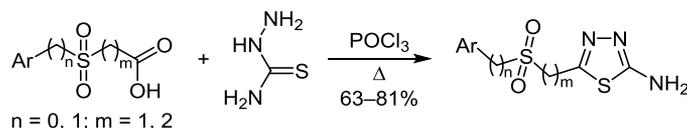
Синтез *S*-замещенных 5-сульфонилметил(этил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Сергей А. Серков¹, Наталья В. Сига́й¹, Наталия Н. Костикова¹,
Александр Е. Федоров¹, Антон П. Тюрин², Галина А. Газиева^{1*}

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

² Институт биоорганической химии
им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия

Поступило 7.07.2022
Принято после доработки 7.08.2022



Ряд 1,3,4-тиадиазол-2-аминов с заместителями в положении 5, содержащими группу SO₂, был получен с хорошими выходами (63–81%) циклизацией арил(бензил)сульфонилуксусных или арил(бензил)сульфонилпропионовых кислот с тиосемикарбазидом при кипячении в POCl₃.

Ключевые слова: арил(бензил)сульфонилпропионовые кислоты, арил(бензил)сульфонилуксусные кислоты, 1,3,4-тиадиазол-2-амины, тиосемикарбазид, оксихлорид фосфора, циклизация.

Азот- и серосодержащие полигетероатомные структуры весьма перспективны при поиске новых биологически активных соединений, фоточувствительных, электропроводящих и магнитных материалов.¹ Например, 2,5-дизамещенные 1,3,4-тиадиазолы ингибируют карбоангидразу,² активируют ГАМК-эргическую систему,³ оказывают антиоксидантное и антибактериальное действие.⁴ Производные 1,3,4-тиадиазол-2-амин эффективны против бактериального фитофтороза листьев риса,⁵ ингибируют рост *Staphylococcus epidermidis*,⁶ проявляют антипролиферативную⁷ и противовирусную активность.⁸ Недавно было показано, что *S*-стирил- и *S*-гетероарилзамещенные 5-сульфонилметил-1,3,4-тиадиазол-2-амины представляют собой новый класс антибактериальных и фунгицидных агентов.⁹ В связи с этим поиск эффективных синтетических подходов к новым производным 1,3,4-тиадиазол-2-амин с заместителями в положении 5, содержащими группу SO₂, и исследование их биологической активности являются актуальными.

Обычно 1,3,4-тиадиазол-2-амины получают из карбоновых кислот или их производных и тиосемикарбазида при нагревании в присутствии кислот, в качестве которых используют концентрированную серную,¹⁰ фосфорную,¹¹ полифосфорную,¹² трифторуксусную,¹³ метансульфоновую кислоты¹⁴ или POCl₃.^{8a,15} 4-Бром-

фенилсульфонилуксусную и 4-хлорфенилсульфонилпропионовую кислоты вводили в конденсацию с тиосемикарбазидом и 4-фенилтиосемикарбазидом в полифосфорной кислоте при 130–140°C в течение 3–4 ч, получая 5-замещенные тиадизоламины с выходами до 40%. Использование соответствующих нитрилов при 100–110°C позволило увеличить выходы тиадизоламинов до 78–95%.¹² Однако ограниченное число примеров не позволяет оценить, насколько общим является описанное превращение. В литературе имеется пример получения 5-алкил(арил)сульфонилметил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов из 2,2-дихлорвинилсульфонов и тиосемикарбазида.¹⁶ Этим методом получают только сульфонилметилпроизводные, варьирование длины алкильной цепочки между тиадизольным циклом и сульфонильной группой невозможно.

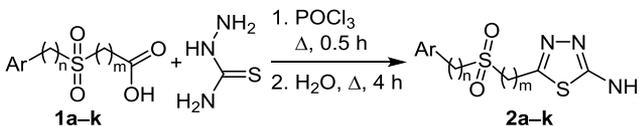
В продолжение наших исследований по поиску соединений с антибактериальной, фунгицидной и антипролиферативной активностью¹⁷ в настоящей работе синтезированы 1,3,4-тиадиазол-2-амины с заместителями в положении 5, содержащими группу SO₂, конденсацией арил(бензил)сульфонилуксусных или арил(бензил)сульфонилпропионовых кислот с тиосемикарбазидом.

Ранее^{17g} мы предложили два подхода к получению *S*-замещенных 5-сульфанилалкил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

нагреванием соответствующих кислот с тиосемикарбазидом в 98% H₂SO₄ или в POCl₃. Нагревание при 85–90°C бензилсульфонилуксусных и бензилсульфонилпропионовых кислот **1a–e** с тиосемикарбазидом и H₂SO₄ в течение 2–4 ч привело к целевым тиадиазолам **2a–e** с низкими выходами 20–45% (метод I), тогда как арилсульфонилзамещенные кислоты **1f–k** либо не взаимодействовали с тиосемикарбазидом, либо давали продукты **2f,k** с выходами 23 и 14% соответственно. Варьирование основных параметров конденсации – времени и температуры – не привело к повышению выходов продуктов.

Более эффективной оказалась конденсация сульфонилуксусных и сульфонилпропионовых кислот **1a–k** с тиосемикарбазидом в POCl₃ (метод II, табл. 1).

Таблица 1. Условия получения и выходы 5-сульфонилметил(этил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов **2a–k**



Соединение	Ar	n	m	Выход, %
2a	Ph	0	1	64
2b	4-MeC ₆ H ₄	0	1	65
2c	4-ClC ₆ H ₄	0	1	71
2d	Ph	0	2	79
2e	4-ClC ₆ H ₄	0	2	81
2f	Ph	1	1	71
2g	4-ClC ₆ H ₄	1	1	63
2h	4-FC ₆ H ₄	1	1	71
2i	4-O ₂ NC ₆ H ₄	1	1	68
2j	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	1	1	63
2k	Ph	1	2	78

Кипячением тиосемикарбазида, кислот **1a–k** и POCl₃ в течение получаса с последующим добавлением H₂O и кипячением в течение 4 ч получены целевые тиадиазолы **2a–k** с выходами 63–81%.

Строение синтезированных тиадиазолов **2a–k** подтверждено данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии высокого разрешения. В ИК спектрах тиадиазолов **2a–k** наблюдаются характерные полосы поглощения колебаний амино-группы при 3150–3340 см⁻¹, связей C=C и C=N при 1472–1652 см⁻¹ и сульфогруппы при 1310–1324, 1121–1146 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–k** присутствуют синглеты протонов группы NH₂ в области 7.04–7.35 м. д., синглеты протонов метиленовых групп при 4.57–4.99 м. д. и два триплета протонов фрагмента CH₂CH₂ при 3.10–3.77 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют сигналы атомов углерода тиадиазольного цикла при 144.9–154.4 и 168.9–170.5 м. д.

Исследование антимикробной активности синтезированных тиадиазоламинов **2a–k** проведено с исполь-

зованием панели типовых штаммов: грамположительной бактерии *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* ATCC 25922, дрожжей *Candida albicans* ATCC 90028 и микромицета *Aspergillus niger* INA00760. Соединения **2a–k** не проявили заметной активности в отношении указанных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации составили более 64 мкг/мл.

Таким образом, предложен общий метод получения 5-замещенных 5-сульфонилметил(этил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов на основе конденсации доступных арил(бензил)сульфонилуксусных и арил(бензил)сульфонилпропионовых кислот и тиосемикарбазида при кипячении в POCl₃. Синтезированные соединения не проявили антибактериальной и противогрибковой активности в отношении штаммов *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 90028 и *Aspergillus niger* INA00760.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker ALPHA в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM 300 (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением, регистрация положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс от 50 до 3000 Да, калибровка внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Шприцевой ввод соединений в растворах MeCN или MeOH, скорость потока 3 мкл·мин⁻¹, газ-распылитель азот (4 л·мин⁻¹), температура интерфейса 180°C. Температуры плавления соединений определены на микроблоке Voetius.

Исходные уксусные и пропионовые кислоты **1a–k** получены окислением соответствующих тиоуксусных и тиопропионовых кислот перекисью водорода по известной методике.¹⁸

Синтез 5-[арил(бензил)сульфонилметил(этил)]-1,3,4-тиадиазол-2-аминов **2a–k** (общая методика). Метод I. К смеси 11 ммоль соответствующей кислоты **1a–k** и 0.91 г (10 ммоль) тиосемикарбазида добавляют 1.32 мл (24.2 ммоль) 98% H₂SO₄. Полученную смесь нагревают при 85–90°C в течение 2–4 ч и охлаждают до комнатной температуры. Затем добавляют 8 мл H₂O и при охлаждении на ледяной бане нейтрализуют 4 мл 40% раствора NaOH. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают H₂O и сушат на воздухе.

Метод II. Смесь 10 ммоль соответствующей кислоты **1a–k**, 0.91 г (10 ммоль) тиосемикарбазида и 2.6 мл (28 ммоль) POCl₃ перемешивают при кипячении в течение 0.5 ч. Затем реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 20 мл H₂O и кипятят в течение 4 ч. После охлаждения к смеси добавляют ~17 мл 40% водного раствора NaOH до pH 13–14 и выдерживают при комнатной температуре в течение 12–14 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O, кристаллизуют из EtOH и сушат на воздухе.

5-[(Фенилсульфонил)метил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2a). Выход 0.94 г (37%, метод I, 4 ч), 1.63 г (64%, метод II), порошок молочного цвета, т. пл. 233–234°C (т. пл. 233–234°C¹⁶). Данные спектра ЯМР ¹H соответствуют приведенным ранее.¹⁶

5-Тозилметил-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2b). Выход 0.56 г (21%, метод I, 2 ч), 1.75 г (65%, метод II), белый порошок, т. пл. 248–250°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3254 (NH₂), 1642, 1598, 1517, 1489 (C=N, C=C), 1324, 1142 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 4.99 (2H, с, CH₂); 7.26 (2H, с, NH₂); 7.44 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.69 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.1 (CH₃); 55.8 (CH₂); 128.1 (2C Ar); 129.8 (2C Ar); 135.1 (C Ar); 144.8 (C Ar); 145.1 (C=N); 170.2 (C=N). Найдено, *m/z*: 270.0372 [M+H]⁺. C₁₀H₁₂N₃O₂S₂. Вычислено, *m/z*: 270.0365.

5-[(4-Хлорфенилсульфонил)метил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2c). Выход 0.58 г (20%, метод I, 3 ч), 2.06 г (71%, метод II), порошок молочного цвета, т. пл. 270–272°C (т. пл. 269–270°C¹⁶). Данные спектра ЯМР ¹H соответствуют приведенным ранее.¹⁶

5-[2-(Фенилсульфонил)этил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2d). Выход 1.21 г (45%, метод I, 4 ч), 2.13 г (79%, метод II), порошок кремового цвета, т. пл. 197–199°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320 (NH₂), 1630, 1610, 1516, 1494 (C=N, C=C), 1310, 1146 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.10 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂); 3.73 (2H, т, *J* = 7.5, CH₂); 7.04 (2H, с, NH₂); 7.64–7.69 (2H, м, H Ph); 7.75–7.79 (1H, м, H Ph); 7.92 (2H, д, *J* = 7.8, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.4 (CH₂); 53.1 (CH₂); 127.8 (2C Ph); 129.4 (2C Ph); 133.9 (C Ph); 138.5 (C Ph); 154.0 (C=N); 168.9 (C=N). Найдено, *m/z*: 270.0364 [M+H]⁺. C₁₀H₁₂N₃O₂S₂. Вычислено, *m/z*: 270.0365.

5-[2-(4-Хлорфенилсульфонил)этил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2e). Выход 0.67 г (22%, метод I, 4 ч), 2.46 г (81%, метод II), золотистый порошок, т. пл. 277–279°C (т. пл. 277–278°C^{12a}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.11 (2H, т, *J* = 7.7, CH₂); 3.77 (2H, т, *J* = 7.7, CH₂); 7.05 (2H, с, NH₂); 7.73 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.93 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.4 (CH₂); 53.1 (CH₂); 129.6 (2C Ar); 129.9 (2C Ar); 137.3 (C Ar); 139.1 (C Ar); 153.9 (C=N); 169.0 (C=N). Найдено, *m/z*: 303.9984 [M+H]⁺. C₁₀H₁₁ClN₃O₂S₂. Вычислено, *m/z*: 303.9976.

5-[2-(Бензилсульфонил)этил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2f). Выход 0.62 г (23%, метод I, 4 ч), 1.91 г (71%, метод II), серый порошок, т. пл. 262–264°C (т. пл. 263–264°C¹⁶). Данные спектра ЯМР ¹H соответствуют приведенным ранее.¹⁶

5-[(4-Хлорбензилсульфонил)метил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2g). Выход 1.91 г (63%, метод II), желтоватый порошок, т. пл. 276–278°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3293 (NH₂), 1640, 1624, 1510, 1491 (C=N, C=C), 1316, 1146 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.58 (2H, с, CH₂); 4.79 (2H, с, CH₂); 7.34 (2H, с, NH₂); 7.42–7.52 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 52.0 (CH₂); 56.7 (CH₂); 126.9 (C Ar); 128.5 (2C Ar); 132.9 (2C Ar); 133.5 (C Ar); 145.0 (C=N); 170.4 (C=N). Найдено, *m/z*: 325.9796 [M+Na]⁺. C₁₀H₁₀ClN₃NaS₂. Вычислено, *m/z*: 325.9795.

5-[(4-Фторбензилсульфонил)метил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2h). Выход 2.04 г (71%, метод II), светло-

желтый порошок, т. пл. 287–290°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3150 (NH₂), 1652, 1605, 1510 (C=N, C=C), 1314, 1128 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.57 (2H, с, CH₂); 4.78 (2H, с, CH₂); 7.25 (2H, т, *J* = 8.4, H Ar); 7.34 (2H, с, NH₂); 7.47 (2H, д, *J* = 8.2, *J* = 6.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 51.9 (CH₂); 56.6 (CH₂); 115.4 (2C, д, *J* = 21.6, C Ar); 124.1 (1C, д, *J* = 2.9, C Ar); 133.3 (2C, д, *J* = 8.6, C Ar); 145.1 (C=N); 162.3 (1C, д, *J* = 245.2, C Ar); 170.4 (C=N). Найдено, *m/z*: 310.0087 [M+Na]⁺. C₁₀H₁₀FN₃NaO₂S₂. Вычислено, *m/z*: 310.0091.

5-[(4-Нитробензилсульфонил)метил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2i). Выход 2.14 г (68%, метод II), темно-желтый порошок, т. пл. 236–238°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3272 (NH₂), 1634, 1611, 1522, 1490 (C=N, C=C, NO₂), 1353, 1311, 1130 (NO₂, SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.79 (2H, с, CH₂); 4.87 (2H, с, CH₂); 7.35 (2H, с, NH₂); 7.70 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.27 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 52.5 (CH₂); 56.9 (CH₂); 123.5 (2C Ar); 132.6 (2C Ar); 135.5 (C Ar); 144.9; 147.6 (C=N); 170.5 (C=N). Найдено, *m/z*: 315.0221 [M+H]⁺. C₁₀H₁₁N₄O₄S₂. Вычислено, *m/z*: 315.0216.

5-[(3,4-Дихлорбензилсульфонил)метил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2j). Выход 2.13 г (63%, метод II), белый порошок, т. пл. 268–270°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3267 (NH₂), 1637, 1514, 1493, 1472 (C=N, C=C), 1315, 1134 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.63 (2H, с, CH₂); 4.83 (2H, с, CH₂); 7.35 (2H, с, NH₂); 7.42 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.68 (1H, с, H Ar); 7.69 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 52.2 (CH₂); 56.2 (CH₂); 129.0 (C Ar); 130.6 (C Ar); 131.0 (C Ar); 131.4 (C Ar); 131.5 (C Ar); 132.9 (C Ar); 144.9 (C=N); 170.5 (C=N). Найдено, *m/z*: 359.9403 [M(³⁵Cl)+Na]⁺. C₁₀H₉Cl₂N₃S₂O₂Na. Вычислено, *m/z*: 359.9405. Найдено, *m/z*: 361.9372 [M(³⁷Cl)+Na]⁺. C₁₀H₉Cl₂N₃S₂O₂Na. Вычислено, *m/z*: 361.9376.

5-[2-(Бензилсульфонил)этил]-1,3,4-гиадиазол-2-амин (2k). Выход 0.40 г (14%, метод I, 2 ч), 2.21 г (78%, метод II), белый порошок, т. пл. 254–256°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3340 (NH₂), 1630, 1606, 1514, 1493 (C=N, C=C), 1310, 1121 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.20–3.25 (2H, м, CH₂); 3.43–3.48 (2H, м, CH₂); 4.56 (2H, с, CH₂); 7.10 (2H, с, NH₂); 7.41 (5H, уш. с, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.3 (CH₂); 49.6 (CH₂); 57.9 (CH₂); 128.4 (2C Ph); 128.5 (2C Ph); 131.0 (2C Ph); 154.4 (C=N); 168.9 (C=N). Найдено, *m/z*: 306.0337 [M+Na]⁺. C₁₁H₁₃N₃NaO₂S₂. Вычислено, *m/z*: 306.0341.

Исследование антибактериальной и фунгицидной активности полученных соединений. Минимальные подавляющие концентрации (МПК, в мкг/мл) получены методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде по рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).¹⁹ Все манипуляции проведены в асептических условиях. Стоковые растворы тестируемых соединений с концентрацией 10 мг/мл приготовлены в ДМСО. В качестве положительного контроля использованы стандартные антибиотики: ампициллин (Sigma-Aldrich, США) и амфотерицин Б (Панэко, РФ), в качестве отрицательного контроля использован ДМСО (Химмед, РФ).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **2b,d,e,g-k**, масс-спектры высокого разрешения соединений **2b,d** и данные МПК всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Myznikov, L. V.; Vorona, S. V.; Zevatskii, Y. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 224. (b) Makhova, N. N.; Belen'kii, L. I.; Gazieva, G. A.; Dalinger, I. L.; Konstantinova, L. S.; Kuznetsov, V. V.; Kravchenko, A. N.; Krayushkin, M. M.; Rakitin, O. A.; Starosotnikov, A. M.; Fershtat, L. L.; Shevelev, S. A.; Shirinian, V. Z.; Yarovenko, V. N. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, 89, 55. (c) Lipunova, G. N.; Fedorchenko, T. G.; Tsmokalyuk, A. N.; Chupakhin O. N. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, 69, 1203. (d) Belen'kii, L. I.; Gazieva, G. A.; Evdokimenkova, Y. B.; Soboleva, N. O. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2022**, 136, 225. (e) Hu, Y.; Li, C.-Y.; Wang, X.-M.; Yang, Y.-H.; Zhu, H.-L. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5572.
- Haider, S.; Alam, M. S.; Hamid, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 92, 156.
- Anthwal, T.; Nain, S. *Front. Chem.* **2022**, 9, 671212.
- Gowda, K.; Swarup, H. A.; Nagarakere, S. C.; Rangappa, S.; Kanchugarkoppal, R. S.; Kempgowda, M. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 1528.
- Wu, Q.; Cai, H.; Yuan, T.; Li, S.; Gan, X.; Song, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30, 127113.
- Gür, M.; Yerlikaya, S.; Sener, N.; Özkinalı, S.; Baloglu, M. C.; Gökçe, H.; Altunoglu, Y. C.; Demir, S.; Sener, I. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1219, 128570.
- Miguet, L.; Zervosen, A.; Gerards, T.; Pasha, F. A.; Luxen, A.; Distèche-Nguyen, M.; Thomas, A. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5926.
- (a) Dong, J.; Pei, Q.; Wang, P.; Ma, Q.; Hu, W. *Arabian J. Chem.* **2022**, 15, 103712. (b) Serban, G. *Molecules* **2020**, 25, 942.
- Sravya, G.; Yamini, G.; Padmavathi, V.; Padmaja, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 122, 647.
- (a) Mishra, P.; Jatav, V.; Kashaw, S. K. *J. Indian Chem. Soc.* **2006**, 83, 1165. (b) Epishina, E. A.; Kulikov, A. S.; Ignat'ev, N. V.; Schulte, M.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 331. (c) Tumosiënė, I.; Jonuškienė, I.; Kantminienė, K.; Šiugždaitytė, J.; Mickevičius, V.; Beresnevičius, Z. *J. Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 4459.
- Salgın-Gökşen, U.; Gökhan-Kelekçi, N.; Göktaş, Ö.; Köysal, Y.; Kılıç, E.; Işık, Ş.; Aktay, G.; Özalp, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5738.
- (a) Golovlyova, S. M.; Moskvichev, Yu. A.; Alov, E. M.; Kobylinsky, D. B.; Ermolaeva, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 1102. (b) Kukaniev, M. A.; Osimov, M. D.; Sangov, Z. G.; Safarov, S. S.; Karimov, M. B.; Radjabov, T. R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 882.
- Petkevich, S. K.; Zhukovskaya, N. A.; Dikumar, E. A.; Akishina, E. A.; Kurman, P. V.; Nikitina, E. V.; Zaytsev, V. P.; Potkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 594.
- Palaska, E.; Şahin, G.; Kelicen, P.; Durlu, N. T.; Altinok, G. *Farmaco* **2002**, 57, 101.
- (a) Abu-Hashem, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, 58, 74. (b) Muğlu, H.; Yakan, H.; Shouaib, H. A. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1203, 127470.
- Шаинян, Б. А.; Индюкова, Л. Н.; Калихман, И. Д.; Мирскова, А. Н. *Журн. орган. химии* **1986**, 22, 639.
- (a) Serkov, S. A.; Sigai, N. V.; Kostikova, N. N.; Bulatov, P. V.; Epishina, M. A. *Pharm. Chem. J.* **2014**, 48, 20. (b) Gazieva, G. A.; Anikina, L. V.; Nechaeva, T. V.; Pukhov, S. A.; Karpova, T. B.; Popkov, S. V.; Nelyubina, Yu. V.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 140, 141. (c) Gazieva, G. A.; Nechaeva, T. V.; Kostikova, N. N.; Sigay, N. V.; Serkov, S. A.; Popkov, S. V. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, 67, 1059. (d) Izmet'sev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kolotyrkina, N. G.; Daeva, E. D.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1569. (e) Serkov, S. A.; Es'kova, M. A.; Sigay, N. V.; Kostikova, N. N.; Volkhina, T. N.; Kolotyrkina, N. G.; Gazieva, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 646. (f) Izmet'sev, A. N.; Gazieva, G. A.; Anikina, L. V.; Pukhov, S. A.; Kamoukhova, V. A.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N. *New J. Chem.* **2021**, 45, 12271. (g) Serkov, S. A.; Sigay, N. V.; Kostikova, N. N.; Fedorov, A. E.; Gazieva, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71, 1801.
- Abdel-wahab, A.-M. A.; El-khawaga, A. M.; El-zohry, M. F.; Khalaf, A. A. *Phosphorus, Sulfur Relat. Elem.* **1984**, 19, 31.
- (a) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty Fifth Informational Supplement*; CLSI Document M100-S25; CLSI: Wayne, PA, 2015. (b) CLSI *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard*; 10th ed.; CLSI document M07-A10; CLSI: Wayne, PA, 2015. (c) CLSI *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard*; 3rd ed.; CLSI document M27-A3; CLSI: Wayne, PA, 2008.