

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи



Минин Дмитрий Вячеславович

**Синтез и биологическая активность агонистов PPAR
и их метаболитов**

1.4.3 Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н., доцент Попков С.В.

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1 Классификация PPAR в семействе ядерных рецепторов.....	9
1.1.1 Строение PPAR.....	10
1.1.2 Локализация и основные функции PPAR.....	14
1.1.3 Общие молекулярно-биологические механизмы регуляции транскрипции PPAR.....	17
1.1.4 Строение лиганд-связывающей области PPAR δ/β	18
1.1.5 Экзогенные и эндогенные лиганды PPAR.....	21
1.2 Методы синтеза агонистов PPAR δ/β аналогов <i>эндуробола</i>	23
1.2.1 Синтез PPAR δ/β агонистов – <i>эндуробола</i> и его аналогов.....	23
1.2.2 Синтез PPAR δ/β агонистов, содержащих в структуре фрагмент 1,2,3-триазола.....	32
1.2.3 Синтез PPAR агонистов, содержащих в структуре фрагмент [1,2,4] тиadiaзола.....	35
1.2.4 Синтез сульфоксидов и сульфонов серосодержащих аналогов PPAR агонистов.....	37
1.3 Метаболизм <i>эндуробола</i>	38
1.4 Методы определения биологической активности PPAR δ/β агонистов.....	40
1.4.1 Оценка биологической активности аналогов <i>эндуробола</i>	41
1.5 Методы определения генотоксичности соединений.....	43
ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	45
2.1 Расчет генотоксичности <i>эндуробола</i>	45
2.2 Молекулярный докинг для поиска перспективных агонистов PPAR δ/β	48
2.3 Основные пути биотрансформации аналогов <i>эндуробола</i>	56
2.4 Синтез замещенных меркаптанов.....	58
2.5 Синтез 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты и ее сульфоксид- и сульфосодержащих аналогов.....	62

2.6 Синтез	4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот	65
2.7 Синтез	4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот	69
2.8 Синтез	4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот	77
2.9 Синтез	4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот	80
2.10	Определение антитромботической активности синтезированных соединений	86
2.11	Определение аффинности агонистов к рецептору PPAR δ/β с помощью плазмонного резонанса	92
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ		96
3.1.	Синтез производных меркаптана	97
3.2.	Синтез 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты и ее метаболитов.....	102
3.3	Синтез 4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот	111
3.4	Синтез 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот	121
3.5	Синтез 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот	154
3.6	Получение этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата.....	169
3.7	Синтез 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот	173
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		180
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ		182
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		183
ПРИЛОЖЕНИЯ		198

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Синтез, изучение химических, физических, биологических свойств, поиск метаболитов агонистов рецепторов активаторов пролиферации пероксисом (PPAR) относится к перспективным направлениям химии гетероциклических соединений. Представители PPAR агонистов в настоящее время применяются в качестве гиполипидемических (*фенофибрат, ципрофибрат*), гипогликемических (*росиглитазон*) и противовоспалительных (*индометацин*) лекарственных средств. Следует особо выделить группу PPAR δ/β агонистов, играющих важную роль в процессах окисления жирных кислот в адипоцитах и скелетных мышцах. Синтетические селективные и мощные агонисты PPAR δ/β , такие как GW501516 (*эндуробол*), открыты относительно недавно и показали хорошую эффективность в снижении уровня триглицеридов, повышении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, улучшении чувствительности к инсулину. В то же время установлено, что *эндуробол* обладает гепатотоксичной активностью.

Агонисты PPAR δ/β как фармакологические препараты представлены одной *транс-ретиноевой кислотой*, которая участвует в широком спектре физиологических процессов. Тем не менее агонисты PPAR δ/β считаются перспективными для лечения дислипидемии, ожирения и нарушений механизмов восстановления и регенерации тканей. Эти препараты проходят клинические испытания как средства для лечения ожирения и нормализации уровня холестерина и пока не имеют патентованных названий.

Следовательно, дизайн, синтез и изучение свойств новых соединений являются необходимыми этапами поиска перспективных лекарственных препаратов – PPAR δ/β агонистов для лечения ожирения с диабетом 2 типа.

В связи с вышеизложенным можно утверждать, что разработка методов синтеза, изучение химических, физических, биологических свойств, а также синтез метаболитов PPAR δ/β агонистов является **актуальной и важной** задачей.

Степень разработанности темы. Ранее были получены 4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)-2-метилфеноксисукусные кислоты и 4-(3-арил-1,2,4-

тиадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусные кислоты. Установлено влияние на экспрессию всех трех изотипов PPAR этих синтетических агонистов.

Цель работы. Синтез, изучение химических, физических и биологических свойств новых PPAR δ/β агонистов, содержащих в качестве линкера различные, альтернативные тиазолу, азолы. Для достижения поставленной цели в работе решены следующие задачи:

1. Рассчитаны *in silico* фрагменты молекулы *эндуробола* и планируемые к синтезу соединения на генотоксичность с помощью программного продукта ACD/Percepta с использованием краткосрочных тестов и SAR-анализа.

Осуществлено предсказательное молекулярное моделирование в сайт связывания белка PPAR δ/β и потенциально биологически активных соединений с использованием программно-аппаратного комплекса «Алгокомб». На основании полученных расчетных данных отобраны перспективные соединения – аналоги *эндуробола*.

2. Разработаны методы синтеза и получены новые агонисты PPAR δ/β и их метаболиты, содержащие в своем составе метил-1,2,4-триазольные и 1,2,4-оксадиазольные фрагменты.

3. Исследована антиагрегационная активность синтезированных соединений. Получены константы диссоциации и ассоциации комплекса PPAR δ/β и агонистов методом плазмонного резонанса.

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем:

1) Выполнен молекулярный докинг и осуществлен расчет генотоксичности планируемых к синтезу перспективных новых агонистов PPAR δ/β .

2) Разработана девятистадийная схема синтеза 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот на основе замещенных бензойных кислот. Предложен эффективный способ получения 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолилметанола.

3) Разработана схема синтеза нового ряда 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот через промежуточные 5-арил-4-

метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионы и этил 2-(4-хлорметил-2-метилфенокси)ацетат.

4) Разработана пятистадийная схема синтеза (4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфенокси)уксусных кислот на основе замещенных бензонитрилов.

5) Разработаны эффективные методы синтеза стабильных продуктов возможной метаболической трансформации вышеперечисленных тиосодержащих агонистов PPAR δ/β в такие производные как сульфоксид- и сульфосодержащие аналоги.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны методики синтеза новых агонистов PPAR δ/β . Получены ряды соединений, содержащих в качестве линкера 4-метил-1,2,4-триазольные и 1,2,4-оксадиазольные гетероциклы. Подобраны оптимальные условия окисления для получения метаболитов целевых соединений в виде сульфоксидов и сульфонов. Синтезировано 34 соединения, не описанных ранее. Структуры всех соединений подтверждены с помощью современных физико-химических методов анализа.

В результате исследования антитромботической активности синтезированных соединений, содержащих метилтиазольный и 1,2,3-триазольный фрагменты было установлено, что 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусная кислота превосходит по активности *эндуробол*, используемый в качестве эталона.

Разработана методика определения констант диссоциации и ассоциации белок-лигандного комплекса рецептора PPAR δ/β с синтезированными агонистами методом поверхностного плазмонного резонанса. Исследованы соединения из четырех разных рядов. Установлено, что наибольшую аффинность к белку проявляет 4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусная кислота.

Методология и методы исследования. При выполнении данной работы использовали известные методы органического синтеза для получения не описанных ранее соединений. В диссертации приведены основные

физикохимические и спектральные характеристики всех синтезированных соединений. Строение всех полученных соединений доказано с помощью ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C . Чистоту конечных продуктов определяли методами ВЭЖХ-МС, а состав подтверждали данными элементного СНН-анализа или масс-спектрометрии высокого разрешения.

Положения, выносимые на защиту:

1) Общий способ получения ряда 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот – потенциальных агонистов PPAR δ/β .

2) Общий способ получения ряда 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот – потенциальных агонистов PPAR δ/β .

3) Общий способ получения ряда (4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфенокси)уксусных кислот - потенциальных агонистов PPAR δ/β .

4) Общий способ получения сульфоксидов и сульфонов серосодержащих метаболитов - новых агонистов PPAR δ/β .

5) Предложен подход поиска новых агонистов PPAR δ/β по схеме: расчет *in silico* аналогов *эндуробола* на генотоксичность с помощью программного продукта ACD/Percepta, молекулярный докинг в сайт связывания рецептора PPAR δ/β с использованием программно-аппаратного комплекса «Алгокомб», разработка методик синтеза, получение перспективных соединений и экспериментальная проверка их взаимодействия с белком-мишенью методом поверхностного плазмонного резонанса.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность и обоснованность результатов исследований, выводов и рекомендаций подтверждаются применением современных методов молекулярного моделирования, методов анализа, статистической обработки экспериментальных данных, использованием в ходе исследований метрологически поверенной и аттестованной аппаратуры.

Основные положения и практические результаты диссертации апробировались и получили положительную оценку на следующих конференциях: VII, VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (г. Москва, 2017, 2019); VI Междисциплинарной конференции Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии (г. Нижний Новгород, 2020); Всероссийской школе-конференции молодых ученых «ДНИ НАУКИ В ИГХТУ» (г. Иваново, 2022); XIV Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2022» (г. Москва, 2022).

Публикация результатов диссертации. Результаты исследований по теме диссертационной работы опубликованы в соавторстве в 10 работах, 4 публикациях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК из которых 2 индексируются в международных базах данных. Также опубликовано 6 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Вклад автора. Непосредственное участие на всех этапах работы: анализ литературы, поиск соединений, синтез намеченных структур, аналитическое сопровождение каждой стадии, оценка активности, обобщение полученных результатов, а также подготовка материалов для публикации в научных журналах и представление результатов исследования на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, включающего 123 наименований, содержит 87 таблиц, 75 рисунков.

Благодарности. Автор выражает искреннюю признательность и благодарность заведующему кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева С. В. Попкову за помощь в подготовке диссертации. За его своевременные и профессиональные консультации на всех этапах. Отдельные слова огромной благодарности своей семье, а также коллегам за помощь и поддержку в минуты написания работы.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В первом разделе первой главы описано строение и функции, общие механизмы молекулярной регуляции PPAR, подробно рассмотрена лиганд-связывающая область рецептора, представлены сведения об эндогенных и экзогенных агонистах PPAR.

1.1 Классификация PPAR в семействе ядерных рецепторов

Ядерные рецепторы (ЯР) – многочисленная группа ДНК-связывающих транскрипционных факторов, которые участвуют в регуляции большого числа различных физиологических процессов, например таких как развитие, рост гомеостаз [1].

Семейство ЯР человека насчитывает 48 членов, которые можно разделить на 3 группы, представленные на рисунке 1.1.

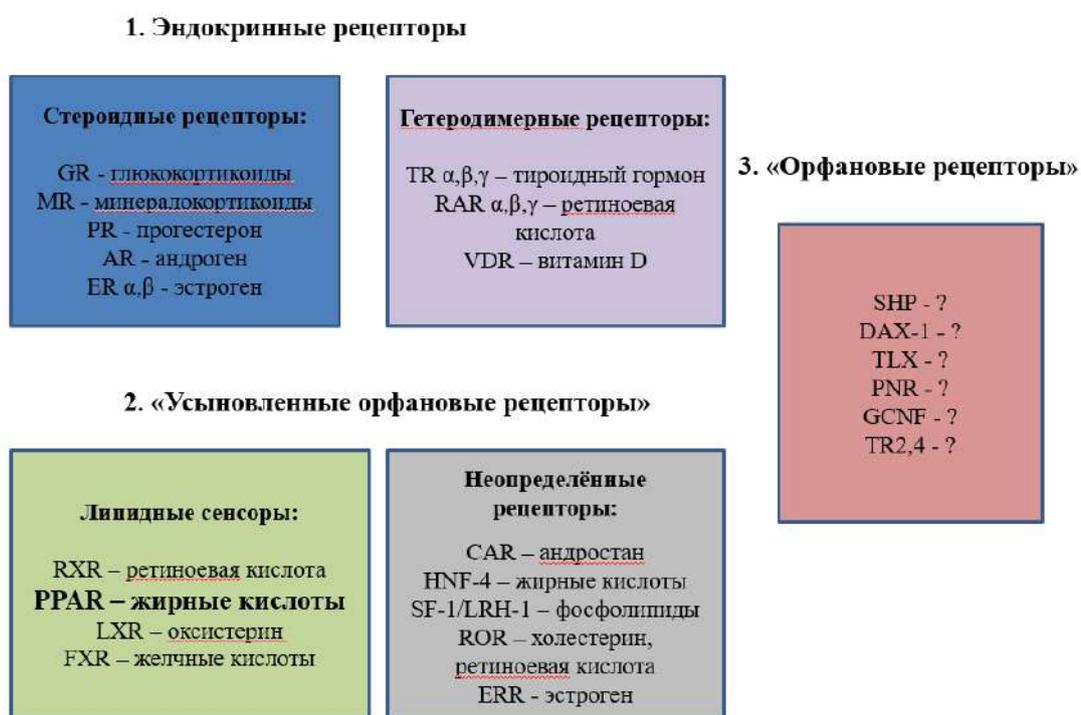


Рисунок 1.1. - Классификация ядерных рецепторов человека с их лигандами [2]

Как видно из рисунка 1.1, в первую группу входят истинные эндокринные рецепторы, обладающие высоким сродством к лигандам, проявляющие

активность в наномолярном диапазоне концентраций. Это стероидные и гетеродимерные рецепторы, играющие важную роль в гомеостазе эндокринной системы [2].

Вторую и третью группы ЯР составляют «усыновленные орфановые рецепторы» и «орфановые рецепторы».

Развитие методов молекулярной биологии позволило идентифицировать возможные рецепторы по последовательности ДНК, однако не были известны к ним эндогенные лиганды. В дальнейшем, если удавалось определить лиганд к этому рецептору, то его переводили в группу «усыновленных». Так, при обнаружении эндогенного лиганда – 9-цис-ретиноевой кислоты, впервые из «орфановой» перевели в группу «усыновленных» рецептор ретиноевой кислоты (RXR) [3]. Рецепторы из второй и третьей групп имеют низкое сродство к своим лигандам, а свою биологическую активность проявляют в микромолярном диапазоне концентраций.

«Усыновленные орфановые рецепторы» делят на две подгруппы: «липидные сенсоры» и «неопределенные рецепторы». К подгруппе «липидные сенсоры» относят рецепторы: PPAR, RXR, оксистерина (LXR), желчных кислот (FXR) и различных ксенобиотиков (PXR). В подгруппе «неопределенные рецепторы» известны эндогенные лиганды к ним, однако не совсем ясна биологическая функция данных рецепторов.

Третья группа состоит из «орфановых» рецепторов, для которых эндогенные лиганды неизвестны [2].

1.1.1 Строение PPAR

PPAR состоят из трех подтипов: PPAR α , PPAR δ/β (в литературе часто обозначают как PPAR β или PPAR δ) и PPAR γ . Три изоформы кодируются тремя различными генами: PPARA, PPARG и PPARC. Все три подтипа: PPAR α , PPAR δ/β и PPAR γ входят в группу C подсемейства 1 суперсемейства ядерных рецепторов (рисунок 1.2) [4].

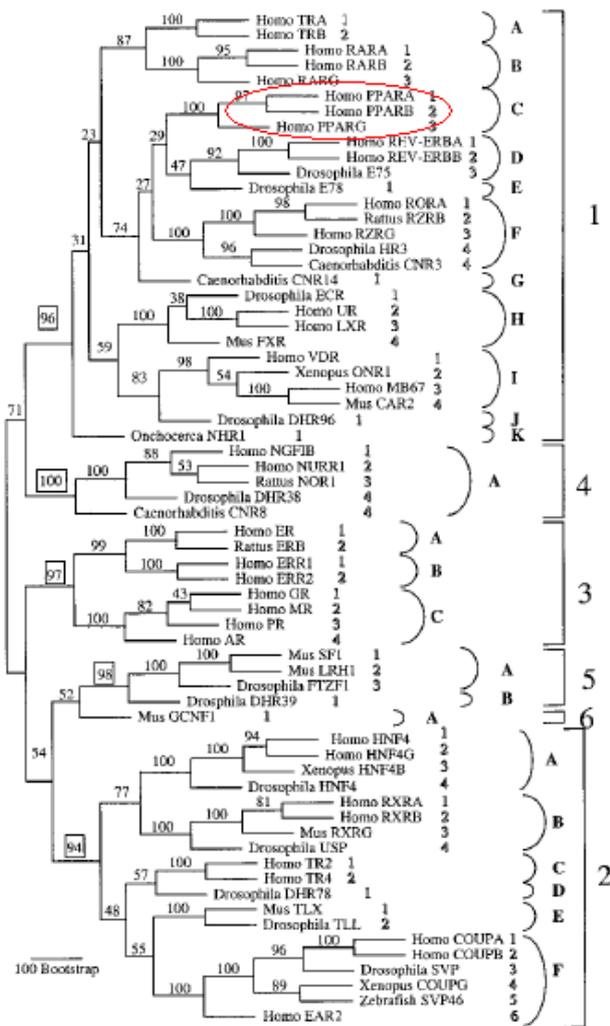


Рисунок 1.2 - Филогенетическое дерево, соединяющее 65 известных генов ядерных рецепторов позвоночных, членистоногих и нематод (красным цветом выделены гены PPAR) [4]

Молекулы PPAR имеют схожую друг с другом модульную структуру, в которой выделяют шесть доменов (A-F) [5] (рисунок 1.3).

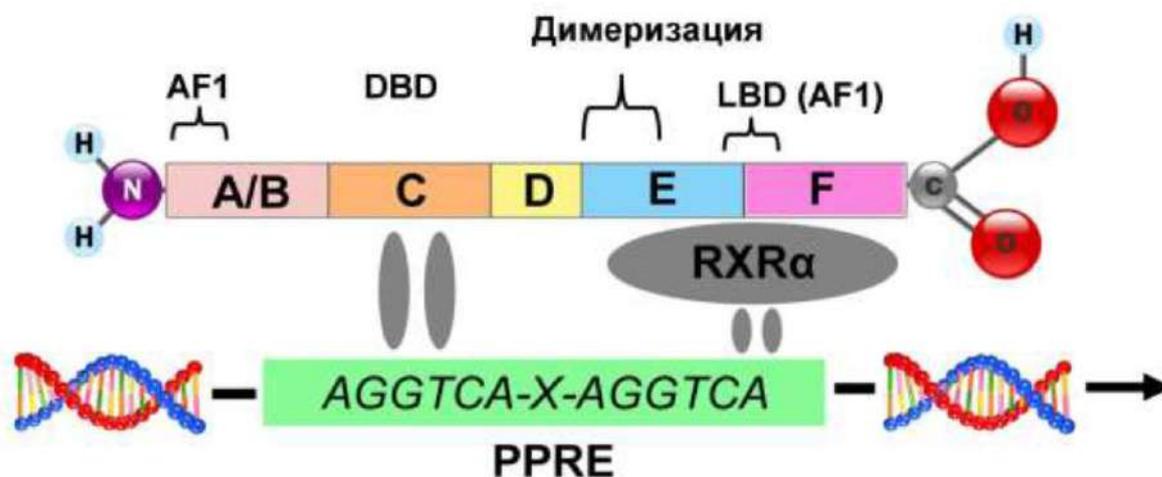


Рисунок 1.3 - Структура ядерных рецепторов [5]

N-терминальный конец представлен лиганд-независимым доменом A/B и отвечает за активацию транскрипции. У трех подтипов PPAR этот участок сильно варьирует по числу аминокислотных остатков в цепи. Установлено, что активность этого домена может регулироваться фосфорилированием протеинкиназами [6]. Также для изоформы PPAR γ было показано взаимное влияние между N- и C-терминальными концами [5].

Далее выделяют C-участок, являющийся ДНК-связывающим доменом (DBD), который стабилизирован двумя цистеин-богатыми «цинковыми пальцами». Область DBD предназначена для взаимодействия рецептора с отвечающим элементом в промоторе гена-мишени [2]. Специфичность рецептора к промотору ДНК определяется тремя факторами: количеством пар нуклеотидной вставки, нуклеотидной последовательностью и относительной ориентацией последовательностей ДНК. Все нестероидные рецепторы способны распознавать последовательность 5-AGGTCA-3 [7].

После DBD определяют самый короткий D-домен. Основная функция этой области заключается в обеспечении свободного вращения между DBD и лиганд-связывающим доменом (LBD), что минимизирует стерический эффект. Также

существует предположение, что D-домен несет в себе информацию о внутриклеточной локализации [8.]

Далее выделяют E-участок, содержащий LBD, который связывается с лигандом, взаимодействует с кофакторами и используется для димеризации с ретиноидным X-рецептором [2]. LBD это сложный аллостерический домен, который модулирует активность рецептора в транскрипции, например, взаимодействие корегулятора, белка теплового шока [9].

Начальным этапом активации лиганд-связывающих рецепторов является связывание LBD и лиганда. Такое взаимодействие приводит к изменению конформации рецептора и активации транскрипции гена-мишени. Молекула лиганда проникает в гидрофобную впадину и вызывает изменение конформации всего рецептора, в результате происходит выталкивание корепрессоров и коактиваторы присоединяются к белковому компоненту. В дальнейшем образуется комплекс PPAR/RXR путем гетеродимеризация с ретиноидным X-рецептором (Retinoid X receptor, RXR). Рецепторы стероидных гормонов, в отличие от PPAR, способны к активации в форме гомодимеров, т.е. без рецептора-партнера [10].

Домен F, локализованный в конце молекулы, содержит лиганд-зависимую функцию активации (AF-2) заканчивающийся карбоксильной группой. Важная роль данного участка в активации рецептора была показана при сравнении кристаллических структур не связанного и связанного с лигандом рецептора [11]. Например, для RXR функция AF-2 располагается на 12 спирали (12H), после взаимодействия с лигандом происходит перемещение спирали на 90 градусов [12]. Некоторые рецепторы, такие как Rev-erbs, не имеют фрагментов из 12 спиралей (12H). Следовательно, они не могут сформировать поверхность для связывания с коактиваторами и индуцировать транскрипцию гена-мишени [13].

У разных изоформ PPAR домены A/B и D различны. Высокий уровень гомологии имеют участки C и E, которые полностью взаимозаменяемы и не влияют на рецепторную лиганд-специфичность [14].

1.1.2 Локализация и основные функции PPAR

PPAR α экспрессируется, по большей части, в тканях с высоким уровнем катаболизма жирных кислот - белая жировая ткань, бурый жир, скелетные мышцы, печень, мозг, почки, сердце (таблица 1.1). PPAR α регулируют экспрессию генов, участвующих в накоплении, β -окислении и ω -окислении свободных жирных кислот (СЖК). В клетке PPAR α осуществляет баланс между СЖК и метаболизмом глюкозы, особенно при метаболическом стрессе (сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда, инсулинорезистентность) [15].

Таблица 1.1 - Экспрессия PPAR α , PPAR δ/β , PPAR γ в тканях, органах [16]

PPAR α	PPAR δ/β	PPAR γ
Печень	Сердце	$\gamma 1$
Почки	Скелетная мускулатура	Белая жировая ткань
Сердце	Жировая ткань	Иммуноциты
Скелетная мускулатура	Тонкая кишка	Толстая кишка
Тонкая кишка	Печень	Печень
Бурая жировая ткань	Иммуноциты	Почки
Эндотелий		Скелетная мускулатура
Иммуноциты		$\gamma 2$
		Белая жировая ткань
		Бурая жировая ткань

PPAR α осуществляют контроль при сборке липопротеинов, через стимуляцию синтеза аполипопротеинов, а также оказывают влияние на скорость синтеза холестерина в гепатоцитах [11]. Этот изотип рецептора принимает непосредственное участие в регуляции метаболизма аминокислот [17] и контролирует отклик при воспалительном процессе [18].

В экспериментах *in vivo* показано, что активация PPAR α приводит к усилению экспрессии как рецепторов к липопротеинам низкой плотности, так и ключевого фермента синтеза холестерина – метилглутарилКоА редуктазы [19].

PPAR α были найдены в клетках сосудистой стенки, лимфоцитах и макрофагах, которые осуществляют регуляцию энергетических процессов при воспалительном ответе [20]. При развитии атеросклероза агонисты PPAR α проявляют противоатеросклеротическую активность путем подавления процессов

воспаления, миграции моноцитов в сосуды, транспорта холестерина. Терапевтический эффект PPAR α , главным образом, осуществляется путем подавления универсального транскрипционного фактора (NF-kB) и активирующего белок-1 фактора (AP-1). В период голодания в печени наблюдается усиление активности PPAR α , а дополнительное введение агонистов PPAR α запускает механизмы β -окисления СЖК [21]. У генетически модифицированных мышей с нокаутом PPAR α при голодании отмечают развитие гипотриглицеридемии, гипогликемии, гипотермии, гипокетонемии, в крови повышается уровень СЖК [22].

Некоторые показатели биологической активности при действии агонистов на PPAR представлены в таблице 1.2 [16].

Таблица 1.2 - Основные показатели биологической активности при действии агонистов на PPAR рецепторы [16]

Показатель	Биологическая активность		
	PPAR α	PPAR δ/β	PPAR γ
Масса тела	=/↓	↓↓	↑
Отложение жиров в печени	↓	↓	↓
Глюкоза в плазме	=	↓	↓↓
Резистентность к инсулину	=	↓↓	↓↓
Свободные жирные кислоты в плазме	↓↓	↓	↓
Триглицериды в плазме	↓↓	↓	(Пиоглитазон) ↓ (Росиглитазон) =
Лipoproteины низкой плотности в плазме	=	↓	(Пиоглитазон) = (Росиглитазон) ↑
Лipoproteины высокой плотности в плазме	↑	↑↑	↑
Обратный транспорт холестерина	↑	↑↑	↑
Воспалительный процесс	↓	↓	↓

Примечание - «=» показатель не изменяется; «↓» показатель снижается; «↑» показатель увеличивается.

PPAR γ экспрессируется в жировой ткани, тонкой кишке и макрофагах, в меньшей степени - в скелетных мышцах, сердце, печени (таблица 1.1).

Известны две изоформы - PPAR γ 1 и PPAR γ 2. Изоформа PPAR γ 2 обнаружена в адипоцитах, тогда как PPAR γ 1 распространена в скелетной мускулатуре [23].

Мыши, у которых не экспрессируются PPAR γ , – нежизнеспособны. Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали критическую роль рецептора в регуляции дифференцирования адипоцитов, накоплении липидов в жировой ткани, в поддержании жизнеспособности и нормального функционирования дифференцированных адипоцитов. Эти рецепторы способны регулировать гиперплазию и гипертрофию в жировых клетках. Высококалорийная диета у модифицированных мышей при нокауте изотипа PPAR γ не приводит к развитию ожирения, а также к изменению количества и размерам адипоцитов [24]. PPAR γ регулируют содержание глюкозы в тканях через изменение чувствительности к инсулиновому рецептору. Доказано, что инсулинсенситизирующее действие этого изотипа рецептора основано на стимулировании пролиферации белых жировых клеток путем увеличения числа мелких клеток, которые отличаются высокой чувствительностью к инсулину и депонированием СЖК. Показано, что агонисты PPAR γ оказывают противовоспалительное действие, подавляя NF-kB и снижая образование провоспалительных цитокинов. Активация PPAR γ увеличивает секрецию адипонектина, снижает содержание резистина, лептина, фактора некроза опухолей, интерлейкина-6 и кортизола в адипоцитах [25]. При нарушении активности изотипа PPAR γ наблюдается развитие метаболического синдрома. Было выявлено, что мутации PPAR γ связаны с развитием на ранних этапах гипертензии и гиперинсулинемии [26].

Самый последний обнаруженный изотип - PPAR δ/β и соответственно наименее изученный. Этот рецептор экспрессирован во многих тканях (таблица 1.1) и действует как сенсор полиненасыщенных жирных кислот [27]. Агонисты PPAR δ/β усиливают окисление ЖК в митохондриях. Исследование мышей с нокаутом PPAR δ/β показало склонность этих животных к ожирению, инсулинорезистентности и наоборот сверхэкспрессия защищает от этих заболеваний [24].

Установлено, что у мышей с сахарным диабетом и обезьян с ожирением селективные агонисты PPAR δ/β увеличивают содержание липополипротеинов высокой плотности (ЛПВП), нормализуют уровень триглицеридов и

инсулина [28]. Исследования показали, что в культуре изолированных клеток контаминирование с агонистами PPAR δ/β приводит к экспрессии трансмембранного переносчика липидов CD36 и кассетных переносчиков ABCA1 [29]. Изотип PPAR δ/β регулируют экспрессию генов в скелетных мышцах, которые участвуют в энергетическом обеспечении миофибрилл I типа. У мышей при сверхэкспрессии PPAR δ/β наблюдается повышение выносливости к физическим нагрузкам [30].

В работе [31] было показано, что у крыс с делецией гена PPAR δ/β в сердечной мышце развивается жировое перерождение кардиомиоцитов, сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда и сокращается продолжительность жизни.

Известно, что при создании модели фениладреналин-индуцированной гипертрофии миокарда у крыс агонисты PPAR δ/β способны восстанавливать в кардиомиоцитах процесс окисления СЖК [32]. Данное исследование позволяет рассматривать применение агонистов PPAR δ/β при лечении метаболических нарушений в сердечной мышце.

1.1.3 Общие молекулярно-биологические механизмы регуляции транскрипции PPAR

Ядерные рецепторы могут выступать как в роли активаторов, так и репрессоров транскрипции. Известно три механизма действия PPAR на гены-мишени: лиганд-зависимая трансактивация, лиганд-зависимая трансрепрессия и лиганд-независимая трансрепрессия [10].

Рецептор взаимодействует с лигандом на первом этапе его активации в случае лиганд-зависимых трансактивации или трансрепрессии. При лиганд-зависимой трансактивации образуется гетерокомплекс из PPAR и RXR. Комплекс PPAR/RXR связывается с участком ДНК, состоящим из шести пар повторов нуклеотидов AGG(A/T)CA, затем взаимодействует с коактиваторами и запускает транскрипцию гена-мишени. В случае с лиганд-зависимой трансрепрессией PPAR взаимодействует с другими транскрипционными факторами, например, NF- κ B,

активирующими протеин-1. Образованный комплекс репрессирует транскрипцию гена-мишени. При лиганд-независимой трансрепрессии образуется комплекс PPAR/RXR без лиганда. Комплекс взаимодействует с корепрессорами, подавляющими транскрипцию генов-мишеней [33].

Дополнительно для PPAR рецепторов существуют другие пути регуляции: фосфорилирование, ацетилирование, убиквитинирование и метилирование - посттрансляционные модификации [34].

1.1.4 Строение лиганд-связывающей области PPAR δ/β

Структура LBD между изотипами PPAR имеет высокую степень гомологии. Эта область состоит из комплекса α -спиралей и скрученных β -листов, образующих полость, которая заметно больше, чем у других типов ядерных рецепторов [12]. Участок, состоящий из двадцати пяти аминокислотных остатков, образует Y-образный карман, где выделяют три области: arm-1, arm-2 и arm-3 (рисунок 1.4).

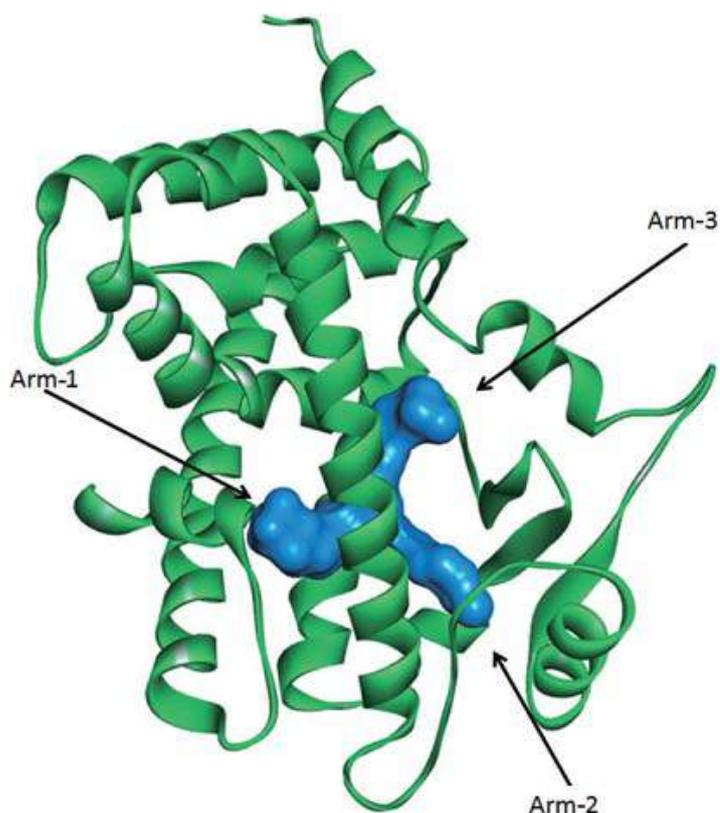


Рисунок 1.4 – Кристаллическая структура PPAR δ/β с полостью в месте связывания лиганда (поверхность окрашена в синий цвет) PDB код: 3GWX [35]

По форме arm-1 напоминает «тоннель», который начинается от поверхности белка, далее проходит к внутренней части, где arm-2 и arm-3 разделяются с образованием разветвленной полости. Область arm-1 находится около спирали H12 и преимущественно состоит из полярных аминокислот. Участки arm-2 и arm-3 состоят из гидрофобных аминокислот, и менее консервативны среди PPAR [35].

Лиганды PPAR характеризуются наличием полярного фрагмента в неполярной молекуле [36]. Селективность связывания лиганда с различными изоформами PPAR осуществляется благодаря тонким модификациям в структуре их LBD [37]. Было показано, что одиночная мутация в домене LBD может сильно изменить опознавание лиганда рецептором. Полость arm-1 у PPAR δ/β формирует более узкий по размеру «тоннель», который ограничивает вход соединений с объемными фрагментами. Эта структура исключает связывание различных лигандов, характерных для двух других изоформ - PPAR α и PPAR γ [38]. Этим объясняется наличие относительно небольшого количества известных лигандов PPAR δ/β по сравнению с двумя другими изоформами. Например, группа тиазолидиндионов содержит объемный кислый фрагмент 1,3-тиазолидин-2,4-диона, который связывается с PPAR γ , но не с PPAR δ/β . Относительно небольшой фрагмент феноксиуксусной кислоты *эндуробола* оптимально располагается в области связывания PPAR δ/β -LBD [39].

Существует гипотеза активации PPAR, которая утверждает, что связывание лиганда с LBD запускает конформационные изменения во всем рецепторе. Такие изменения затрагивают, в первую очередь, спираль H12 LBD, которая взаимодействует с коактиваторами (например, коактиватором стероидных рецепторов-1). Эти конформационные изменения также увеличивают прочность связывания между PPARs и RXR при формировании активного димера, который взаимодействует с PPRE в промоторах генов [40].

Первичная структура человеческого PPAR δ/β содержит 441 аминокислотный остаток (АО). Эти АО организованы по классической для ядерных рецепторов схеме: N-концевой регуляторный домен (АО: 1-70), DBD

(АО: 71-145), который включает 2 «цинковых пальца» (АО: 74-94 и 111-133), шарнирный домен (АО: 146-254) и LBD (АО: 254-441). Вторичная структура белка состоит из 10 β -листов и 15 α -спиралей [41]. Авторы [42] полностью расшифровали кристаллическую структуру PPAR γ человека, большая часть структурной информации о PPAR δ/β ограничивается анализом кристаллов LBD и шарнирного домена.

Некоторые насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, а также эйкозаноиды и простагландины активируют PPAR δ/β [43]. Было обнаружено, что 4-гидроксиноненаль и 4-гидроксидодекадиеналь, продукты перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, активируют PPAR δ/β в культивируемых эндотелиальных клетках и β -клетках поджелудочной железы. Механизм активации гидроксиалкеналя PPAR δ/β до сих пор не известен. Возможно, эти реакционно-активные альдегиды образуют ковалентные связи с нуклеофильными группами аминокислот (такими как гистидин, лизин, аргинин или цистеин). Однако сообщалось, что стерические затруднения предотвращают ковалентное взаимодействие 4-гидроксиноненала с остатками гистидина в LBD PPAR δ/β [44].

С помощью рентгеноструктурного анализа были изучены комплексы PPAR δ/β -LBD с Z-октадек-11-еновой кислотой [42] и эйкозапентаеновой кислотой (ЭПК) [38]. Связывание с ЭПК слабого лиганда с аффинностью 4 мМ к рецептору особенно интересно, потому что иллюстрирует два альтернативных варианта ориентации молекулы. Карбоксилатный фрагмент ЭПК располагается рядом со спиралью фактора активации 2 (AF-2) в основании полости arm-1. Липофильный хвост кислоты может ориентироваться в двух положениях области связывания в arm-2 («tail-down conformation») или в arm-3 («tail-up conformation»). Один атом кислорода карбоксилатной группы лиганда взаимодействует с образованием водородной связи с двумя аминокислотами His413 (H10/11) и Tyr437 (H12). Другой атом кислорода взаимодействует с His287 на спирали H7 [38].

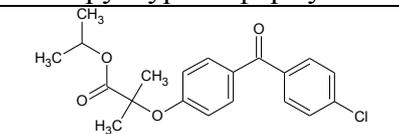
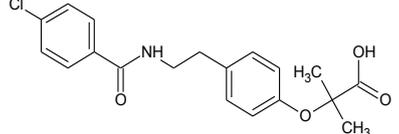
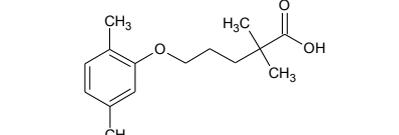
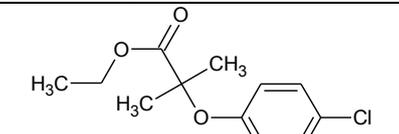
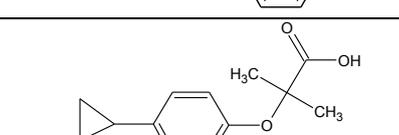
Кристаллические структуры комплекса рецептора и синтетических лигандов, например, GW2433 и GW2331 [45] подтвердили геометрию лиганд-связывающей области и показали, что малые молекулы способны располагаться одновременно в двух положениях $arm-2$ и $arm-3$.

1.1.5 Экзогенные и эндогенные лиганды PPAR

На сегодняшний день группа агонистов PPAR α представлена пятью соединениями, входящими в состав лекарственных препаратов, обладающих гиполипидемическим действием: фенофибрат, безафибрат, гемфиброзил, клофибрат и ципрофибрат (таблица 1.3) [46].

К эндогенным лигандам PPAR относятся насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, 8-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, 8,9-эпоксиэйкозасатриеновая кислота, 11,12-эпоксиэйкозасатриеновая кислота, олеилэтаноламид, пальмитоилэтаноламид, лейкотриен B4 [47].

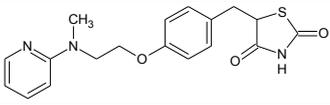
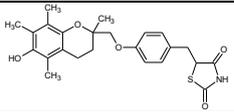
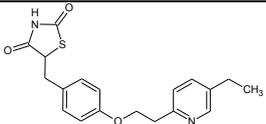
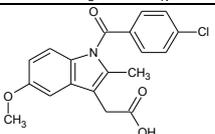
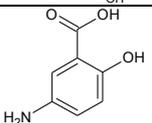
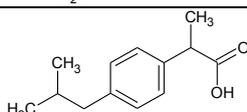
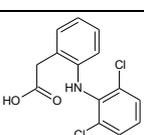
Таблица 1.3 – Перечень соединений, действующих на PPAR α

Название препарата	Структурная формула	Фармакологический эффект
Фенофибрат		Гиполипидемический, урикозурический, гипохолестериновый, антиагрегационный [48]
Безафибрат		Гиполипидемический, антиатеросклеротический, антиагрегационный, гипогликемический [48]
Гемфиброзил		Гиполипидемический, гипохолестериновый, антиагрегационный [49]
Клофибрат		Гиполипидемический, гипохолестериновый, антиагрегационный [48]
Ципрофибрат		Гиполипидемический, Гипохолестериновый [50]

Группа агонистов PPAR γ является самой обширной, семь соединений содержатся в лекарственных препаратах: росиглитазон, индометацин,

троглитазон, пиоглитазон, месалазин, ибупрофен и диклофенак, обладающие гипогликемическим или противовоспалительным эффектами (таблица 1.4) [46]. К эндогенным соединениям относятся ненасыщенные, окисленные и нитроксилированные жирные кислоты, 15-гидроксиэйкозатетраеновая, 9-гидроксиоктадекадиеновая, 13-гидроксиоктадекадиеновая, 13-оксо-октадекадиеновая, фосфатидиновая кислоты, 15-деокси-D-12,14-простагландин J₂ [47].

Таблица 1.4 – Перечень соединений, действующих на PPAR γ

Название препарата	Структурная формула	Фармакологический эффект
Росиглитазон		Гипогликемический [51]
Троглитазон		Гипогликемический [52]
Пиоглитазон		Гипогликемический [53]
Индометацин		Нестероидный противовоспалительный [54]
Месалазин		Нестероидный противовоспалительный [55]
Ибупрофен		Нестероидный противовоспалительный [56]
Диклофенак		Нестероидный противовоспалительный [56]

По статистическим данным группа агонистов PPAR δ/β является самой немногочисленной и малоизученной. Только одно соединение, транс-ретиноевая кислота, входит в состав лекарственных препаратов, таких как третиноин для лечения острого промиелоцитарного лейкоза [57; 58] и заболеваний кожи [59; 58] (рисунок 1.5). Транс-ретиноевая кислота является известным эндогенным агонистом PPAR δ/β [www.guidetopharmacology.org]. Также к эндогенным агонистам PPAR относят насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты [47].

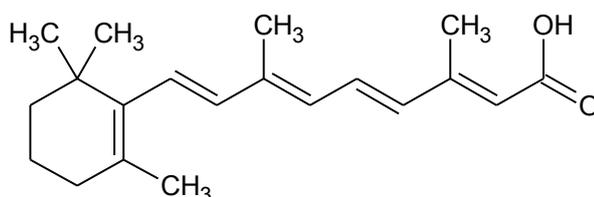


Рисунок 1.5 – Структурная формула транс-ретиноевой кислоты

В работе [60] было показано, что наибольшая активность среди эндогенных агонистов PPAR наблюдается у мононенасыщенных и полиненасыщенных ЖК. Известно, что каждый изотип PPAR способен активизировать только свой набор генов поэтому, должна быть лиганд-специфичность каждого рецептора к жирным кислотам. Жирные кислоты способны активизировать все три изоформы PPAR. Однако до сих пор не изучено, каким образом различаются жирные кислоты и их активация на молекулярном уровне PPAR.

Лидерное соединение *эндуробол* было успешно использовано при лечении больных, страдающих ожирением, сахарным диабетом 2 типа и атеросклерозом [61]. Из-за побочного канцерогенного эффекта соединение не допущено к выпуску в виде лекарственного препарата [62; 63].

1.2 Методы синтеза агонистов PPAR δ/β аналогов *эндуробола*

Во втором подразделе приведены методы синтеза *эндуробола* и его аналогов, содержащих в линкере вместо метил-1,3-тиазольного фрагмента различные пятичленные гетероциклы.

1.2.1 Синтез PPAR δ/β агонистов – *эндуробола* и его аналогов

Авторы работ [64] получали *эндуробол* (GW501516) (рисунок 1.6) и его аналоги в результате многостадийного синтеза.

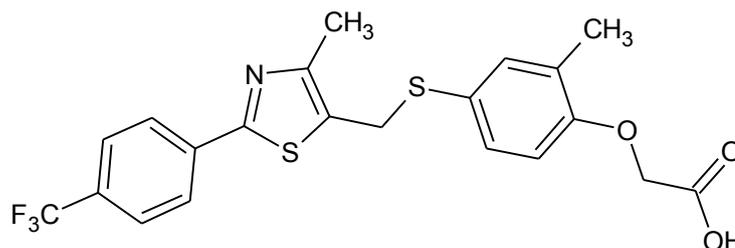


Рисунок 1.6 – Структурная формула *эндуробола* (GW501516)

На первом этапе при циклизации α -хлорацетоуксусного эфира с тиамидной (или карбоксамидной) группами получали тиазольное (или оксазольное) кольцо (рисунок 1.7).

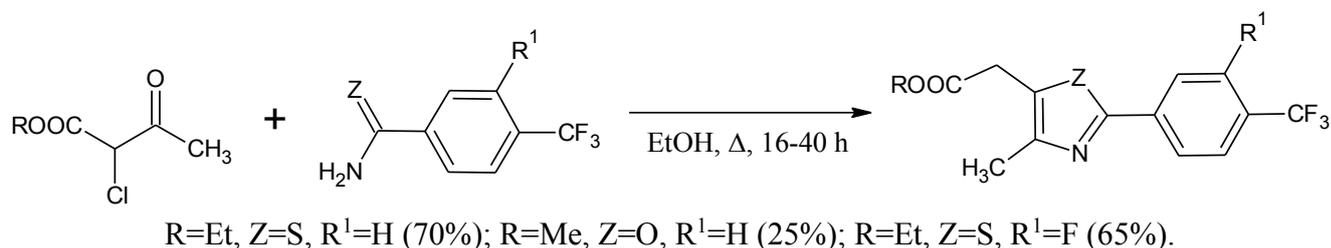


Рисунок 1.7 – Схема получения арилтиазолил- и арилоксазолилацетатов

Далее сложноэфирную группу восстанавливали до гидроксиметильной группы алюмогидридом лития в тетрагидрофуране при комнатной температуре (рисунок 1.8).

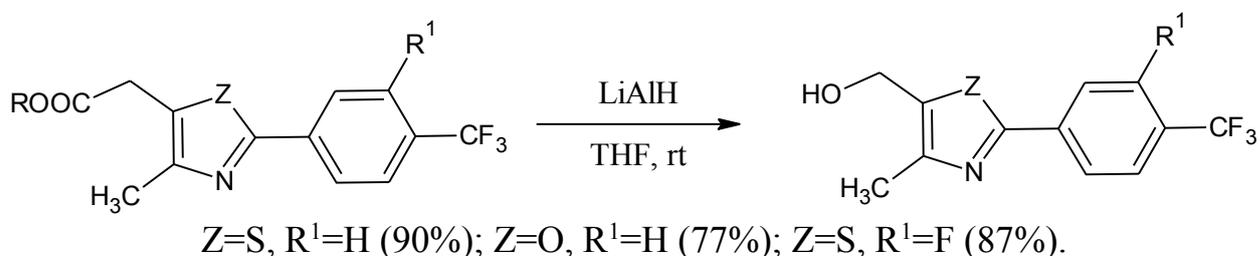


Рисунок 1.8 – Схема получения арилтиазолил- и арилоксазолилметанолов

Часть гидроксиметилтиазола производного использовали на заключительных этапах синтеза в реакции Мицунобу, а также хлорировали метансульфонил хлоридом в ацетонитриле. Полученное хлорметильное производное использовали в реакции замещения по Вильямсону (рисунок 1.9).

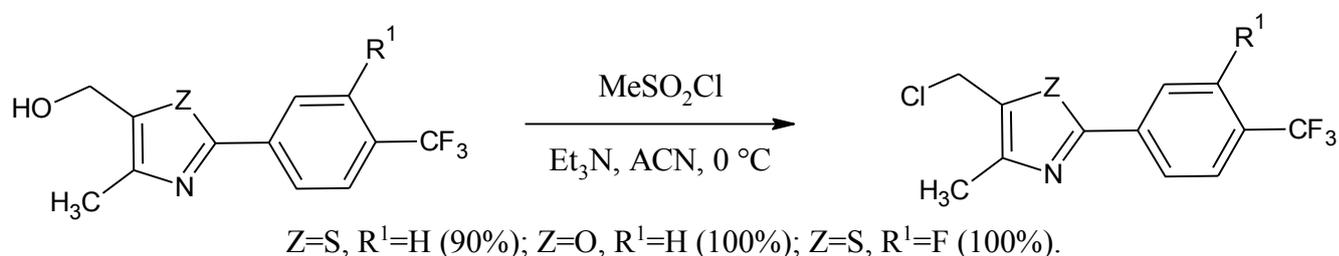


Рисунок 1.9 – Схема получения хлорметиларилтиазолов и -арилоксазолов

Параллельно синтезировали фенокси и фентио - эфиры двумя способами. По первому способу при сочетании метилакрилата и бромметилфенола в диметилформамиде при катализе солями палладия при 110 °С получали метил-3-

(4-гидрокси-2-метилфенил) акрилат с выходом 40 %. Присоединение арилбромида проводили в присутствии катализатора - трис (дибензилиденацетон) дипалладия (0) и трис(о-толил)фосфина в ацетонитриле. Далее двойную связь гидрировали водородом с использованием в качестве катализатора 10 % Pd/C с образованием метил-3-(4-гидрокси-2-метилфенил)пропаноата с количественным выходом (рисунок 1.10).

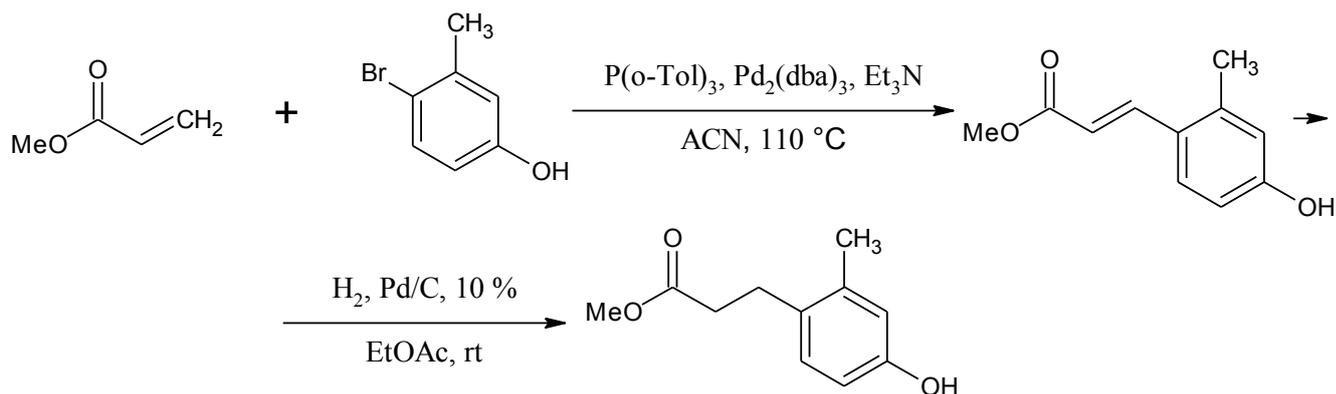


Рисунок 1.10 – Схема синтеза метил-3-(4-гидрокси-2-метилфенил)пропаноата

Согласно второму способу 4-гидроксифеноксиацетаты получали в три стадии. В начале в результате конденсации α -бромацетата с 4-гидроксиацетофеноном получали 4-ацетилфеноксиацетат, который далее окисляли по Байеру-Виллигеру с выходом 87 %. Далее снимали ацильную группу и получали 4-гидроксифеноксиацетаты (рисунок 1.11).

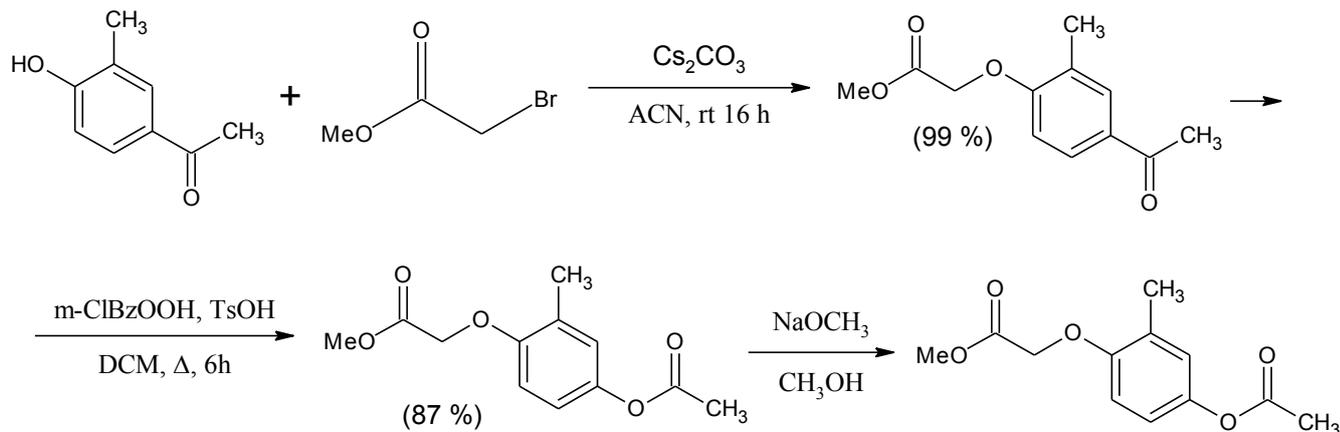


Рисунок 1.11 – Схема синтеза 4-гидроксифеноксиацетата

Полученные феноксиацетаты были разделены на две части: одну часть использовали *in situ* на заключительных стадиях синтеза PPAR агонистов (реакции Мицунобу или Вильямсона), а из другой части синтезировали меркаптофеноксиацетаты. Первоначально 4-гидроксифеноксиацетаты ацилировали диметилтиокарбамоилхлоридом. Затем при температуре 253 °С проводили перегруппировку *O*-фенилтионкарбамата в *S*-фенилтиолкарбамат. Далее метилатом натрия снимали карбамаильную группу и получали 4-меркаптофеноксиацетат (рисунок 1.12).

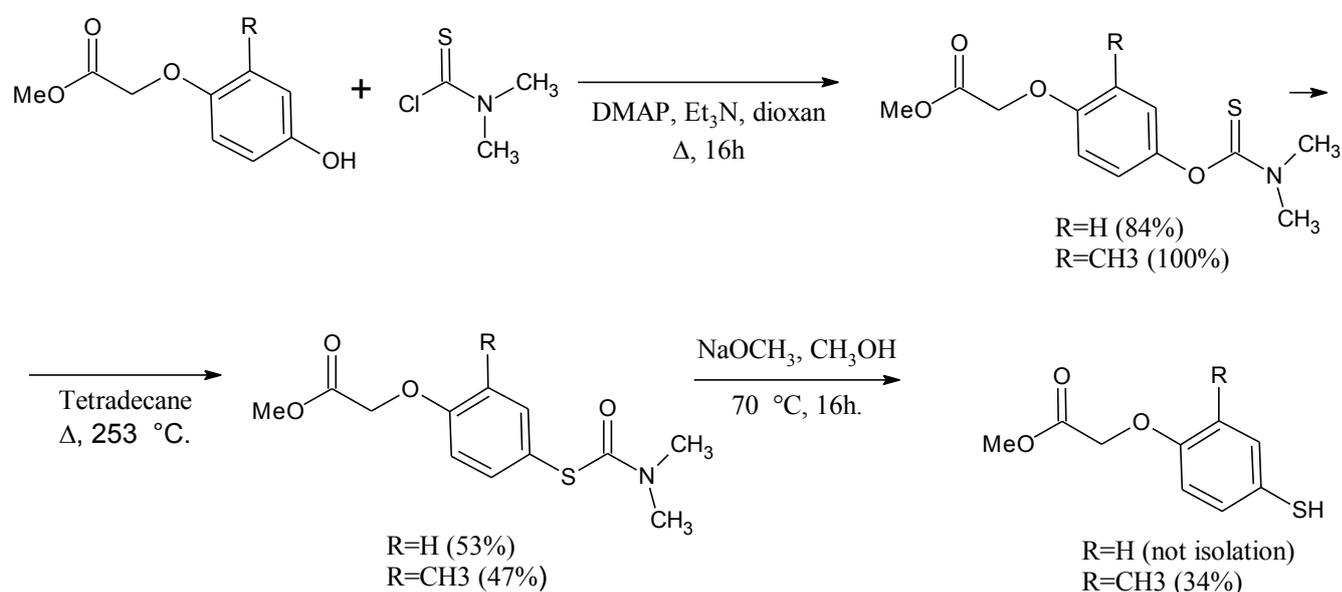
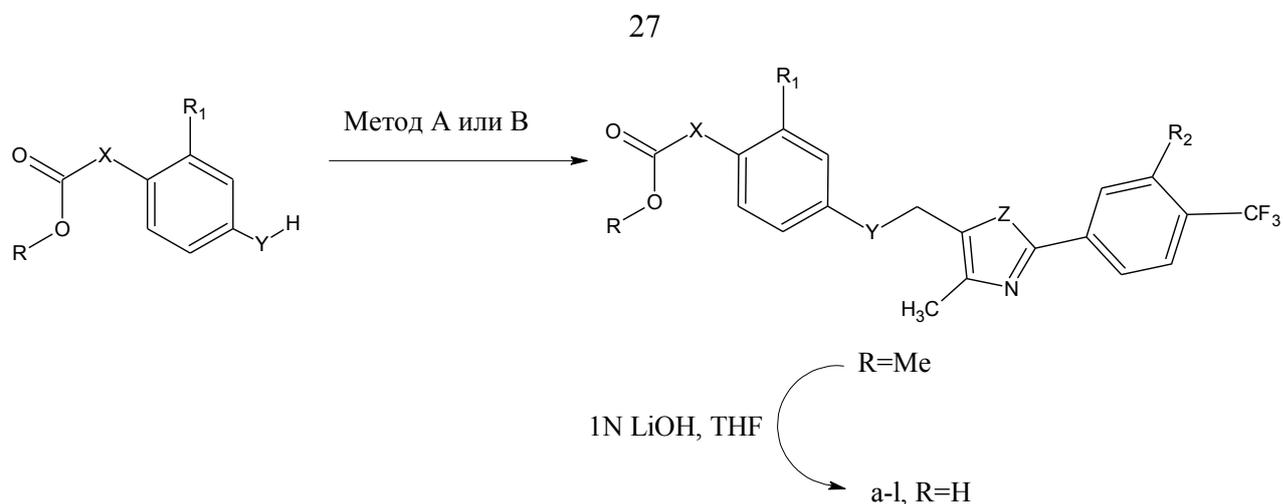


Рисунок 1.12 – Схема синтеза 4-меркаптофеноксиацетата

На предпоследней стадии 4-гидроксифенокси- и 4-меркаптофеноксиацетаты взаимодействуют с гидроксиметил- или хлорметилтиазолами по реакции Мицунобу (метод А) либо по реакции Вильямсона (метод В). Полученные таким образом эфиры феноксиуксусной кислоты на заключительном этапе подвергали щелочному гидролизу и получали целевые продукты (рисунок 1.13), представленные в таблице 1.5.



Метод А: Cs₂CO₃, CH₃CN, 16h, rt.
 Метод В: Ph₃P, DEAD, THF, 48 h, rt.

Рисунок 1.13 – Схема получения замещенных 2-арил-4-метил-1,3-тиазол-5-илметил(тио)окси-феноксикарбоновых кислот и аналогов

Таблица 1.5 - Замещенные 2-арил-4-метил-1,3-тиазол-5-илметил(тио)окси-феноксикарбоновые кислоты и их аналоги

Соединение	X	R ¹	R ²	Y	Z	Метод	Выход, %
a	CH ₂	H	H	O	S	A	38
b	CH ₂ CH ₂	H	H	O	S	B	17
c	CH=CH	Me	H	O	S	A	25
d	CH ₂ CH ₂	Me	H	O	S	A	38
e	CH ₂ CH ₂	H	H	O	O	B	51
f	–	H	H	O	O	A	50
g	CH ₂ O	H	H	O	O	B	14
h	CH ₂ O	Me	H	O	O	A	63
i	CH ₂ O	H	H	S	O	A	10
J	CH ₂ O	Me	H	S	O	A	57
k (GW501516)	CH ₂ O	Me	H	S	S	A	52
l (GW0742)	CH ₂ O	Me	F	S	S	A	50

В работе описан «one pot» способ получения эндуробола (рисунок 1.14) [65].

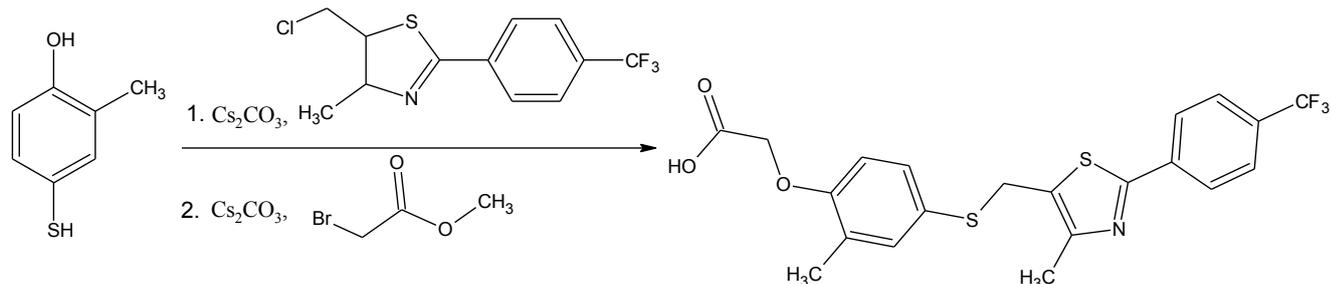


Рисунок 1.14 – Схема получения эндуробола по Вею

Ученые последовательно проводили сначала *S*-, а затем *O*-алкилирование. К раствору 4-меркапто-2-метилфенола в ацетонитриле прибавляли карбонат цезия, затем хлорметилтиазол, перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре; повторно добавляли карбонат цезия и метилбромацетат, перемешивали в течение 5 часов. Для получения конечного продукта полученный эфир подвергали щелочному гидролизу. Выход *эндуробола* составлял 78 %.

В другой работе в качестве исходного вещества при синтезе *эндуробола* использовали 4-йодо-2-метилфенол (рисунок 1.15) [66].

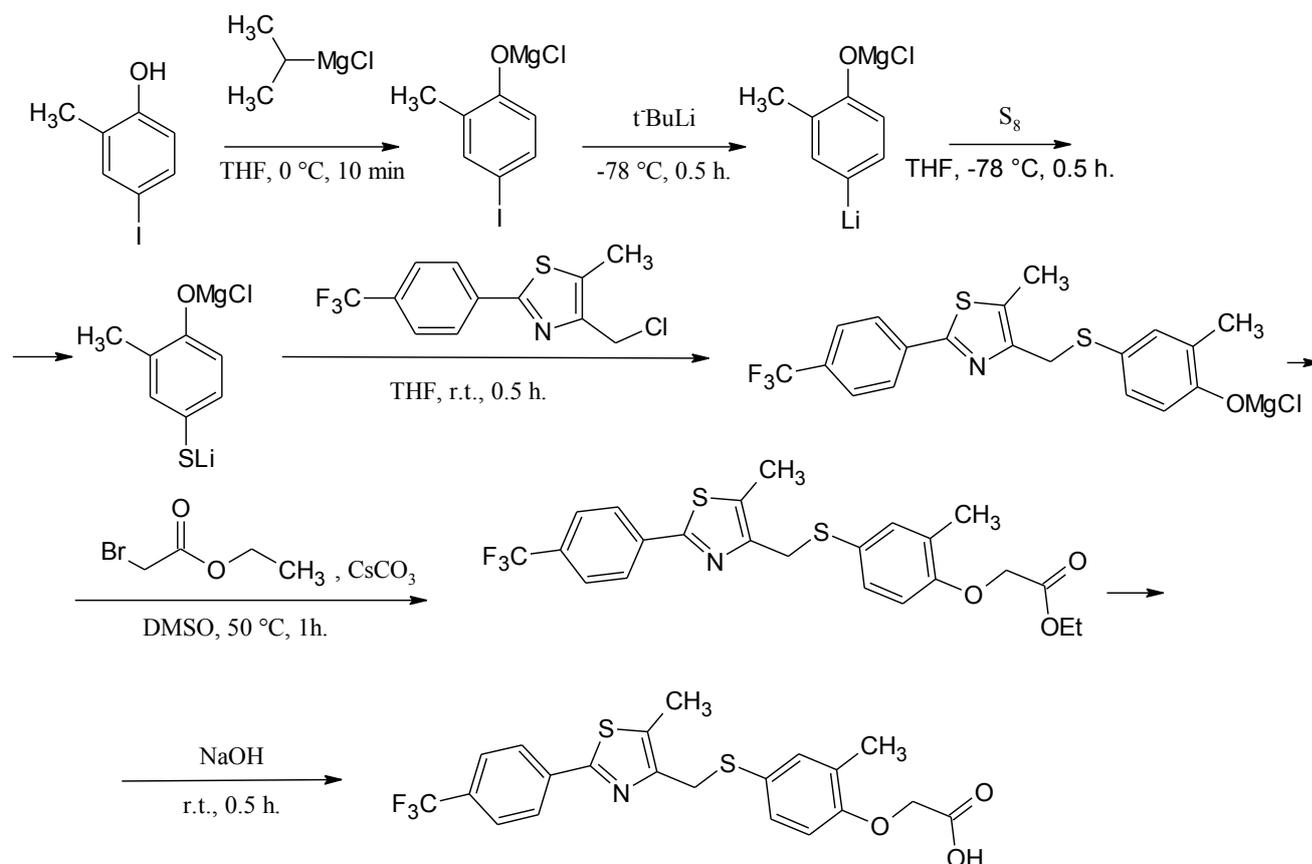


Рисунок 1.15 – Схема получения *эндуробола* по Хаму

Реакции включали в себя последовательные стадии: превращение гидроксигруппы под действием изопропилмагний хлорида, литирования при помощи трет-бутиллития, взаимодействия с серой с образованием литийтиофенолята с последующим его алкилированием хлорметилтиазолом, которые проводили в режиме «*one pot*». Выход промежуточного тиазолилметилтиофеноксиацетата составил 91 %, затем в результате щелочного гидролиза с выходом 87 % получали *эндуробол*.

В статье [67] описан другой способ получения *эндуробола* и C4-тиазол-замещенных аналогов. В качестве исходного соединения использовали гидроксиметилдибромтиазол который конденсировали с трибутил(4-метилфенил)оловом в присутствии палладиевого катализатора $[Pd_2(dba)_3/AsPh_3]$ в N-метилпирролидоне (NMP) и получали 4-бром-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-илметанол с выходом 71 % (рисунок 1.16).

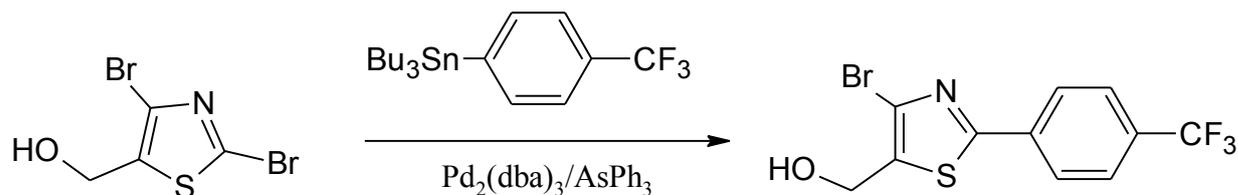


Рисунок 1.16 – Схема получения 4-бром-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-илметанола

Далее в четвертое положение бромтиазола вводили заместители, используя в качестве исходных оловоорганические реагенты.

В таблице 1.6 представлены оптимальные условия реакции и выход промежуточных продуктов (рисунок 1.17).

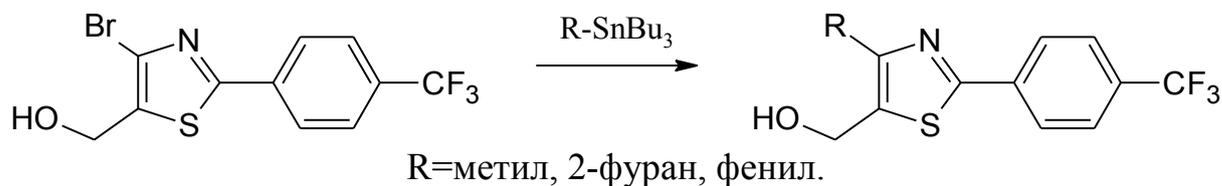


Рисунок 1.17 – Реакция получения 4-замещенных-2-арилтиазол-5-илметанолов

Таблица 1.6 – Оптимальные условия реакций кросс-сочетания с палладиевым катализатором

R=SnBu ₃	Условия реакции	T, °C	t, ч	Выход, %
R=метил	Pd ₂ (dba) ₃ (3 %)/AsPh ₃ (20 %), DMA	115	18	70
R=2-фуран	Pd ₂ (dba) ₃ (3 %)/AsPh ₃ (20 %), NMP	115	16	70
R=фенил	Pd(PPh ₃) ₄ (5 %), K ₂ CO ₃ , PhMe	115	16	78

На следующем этапе в результате заместительного хлорирования по гидроксиметильной группе с помощью метансульфонилхлорида получали хлорметилтиазол который алкилировали метил (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетатом при комнатной температуре. На последней стадии

эфирную связь подвергали щелочному гидролизу (рисунок 1.18).

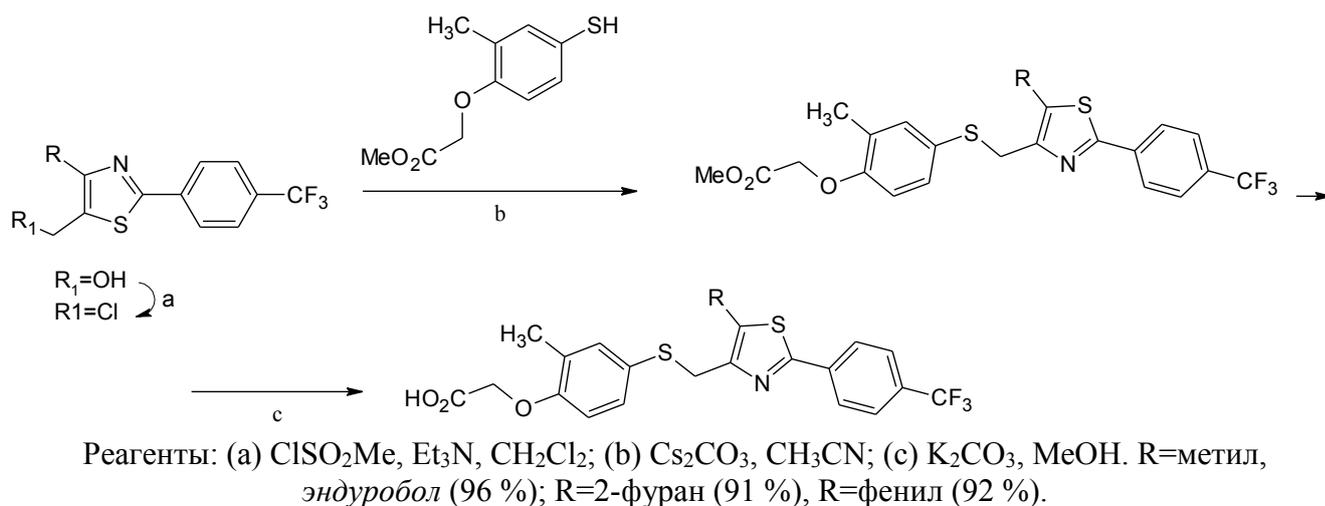


Рисунок 1.18 – Схема синтеза эндуробола и его аналогов по Пирейра [Pereira, 2006]

Также описано получение арилфеноксиуксусных кислот при алкилировании хлорметилтиазола метил (4-меркаптофенокси) ацетатом (рисунок 1.19).

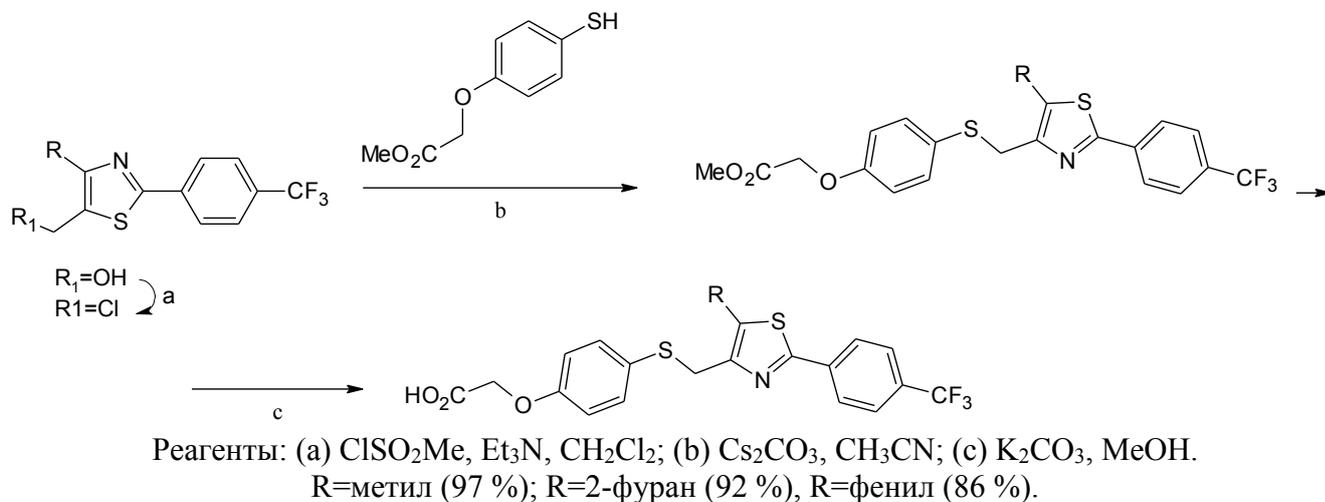


Рисунок 1.19 – Схема синтеза аналогов эндуробола при алкилировании метил (4-меркаптофенокси) ацетатом

В работе [68] описан способ получения производных эндуробола, в котором изменена последовательность реакций алкилирования. Первоначально этил 2-бромацетат взаимодействовал с 4-тиоцианатофеноксиацетатом в безводном ацетонитриле. Далее тиоцианатную группу восстанавливали тетрагидридоборатом натрия до соответствующего меркаптофенола (рисунок 1.20).

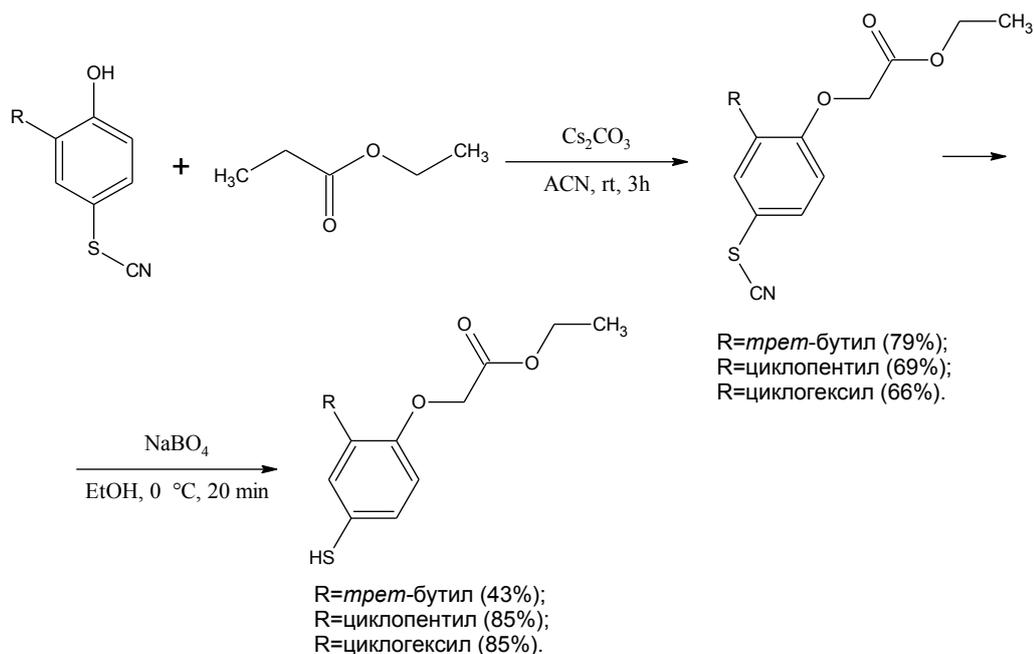


Рисунок 1.20 – Схема получения этил (4-меркаптофенокси)ацетата по Циокои

Затем в результате реакции конденсации хлорметилтиазола с меркаптофеноксиацетатом и последующим гидролизом по эфирной связи получали целевые арилтиазолилметилтиофеноксиуксусные кислоты (рисунок 1.21).

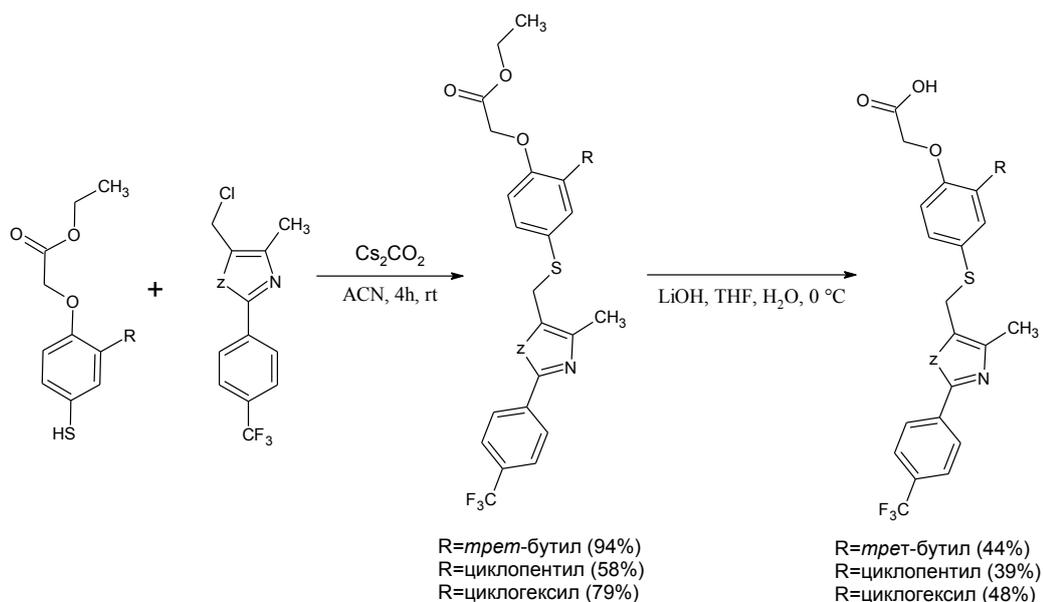


Рисунок 1.21 – Схема получения арилтиазолилметилтиофеноксиуксусных кислот по Циокои

1.2.2 Синтез PPAR δ/β агонистов, содержащих в структуре фрагмент 1,2,3-триазола

В 2001 году Мортен Мельдаль [69] и Барри Шарплесс [70] независимо друг от друга обнаружили, что катион меди Cu (I) катализирует реакцию циклоприсоединения между азидами и терминальными алкинами. Сокращенное название реакции CuAAC (Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition) (рисунок 1.22).

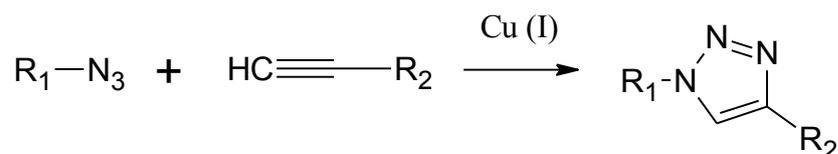
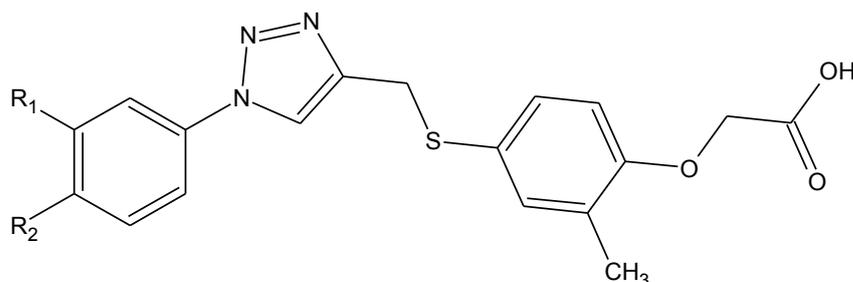


Рисунок 1.22 – Схема реакции азид-алкинового циклоприсоединения

Кроме того, авторы [69, 70] показали, что данная реакция обладает целым рядом преимуществ в отличие от некаталитического синтеза. Во-первых, Cu-катализируемая реакция обладает региоселективностью и приводит к получению только 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов. Во-вторых, каталитический вариант протекает в 10^7 раз быстрее даже при комнатной температуре. В-третьих, на протекание реакции слабо влияют заместители при азидной и алкиновой группах.

Также Шарплесс с коллегами показали, что целесообразнее использовать в качестве источника Cu(I) восстановление Cu(II) *in situ*, которая дешевле и чище, чем соли Cu(I). В своей работе авторы использовали медный купорос, а в качестве восстановителя аскорбат натрия. Данная реакция циклоприсоединения не требует дополнительных мер предосторожности и протекает от 6 до 36 часов с использованием различных растворителей, включая водный *трет*-бутиловый спирт или этанол [70].

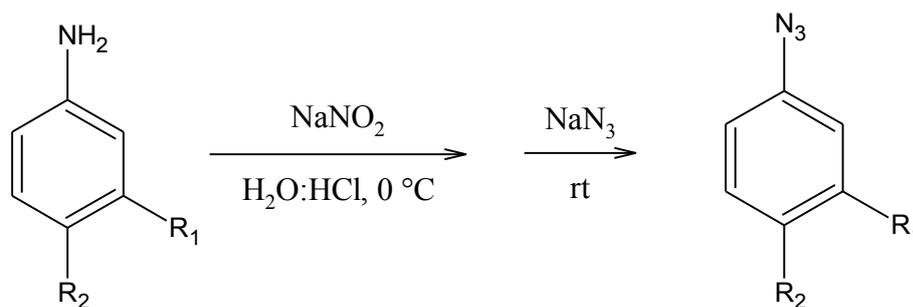
Циокои [71] с коллегами, используя катализируемую Cu(I) реакцию азид-алкинового циклоприсоединения, синтезировали PPAR δ/β агонисты производные 1,2,3-триазола (рисунок 1.23).



1a: R₁=H, R₂=H; 1b: R₁=H, R₂=CH₃; 1c: R₁=F, R₂=CH₃; 1d: R₁=H, R₂=CF₃; 1e: R₁=F, R₂=CF₃; 1f: R₁=H, R₂=OCH₃; 1g: R₁=F, R₂=OCH₃; 1h: R₁=H, R₂=OCF₃; 1i: R₁=Cl, R₂=OCF₃; 1j: R₁=F, R₂=OCF₃.

Рисунок 1.23 – Структуры арил-1,2,3-триазол-4-илметилтиофеноксиуксусных кислот, полученных Циокои [71]

Первоначально получали азиды из соответствующих анилинов через промежуточные соли диазония с последующим их взаимодействием с азидом натрия (рисунок 1.24).



1a: R₁=H, R₂=H (36%); 1b: R₁=H, R₂=CH₃ (41%); 1c: R₁=F, R₂=CH₃ (70%); 1d: R₁=H, R₂=CF₃ (55%); 1e: R₁=F, R₂=CF₃ (46%); 1f: R₁=H, R₂=OCH₃ (11%); 1g: R₁=F, R₂=OCH₃ (49%); 1h: R₁=H, R₂=OCF₃ (57%); 1i: R₁=Cl, R₂=OCF₃ (77%); 1j: R₁=F, R₂=OCF₃ (49%).

Рисунок 1.24 – Схема получения фенилазидов

Двухстадийный синтез эфира 2-метил-4-(проп-2-инилтио)феноксиуксусной кислоты включает S-алкилирование 4-меркапто-2-метилкрезола пропаргилбромидом с получением 2-метил-4-(проп-2-ин-1-илтио)фенола с выходом 67 %, который подвергли алкилированию этилбромацетатом. Выход этил 2-метил-4-(проп-2-инилтио)феноксиацетата составил 74 % (рисунок 1.25).

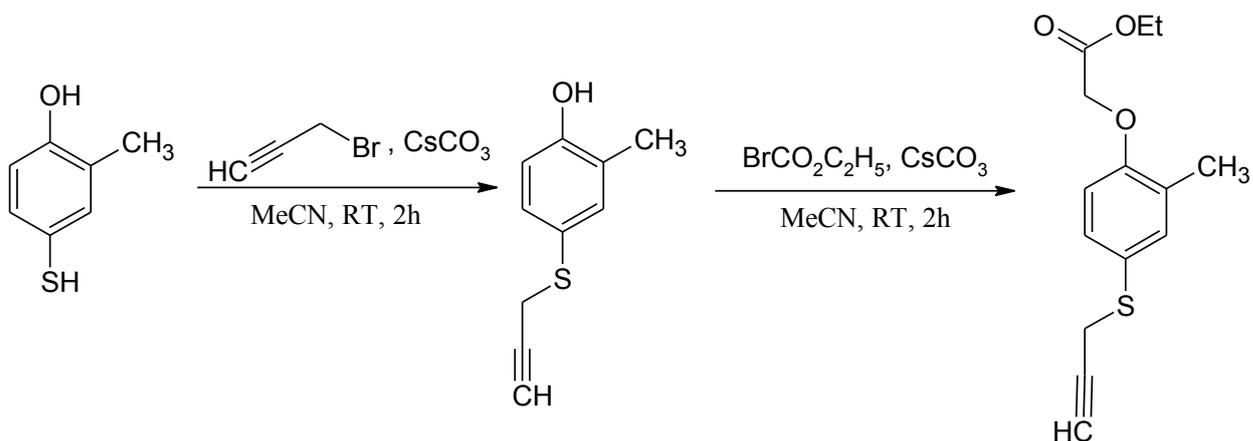
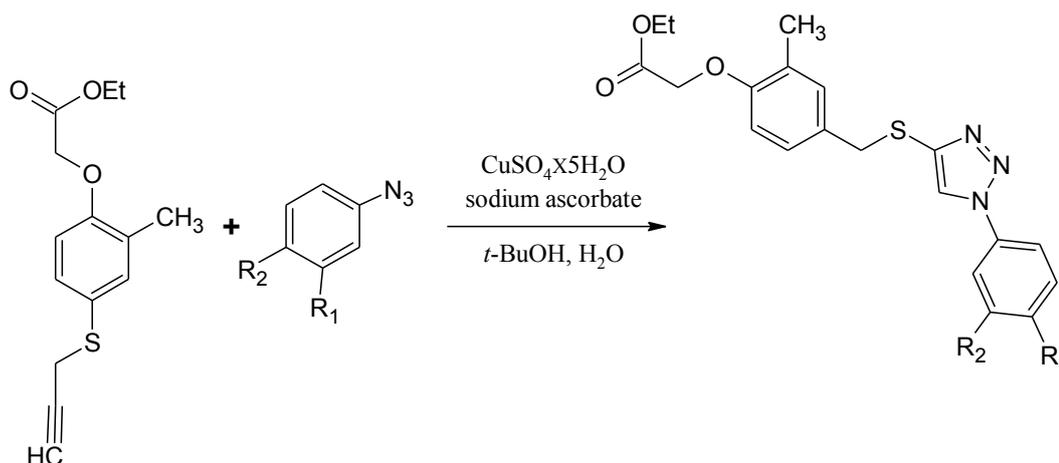


Рисунок 1.25 – Схема получения этил 2-метил-4-(проп-2-инилтио)феноксиацетата

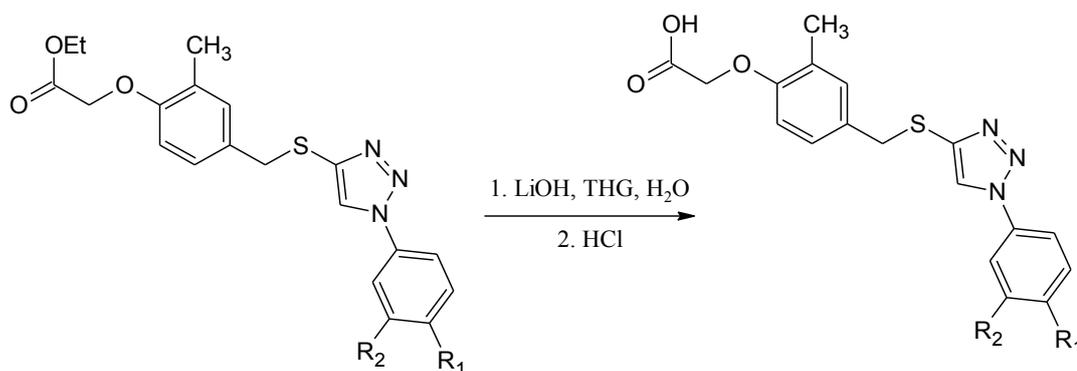
Далее осуществляли реакцию 1,3-циклоприсоединения алкина с азидами при катализе Cu (I) и получали эфиры кислот с выходами от 53 % до 95 % (рисунок 1.26).



1a: R₁=H, R₂=H (80%); 1b: R₁=H, R₂=CH₃ (92%); 1c: R₁=F, R₂=CH₃ (59%); 1d: R₁=H, R₂=CF₃ (96%); 1e: R₁=F, R₂=CF₃ (77%); 1f: R₁=H, R₂=OCH₃ (72%); 1g: R₁=F, R₂=OCH₃ (78%); 1h: R₁=H, R₂=OCF₃ (61%); 1i: R₁=Cl, R₂=OCF₃ (95%); 1j: R₁=F, R₂=OCF₃ (53%).

Рисунок 1.26 – Схема получения этил-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтиофеноксиацетатов

На заключительной стадии эфиры кислот подвергали щелочному гидролизу. В результате получали целевые феноксиуксусные кислоты с выходами от 37 % до 66 % соответственно (рисунок 1.27).



1a: R₁=H, R₂=H (37%); 1b: R₁=H, R₂=CH₃ (58%); 1c: R₁=F, R₂=CH₃ (48%); 1d: R₁=H, R₂=CF₃ (66%); 1e: R₁=F, R₂=CF₃ (42%); 1f: R₁=H, R₂=OCH₃ (40%); 1g: R₁=F, R₂=OCH₃ (44%); 1h: R₁=H, R₂=OCF₃ (53%); 1i: R₁=Cl, R₂=OCF₃ (47%); 1j: R₁=F, R₂=OCF₃ (63%).

Рисунок 1.27 – Схема получения арил-1,2,3-триазол-4-илметилтиофеноксисукусных кислот

1.2.3 Синтез PPAR агонистов, содержащих в структуре фрагмент [1,2,4] тиadiaзола

В статье [72] описан способ получения производных [1,2,4] тиadiaзолов. В результате ацилирования замещенных бензамидинов хлорокарбонилсульфенил хлоридом получали [1,3,4] оксатиазол-2-оны, которые после конденсации этилцианоформиатом при 160 °C превращались в этиловые эфиры 1,2,4-тиодиазолкарбоновых кислот с последующим их восстановлением до тиодиазолметанолов (рисунок 1.28).

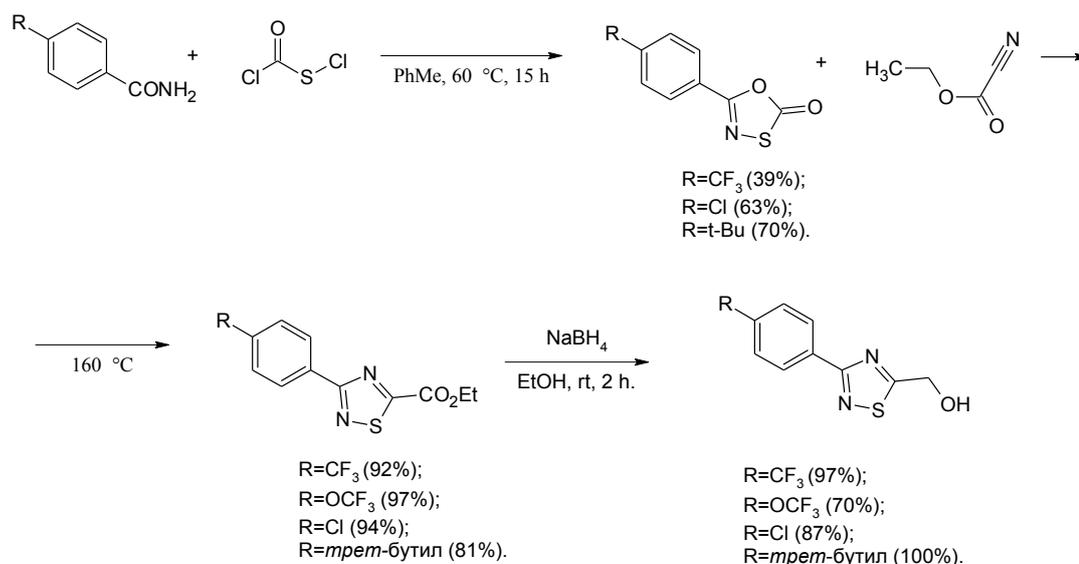


Рисунок 1.28 – Схема получения 3-арил-1,2,4-тиадиазол-5-илметанолов

Далее тиadiaзолметанол превращали в активный мезилат и без выделения вводили в реакцию S-алкилирования с 4-меркаптофеноксиацетатом с выходом 64 %. Эфир подвергали щелочному гидролизу с получением целевой феноксиуксусной кислоты с выходом 97 % (рисунок 1.29).

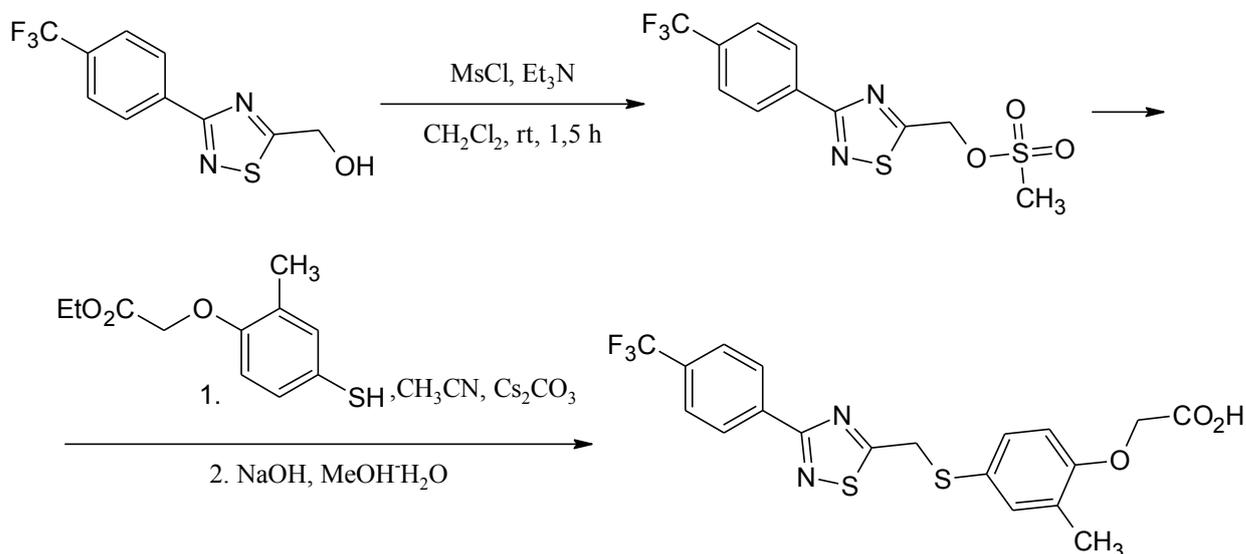


Рисунок 1.29 – Схема получения 3-арил-1,2,4-тиадиазол -5-илметилтиофеноксиуксусных кислот (1 способ)

По другой схеме при взаимодействии тиadiaзолметанолов с тетрабромидом углерода и трифенилфосфином получали бромметилтиадиазолы, которыми алкилировали 4-меркаптофеноксиацетаты и подвергали промежуточные эфиры щелочному гидролизу с образованием феноксиуксусных кислот (рисунок 1.30).

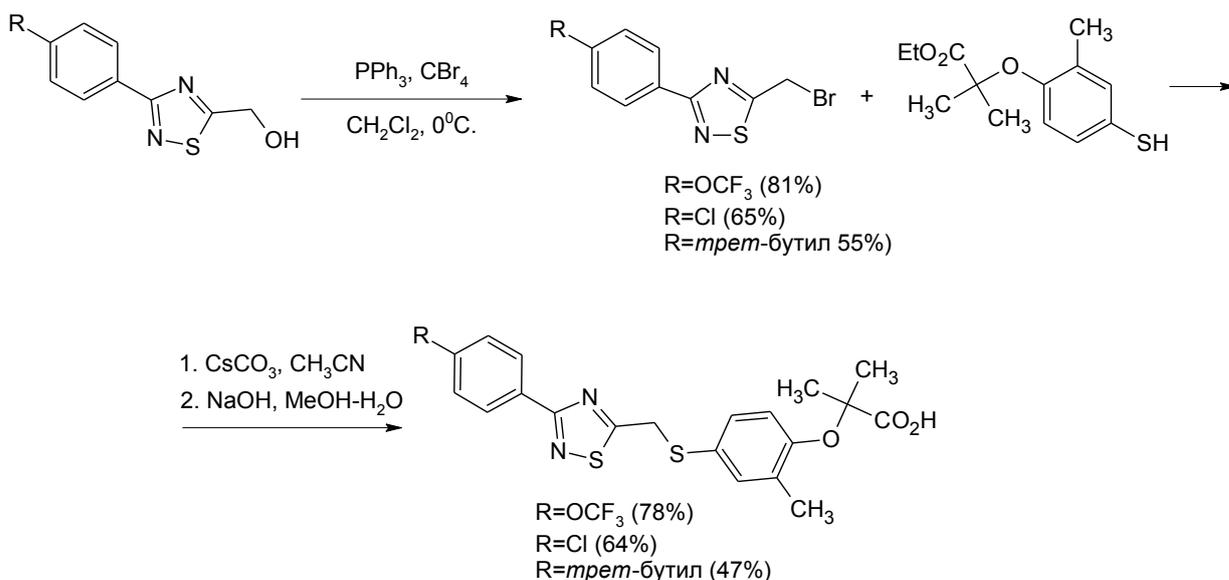


Рисунок 1.30 – Схема получения 3-арил-1,2,4-тиадиазол -5-илметилтиофеноксиуксусных кислот (2 способ)

1.2.4 Синтез сульфоксидов и сульфонов серосодержащих аналогов PPAR агонистов

В статье исследователей из Ирана и Канады [73], посвященной получению 3-алкилтиотиазолил-1,2,4-триазолов и -тиодиазолил-1,2,4-триазолов, предложена схема окисления сульфидов *мета*-хлорпербензойной кислотой в соотношении 1:3.5 в сухом хлористом метиле, в результате были получены соответствующие сульфоны с выходом от 30 до 81 % (рисунок 1.31).

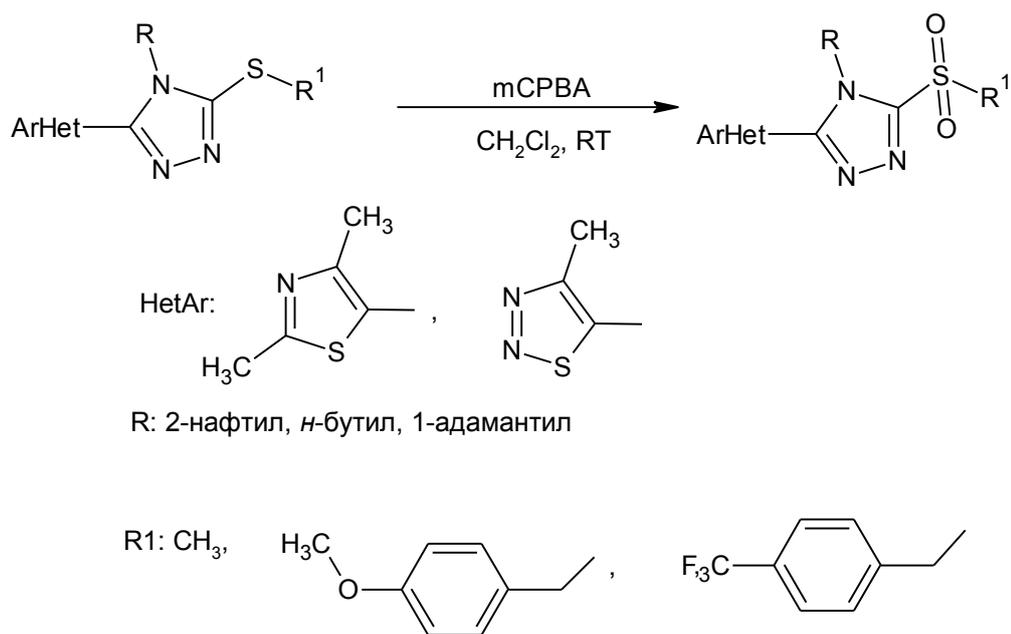


Рисунок 1.31 – Реакция окисления 3-алкилтио-5-(тиазол-5-ил)-1,2,4-триазолов и -5-(1,2,3-тиодиазол-5-ил)-1,2,4-триазолов *мета*-хлорпербензойной кислотой

В статье ученых из Китая [74], посвященной получению 3-алкилтиодиазолил-1,2,4-триазолов, предложена схема получения соответствующих сульфоксидов и сульфонов путем окисления *мета*-хлорпербензойной кислотой. При окислении таких сульфидов *мета*-хлорпербензойной кислотой в соотношении 2:1 в дихлорметане были получены 3-бензилсульфенил-1,2,4-триазолы с выходом 37 – 87 %, а при аналогичном окислении в соотношении 1:4 - 3-бензилсульфонил-1,2,4-триазолы с выходом от 77 до 81 % (рисунок 1.32).

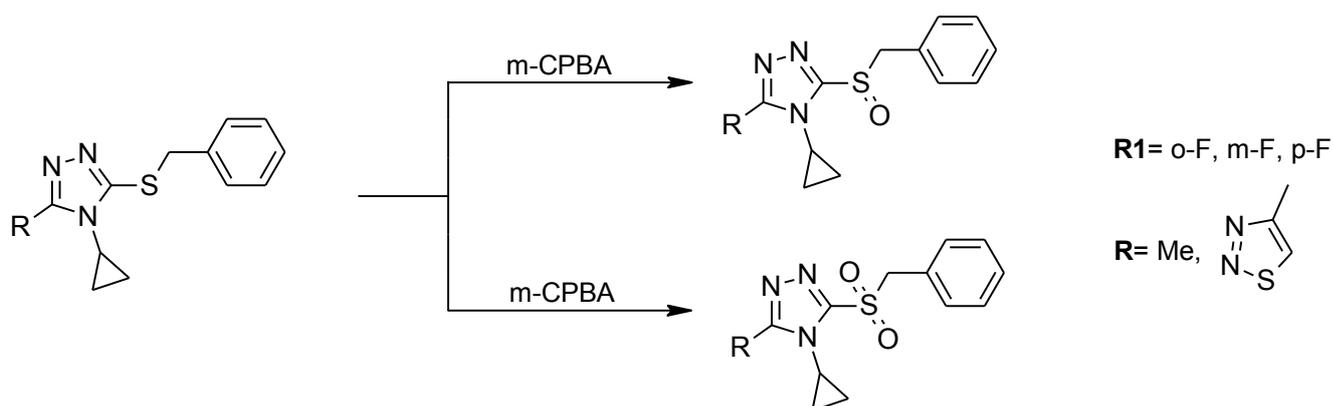


Рисунок 1.32 – Реакция окисления 3-алкилтио-5-(1,2,3-тиодиазол-5-ил) -1,2,4-триазолов *мета*-хлорпербензойной кислотой

В патенте авторов [75] был получен 4-4-метил-5-(метилтио)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин, который окисляли до сульфона раствором перманганата натрия в уксусной кислоте при использовании вольфрамата натрия в качестве катализатора с выходом 82 % (рисунок 1.33).

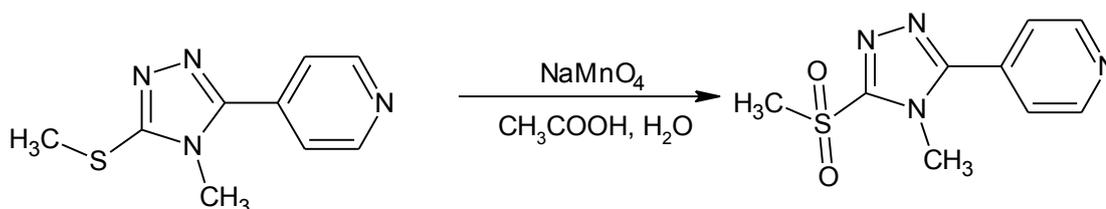


Рисунок 1.33 – Реакция окисления 4-4-метил-5-(метилтио)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)пиридина перманганатом натрия

1.3 Метаболизм *эндуробола*

Процесс метаболизма лекарственного препарата, как правило, включает две следующие друг за другом фазы. В первой фазе препарат начинает активироваться с помощью ферментов системы цитохром P450, затем превращается в электрофильные метаболиты. Во второй фазе эти метаболиты конъюгируют с различными соединениями с целью повышения растворимости и дальнейшего выведения почками из организма [24].

В работе [76] изучали метаболизм двух агонистов PPAR δ/β - *эндуробола* и GW0742. Добровольцы однократно перорально принимали 15 мг исследуемого соединения. Затем у них отбирали образцы мочи: в течение 45 суток при приеме GW501516 и в течение 25 суток при употреблении GW0742.

Все пробы мочи анализировали методом жидкостной хроматографии с

тройным масс-спектрометрическим детектором. В результате исследования было установлено, что главным путем биотрансформации *эндуробола* и GW0742 является окисление двухвалентной ациклической серы до сульфоксида и сульфона (рисунки 1.34 и 1.35).

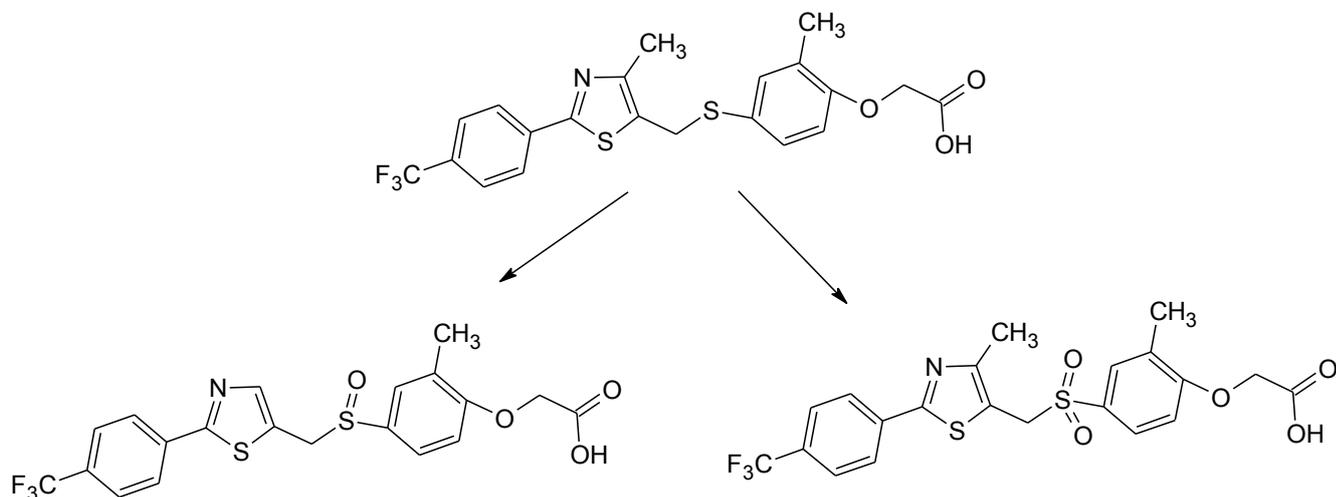


Рисунок 1.34 – Путь биотрансформации *эндуробола*

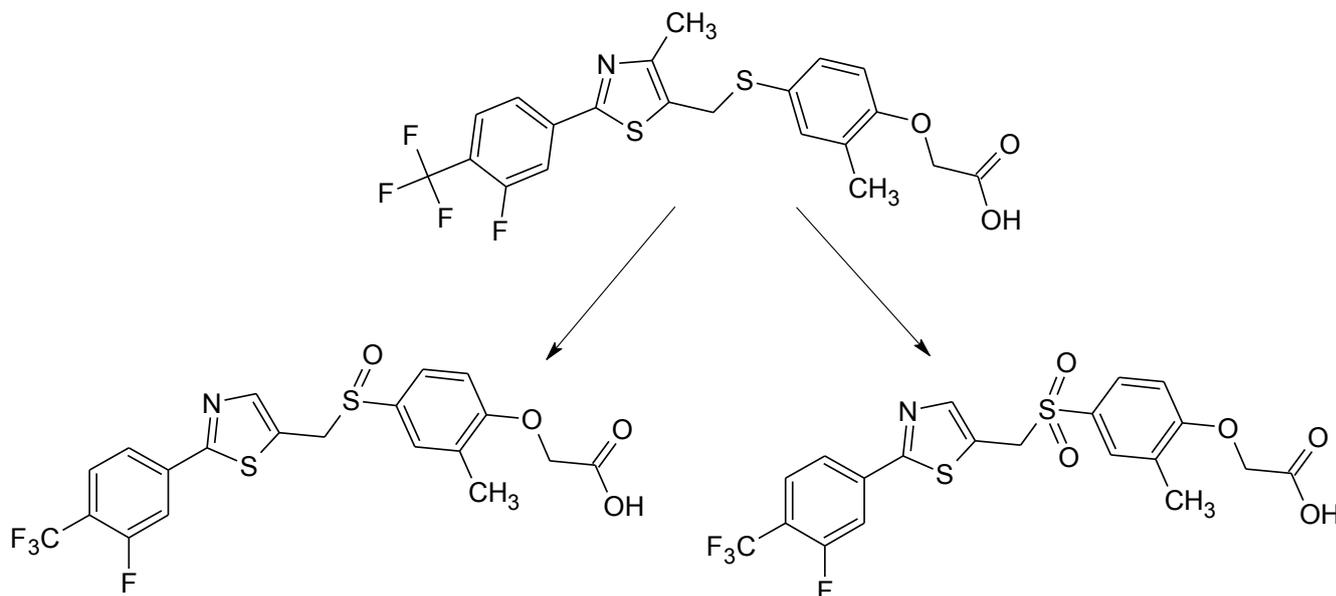


Рисунок 1.35 – Путь биотрансформации GW0742

Идентификация *эндуробола*-сульфона в моче возможна до 40 суток, а GW0742-сульфона до 20 суток после однократного приема в количестве 15 мг.

Параллельно [76] изучали процесс метаболизма *эндуробола* и GW0742 *in vitro*, используя микросомы печени человека. Основным путем

биотрансформации соединений также было образование сульфоксидов и сульфононов.

1.4 Методы определения биологической активности PPAR δ/β агонистов

Биологическую активность агонистов PPAR δ/β определяют различными методами, используя модели клеток и животных. В данных моделях PPAR проявляют ключевую роль в метаболизме жирных кислот (ЖК), опосредуя баланс между ЖК клетки и метаболизмом глюкозы.

В качестве экспериментальных животных чаще использовали грызунов с наследственными характерными признаками. Применяли модель гипертензивной линии крыс с наследственной индуцированной стрессом гипертензией (НИСАГ). Получены линии крыс DIO предрасположенных к ожирению [77]. По сравнению с контрольной линией для таких животных характерно повышенное содержание триглицеридов, холестерина, аполипопротеина В-100, липопротеинов низкой плотности, а также сниженное содержание липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина А-I. Средняя масса тела и содержание глюкозы в крови крыс линии НИСАГ, DIO превышали аналогичный показатель по сравнению с нормотензивными линиями крыс Вистар [77,78].

Модель ожирения у мышей создавали, используя высококалорийную диету, состоящую из жиров и холестерина, которая приводила к висцеральному ожирению, развитию глюкозной толерантности и дислипидемии [79]. Кроме того, использовали обезьян, предрасположенных к ожирению [28]. У всех перечисленных моделей имели место гипертензия, гипергликемия и дислипидемия, которые приводили к быстрому развитию метаболического синдрома. Лабораторные животные, содержащиеся на жировой диете или предрасположенные к ожирению, позволяли моделировать основные признаки метаболического синдрома у человека при избытке веса: висцеральное ожирение, диабет 2 типа, жировой гепатоз, дислипидемия, артериальная гипертензия.

Исследуемой группе животных вводили фармакологические дозы агонистов PPAR и изучали показатели, такие как: динамика массы тела, липидный спектр

сыворотки крови, уровень глюкозы в крови. Проводили тест на толерантность к глюкозе [78,79, 80].

При исследовании PPAR – активности агонистов использовали различные культуры клеток. В культуре клеток скелетных мышц при воздействии агонистов PPAR δ/β усиливается окисление липидов [29]. Агонисты PPAR δ/β снижают экспрессию цитокина IL1b при экспериментальном аутоиммунном энцефалите [81]. В диссертации [82] показано увеличение концентрации циклооксигеназы-2 в астроцитах, стимулированных липополисахаридом клеточной стенки бактерий, при воздействии агонистов PPAR. Определяли специфическую ДНК-связывающую активность методом иммуноферментной детекции отдельных изоформ PPAR в ядерном экстракте печени [80].

При активации PPAR δ/β повышается экспрессия генов, которые участвуют в окислении ЖК, таких как ацил-СоА дегидрогеназа, ACOX1, CPT-1. Доказано, что PPAR δ/β активирует ген гормон-чувствительной липазы, которая участвует в метаболизме триглицеридов [83, 84].

Во многих работах проводили исследование экспрессии генов самих ядерных PPAR рецепторов при стимуляции макрофагов липополисахаридами клеточной стенки бактерий [85]. Исследовали метаболизм радиоизотопных ¹⁴C жирных кислот в культуре клеток миоцитов, адипоцитов и гепатоцитов [86].

1.4.1 Оценка биологической активности аналогов *эндуробола*

В работе [71] по изучению биологической активности агонистов PPAR δ/β авторы синтезировали *эндуробол*, который был использован в качестве образца сравнения. Далее были получены производные *эндуробола*: у всех соединений водород карбоксильной группы в α -положении был заменен на атом фтора, бензольное кольцо содержало различные метильные, этильные или изопропильные фрагменты (рисунок 1.36).

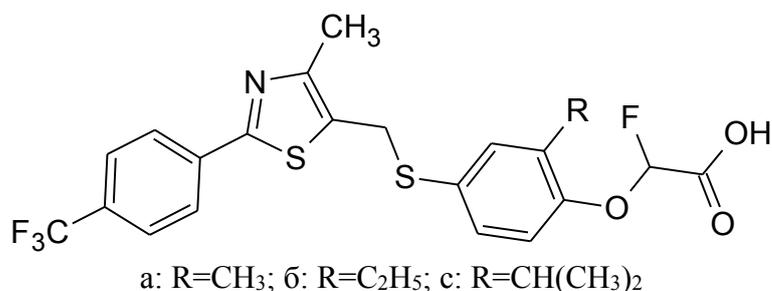


Рисунок 1.36 – Структурные формулы аналогов *эндуробола*

Оценку биологической активности соединений проводили методом измерения ¹⁴C окисленной формы олеиновой кислоты в культуре человеческих мышечных клеток (таблица 1.7).

Таблица 1.7 – Оценка биологической активности аналогов *эндуробола* методом измерения ¹⁴C окисленной формы олеиновой кислоты

Соединение	R	EC ₅₀ , нМ
а	CH ₃	3.7 ± 0.8
б	C ₂ H ₅	5.0 ± 1.1
с	CH(CH ₃) ₂	31.4 ± 5.1
<i>эндуробол</i>	–	0.03 ± 0.01

Как видно из таблицы, при замене атома водорода на фтор (соединение а) активность уменьшается на два порядка. При увеличении алкильной группы в бензольном кольце активность также падает до 31,4 нМ (соединение с).

Параллельно проводили измерение взаимодействия исследуемых соединений с различными подтипами PPARs, используя реакцию с люциферазой (таблица 1.8).

Таблица 1.8 – Оценка селективности аналогов *эндуробола* к разным подтипам PPARs

Соединение	R	PPAR α EC ₅₀ (нМ)	PPAR γ EC ₅₀ (нМ)	PPAR δ/β EC ₅₀ (нМ)
а	CH ₃	560 ± 25	> 1000	55 ± 4
б	C ₂ H ₅	710 ± 25	> 1000	290 ± 12
с	CH(CH ₃) ₂	735 ± 20	> 1000	580 ± 28
<i>эндуробол</i>	–	> 1000	912 ± 25	2.9 ± 0.4

Как видно из таблицы, при замене в структуре срединения атома водорода на фтор приводит к появлению двойного агониста, способного активизировать сразу два подтипа рецепторов: PPAR α и PPAR δ/β . При увеличении радикала в гомологическом ряду на метиленовое звено сила двойного агониста уменьшается. Самую слабую активность проявило содержащее изопропильный фрагмент соединение.

1.5 Методы определения генотоксичности соединений

Проблема определения генотоксичности среди новых синтезируемых соединений всегда актуальна. Особенно это важно при дизайне и поиске потенциальных лекарственных средств.

Генотоксичные вещества потенциально могут проявлять мутагенный или канцерогенный эффекты. Изменение генотипа, которое возникает в результате повреждения клетки и ее генетического материала химическим соединением называют мутагенностью. Мутации половых и соматических клеток человека развиваются при воздействии некоторых химических веществ, в том числе ксенобиотиков. Высокая вероятность наследственных заболеваний обусловлена мутациями в половых клетках. Факт соматических мутаций может говорить о высокой канцерогенности исследуемого химического соединения [87].

Существуют ДНК-реактивные и не-ДНК-реактивные механизмы мутагенной активности. В первом случае образуется ковалентная связь ДНК-аддуктов с молекулой ДНК и увеличивается число хромосомных aberrаций. При втором способе, не-ДНК-реактивном, ДНК повреждается в результате перекисного окисления липидов или ингибирования ДНК-полимеразы [88].

Известны различные методы биотестирования соединений на генотоксичность: учет генных мутаций, хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов. Самым распространенным методом является тест Эймса. Этот метод основан на способности мутагенов вызывать реверсии к прототрофности у ауксотрофных по гистидину штаммов *Salmonella typhimurium*. Данное исследование позволяет выявлять как мутагены прямого действия, так и

промутагены путем активации последних в присутствии S9 фракции печени крыс. Показателем мутагенной активности в этом тесте является возникновение ревертантных штаммов, дефектных по синтезу гистидина (рисунок 1.37) [89].



Рисунок 1.37 - Схема теста определения бактериальной мутагенности по Эймсу

Тест Эймса *in vitro* не является заменой исследований *in vivo*, однако демонстрирует, что положительные результаты с большой вероятностью будут обладать генотоксичностью.

Развитие информационных и программно-технологических средств позволяет проводить различные вычисления *in silico*, в том числе прогнозировать генотоксичность соединений. Подобные расчеты позволяет проводить ACD/Percepta (ACD/Labs 2017. Build 2977. 30 Sep 2017) с использованием краткосрочных тестов и SAR-анализа (Structure-Activity Relationships). Использование подходов *in silico* для оценки генотоксичности важный метод в доклинических исследованиях неизвестных молекул, а результат предсказаний соответствует исследованиям *in vivo* [90]. Все расчеты по определению генотоксичности аналогов молекулы *эндуробола* проводили с использованием программы ACD/Percepta.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе анализа литературных источников было выявлено, что сильным агонистом PPAR δ/β будет молекула, аналогичная по структуре с *эндуроболом*. Данная структура идеально располагается в области LBD, образуя полярные и неполярные связи в полости рецептора. С учетом этого был разработан план диссертационной работы. В начале нужно было определить, какой фрагмент *эндуробола* вносит наибольший вклад в генотоксичность целой молекулы. Затем заменить данный фрагмент на близкие аналоги, рассчитать *in silico* генотоксичность и пути биотрансформации новых соединений. С помощью молекулярного докинга рассчитать энергию образования комплекса PPAR δ/β с лигандами и их метаболитами, выбрать наиболее перспективные соединения. На следующем этапе необходимо осуществить синтез соединений, исследовать их PPAR-активность на модели с определением антиагрегационной активности, а также получить константы диссоциации и ассоциации белка PPAR δ/β с синтезированными соединениями методом спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса.

2.1 Расчет генотоксичности *эндуробола*

Расчет генотоксичности проводили с помощью ACD/Percepta (ACD/Labs 2017. Build 2977. 30 Sep 2017) с использованием краткосрочных тестов и SAR-анализа (Structure-Activity Relationships). В заложенном алгоритме программы используется методология моделирования GALAS, основанная на поиске сходных структур, содержащихся в базе данных. Процедура, основанная на подобию, выполняет локальную коррекцию исходных прогнозов с учетом различий между известными и вычисляемыми значениями. Каждая модель GALAS состоит из двух частей. Первая часть – это базовая модель, которая использует биномиальный набор фрагментарных дескрипторов и отражает общие тенденции в генотоксичности, вторая часть

выполняет локальную коррекцию исходных прогнозов с учетом различий между известными и вычисляемыми значениями. Результаты анализов теста Эймса в ACD/Percepta собраны для нескольких штаммов *Salmonella typhimurium*, которые наиболее часто используются для тестирования (TA97, TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537, TA1538), а также штамм *Escherichia coli* с применением метаболической активации и без нее. Программа Percepta (2017) содержит данные по генной токсичности 5511 соединений, которые были скомпилированы из известных общедоступных баз данных. Основными источниками данных являлись:

- информация по исследованию химического канцерогенеза (CCRIS);
- банк данных по генетической токсикологии (GENE-TOX).

Все соединения разделены на четыре категории (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Соединения с изученной генотоксичностью в базе Percepta (2017)

Генотоксичный эффект	Количество соединений в базе Percepta (2017)
Положительный	3324
Слабый	49
Неубедительный	258
Отрицательный	1880

Алгоритм поиска Percepta обеспечивает основу для оценки надежности прогнозов с помощью рассчитанного значения индекса надежности (RI), который учитывает сходство тестируемого соединения со структурами из базы данных. Высокие расчетные значения теста Эймса (≥ 0.2) прогнозируют, что данное соединение обладает высокой генотоксичной активностью.

Целью исследования было определение фрагмента GW501516, вносящего наибольший вклад в генотоксичность целой молекулы с помощью расчетных алгоритмов программы Percepta. При установлении данного фрагмента появляется возможность его замены на другой, обладающий меньшей генотоксичной активностью, но с максимальным сохранением биологических свойств *эндуробола*.

В структуре *эндуробола* условно выделили четыре области: «Голова», «Ядро», «Линкер» и «Хвост». Область «Голова» образована карбоксильной группой, соединенной простой эфирной связью с метилбензолом «Ядро». Далее отметили длинную гидрофобную часть молекулы «Хвост». Данный участок представлен трифторметилбензольным фрагментом. Области «Хвост» и «Ядро» соединяются через подвижный линкер в виде тиазометилтиольного фрагмента (рисунок 2.1).

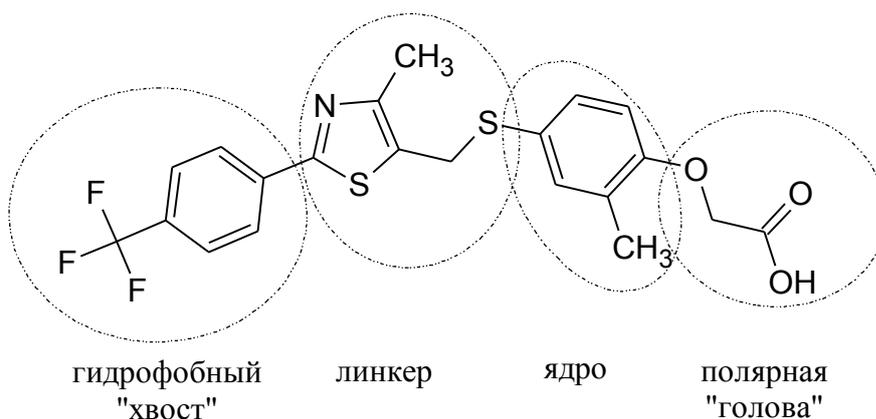


Рисунок 2.1 - Структурная формула *эндуробола* с выделенными фрагментами

По каждому отдельному фрагменту молекулы *эндуробола* осуществляли поиск по генотоксичности в базе данных *Percepta*. Соединения, получившие предсказания $RI < 0.3$, считались не достоверными и не учитывались. Достоверными считались значения $RI \geq 0.5$. (рисунок 2.2).

Similar Structure	Similarity	Genotoxicity (RI)
<chem>Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	0.95	0.50
<chem>Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	0.90	0.50
<chem>Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	0.85	0.50
<chem>Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	0.80	0.50
<chem>Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	0.75	0.50

Рисунок 2.2 - Интерфейс программы *Percepta* по определению генотоксичности соединений (тест Эймса)

Результаты по генотоксичности структурных фрагментов в молекуле GW501516 представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Расчетные значения генотоксичности фрагментов молекулы *эндуробола*, полученные с использованием расчетного алгоритма в программе *Percepta*

Фрагмент молекулы <i>эндуробола</i>	Расчетные значения теста Эймса	Расчетные значения индекса надежности, RI
«Голова»	0.07 ± 0.01	0.64 ± 0.06
«Ядро»	0.06 ± 0.02	0.66 ± 0.11
«Линкер»	0.20 ± 0.01	0.52 ± 0.01
«Хвост»	0.05 ± 0.01	0.87 ± 0.01

При анализе *эндуробола* было установлено, что области «Голова», «Ядро» и «Хвост» показали наименьшие расчетные значения генотоксичности по тесту Эймса (≥ 0.05) с высоким индексом надежности. Область «Линкер» показала более высокие (в 3-4 раза больше) расчетные значения генотоксичности по тесту Эймса (~ 0.2), чем другие фрагменты, но с более низким индексом надежности. Вероятно, область «Линкер» вносит наибольший вклад в генотоксичность целой молекулы *эндуробола*. На основании полученных расчетов можно предположить, что дальнейшие модификации молекулы *эндуробола* целесообразно вести в области «Линкер».

2.2 Молекулярный докинг для поиска перспективных агонистов PPAR δ/β

Молекулярный докинг – это метод молекулярного моделирования, изучающий образование комплекса лиганда с рецептором, способный предсказать наиболее энергетически выгодные ориентации и положения одной молекулы по отношению к другой. Докинг позволяет дать оценку качества связывания лиганда с активным сайтом белка рецептора.

Молекулярное моделирование проводили с целью отбора агонистов PPAR δ/β , не уступающих по силе взаимодействия с *эндуроболом*. В качестве исходного комплекса была выбрана известная конформация рецептора с лидерным соединением PPAR δ/β :*эндуробол* из базы данных структур PDB (Protein Data Bank) под номером 5U46 [<https://www.rcsb.org/structure/5U46>].

При дизайне новых молекул за основу принимали структуру *эндуробола*, так как карбоксильная группа «Головы» образует водородные связи в arm-1, а тиофенольный фрагмент в «Ядре» идеально располагается в центре Y-образной полости рецептора и поэтому эти фрагменты оставляли без изменений. При генерации структур затронули «Линкер» и гидрофобную часть «Хвоста». В бензольное кольцо «Хвоста» в *орто*-, *пара*- и *мета*-положения вводили различные терминальные группы, такие как трифторметил-, трифторметоксигруппы, атомы хлора или брома. Дополнительно для расчета метаболитов ациклическую серу в линкере последовательно окисляли, добавляя по атому кислорода, получали сначала сульфоксид, а затем сульфон [91].

Для нескольких сотен соединений был проведен расчет докинга в сайт связывания белка PPAR δ/β . Расчет проводили с помощью программно-аппаратного комплекса «Алгокомб» [92, 93], обладающего рядом уникальных особенностей, а именно: при оценке энергии связывания белка с лигандом учитывается локальное сходство белкового окружения атомов лиганда с белок-лигандными комплексами из базы данных PDB [93], взаимодействия между атомами лиганда [92].

Найденное в результате расчетов положение *эндуробола* в сайте связывания PPAR δ/β совпало с положением, известным из пространственной структуры комплекса 5U46 (рисунок 2.3). Полярная группа (остаток уксусной кислоты) образует четыре водородные связи с аминокислотами His449, His232 и Tyr473. Фрагмент 2-метилфенил показал гидрофобные контакты с Ile326, Phe327, Cys285, His323 и His449. Фенильная группа в области «Хвост» образует гидрофобные контакты с Leu330 и Ile333. Фрагмент

трифторметилфенила в Y-образном кармане связан гидрофобными взаимодействиями с Ile249, Leu255, Val 281, Arg284, Leu 339, Val341 и Val348. Соединение *эндуробол* за счет водородных и гидрофобных взаимодействий образует комплекс PPAR δ / β с высокой энергией, которая в сумме равна -13.08473 кДж/моль [91].

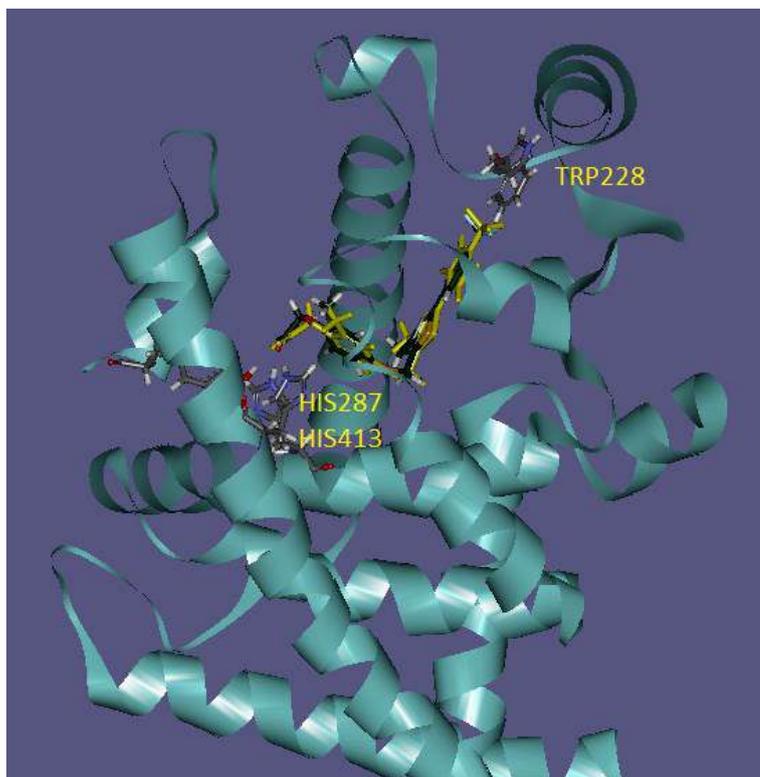
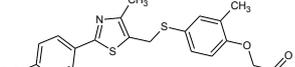
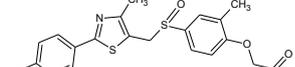
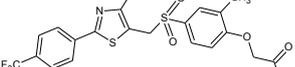
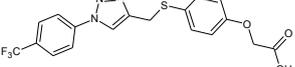
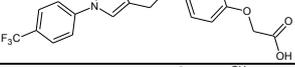
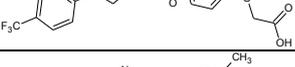
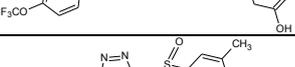
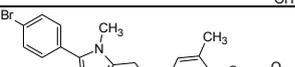
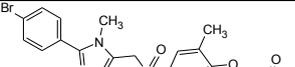
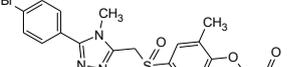


Рисунок 2.3 - Визуализация рецептора PPAR δ / β с молекулой *эндуробола* с помощью программно-аппаратного комплекса «Алгокомб»

Далее отбирали соединения, у которых значения энергии связывания комплекса с белком не отличались более чем на $\pm 15\%$ по сравнению с *эндуроболом*. Было установлено, что при замене метилтиазольного фрагмента на 1,2,3-триазольный, метил-1,2,4-триазольный и 1,2,4-оксадиазольный энергия связывания с рецептором уменьшается незначительно на 1.24501, 0.85127 и 1.4242 кДж/моль, что делает данные структуры наиболее привлекательными в качестве агонистов PPAR δ / β . Результаты докинга перспективных PPAR δ / β агонистов представлены в таблице 2.3 Дополнительно проводили оценку амфифильности ($\log P$) и

гидрофильности (Log Sw) с помощью программы ACD/Percepta (ACD/Labs 2017. Build 2977. 30 Sep 2017).

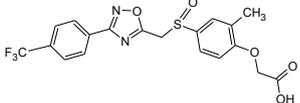
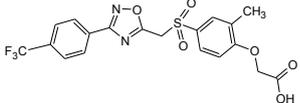
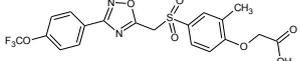
Таблица 2.3 – Отобранные для синтеза и дальнейших экспериментальных исследований агонисты PPAR δ/β и их расчетные характеристики

Шифр	Формула и шифр соединения	Оценка связывания с рецептором PPAR δ/β , кДж/моль	Число вращательных связей	Число тяжелых атомов	Расчетные характеристики, полученные с помощью программы Percepta	
					log P	Log Sw
13	 <i>Эндуробол</i> (образец сравнения)	-13.08473	8	30	6.29±0.62	-6.37
14		-12.31304	8	31	6.77±0.59	-5.36
15		-11.90559	8	32	4.73±0.63	-5.90
19a		-11.83971	8	29	4.00±0.99	-4.65
20a		-11.03192	8	30	4.47±0.94	-4.13
21a		-11.01088	8	31	2.43±1.02	-3.96
196		-11.93401	9	30	4.38±1.13	-4.76
206		-11.52226	9	31	4.85±1.09	-4.16
34a		-10.8936	7	27	4.83±0.69	-5.39
36a		-10.8936	7	27	3.27±0.7	-4.69
346		-10.9934	7	27	5.01±0.72	-5.15
356		-10.9138	7	27	3.14±0.69	-4.53
366		-10.8835	7	27	3.45±0.73	-4.18

Продолжение таблицы 2.3

Шифр	Формула и шифр соединения	Оценка связывания с рецептором PPAR δ/β , кДж/моль	Число вращательных связей	Число тяжелых атомов	Расчетные характеристики, полученные с помощью программы Percepta	
					log P	Log S _w
34в		-10.8775	7	28	5.50±0.70	-5.18
36в		-10.0592	7	30	3.94±0.70	-4.73
34г		-12.0222	8	30	5.12±0.71	-5.74
36г		-11.4891	8	32	3.56±0.72	-5.04
34д		-12.23346	8	30	5.04±0.71	-5.74
35д		-11.48326	8	31	3.17±0.69	-4.91
36д		-10.6007	8	32	3.48±0.72	-5.04
34е		-11.97583	9	31	5.27±0.90	-5.76
43а		-10.1176	7	26	5.28±0.60	-5.81
43б		-10.1389	7	26	5.45±0.62	-5.81
43в		-10.3205	7	27	5.95±0.60	-6.07
45в		-9.5526	7	29	4.39±0.61	-5.74
43г		-11.6605	8	29	5.48±0.61	-6.21
43д		-11.5517	9	30	5.72±0.86	-6.20
43е*		-10.572	8	29	5.57±0.61	-6.21

Продолжение таблицы 2.3

Шифр	Формула и шифр соединения	Оценка связывания с рецептором PPAR δ/β , кДж/моль	Число вращательных связей	Число тяжелых атомов	Расчетные характеристики, полученные с помощью программы Percepta	
					log P	Log S _w
44г*		-10.909	8	30	3.62±0.59	-4.99
45г*		-10.8949	8	31	3.93±0.62	-5.70
45д		-10.5477	9	32	4.16±0.86	-5.77

Примечание * - Отмеченные соединения не были синтезированы.

При анализе различных гетероарильных групп лучшую расчетную оценку получили метилтриазолсодержащие (-12.4344±0.5989 кДж/моль, **13**, **14**, **15**), далее 4-метил-1,2,4-триазолсодержащие (-11.4411±0.8175 кДж/моль, **34д**, **35д**, **36д**), 1,2,3-триазолсодержащие (-11.2942±0.4726 кДж/моль, **19а**, **20а**, **21а**) и 1,2,4-оксадиазолсодержащие соединения (-11.1548±0.4380 кДж/моль, **43г**, **44г**, **45г**).

Для оценки белок-лигандного связывания различных терминальных фрагментов выбирали различные радикалы и галогены. Наибольшее значение энергии комплекса показал *para*-трифторметильный радикал (-12.2046±0.6337 кДж/моль, **13**, **19а**, **34д**, **43г**), далее в ряду *para*-трифторметокси- (-11.8205±0.2337 кДж/моль, **19б**, **34е**, **43д**) – *meta*-трифторметилрадикалы (-11.2971±1.0254 кДж/моль, **34г**, **43е**) энергия уменьшалась. Соединения, содержащие различные атомы галогенов, такие как 4-хлор (-10.5056±0.5487 кДж/моль, **34а**, **43а**), 3,4-дихлор (-10.5990±0.3939 кДж/моль, **34в**, **43в**), 4-бром (-10.9302±0.0568 кДж/моль, **34б**, **35б**, **36б**) показали практически одинаковые значения энергии связывания комплекса с белком.

Самые низкие значения энергии связывания получили соединения, где менялись местами терминальные фрагменты: трифторметильная и карбоксильная группы, при этом сера была окислена до сульфона (-8.70254 кДж/моль).

Среди соединений, отличающихся более высокой степенью окисления серы, больших отличий по оценке связывания не наблюдалось. Это связано с тем, что предполагаемый контакт между атомами кислорода лиганда и аминогруппой Lys331 не образуется. Атомы кислорода сульфинильной или сульфонильной групп оказываются на расстоянии около 5Å, тогда как для образования водородной связи необходимо сближение менее чем на 3.5Å (рисунок 2.4).

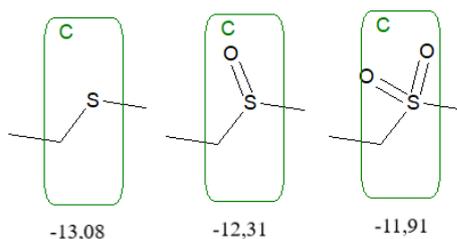
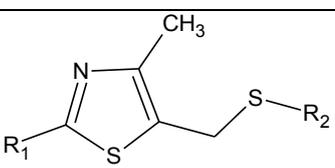
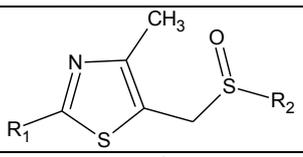
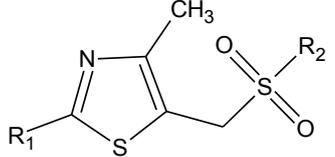


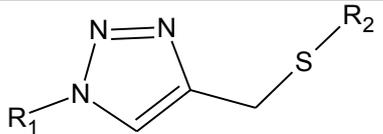
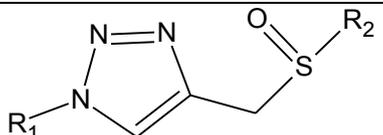
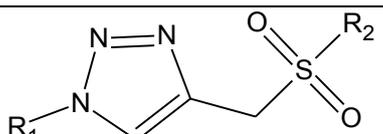
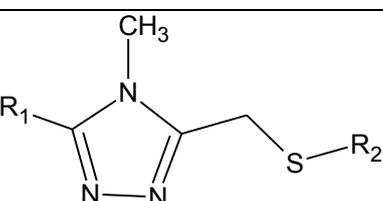
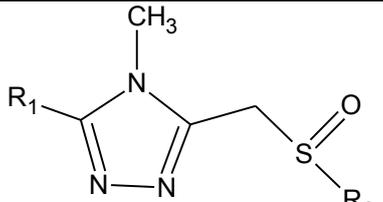
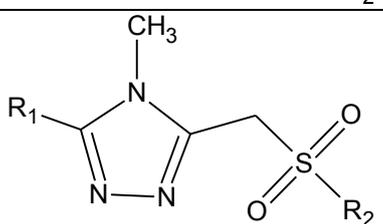
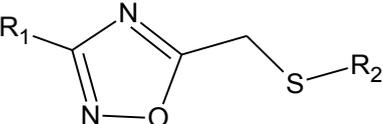
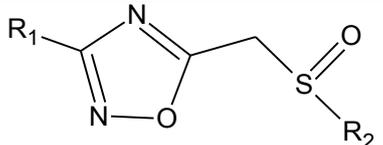
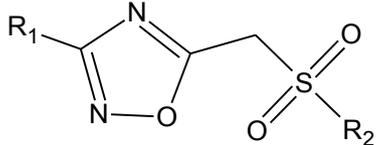
Рисунок 2.4 – Оценка связывания сульфида, сульфоксида и сульфона эндуробола:PPAR δ/β

Дополнительно для выбранных соединений, содержащих 1,2,3-триазольные, метил-1,2,4-триазольные и 1,2,4-оксадиазольные фрагменты, проводили расчет генотоксичности по базе данных Percepta (ACD/Labs 2017. Build 2977. 30 Sep 2017) (таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Расчетные значения генотоксичности фрагментов молекул синтезированных агонистов PPAR δ/β с использованием расчетного алгоритма в программе Percepta

Фрагмент молекулы	Расчетные значения теста Эймса	Расчетные значения индекса надежности, RI
 <p>Аналоги GW501516</p>	0.130±0.028	0.53±0.05
	0.110±0.024	0.50±0.06
	0.100±0.026	0.49±0.07

Продолжение таблицы 2.4

Фрагмент молекулы	Расчетные значения теста Эймса	Расчетные значения индекса надежности, RI
	0.07±0.026	0.48±0.04
	0.05±0.013	0.47±0.08
	0.050±0.013	0.45±0.07
	0.078±0.025	0.470±0.09
	0.066±0.017	0.45±0.06
	0.062±0.022	0.44±0.04
	0.09±0.025	0.450±0.07
	0.086±0.024	0.44±0.07
	0.078±0.024	0.43±0.08

Как видно из таблицы 2.4, расчетное значение генотоксичности по тесту Эймса меньше у соединений, содержащих 1,2,3-триазольные, метил-1,2,4-триазольные или 1,2,4-оксадиазольные гетероциклы, чем у

метилтиазольного фрагмента *эндуробола*. При последовательном окислении ациклической серы от сульфида до сульфона значение генотоксичности уменьшается совместно с индексом надежности прогноза RI. У всех значений генотоксичности RI находится в диапазоне «Умеренной надежности» от 0.5-0.75.

2.3 Основные пути биотрансформации аналогов *эндуробола*

Для выявления предполагаемых метаболитов PPAR δ/β агонистов использовали программный пакет ACD/Lab 2017.1.2 (Build 94798, 01.07.2017). В настройках выбирали только первую фазу метаболизма: гидролиз, окисление, восстановление, алкилирование и дезалкилирование. Для проверки работы программы была сгенерирована биотрансформация *эндуробола*, у которого известно два главных метаболита в виде сульфоксида и сульфона (рисунок 2.5).

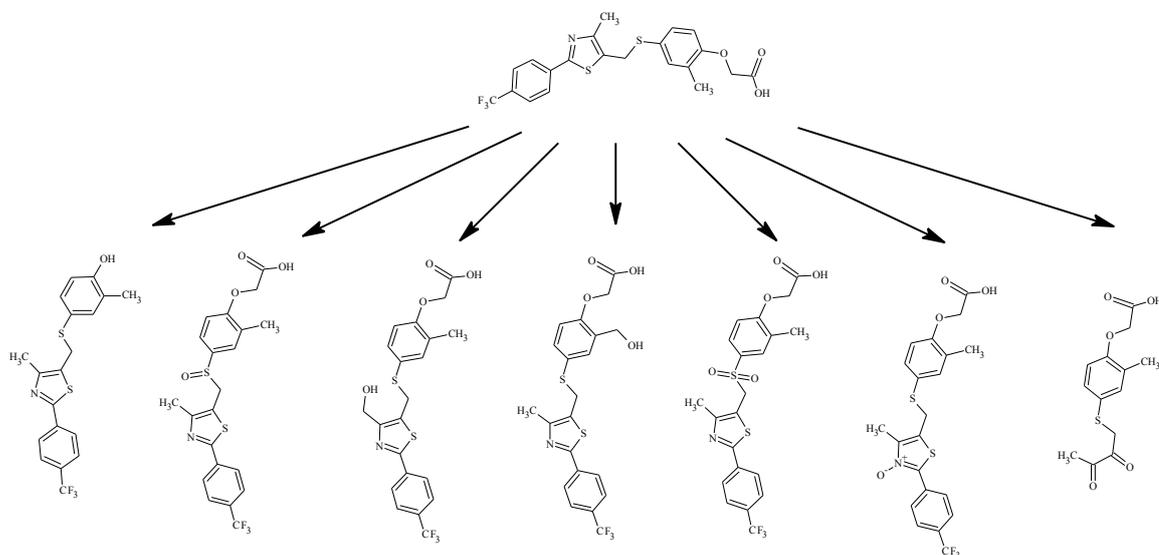


Рисунок 2.5 – Предполагаемые метаболиты *эндуробола*, сгенерированные программой ACD/Lab 2017.1.2

При анализе метаболизма *эндуробола* установлено, что наиболее предпочтительными вариантами биотрансформации данных соединений являются: окисление ациклической серы, гидроксילирование метильной группы бензольного кольца, гидролиз эфирной связи кислотного остатка.

Также за счет расщепления N-C и S-C связей тиазольного кольца могут образовываться такие метаболиты, как содержащие трифторметилтиобензамидную группу, так и эфир алилтиофеноксисуксунной кислоты.

Соединения, содержащие 4-метил-1,2,4-триазольный цикл, дополнительно могут подвергаться дезалкилированию в триазольном кольце (рисунок 2.6).

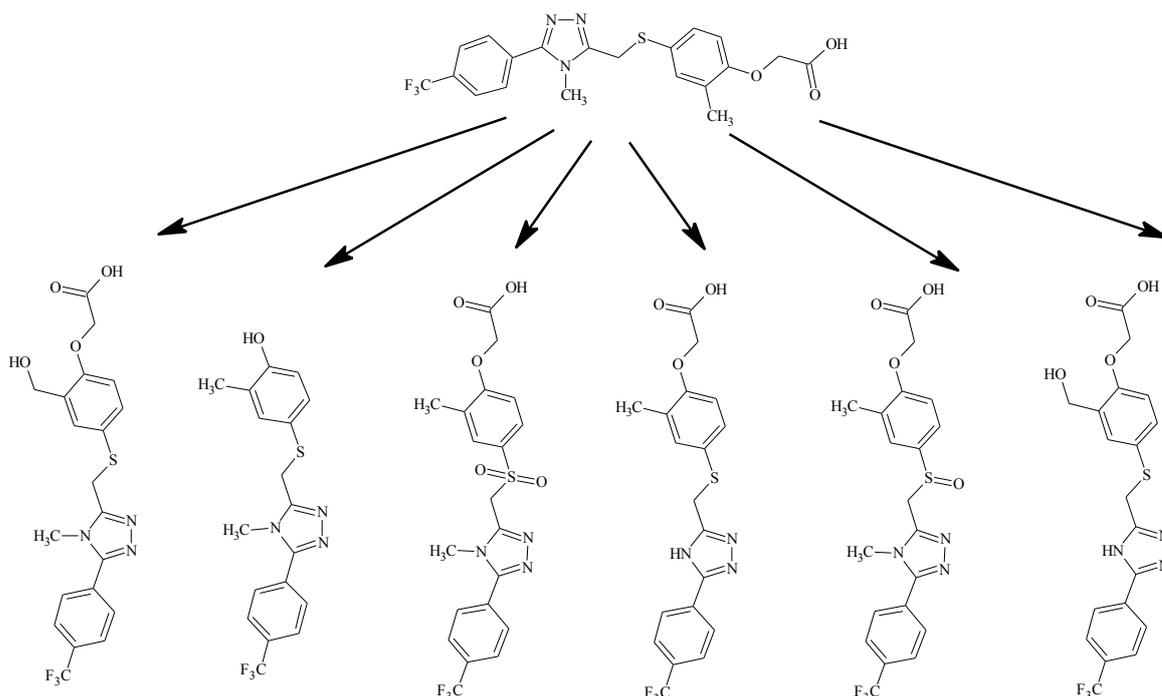


Рисунок 2.6 – Предполагаемые метаболиты 4-(5-арил-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксисуксунных кислот, сгенерированные программой ACD/Lab 2017.1.2

Соединения, содержащие оксадиазольный фрагмент, дополнительно могут подвергаться раскрытию пятичленного кольца и замене в нем атома азота на кислород (рисунок 2.7).

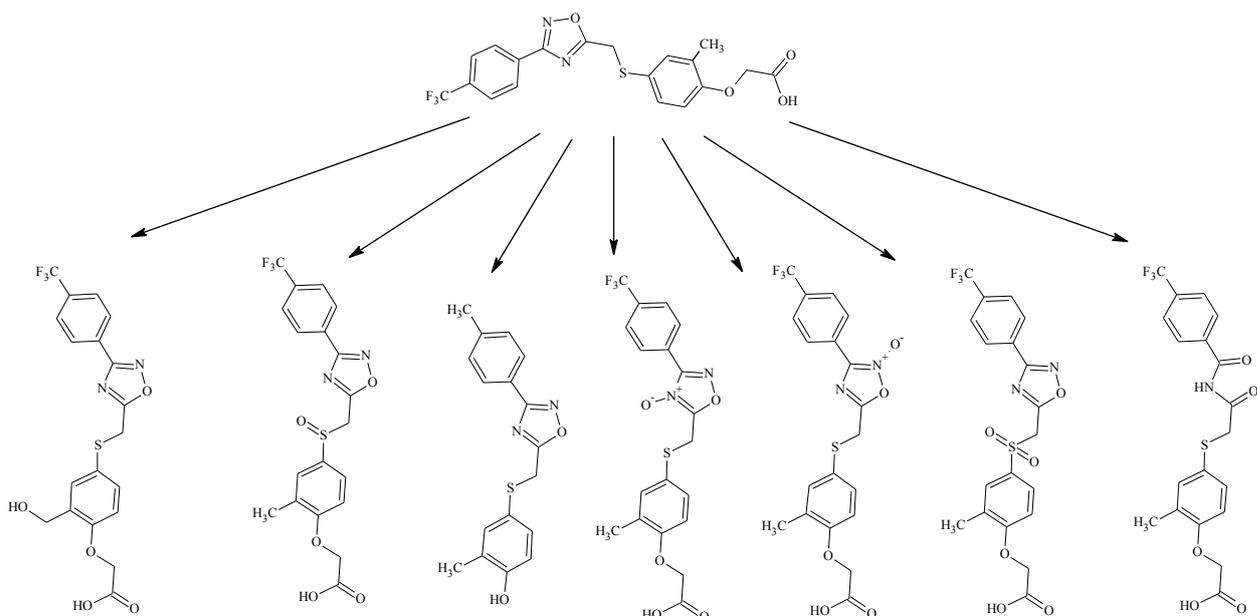


Рисунок 2.7 – Предполагаемые метаболиты 4-(3-(арил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот сгенерированные программой ACD/Lab 2017.1.2

При анализе основных метаболических путей аналогов *эндуробола* установлено, что у всех соединений присутствуют сульфоксид- и сульфонсодержащие метаболиты.

2.4 Синтез замещенных меркаптанов

Для синтеза и экспериментальных исследований было отобрано 34 соединения, включая метаболиты (сульфоксиды и сульфоны), показавшие наилучшие расчетные значения энергии связывания комплекса белок-лиганд (таблица 2.3) и наименьшую генотоксичность по тесту Эймса в сравнении с *эндуроболом*.

Планируемые к синтезу соединения представлены на рисунке 2.8.

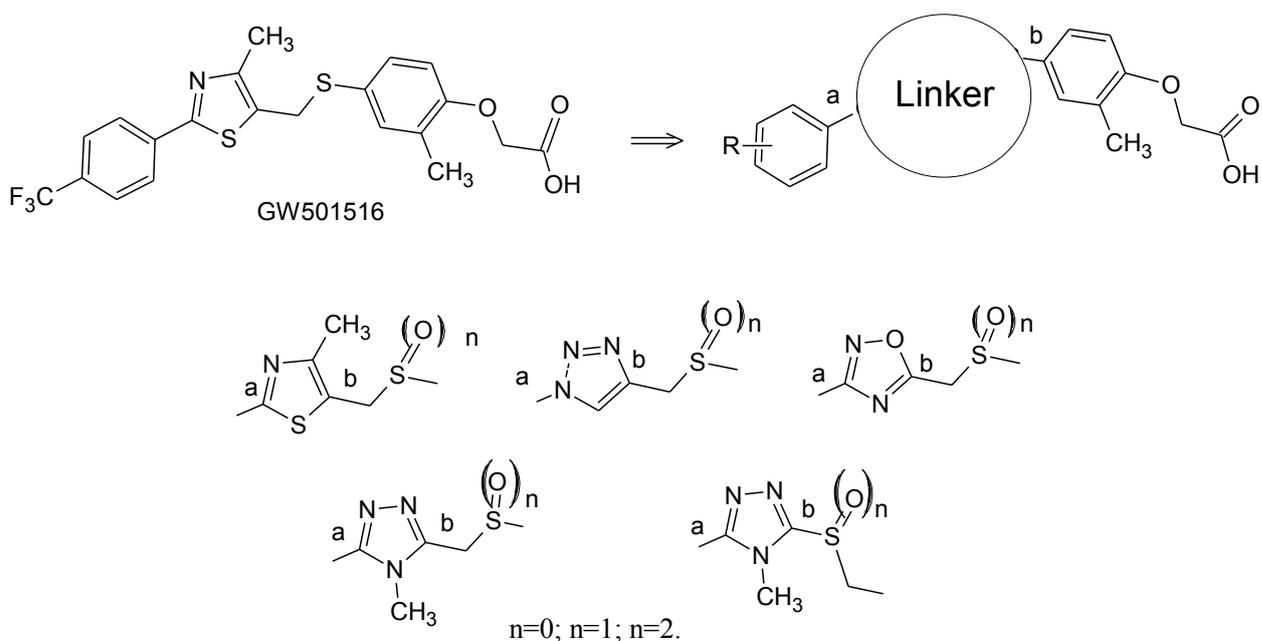


Рисунок 2.8 – Планируемые к синтезу аналоги *эндуробола*

На первом этапе были получены общие ключевые замещенные меркаптаны: меркаптокрезол **2**, 4-меркапто-2-метилфеноксиуксусная кислота **4** и этил (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетат **7**. Эти соединения использовали в реакциях *S*-алкилирования при создании C-S связи между линкером и ароматическим ядром получаемых PPAR агонистов.

Меркаптокрезол (4-меркапто-2-метилфенол) **2** получали в результате двухстадийного синтеза по методу Вея [65]. Конденсация *o*-крезола с роданидом натрия в присутствии брома приводила к соответствующему фенилтиоцианату **1** с выходом 97%. Восстановление последнего алюмогидридом лития позволяло получить меркаптокрезол **2** с общим выходом 95%, что на 9% выше приведенного в литературе (рисунок 2.9).

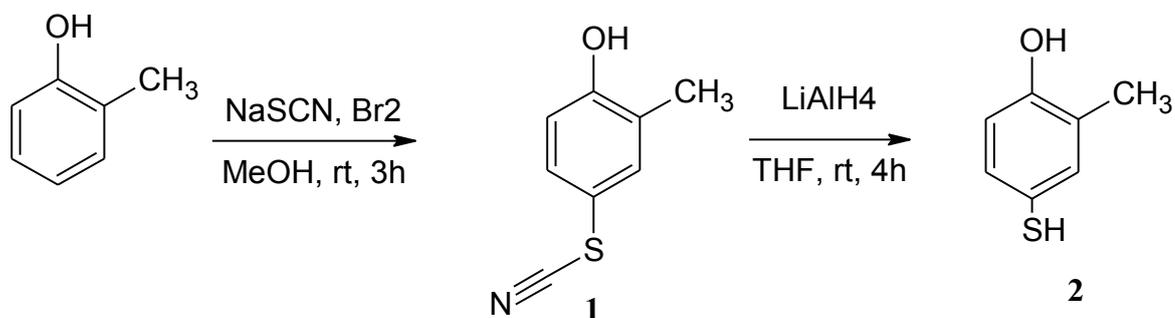


Рисунок 2.9 – Схема синтеза 4-меркапто-2-метилфенола **2**

4-Меркапто-2-метилфеноксиуксусная кислота **4** получали в результате трехстадийного синтеза из *o*-крезола. Фенилтиоционат **1** конденсировали с этилбромацетатом в ацетонитриле с получением соответствующего эфира, который гидролизовали в присутствии гидроксида натрия в системе этанол : вода в течение 3 дней при комнатной температуре до [4-(этинилтио)-2-метилфенокси]уксусной кислоты **3**. Далее уксусную кислоту **3** без выделения восстанавливали боргидридом натрия в системе этанол : вода в течение суток при комнатной температуре до 4-меркапто-2-метилфеноксиуксусной кислоты **4** с выходом 76 % (рисунок 2.10) (суммарный выход 74 %).

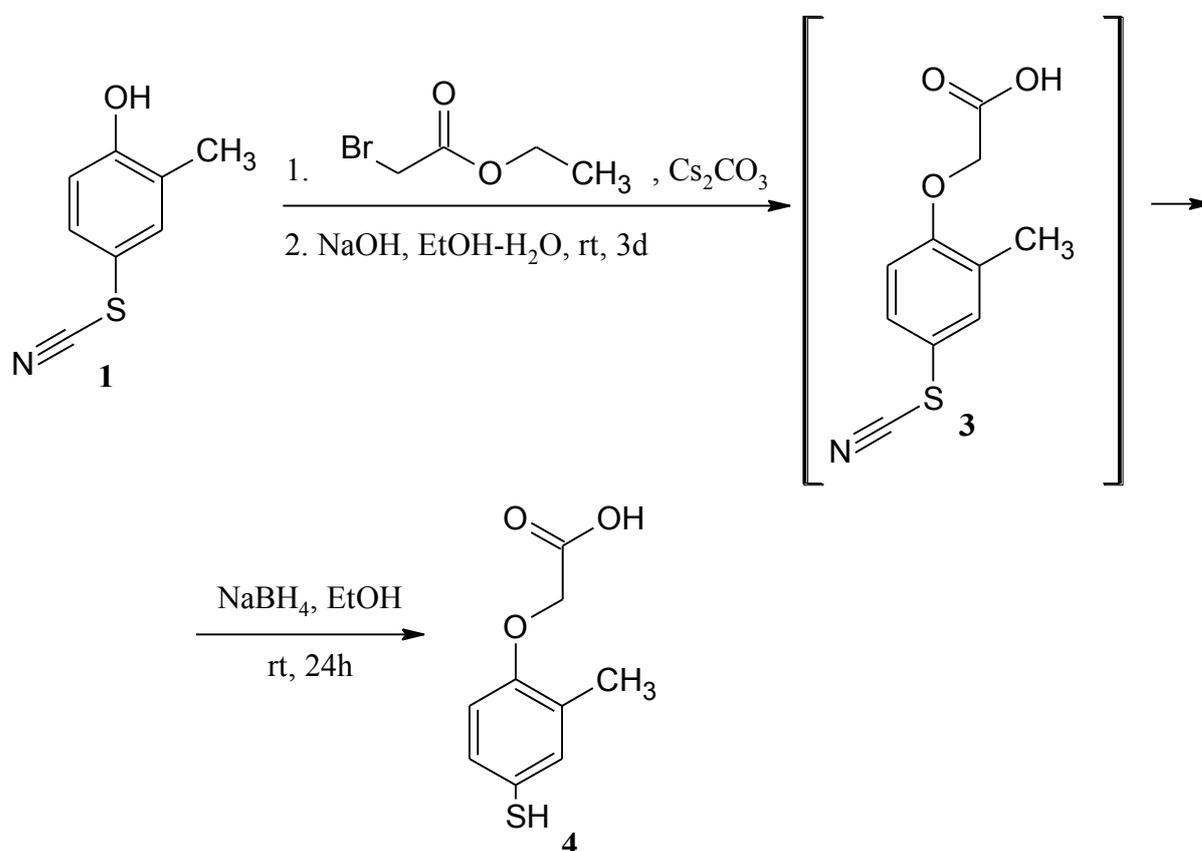


Рисунок 2.10 – Схема синтеза 4-меркапто-2-метилфеноксиуксусной кислоты **4**

Этил (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетат **7** получали в три стадии (рисунок 2.11).

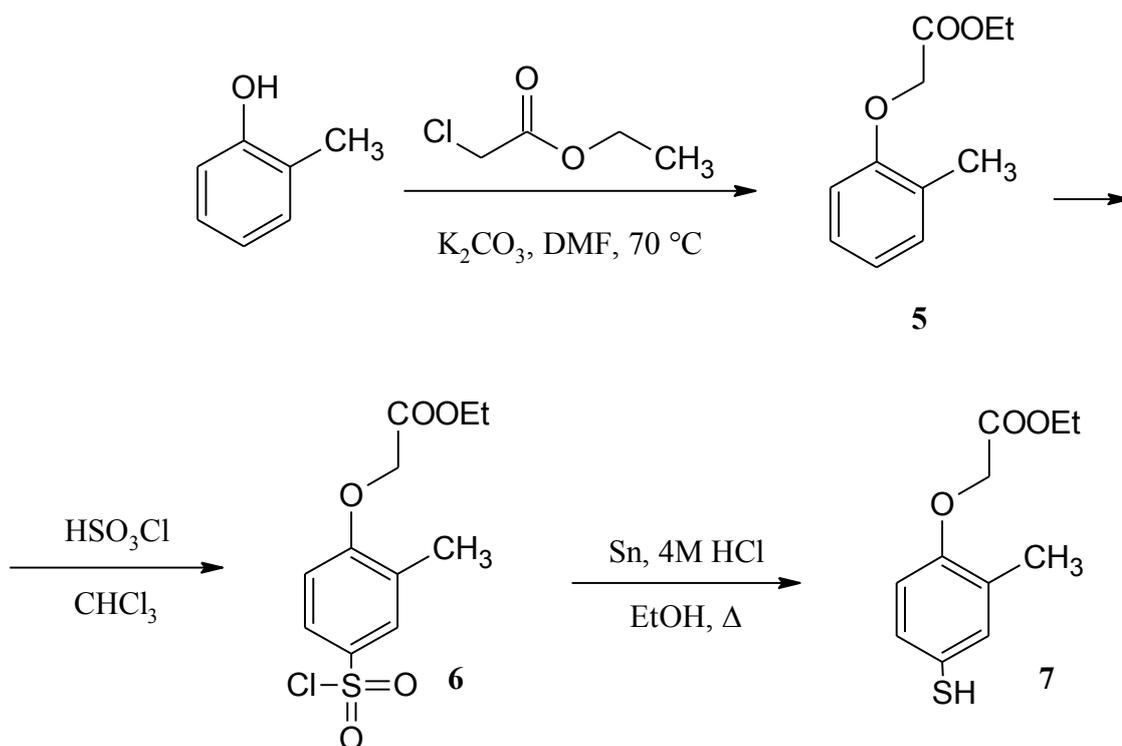


Рисунок 2.11 – Схема синтеза этил (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетата 7

В начале алкилировали *o*-крезол по методике, описанной в патенте Волтеринга и Бишоффа [94]. С выходом 79 % был получен этиловый эфир 2-метилфеноксиуксусной кислоты 5. Далее полученный этил 2-метилфеноксиацетат 5 сульфохлорировали избытком хлорсульфоновой кислоты в соответствии с методикой [94]. Выход этил (4-хлоросулфонил-2-метилфенокси)ацетата 6 составил 87 %, что несколько ниже заявленного (93 %). Восстановление этил (4-хлоросулфонил-2-метилфенокси)ацетата до этил (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетата 7 проводили порошкообразным оловом в 4 М растворе HCl в диоксане по методике, описанной Коннор и Мантло [95] с выходом 93 %. В спектре ЯМР ^1H наблюдался сигнал протона меркапто-группы при 3.33 м.д. в виде синглета, что свидетельствовало о получении целевого соединения. По данным газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ГЖХ-МС) этил (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетат 6 получали с чистотой не менее 90 %. Масс-спектр электронной ионизации содержал интенсивный молекулярный ион m/z 226 (90) и характеристичный ион m/z 139 (100), образуемый при отрыве

этилацетатной группы. Помимо целевого соединения на хроматограмме идентифицировали единственную примесь с интенсивным молекулярным ионом m/z 450 (50). Характеристичные ионы m/z 225 (100) и m/z 139 (70) указывали на образование димера этил (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетата, содержащего дисульфидный фрагмент.

2.5 Синтез 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксисуксусной кислоты и ее сульфоксид- и сульфонсодержащих аналогов

Планируемые к синтезу соединения эндуробол и его метаболиты представлены на рисунке 2.12.

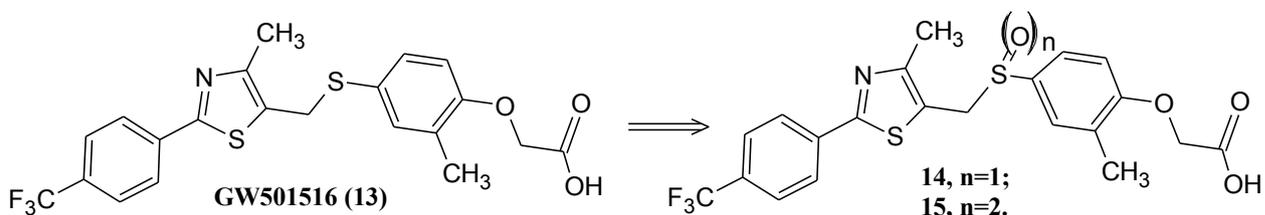


Рисунок 2.12 – Планируемые к синтезу *эндуробол* и его метаболиты

Соединение *эндуробол* **13** получали в результате шестистадийного синтеза (рисунок 2.13).

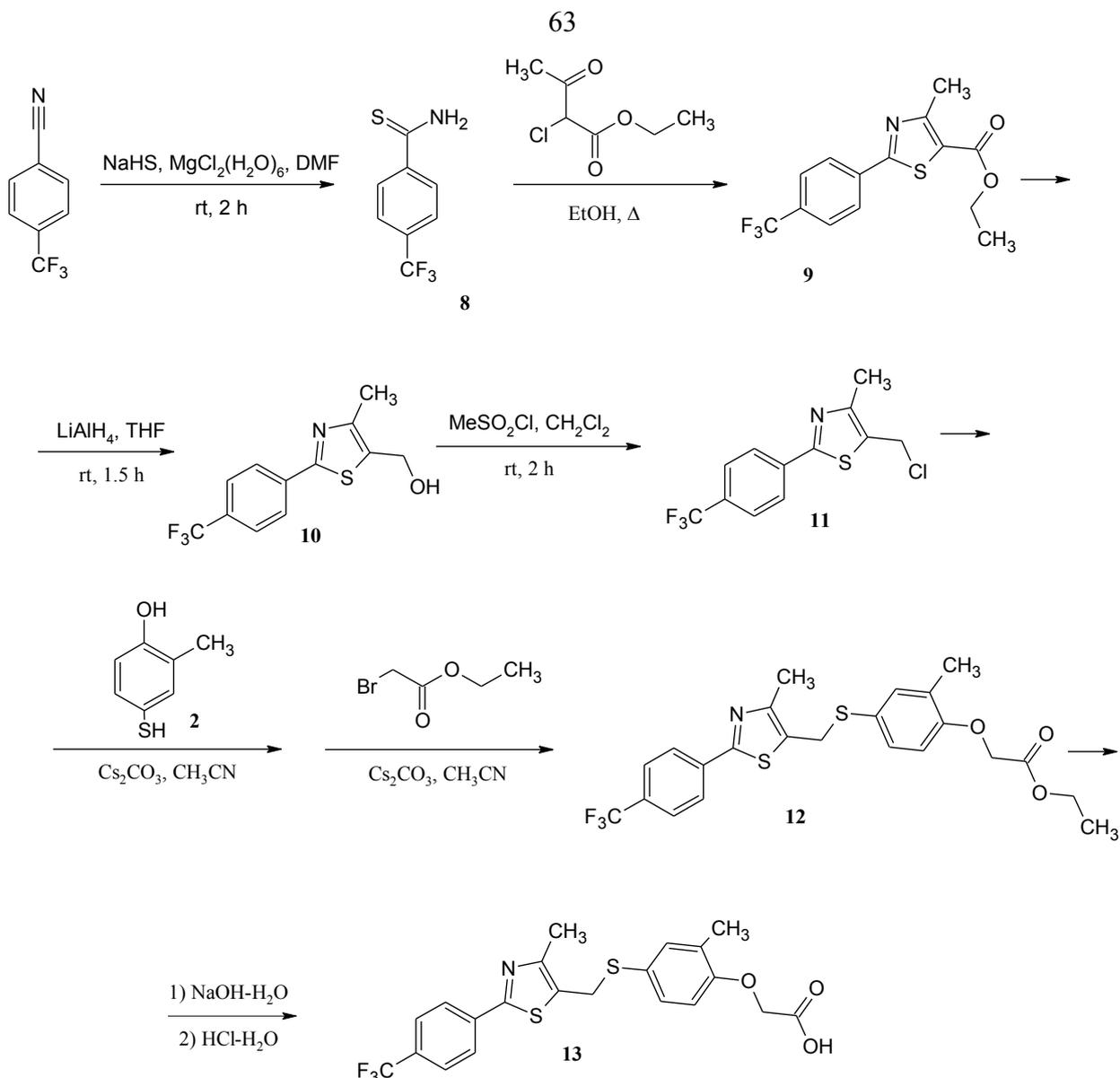


Рисунок 2.13 – Схема синтеза эндуробола 13

В начале получали хлорметильное производное 11 способом Шнайдемана [64]. В качестве исходного соединения вместо 4-(трифторметилфенил) тиобензамида 8 использовали более дешевый 4-трифторметилбензонитрил. В результате реакции конденсации нитрила с гидросульфидом натрия в диметилформамиде при комнатной температуре в течение 2 часов получали тиобензамид 8 с выходом 78 %. Циклоконденсация амида 8 с этил-2-хлор ацетатом при кипячении в этаноле в течение 24 часов приводила к образованию соответствующего этилтиазолкарбоксилата 9 (53 %). В спектре ЯМР ¹H этилтиазолкарбоксилата наблюдаются сигналы протонов этильной группы 1.39 м.д. в виде триплета и метильной группы тиазола 2.80 м.д. в виде синглета. Восстановлением последнего 9

алюмогидридом лития в тетрагидрофуране при комнатной температуре в течение 1,5 часов получали тиазолилметанол **10** (91 %). В спектре ЯМР ^1H **10** наблюдалось смещение сигнала протонов метильной группы тиазола в область сильного поля 1.47 м.д. в виде синглета. При взаимодействии тиазолилметанола **10** с метансульфохлоридом в хлористом метиле образуется 5-(хлорметил)-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол **11** с выходом 95 %. В спектре ЯМР ^1H **11** наблюдалось смещение сигнала протонов метильной группы тиазола в слабую область поля 2.52 м.д. в виде синглета. Далее аналично схеме, предложенной в работе Вея [65], последовательным *S*- и *O*-алкилированием меркаптокрезола **2** тиазолилметилхлоридом **11** и последующим алкилированием *in situ* этилбромацетатом получали этиловый эфир **12** с выходом 46 %. При щелочном гидролизе этилового эфира **12** в водно-спиртовом растворе получали соответствующую кислоту GW501516 **13** с выходом 70 %.

Дополнительно для получения метаболитов в результате окисления целевого продукта **13** *m*-хлорпербензойной кислотой в соотношениях 1:1 и 1:3 получены соответственно сульфоксид **14** и сульфон **15** с выходами 81 % и 83 % (рисунок 2.14).

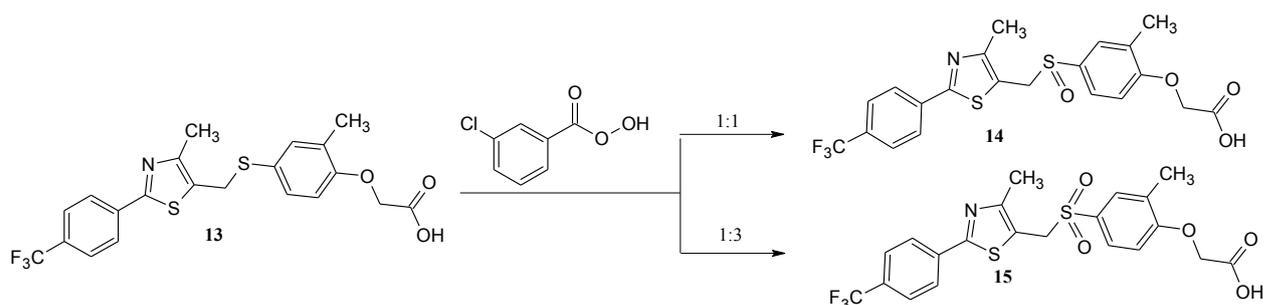


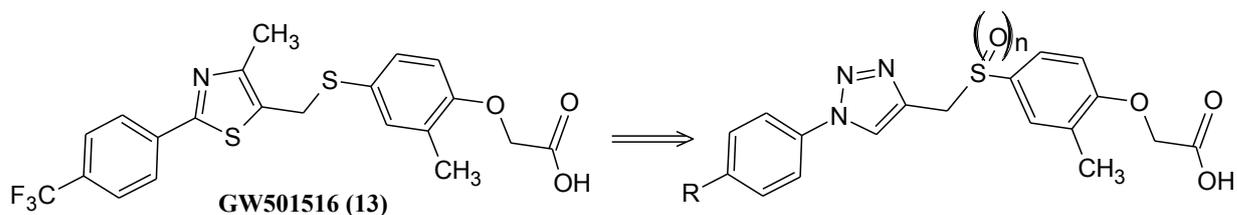
Рисунок 2.14 – Схема синтеза метаболитов *эндуробола* **14**, **15**

По данным ^1H -ЯМР-спектров при переходе от сульфида к сульфоксиду и далее к сульфону наблюдается сдвиг метиленовой группы, связывающей тиазольное кольцо с атомом серы, в область слабого поля: от 4.34 через 4.55 до 4.97 м. д. При этом стоит отметить, что протоны метиленовой группы в сульфоксиде, содержащем четыре разных заместителя, неэквивалентны и

наблюдаются в виде двух дуплетов с константой спин-спинового взаимодействия 14.3 Гц. В то же время по данным ^{13}C -ЯМР-спектроскопии при переходе от сульфида к сульфоксиду химический сдвиг атомов углерода метиленовой группы резко смещается в область слабого поля: с 31.03 до 52.82 м.д, а затем незначительно – при переходе к сульфону – до 52.99 м. д [97].

2.6 Синтез 4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот

Планируемые к синтезу соединения, аналоги *эндуробола*, содержащие в линкере 1,2,3-триазольный фрагмент представлены на рисунке 2.15. Данные соединения проявляют свойства PPAR агонистов и способны к окислению в соответствующие сульфоксиды и сульфоны в результате метаболических превращений.



19a, R=4CF₃, n=0; 20a, R=4CF₃, n=1; 21a, R=4CF₃, n=2; 19b, R=4CF₃O, n=0; 20b, R=4CF₃O, n=1.

Рисунок 2.15 – Планируемые к синтезу 4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусные кислоты **19,20,21**

Для синтеза производных 1,2,3-триазолов был выбран путь, предложенный в работе [71], однако изменена последовательность стадий (рисунок 2.16).

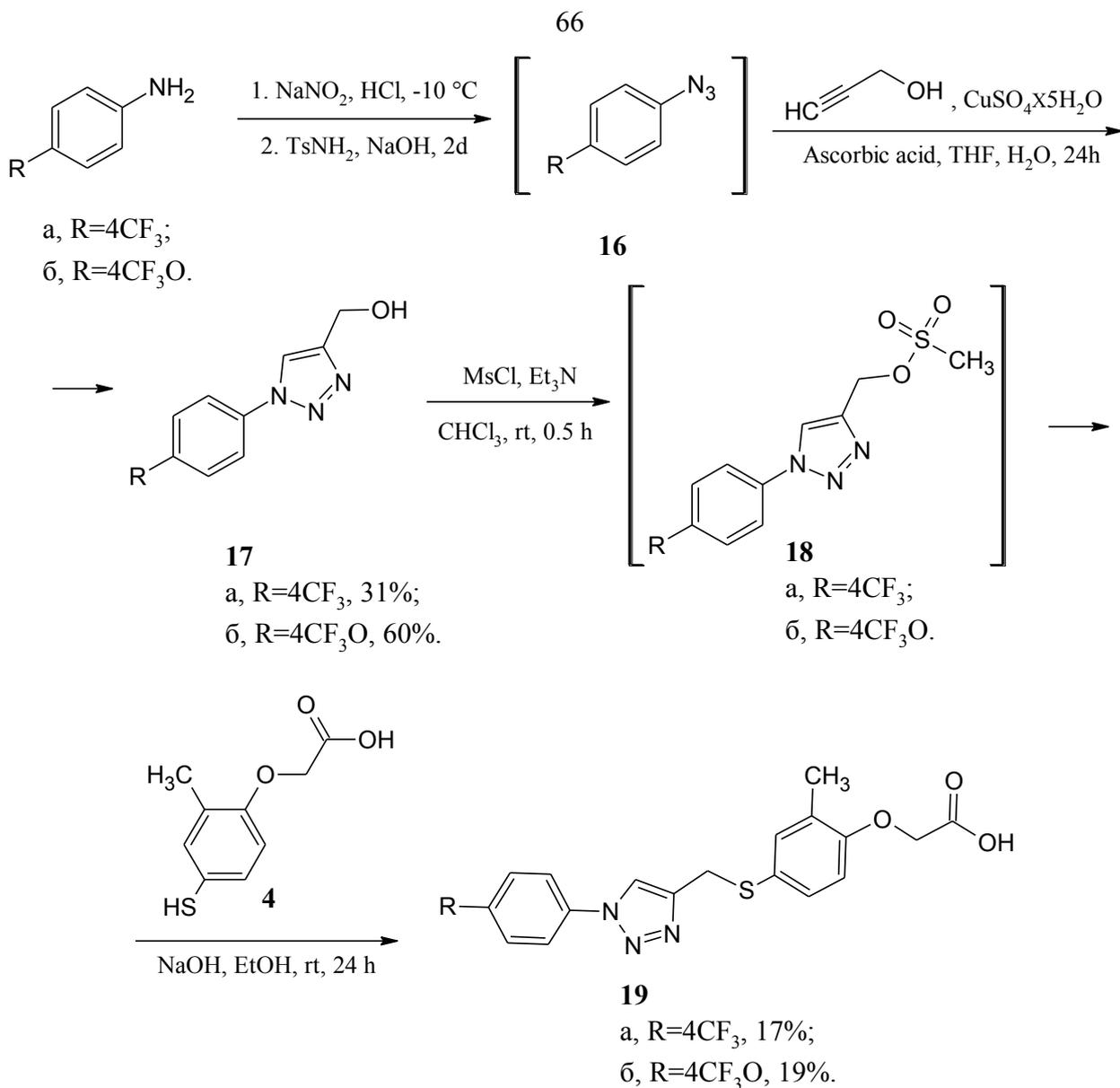


Рисунок 2.16 – Схема синтеза 4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот (1 способ)

В начале из замещенных анилинов получали соли диазония к которым добавляли толуолсульфамид и гидроксид натрия. Образовавшийся в виде масла фенилазид **16** *one pot* вводили в реакцию с пропаргиловым спиртом в присутствии аскорбата меди, полученного *in situ* из сульфата меди и аскорбиновой кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение суток и получали 1,2,3-триазолилметанола **17** (а,б). В спектрах ЯМР ^1H триазолилметанолов **17** (а,б) наблюдали сигнал протона гидроксила при 5.23–5.26 м.д. в виде триплета, а также протон цикла 1,2,3-триазола 8.76 м.д. Далее из триазолилметанолов **17** (а,б) конденсацией с метансульфохлаоридом получали активные мезилаты **18** (а,б). Последние вводили в реакцию S-

алкилирования с 4-меркапто-2-метилфеноксиуксусной кислотой **4**, что позволяло после гидролиза в щелочной среде получить целевые феноксиуксусные кислоты **19 (а,б)**. Относительно низкий выход трифторсодержащих арилоксиуксусных кислот скорее всего связан с амфифильными свойствами CF_3 -группы, благодаря чему часть продукта теряется при обработке реакционной смеси водой.

В связи с низким выходом триазолсодержащих **19** соединений методика была скорректирована. Полученный ранее триазолилметанол **176** превращали в 1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилхлорид **226** под действием тионилхлорида в присутствии пиридина с выходом 97 %. Затем хлорметильное производное **226** вводили в реакцию алкилирования с 4-меркаптокрезоксиацетатом **7** в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле и получали этиловый эфир 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфанил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **236** с выходом 26 %. Последний подвергали щелочному гидролизу с получением 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **196** с выходом 92 % (рисунок 2.17). Суммарный выход триазолилуксусной кислоты **196**, полученной по схеме 2.17, на 12 % выше, чем полученной по схеме 2.16.

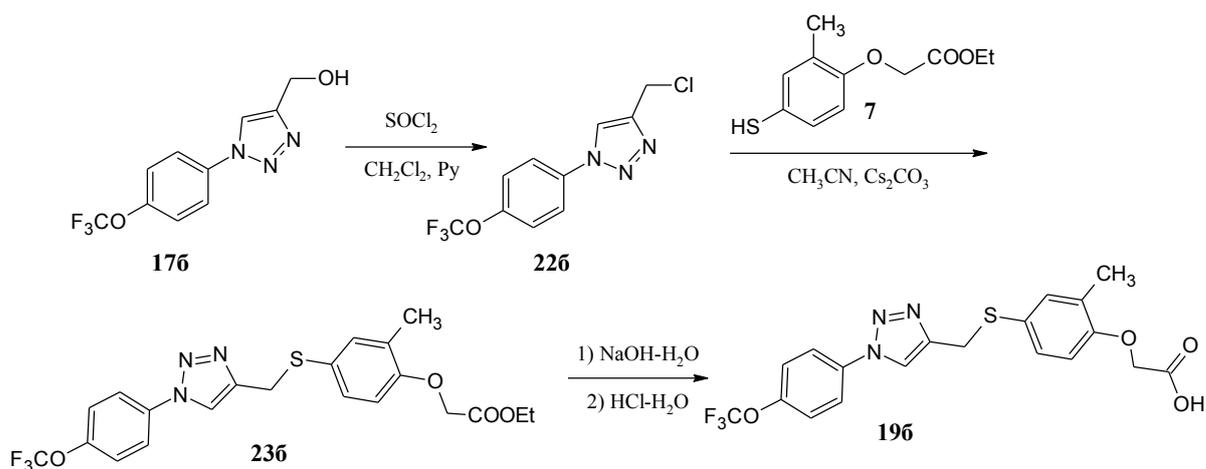


Рисунок 2.17 – Схема синтез 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **196** (2 способ)

Для синтеза метаболитов триазолилуксусной кислоты **19a** проводили окисление ациклической серы *m*-хлорпербензойной кислотой в соотношениях 1:1 и 1:3 и получали сульфоксид **20a** (40 %) и сульфоксодержащие соединения **21a** (16 %) (рисунок 2.18).

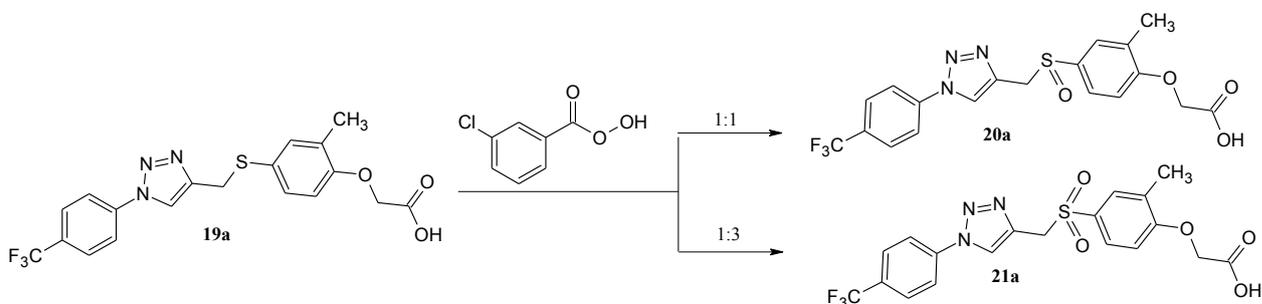


Рисунок 2.18 – Схема получения метаболитов 4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **20a**, **21a**

По данным ^1H -ЯМР-спектров при переходе от сульфида к сульфоксиду и далее к сульфону сдвиг метиленовой группы, связывающей триазольное кольцо с атомом серы, смещается в область слабого поля: от 4.26 через 4.38 до 4.74 м.д. При этом стоит отметить, что протоны метиленовой группы в сульфоксиде, содержащем четыре разных заместителя, неэквивалентны и наблюдаются в виде двух дуплетов с константой спин-спинового взаимодействия 13.80 Гц. В то же время по данным ^{13}C -ЯМР-спектроскопии при переходе от сульфида к сульфоксиду химический сдвиг атомов углерода метиленовой группы резко смещался в область слабого поля: с 29.66 до 53.09 м. д, а затем незначительно – при переходе к сульфону – до 53.23 м. д [96].

В связи с низким выходом окисленных форм **20a**, **21a** 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **19a**, методика получения метаболитов была скорректирована. Окисление проводили промежуточного *para*-трифторметокситриазолсодержащего этилового эфира **23b** действием надуксусной кислоты *in situ* при комнатной температуре с получением сульфоксида **24b** с выходом 93 %. Продукт окисления гидролизовали под

действием гидроксида натрия и получали 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусную кислоту **256** с выходом 92 %. Методом окисления на стадии эфира **246** надуксусной кислотой удалось увеличить суммарный выход сульфоксида на 46 % (рисунок 2.19).

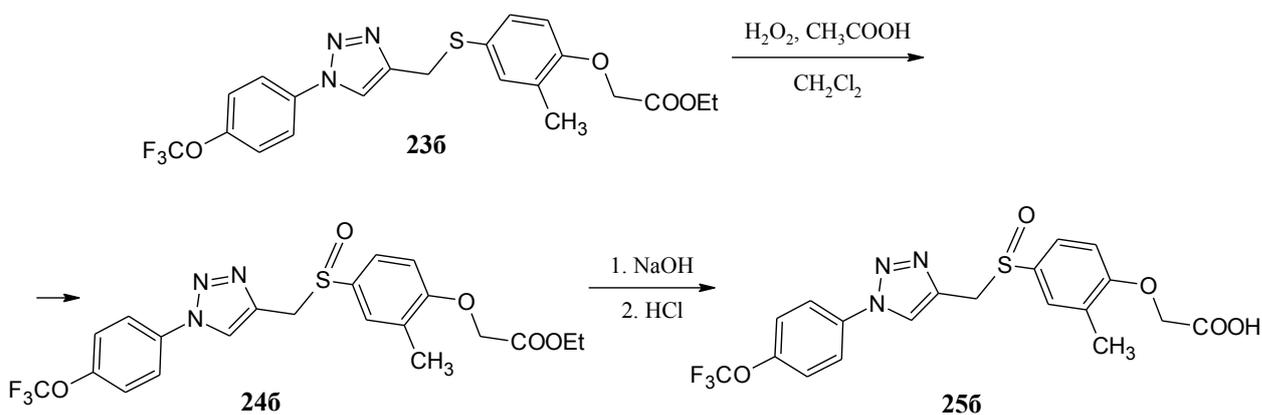
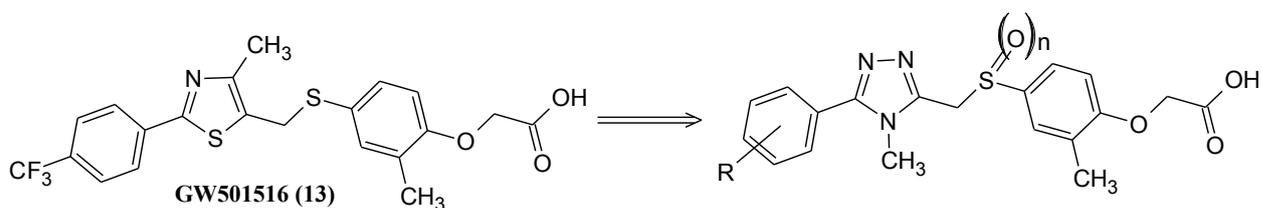


Рисунок 2.19 – Схема получения 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **256**

2.7 Синтез 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот

Планируемые к синтезу соединения, аналоги *эндуробола*, содержащие в линкере метил-1,2,4-триазольные фрагменты представлены на рисунке 2.20



34, n=0; **35**, n=1; **36**, n=2; R=4-Cl (а); 4-Br (б); 3,4-Cl₂ (в); 3-CF₃ (г); 4-CF₃ (д); 4-CF₃O (е).

Рисунок 2.20 – Планируемые к синтезу 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусные кислоты

С целью получения близких аналогов PPAR агонистов была разработана девятистадийная схема синтеза соединений, содержащих в своей

структуре в качестве линкера фрагмент 4-метил-1,2,4-триазола (рисунок 2.21).

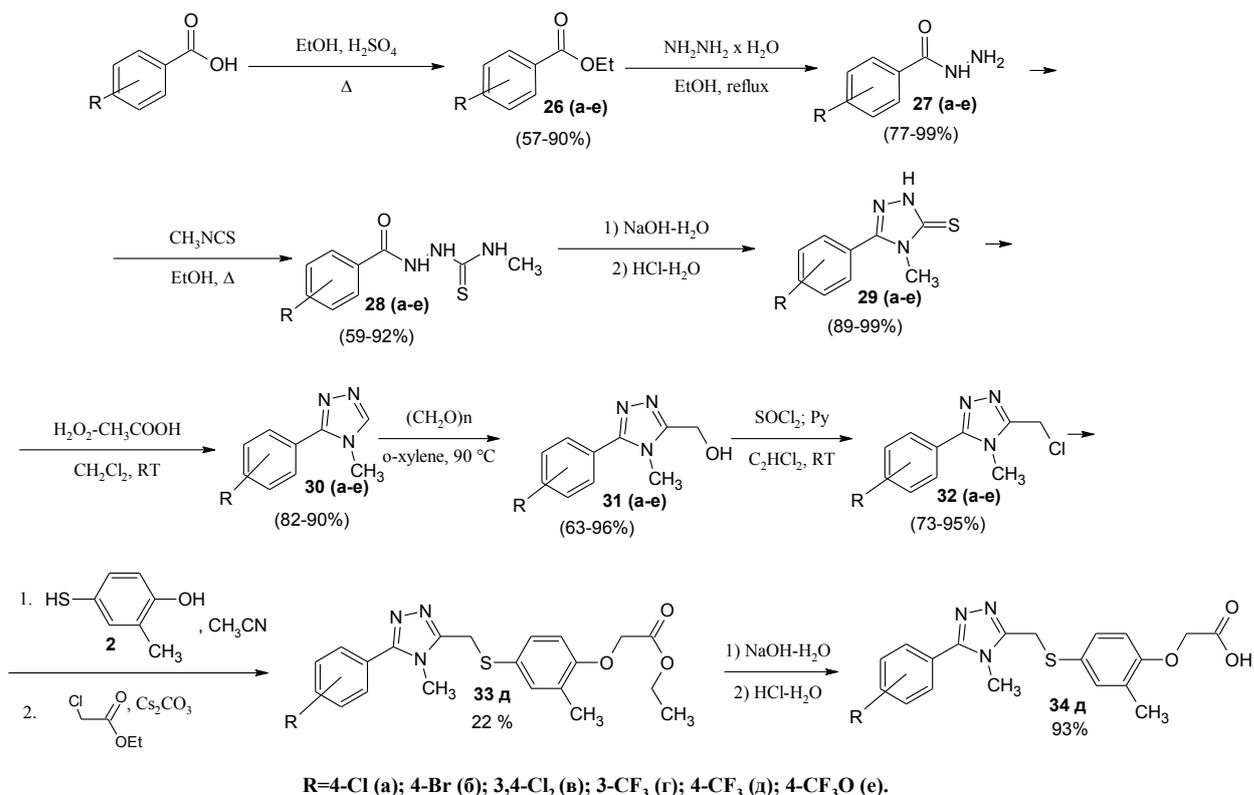


Рисунок 2.21 – Схема синтеза 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **34 (a-e)**

В качестве исходных соединений были использованы замещенные бензойные кислоты. В результате их этерификации по стандартной методике [97] в избытке абсолютного этанола при катализе концентрированной серной кислотой получали этиловые эфиры **26 (a-e)** с выходами от 57 % до 90 %. Далее этиловые эфиры бензойных кислот **26 (a-e)** подвергали гидраинолизу гидразингидратом в абсолютном этаноле при кипячении с выходом гидразидов **27 (a-e)** от 77 % до 99 %.

В масс-спектрах гидразидов **27 (a-f)**, полученных методом ГЖХ-МС, наблюдаются характеристичные ион-фрагменты, образовавшиеся в результате потери гидразидной (CH₃N₂O) [M-59]⁺ и гидразиновой (NH-NH₂) [M-31]⁺ групп от молекулярного ион-радикала. В спектрах ЯМР ¹H гидразидов наблюдаются сигналы протона NH-группы с химическим сдвигом от 9.8 до 10.1 м.д. и NH₂-группы от 4.5 до 4.7 м.д. в виде уширенного

синглета. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствует слабополюный сигнал углерода карбонильной группы с химическим сдвигом от 163.5 до 165.0 м.д.

В дальнейшем проводили ацилирование гидразидов **27 (a-e)** метилизотиоцианатом с получением тиосемикарбазидов **28 (a-e)**, по методике, описанной в работе [98], с выходами от 59 % до 92 %. При попытке проанализировать тиосемикарбазиды **28 (a-e)** методом ГЖХ-МС установлено, что они подвергаются деструкции до исходных гидразидов в испарителе инжектора. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются характеристичные сигналы двух протонов гидразиновой группы с химическим сдвигом 9.3-9.4 и 10.4-10.5 м.д. в виде двух синглетов. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствует слабополюный сигнал от карбонильной группы при 150.6-164.7 м.д.

В результате циклоконденсации тиосемикарбазидов **28 (a-e)** в водном растворе гидроксида натрия при кипячении аналогично [99] получали 5-арил-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионы **29 (a-e)** с высокими выходами от 89 % до 99 %. Для всех тионов **29 (a-e)** при анализе методом ГЖХ-МС наблюдается наиболее интенсивный молекулярный ион соединения. По данным ЯМР ^1H наблюдали исчезновение сигналов от атомов водорода гидразиновой группы и появление пика триазольного протона в виде синглета в области от 8.3 до 14.4 м.д. Сильное влияние на смещение данного сигнала оказывает заместитель в бензольном кольце. Наибольшее смещение в область слабого поля наблюдается в случае 4-трифторметил-, 4-трифторметокси- и 4-бром содержащих 4-метил-1,2,4-триазол-3-тионов **29д, е, б** в диапазоне от 13.9 до 14.1 м.д., наименьшее смещение – у хлорсодержащих 4-метил-1,2,4-триазол-3-тионов **29а, в** – 8.0-8.3 м.д.

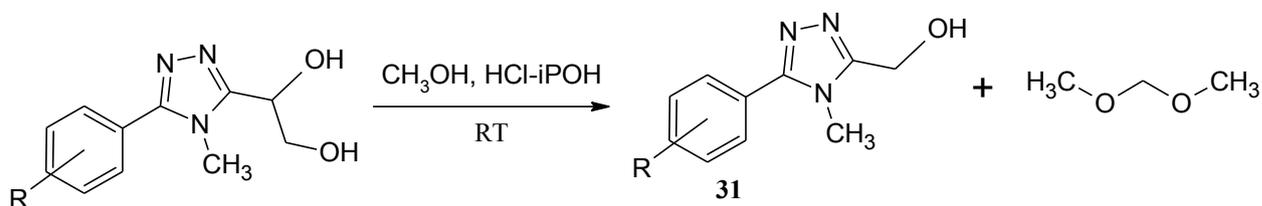
Последующие три стадии десульфирования, гидроксиметилирования и замещения гидроксигруппы на хлор проводили по методике, аналогичной работе [100]. Десульфирование 4-метил-1,2,4-триазол-3-тионов **29 (a-e)** проводили действием надуксусной кислоты, получаемой *in situ* взаимодействием смеси 30 % перекиси водорода и ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре. По данным ЯМР ^1H наблюдали исчезновение

сигнала водорода NH-группы в слабом поле и появление сигнала триазольного протона – 8.55-8.64 м.д.

При гидроксиметилировании 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолов **30 (a-e)**, как описано в методике, конденсацией с параформом при 125 °С в *o*-ксилоле в колбе с обратным холодильником взаимодействие затруднено, так как происходила постоянная возгонка параформа и его оседание на стенках холодильника, что препятствовало взаимодействию исходного триазола с параформом и приводило к снижению выхода до 45 %. В связи с этим методика была модифицирована. Гидроксиметилирование проводили в стальной ампуле в присутствии триэтиламина в качестве катализатора. При снижении температуры нагрева со 125 °С до 90 °С удалось уменьшить образование побочного соединения – продукта конденсации триазола с двумя молекулами формальдегида до 40 %. Продукт по данным ГЖХ-МС представляет собой смесь продуктов присоединения к исходным 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолам **31 (a-e)** одной и двух молекул формальдегида соответственно. Масс-спектр электронной ионизации побочного продукта, полученного в результате конденсации с двумя молекулами формальдегида, содержит радикал-ионы: $[M]^+$ (50-80), $[M-32]^+$ (10-30), $[M-90]^+$ (100), характеристичные для класса триазолилэтан-1,2-диола. Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными, полученными в условиях обращенно-фазовой хроматографии методом ВЭЖХ-МС. Времена удерживания 1-(4-метил-5-арил-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1,2-диола меньше времен удерживания 5-арил-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илметанолов. Снижение липофильности обусловлено наличием двух гидроксильных групп, что приводит к увеличению растворимости соединений в воде и, как следствие, уменьшению времен удерживания. После очистки вещества методом колоночной хроматографии получили спектр ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 1-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил]этан-1,2-диола, в котором наблюдали сигналы протонов гидроксильных групп в виде триплета 4.92 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 5.95 Гц и дуплета 5.81 м.д. с

константой спин-спинового взаимодействия 5.64 Гц. В статье [101] авторы целенаправленно получали арилэтан-1,2-диолы путем превращения арилалкенов с *трет*-бутилгидропероксидами в воде с использованием йода в качестве катализатора. Следует отметить, что в описанных в данной работе спектрах ЯМР ^1H арилэтан-1,2-диолов, снятых в CDCl_3 , сигналы гидроксильных групп не наблюдали.

Полученный технический продукт подвергали метанолизу при добавлении метанола при катализе 30 %-ным раствором HCl в изопропиловом спирте (рисунок 2.22). В результате были получены 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолилметанола **31** (а-е), не требующие дополнительной очистки, так как образовавшийся побочный продукт - диметоксиметан легко отгонялся на роторно-пленочном испарителе (РПИ) в вакууме водоструйного насоса. Масс-спектр электронной ионизации целевого соединения, полученного в результате конденсации триазола с одной молекулой формальдегида, содержит радикал-ионы: $[\text{M}]^+$ (100), $[\text{M}-\text{OH}]^+$ (10-30), характеристичные для класса триазолилметанолов.



$\text{R}=\text{4-Cl}$ (а); 4-Br (б); 3,4-Cl_2 (в); 3-CF_3 (г); 4-CF_3 (д); $\text{4-CF}_3\text{O}$ (е).

Рисунок 2.22 – Реакция метанолиза 1-(4-метил-5-арил-1,2,4-триазол-3-ил)этан-1,2-диолов

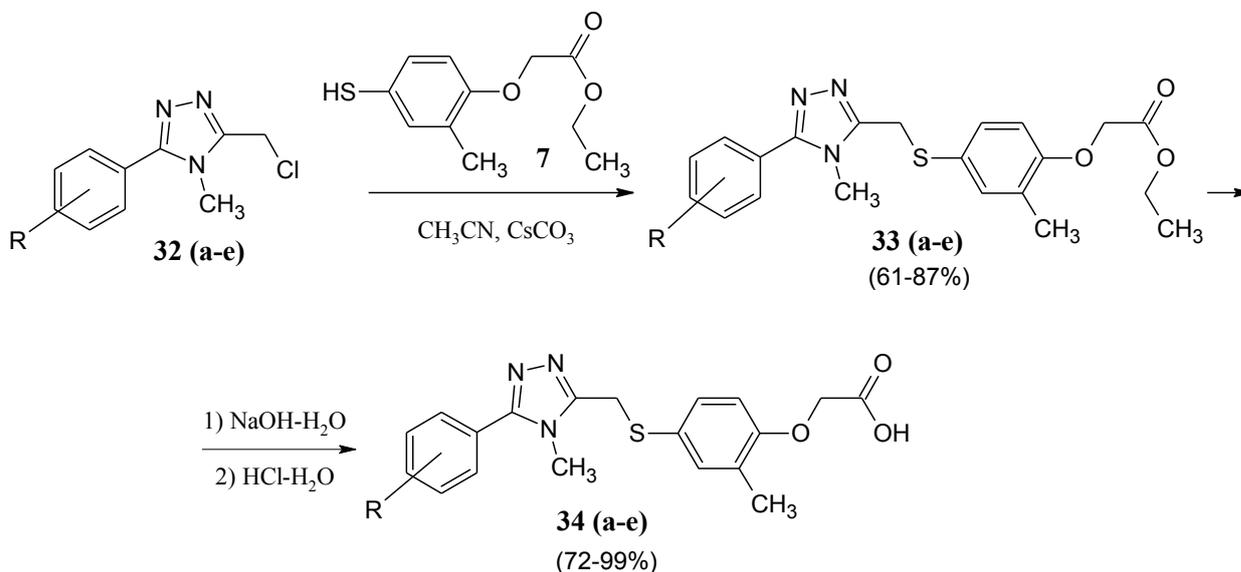
Такая модификация первоначальной методики позволила увеличить выход 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолилметанолов, например, **31e** до 96 % и отказаться от очистки методом колоночной хроматографии. Анализ методом ^1H ЯМР-спектроскопии показывает, что гидроксиметилирование 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолов **31** (а-е) сопровождается появлением в спектрах сигнала дублета метиленовой группы с химическим сдвигом 4.6-4.7 м.д. и триплета водорода гидроксигруппы – 5.6-5.7 м.д.

При взаимодействии триазилилметанолов **31 (a-e)** с тионилхлоридом в присутствии пиридина получены хлорметилтриазолы **32 (a-e)** с выходом от 73 % до 95 %. При анализе соединений методом ГЖХ-МС обнаружено, что во всех масс-спектрах отчетливо наблюдается молекулярный ион и характеристичный фрагмент-ион, обусловленный потерей атома хлора от хлорметильной группы. При переходе от триазилилметанолов **31 (a-e)** к хлорметилтриазолам **32 (a-e)** изменяется сигнал метиленовой группы: он наблюдается в виде синглета, а не триплета с химическим сдвигом от 4.8 до 5.1 м.д [102].

Этиловый эфир **33д** получали по методике Вея [65] последовательным *S*- и *O*-алкилированием хлорида **32д** 4-меркапто-*o*-крезолом **2**, а затем этилхлорацетатом. Весь процесс последовательного алкилирования проводили в атмосфере аргона в связи с тем, что исходный 4-меркапто-*o*-крезол чрезвычайно легко окисляется на воздухе. Анализ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) показал, что получается многокомпонентная смесь. Целевой этил 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетат **33д** был выделен методом колоночной хроматографии, проведенный дважды в системе хлороформ–метанол в соотношении 10:1 и хлороформ–метанол в соотношении 15:1. Двойная очистка продукта привела к тому, что выход этилового эфира **33д** составил не более 22 %. Большое количество примесей в продукте, скорее всего, обусловлено тем, что 4-меркапто-*o*-крезол легко окисляется на воздухе. В результате щелочного гидролиза эфира **33д** получили 4-(4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфенокси-уксусную кислоту **34д** с выходом 93 %.

В связи с низким выходом эфира было принято решение при *S*-алкилировании производных хлорметилтриазолов **32 (a-e)** вместо 4-меркапто-*o*-крезола **2** использовать 4-меркапто-*o*-крезоксиацетат **7**, взятых в эквимолярных соотношениях в среде аргона (рисунок 2.23). Таким образом, удалось увеличить выход эфиров **33 (a-e)** до 61-87 %. Щелочной гидролиз

этилового эфира **33 (а-е)** в водно-спиртовом растворе позволил получить гетерилметилтиоарилоксиуксусные кислоты **34 (а-е)** с выходами от 72 % до 99 %. При нейтрализации избытка щелочи эквимольным количеством соляной кислоты арилоксиуксусные кислоты **34 (а-е)**, как правило, выпадают в виде осадка.



$\text{R} = 4\text{-Cl}$ (а); 4-Br (б); $3,4\text{-Cl}_2$ (в); 3-CF_3 (г); 4-CF_3 (д); $4\text{-CF}_3\text{O}$ (е).

Рисунок 2.23 – Схема синтеза 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот

Целевые сульфоксиды **35 (а,д)** и сульфоны **36 (а,д)** получали двумя альтернативными способами (рисунок 2.24).

Окисление проводили надуксусной кислотой, получаемой *in situ*. По первому способу этиловые эфиры **33 (а,д)** гидролизовали до арилоксиуксусных кислот **34 (а,д)** с последующим окислением сульфидного фрагмента до сульфоксидов **35 (а,д)** или сульфонов **36 (а,д)** (способ А). По второму способу этиловые эфиры **33 (а,д)** окисляли до сульфоксидов **37 (а,д)** или сульфонсодержащих эфиров **38 (а,д)**, которые затем гидролизовали до арилоксиуксусных кислот **35 (а,д)**, **36 (а,д)** (способ В). Суммарный выход окисленных аналогов эндуробола, полученных по второму способу, выше, чем по первому. Для получения аналогичных соединений, содержащих другие заместители в ароматическом кольце, был выбран способ Б.

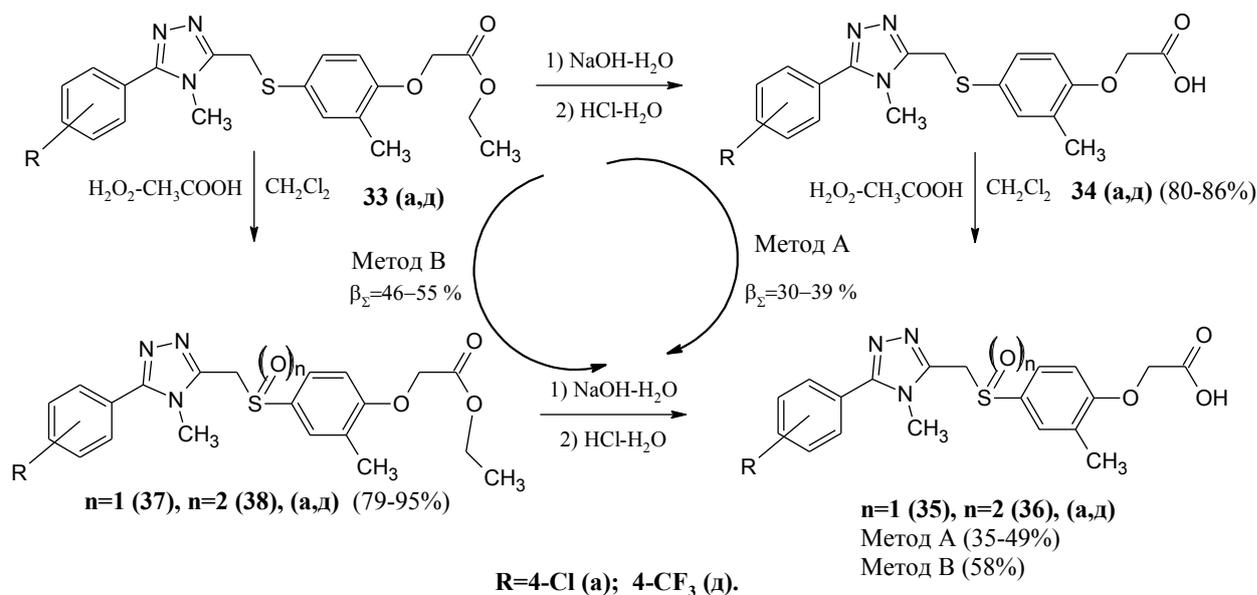
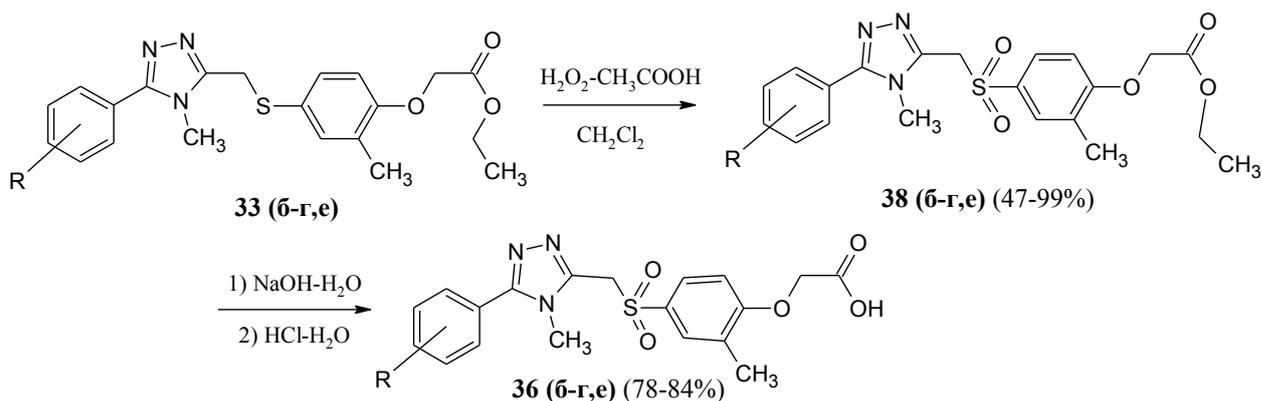


Рисунок 2.24– Схема альтернативных методов получения метаболитов 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **36 (а,д)**

Поэтому окисление этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетатов проводили по методу Б и получали сульфосодержащие этиловые эфиры **38 (б-г,е)** которые гидролизовали до соответствующих арилоксиуксусных кислот **36 (б-г,е)** по схеме указанной на рисунке 2.25.



R= 4-Br (б); 3,4-Cl₂ (в); 3-CF₃ (г); 4-CF₃O (е).

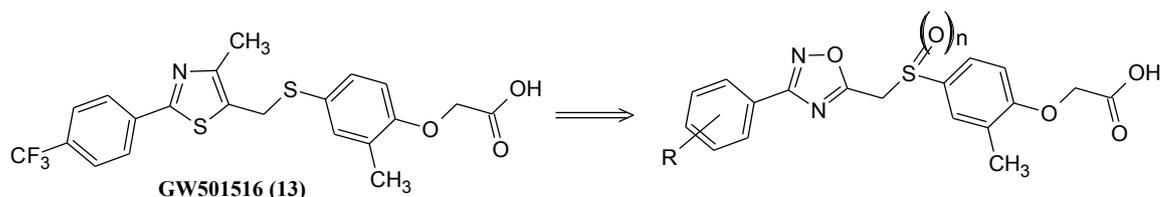
Рисунок 2.25 – Схема синтеза 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **36 (б-г, е)**

По данным ¹H ЯМР спектров при переходе от сульфида к сульфону сдвиг метиленовой группы, связывающий 4-метил-1,2,4-триазольный

фрагмент с атомом серы, смешается в область слабого поля от 4.34 м. д. до 4.89 м. д.

2.8 Синтез 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот

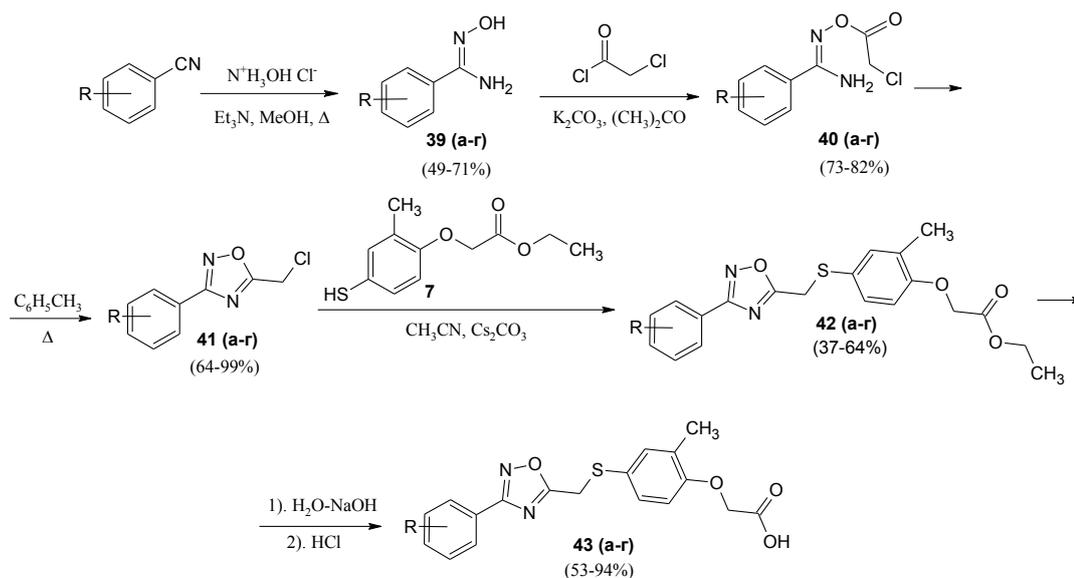
Планируемые к синтезу соединения, аналоги *эндуробола*, содержащие 1,2,4-оксадиазольные фрагменты представлены на рисунке 2.26.



43, n=0; 45 n=2. R=4-Cl (а); 4-Br (б); 3,4-Cl₂ (в); 4-CF₃ (г); 4-CF₃O (д).

Рисунок 2.26 – Планируемые к синтезу 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусные кислоты их метаболиты

С целью получения близких аналогов PPAR агонистов была разработана пятистадийная схема 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **43 (а-д)** через промежуточные, хорошо известные 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолы **41** [103] (рисунок 2.27).



R=4-Cl (а); 4-Br (б); 3,4-Cl₂ (в); 4-CF₃ (г); 4-CF₃O (д).

Рисунок 2.27 – Схема синтеза 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот

Для получения 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов в качестве исходных соединений были использованы замещенные бензонитрилы, которые конденсировали с гидрохлоридом гидроксилamina в метаноле при использовании в качестве основания триэтиламина. Выбор триэтиламина обусловлен тем, что при его использовании реакция протекает в гомогенной системе. Выход бензамидоксимов **39 (а-д)**, очищенных перекристаллизацией из смеси этилацетат:петролейный эфир (1:1), составил от 49 % до 71 %. В отличие от исходных бензонитрилов фактор удерживания R_f бензамидоксимов **39** сильно отличается в подвижной фазе этилацетат:петролейный эфир (1:2) и пятна ярко окрашиваются йодом, что позволяет легко контролировать ход протекания реакции ТСХ. По данным ЯМР ^1H наблюдали появление уширенного пика двух протонов аминогруппы с химическим сдвигом от 4.9 до 5.9 м.д.

Бензамидоксимы **39 (а-д)** при конденсации с хлорацетилхлоридом были превращены в хлорацетоксибензамидины **40 (а-д)**. Возможно использование в данной реакции монохлоруксусной кислоты, что является более безопасным и дешевым вариантом по сравнению с хлорангидридом. Однако в лаборатории более предпочтительным является синтез с использованием именно хлорацетихлорида, так как реакция протекает быстрее и селективнее, а выделения продукта перекристаллизацией или колоночной хроматографией не требуется. Осуществление реакции при комнатной температуре сопровождается частичным осмолением реакционной массы. Снижение температуры до 0 °С позволяет увеличить селективность реакции ацилирования, а также избежать осмоления целевого продукта. Все хлорацетоксибензамидины **40 (а-д)** были выделены стандартным образом с экстракцией этилацетатом с выходами от 73 % до 82 % и отправлены на следующую стадию без дополнительной очистки. По данным ЯМР ^1H наблюдали появление дополнительного синглета по сравнению с исходными бензамидоксимами **39 (а-д)**, обусловленного протонами метиленовой группы с химическим сдвигом от 4.3 до 4.6 м.д.

Анализ методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием показал, что со временем хлорацетоксибензамидины **40** частично подвержены внутримолекулярной циклизации до арилоксадиазолов **41**.

Из хлорацетоксибензамидинов **40 (а-д)** в результате их внутримолекулярной циклоконденсации в среде толуола при кипячении в условиях азеотропной отгонки воды были получены арилоксадиазолы **41 (а-д)** с выходами от 64 % до 99 %, не требующие дополнительной очистки. Масс-спектры электронной ионизацией арилоксадиазолов **41 (а-д)** содержат пики ион-радикалов: $[M]^+$ (66-94), $[M-C_2H_2ClN]^+$ (100).

Алкилирование 4-меркапто-*о*-крезоксиацетата **7** 5-хлорметил-3-арилоксадиазолами **41 (а-д)** в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле в среде аргона приводит к образованию эфиров **42 (а-д)** с техническим выходом от 65 % до 95 %, но их дополнительная очистка методом колоночной хроматографии привела к снижению выхода до 37 – 64 %.

Щелочной гидролиз этиловых эфиров **42 (а-д)** в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия позволяет получить 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусные кислоты **43 (а-д)** с выходами от 53 % до 85 %.

Для данного ряда 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **43** получали стабильные метаболиты через окисление этиловых эфиров **42 (в,д)** надуксусной кислотой, генерируемой *in situ* смешением ледяной уксусной кислоты и водного раствора перекиси водорода, с последующим гидролизом эфиров до 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **45 (б,г)** по схеме 2.28.

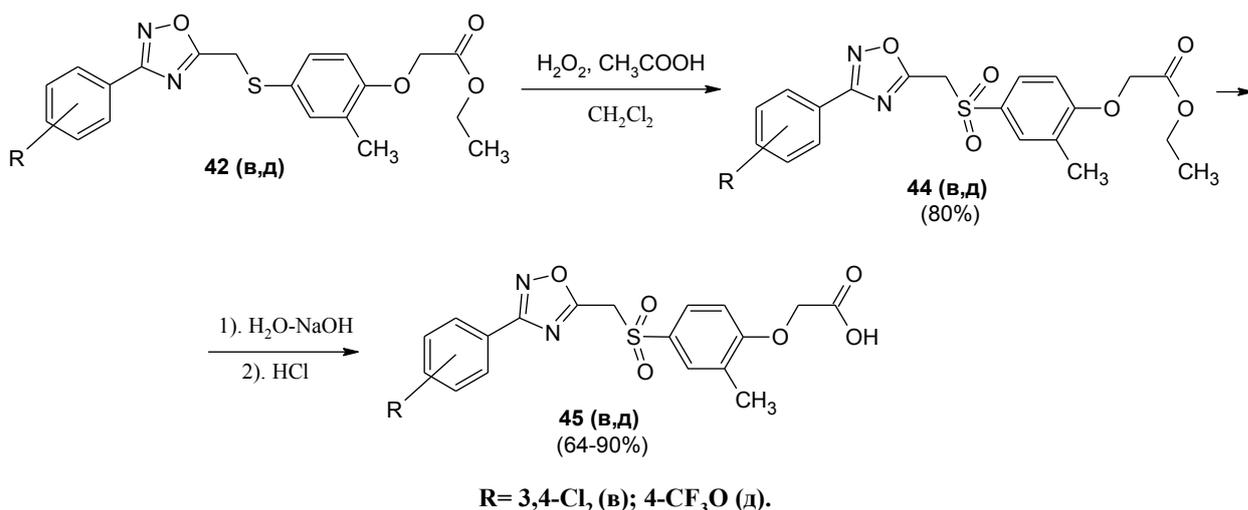


Рисунок 2.28 – Схема синтеза метаболитов 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил)-2-метилфеноксисукусных кислот

2.9 Синтез 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксисукусных кислот

Планируемые к синтезу соединения, аналоги *эндуробола*, 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксисукусные кислоты, у которых атом серы в линкере смещен к метил-1,2,4-триазольному фрагменту представлены на рисунке 2.29. Эти соединения являются структурными изомерами соединений 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксисукусных кислот **34 (а-е)** у которых метиленовая группа и атом серы в линкере поменены местами.

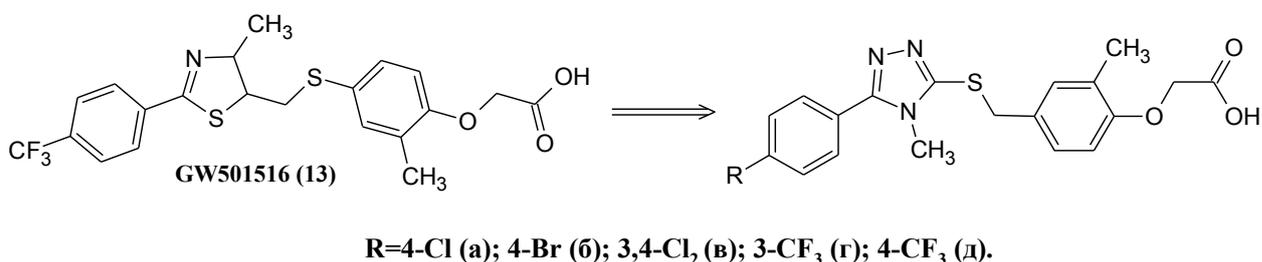


Рисунок 2.29 – Планируемые к синтезу 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксисукусные кислоты их метаболиты

С целью получения близких аналогов PPAR агонистов был разработан новый подход при синтезе 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксисукусных кислот **53 (а-д)**, где на заключительных стадиях

проводили алкилирование этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетатом **47** 4-алкил-5-арил-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тионов **29** (полученными ранее, рисунок 2.21).

На первом этапе необходимо было получить ключевой этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетат **47** содержащий вместо 4-меркапто-группы 4-хлорметильную группу в ароматическом кольце. Путем взаимодействия *орто*-крезола и этилхлорацетата в присутствии основания - карбоната калия, взятого в 1,5-кратном избытке, был получен этил 2-(*о*-толилокси)ацетат **46** с выходом 86 %, что ниже приведенного в литературе на 11 % [104] (рисунок 2.30). Реакцию проводили в сухом ацетонитриле в атмосфере аргона при кипячении в течение 14 часов. Продукт **46** был использован в последующих синтезах без предварительной очистки.

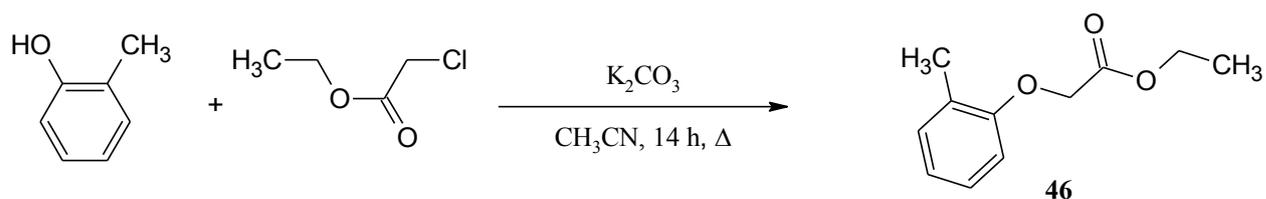


Рисунок 2.30 – Реакция получения этил 2-(*о*-толилокси)ацета **46**

Далее для получения ключевого этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата **47** была выбрана реакция хлорметилования по Блану в трех модификациях. Проводили конденсацию сложного эфира **46** с формальдегидом в концентрированной соляной кислоте аналогично [104] (метод А); взаимодействием с параформом в соляной кислоте при нагревании (метод Б), а также конденсацией эфира **1** с формалином и соляной кислотой при комнатной температуре в гетерофазной системе с органическим растворителем (гексан) аналогично [105] (метод В) (рисунок 2.31).

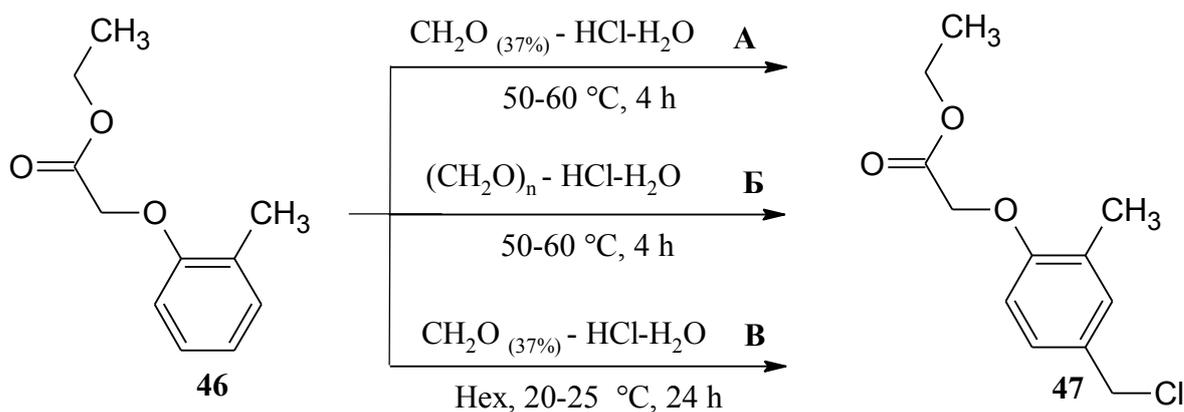


Рисунок 2.31 – Схема синтеза этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата **47** (способ 1)

При синтезе по методу А удалось с 82 %-ным выходом получить технический продукт, представляющий собой смесь целевого хлорметилкрезоксиацетата **47** и побочного диарилметана (рисунок 2.32) в соотношении 66:34 по данным анализа методом ГЖХ с масс-спектрометрическим детектированием.

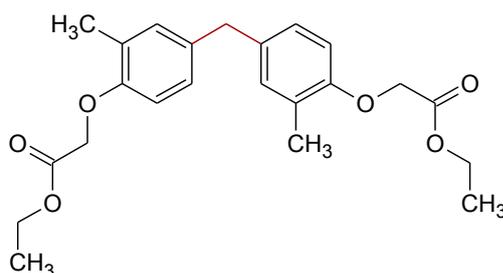


Рисунок 2.32 – Побочный продукт конденсации в реакции хлорметилирования

По методу Б целевое соединение было получено в следовых количествах, так как в основном образуется диарилметан (рисунок 2.32).

Наиболее удобным и предпочтительным оказался метод В, согласно которому синтез проводили при комнатной температуре в среде органического растворителя - гексана. При использовании этого метода удалось достичь 53 % выхода соединения **47** с чистотой 88 %, содержащий в качестве примеси тот же диарилметан (рисунок 2.32) Полученный этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетат **47** не стабилен при хранении, подвергается реакции межмолекулярного алкилирования с образованием продукта поликонденсации.

По второму альтернативному способу для получения этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата **47** (рисунок 2.33) была выбрана четырехстадийная схема синтеза.

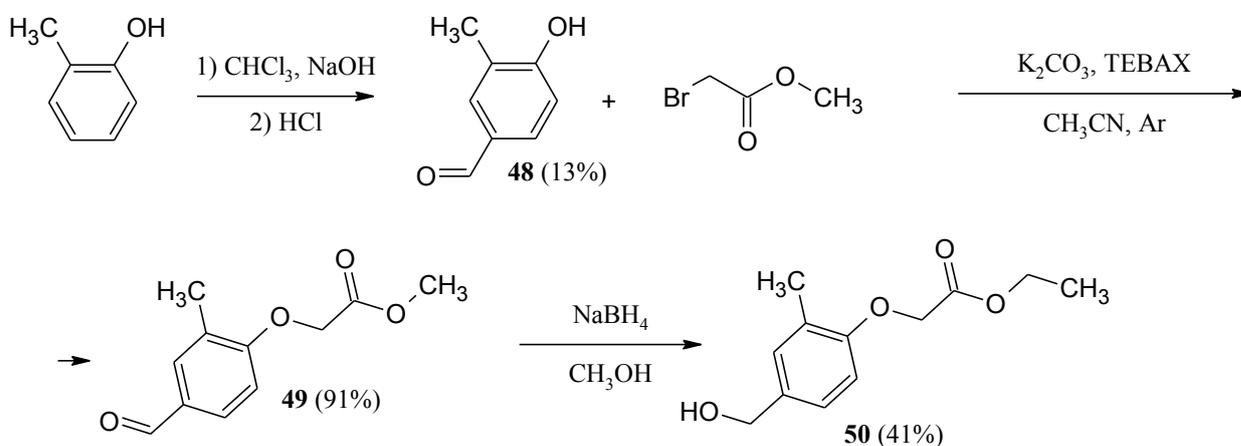


Рисунок 2.33 – Схема синтеза этил (4-гидроксиметил-2-метилфенокси)ацетата **50**

В начале конденсацией *o*-крезола с хлороформом по реакции Раймера-Тимана получали минорный 4-гидрокси-3-метилбензальдегид **48** по схеме, предложенной в работах [107, 108]. Методом ТСХ были обнаружены два соединения - *орто*- и *пара*-изомеры, которые окрашивались в оранжевый цвет при опрыскивании 2,4-динитрофенилгидразином. Фактор удерживания R_f *орто*-производного составил 0,5, в то время как у целевого продукта R_f - 0,33 (петролейный эфир-этилацетат 3:1). Это объясняется тем, что у побочного продукта (*орто*-изомера) из-за близкого расположения формильной и гидроксильной групп образуется водородная связь, благодаря чему значение R_f больше.

Выделить бензальдегид **48** кристаллизацией из смеси этилацетат-петролейный эфир 4:1 не удалось, поэтому продукт выделяли перегонкой в вакууме водоструйного насоса. В результате получили кристаллы желто-коричневого цвета с т.пл. 114-115 °С, что близко с приведенными литературными данными (ср. лит. [109] т.пл. 115-117°С). По данным метода ГЖХ-МС был получен 4-гидрокси-3-метилбензальдегид **48** с выходом 13 %.

Несмотря на двукратное повторение методики предложенной китайскими учеными [108] получить 4-гидрокси-3-метилбензальдегида с выходом 60-65 % не удалось. Как известно по реакции Раймера-Тимана в качестве мажорного получается продукт *o*-формилирования фенола, а в качестве минорного продукт *n*-формилирования [110].

Синтез метил (4-формил-2-метил)феноксиацетата **49** выполняли согласно методике [111], так как в ней выход продукта был наибольший и составил 88 %. Реакцию алкилирования 4-гидрокси-3-метилбензальдегида **48** метилбромацетатом с применением в качестве основания карбоната калия в сухом ацетонитриле в присутствии катализатора межфазного переноса - триэтилбензиламмонийхлорида. Анализ продукта методом ГЖХ-МС показал содержание целевого метил (4-формил-2-метил)феноксиацетата **49** с чистотой не менее 97 %, а выход составил 52 %.

При повторной загрузке увеличили время протекания реакции до 96 ч, полученное масло помещали в морозильную камеру и выделяли кристаллы. Анализ кристаллов методом ГЖХ-МС показал содержание 4-формилкрезоксиацетата **49** чистотой не менее 97 %, выход составил 91 %.

Затем проводили реакцию восстановления бензальдегида **49** боргидридом натрия в этаноле до гидроксиметилкрезоксиацетата **50** согласно методике [111]. При этом наряду с восстановлением в этаноле протекала основно-катализируемая реакция переэтерификации с образованием этилового эфира. При анализе методом ГЖХ-МС были идентифицированы этиловый эфир (4-гидроксиметил-2-метилфенокси)уксусной кислоты **50** и 4-гидроксиметил-2-метил-феноксиэтанол. Гидроксиметилкрезоксиацетат **50** выделяли методом колоночной хроматографии в элюенте толуол-этанол (9:1) с выходом 41 %. Стоит отметить, что полученный таким образом продукт **50** может храниться длительное время без разложения. Далее хлорировали гидроксиметилкрезоксиацетат **50** тионилхлоридом в присутствии пиридина в течение 3 ч. Получали этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетат **47** с выходом 92 % (рисунок 2.34).

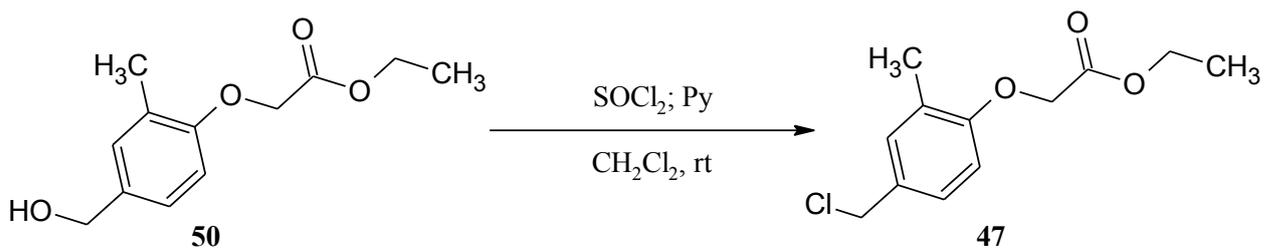


Рисунок 2.34 – Схема синтеза этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата **47** (способ 2)

При анализе продукта методом ГЖХ-МС был идентифицирован хлорметилкрезоксиацетат **47** с чистотой не менее 98 %. Для хлорметильного эфира **47** были получены масс-спектральные характеристики, отсутствующие в базах данных масс-спектров коммерческих библиотек. Масс-спектр электронной ионизации этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата **47** содержит радикал-ионы: $[\text{M}]^+$ (23), $[\text{M}-35]^+$ (100), $[\text{M}-63]^+$ (33), $[\text{M}-121]^+$ (35). При замещении гидроксильной группы на атом хлора, сигнал протонов, находящейся рядом метиленовой группы, смещается в область слабого поля с химическим сдвигом от 4.4 до 4.5 м.д.

Другие ключевые реагенты 5-арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионы **29** (а-д) были получены в результате четырехстадийного синтеза по схеме (рисунок 2.21, раздел 2.7).

Далее в результате взаимодействия с *трет*-бутилатом калия триазолтионы **29** (а-д) были превращены в соответствующие соли, которые далее алкилировали этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетатом **47** в среде диоксана и получали этил 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)ацетаты **52** (а-д) с выходами от 42 % до 69 % (схема 2.35). Первоначальная попытка проведения реакции алкилирования в тетрагидрофуране не увенчалась успехом.

Щелочной гидролиз этил 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)ацетатов **52** (а-д) в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия позволил получить 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)уксусные кислоты **53** (а-д) с выходами от 54 % до 75 %.

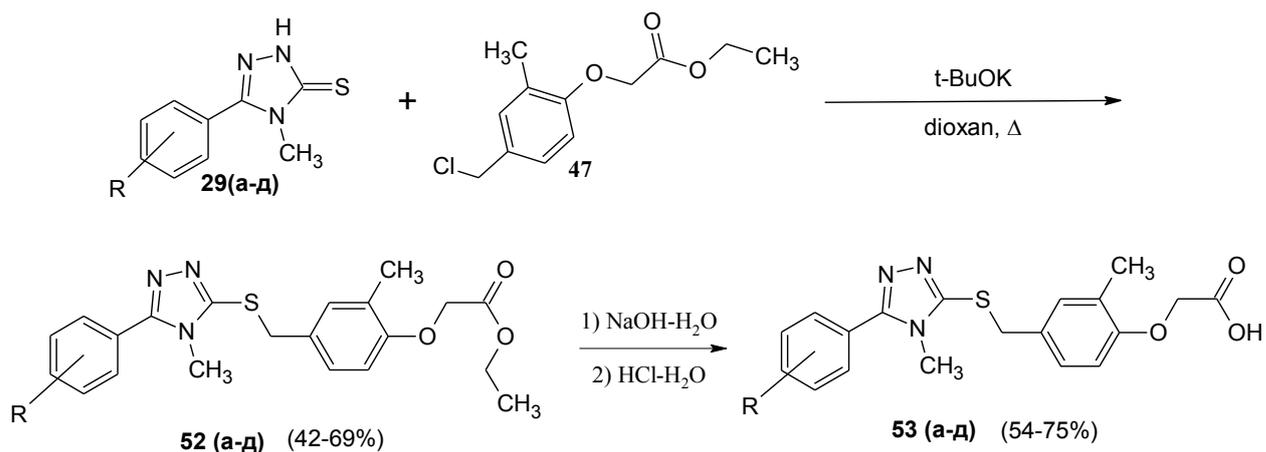


Рисунок 2.35 – Схема синтеза 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **53 (а-д)**

По данным ^1H ЯМР спектров у 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **53 (а-д)** наблюдается сдвиг метиленовой группы, связывающий атом серы с бензольным кольцом. Сигнал в спектре смещается в область сильного поля и регистрируется в диапазоне от 4.29 м.д. до 4.31 м.д. в отличие от изомерных структур 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **34 (а-е)** (сигналы протонов регистрируются в диапазоне от 4.34 м.д. до 4.36 м.д.).

2.10 Определение антитромботической активности синтезированных соединений

Все перечисленные модели определения биологической активности агонистов, описанные в 1.4.1, являются сложными, трудозатратными, занимают много времени (от 2 недель до 2-3 месяцев) и не пригодны для быстрого скрининга новых соединений. Поэтому для скрининга агонистов PPAR δ/β использовали реакцию агрегации тромбоцитов, предложенную в работе [112].

В связи с тем, что в тромбоцитах отсутствуют ядра, понятие участия ядерных рецепторов в антитромботических эффектах ранее не рассматривалось. Тем не менее PPAR δ/β присутствуют в цитоплазме

тромбоцитов и могут изменять их агрегацию, что проявляется в виде антитромботического действия. Это обусловлено тем, что тромбоцит формируется из клетки предшественника мегакариоцита, состоящего из ядра, богатого транскрипционными факторами. При созревании тромбоцита три изоформа PPAR присутствуют в цитоплазме безъядерной клетки.

Общим для всех путей при действии на тромбоциты различных индукторов агрегации является повышение уровня свободного цитоплазматического кальция. При действии слабыми агонистами, такими как аденозиндифосфат (АДФ), происходит генерация тромбоксана А₂ и снижение уровня циклического аденозинмонофосфата. АДФ на тромбоцитарной мембране взаимодействует с тремя пуриnergическими рецепторами (P2X₁, P2Y₁ и P2Y₁₂). Первый из них, P2X₁, ответственен за вход в клетку экзогенного кальция. Рецепторы P2Y₁ и P2Y₁₂ сцеплены с G-протеинами, которые передают сигнал стимуляции внутрь клетки. Через P2Y₁ происходит включение полифосфоинозитидного пути, а через P2Y₁₂ - активация тромбоксанового пути и ингибирование аденилатциклазы [113].

Авторами [112] установлено, что при инкубации тромбоцитов с GW0742 и L-165041 (агонисты PPAR δ/β) с конечной концентрацией 1×10^{-5} М в течение 5 минут и стимуляции АДФ, содержание ионов кальция в клетке значительно не изменяется. Данный факт свидетельствует о снижении агрегации тромбоцитов. Показано, что при совместном воздействии простациклина, GW0742 и трепростинила натрия (донора оксида азота) синергетически усиливается антиагрегационный эффект. При действии агониста PPAR γ - росиглитазона эффекта усиления не выявлено. Также антиагрегационный эффект агонистов PPAR δ/β был выявлен для стимуляторов, взаимодействующих с другими рецепторами клетки, таких как коллаген, тромбин и лизофосфатидная кислота. В связи с этим авторы предполагали [112], что комплексы PPAR δ/β с лигандом проявляют антитромботическую активность за счет способности активизировать или

синергетически усиливать гуанилатциклазу в клетке.

Значения максимального светопропускания плазмы в образцах при различных концентрациях исследуемых соединений (**13**, **14**, **15**, **19a**, **19b**) и АДФ представлены в таблицах 2.5-2.7. Каждую точку измеряли не менее чем в трех повторностях*. Статистическую обработку проводили при помощи статистического модуля программы Excel. Достоверность полученных различий оценивали критерием Стьюдента при $P=0.95$ ($\alpha=0.05$).

Таблица 2.5 – Максимальные значения светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы после инкубации исследуемых образцов (концентрация соединений в плазме 1×10^{-5} М)

Концентрация АДФ, М	Максимальные значения светопропускания плазмы, %.					
	Контроль	13 (GW501516)	14	15	19a	19b
1×10^{-7}	12,2±1,6	15,8±2,5	12,8±1,9	13,5±2,0	11,1±1,6	15,7±2,5
1×10^{-6}	72,0±9,2	58,0±8,1	68,8±7,3	43,3±6,4	58,1±7,6	65,4±8,6
5×10^{-6}	75,7±6,8	70,6±9,0	67,3±6,2	61,0±7,3	57,3±6,0	66,3±8,3

Таблица 2.6 – Максимальные значения светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы после инкубации исследуемых образцов (концентрация соединений в плазме 1×10^{-4} М)

Концентрация АДФ, М	Максимальные значения светопропускания плазмы, %.					
	Контроль	13 (GW501516)	14	15	19a	19b
1×10^{-7}	12,2±1,6	10,6±1,7	12,0±1,8	10,8±1,5	14,0±2,1	11,3±1,7
1×10^{-6}	72,0±9,2	47,4±6,9	61,5±6,4	27,6±3,5	40,6±5,1	48,6±7,2
5×10^{-6}	75,7±6,8	70,5±7,2	68,3±6,5	49,1±5,3	56,7±5,4	68,1±8,4

Таблица 2.7 – Максимальные значения светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы после инкубации исследуемых образцов (концентрация соединений в плазме 1×10^{-3} М)

Концентрация АДФ, М	Максимальные значения светопропускания плазмы, %.					
	Контроль	13 (GW501516)	14	15	19a	19b
1×10^{-7}	12,2±1,6	10,7±1,5	11,8±1,8	12,7±1,9	13,7±2,0	13,1±2,1
1×10^{-6}	72,0±9,2	18,8±2,3	36,9±4,8	14,2±1,9	29,7±3,8	24,4±3,3
5×10^{-6}	75,7±6,8	52,6±5,7	58,7±5,4	46,4±5,0	56,1±6,3	60,7±7,7

Примечание: * – испытания на антитромботическую активность соединений проведены автором лично.

Анализ данных, представленных в таблицах 2.5-2.7, показывает, что использование инициатора реакции АДФ в количестве 1×10^{-7} М недостаточно, чтобы инициировать процесс агрегации тромбоцитов. Наиболее сильно антитромботическая активность выражена при использовании инициатора реакции АДФ в количестве 1×10^{-6} М. При использовании АДФ в количестве 5×10^{-6} М активность соединений выражена слабо в связи с большой концентрацией инициатора реакции.

Оценка значений светопропускания, приведенных в таблице 2.5, показывает, что при использовании инициатора реакции АДФ в количестве 1×10^{-6} М антитромботическую активность проявило соединение **15**. Антитромботическая активность соединения **15** на 40 % выше эксперимента с отрицательным контролем и на 25 % выше образца сравнения **13** (GW501516). В образцах **13**, **14**, **19a** и **19б** антитромботическая активность относительно контрольной пробы не проявляется.

При анализе данных таблицы 2.6 выявлено, что при использовании инициатора реакции АДФ в количестве 1×10^{-6} М антитромботическую активность относительно контрольной пробы проявили соединения **13**, **15**, **19a** и **19б**. Образец **15** превышает контрольную пробу на 62 %, образец **13** - на 34 %, **19a** - на 44 % и **19б** - на 33 %. Антитромботическая активность образца **15** относительно образца сравнения **13** выше на 42 %. Образец **14** антитромботическую активность относительно контрольной пробы не проявляет.

Анализ и оценка данных, приведенных в таблице 2.7, позволили выявить, что при использовании инициатора реакции АДФ в количестве 1×10^{-6} М антитромботическую активность проявили все соединения. Образец **13** превышает контроль на 74 %, образец **14** - на 49 %, образец **15** - на 80 %, образец **19a** - на 59 % и образец **19б** - на 66 %. При сопоставлении результатов с образцом сравнения установлено, что антитромботическая активность соединения **15** выше на 24 %. Антитромботическая активность

других соединений ниже активности образца сравнения: **14** на 96 %, **19a** на 58 % и **19b** на 30 %.

По значениям, приведенным в таблицах 2.5-2.7, построена зависимость изменения светопропускания плазмы от концентрации соединений (**13**, **14**, **15**, **19a**, **19b**) в обогащенной тромбоцитами плазме при использовании инициатора реакции АДФ в количестве 1×10^{-6} М (рисунок 2.36).

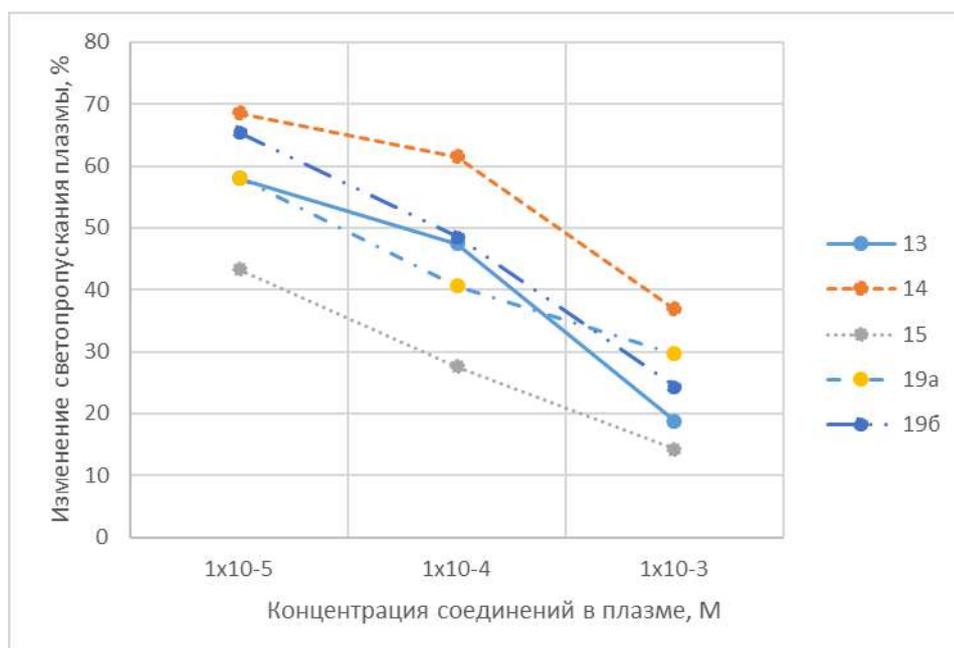


Рисунок 2.36 - Зависимость изменения светопропускания плазмы от концентрации соединений **13**, **14**, **15**, **19a**, **19b**

Представленные на рисунке 2.10 зависимости показывают, что соединение **15** обладает более сильной антитромботической активностью во всех измеренных концентрациях относительно образца сравнения. Слабую активность проявляет соединение **14**.

На основании данных таблицы 2.7 построена гистограмма антитромботической активности при использовании инициатора реакции АДФ в количестве 1×10^{-6} М и концентрации исследуемых образцов 1×10^{-3} М, представленная на рисунке 2.37.

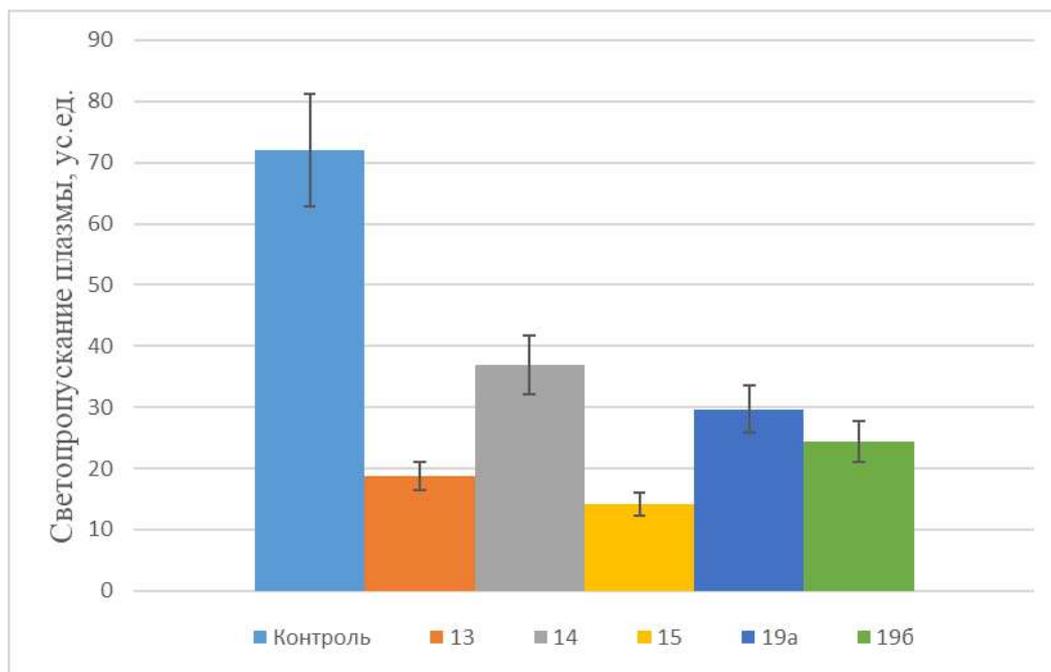


Рисунок 2.37 - Зависимость изменения светопропускания плазмы соединений **13, 14, 15, 19а, 19б** в концентрации 1×10^{-3} М при инициации АДФ 1×10^{-6} М

Как следует из гистограммы, все исследуемые образцы обладают антитромботической активностью в сравнении с контрольными измерениями при концентрации 1×10^{-3} М образца в плазме и содержании АДФ 1×10^{-6} М.

Наиболее активным является 4-[4-метил-2-4-(трифторметилфенил)-тиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусная кислота (**15**), данное соединение является продуктом метаболического окисления *эндуробола* до сульфона [96].

Данный метод определения антитромботической активности агонистов PPAR имеет ряд преимуществ, таких как быстрота и дешевизна проводимых исследований. Из отрицательных стоит указать, что экспериментальные образцы должны быть растворимы в воде или 0.2 % водном растворе диметилсульфоксида (ДМСО), а полученная обогащенная тромбоцитами плазма должна быть использована в течение очень короткого промежутка времени (около 1 часа).

2.11 Определение аффинности агонистов к рецептору PPAR δ / β с помощью плазмонного резонанса

Для проверки связывания синтезированных соединений с рецептором использовали спектроскопию поверхностного плазмонного резонанса (ППР) с помощью прибора Biacore T200 (GE Healthcare). В качестве лиганда использовали коммерческий белок PPAR δ / β (каталожный номер LS-G14658/165153 фирмы «Biozol», Германия). В ходе исследований на поверхность стандартного сенсорного чипа CM5 иммобилизовали PPAR δ / β в концентрации 5 мкг/мл с помощью Amine Coupling Kit v2 (GE Healthcare) согласно протоколу производителя. В качестве сравнения выступал канал, на поверхность которого иммобилизовали 1 %-ый раствор бычьего сывороточного альбумина. Величина сигнала ППР после промывки прямо пропорциональна количеству связанного вещества. Все образцы готовили в 20 мМ буфере Tris-HCl (pH=8.5).

Эксперименты по определению констант равновесной диссоциации проводили в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения Biacore T100 Control Software. Каждый из образцов попускали над целевым и каналом сравнения в течение 300 с со скоростью потока 5 мкл/мин в диапазоне концентраций от 10 до 80 мкг/мл с последующим осуществлением промывки буферным раствором для каждой из концентраций.

Совокупность кинетических кривых адсорбции, десорбции рецептора и исследуемых соединений обрабатывали с использованием программного обеспечения производителя прибора Biacore Evaluation Software (Biacore, Швеция). На основании полученных кинетических констант экспериментальных образцов были рассчитаны равновесные константы диссоциации, K_d комплекса «белок-лиганд» и результаты представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Константы диссоциации K_d экспериментальных образцов с РРА δ/β

Шифр соединения	Структурная формула	K_d^*
36в		$<1 \times 10^{-10}$
36г		1.50×10^{-8}
35б		1.80×10^{-8}
34е		2.10×10^{-8}
34д		8.70×10^{-8}
36а		9.60×10^{-8}
15		1.20×10^{-7}
13 GW501516		6.50×10^{-7}
45д		2.40×10^{-6}
45в		3.40×10^{-6}
36д		6.90×10^{-6}
34б		1.00×10^{-5}
21а		1.10×10^{-5}
20б		1.30×10^{-5}
34г		1.50×10^{-5}
20а		1.50×10^{-5}
14		1.50×10^{-5}
43в		1.60×10^{-5}

Продолжение таблицы 2.8

Шифр соединения	Структурная формула	Kd*
34а		1.60×10^{-5}
34в		1.80×10^{-5}
43а		2.00×10^{-5}
19а		2.50×10^{-5}
43д		4.50×10^{-5}
35д		нет связывания
36б		нет связывания

Как следует из таблицы 2.8, значение Kd молекул-лигандов **36г**, **35б**, **34е**, **34д**, **36а**, **15** меньше, чем у контрольного образца GW501516, что свидетельствует о более высоком сродстве к рецептору PPAR δ/β . Для образца **36в** наблюдалось практически необратимое связывание, а именно, сигнал ППР практически не уменьшался в ходе промывки (рисунок 2.38).

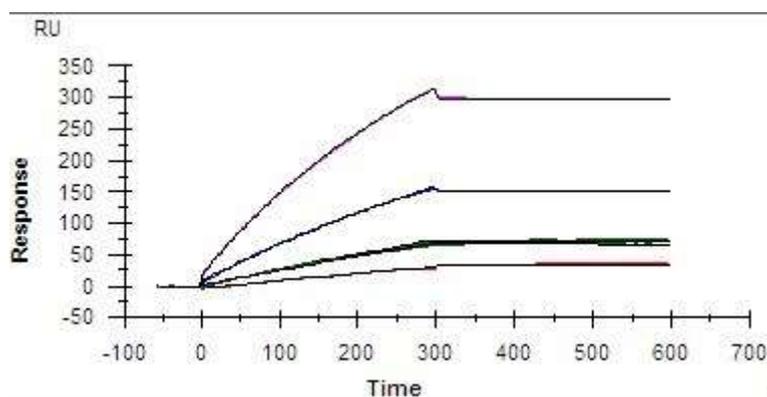


Рисунок 2.38 – Сенсограммы полученные при различных концентрациях образца **36в**

(по оси абсцисс – сигнал биосенсора, RU; по оси ординат – время, сек)

В связи с этим достоверно определить Kd не представлялось

возможным, но факт такого связывания говорит о крайне высоком сродстве по отношению к рецептору. Учитывая, что величина сигнала ППР после промывки прямо пропорциональна количеству связанного вещества, образец **36в** 4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил]-2-метилфеноксипропанкарбоновая кислота показал себя самым сильным агонистом PPAR δ/β среди всех исследуемых образцов.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре AVHD 600 МГц (Bruker, США) в ДМСО- d_6 (99.9 %, Cambridge Isotope Laboratories, Inc., США), внутренний стандарт – триметилсилан (ТМС) (97,0 %, Aldrich, США). Масс-спектры для всех соединений получены на ультравысокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-спектрометром высокого разрешения Q Exactive «Thermo Scientific» (Thermo Scientific, Германия) в режиме электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении с использованием колонки HYPERSIL Gold aQ длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм. Для полного хроматографического анализа использовали в качестве подвижной фазы А – 0.1 % раствор муравьиной кислоты в смеси ацетонитрила с водой 5:95 (объем). Подвижная фаза Б представляла собой 0.1 %-ый раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Хроматографическое разделение проводили с использованием 23-х минутного бинарного градиента 0.0–2.0 мин 5 % Б; 2.0–15.0 мин 5–95 % Б; 15.0–18.0 мин 95 % Б, 18.0–23.0 мин 5 % Б. Напряжение на капилляре – 4000 В, в режиме полного ионного тока при регистрации положительных ионов в диапазоне 80–750 Да с разрешением 35000. Использовали коммерчески доступные растворители: ацетонитрил (99.9 %, Panreac, США), муравьиную кислоту (98.0 %, Fluka, Германия), метанол (99.9 %, Химмед, Россия).

Масс-спектры с электронной ионизацией получены на газовом хроматографе с масс-селективным детектором на основе квадрупольного анализатора Agilent 7890A/5975C (Agilent Technologies, США) с использованием кварцевой капиллярной колонки HP-5MS длиной 30 м с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной неподвижной жидкой фазы 0.25 мкм.

Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Perkin Elmer 2400-II фирмы «Perkin Elmer» (США). Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе OptiMelt (SRL, США). ТСХ проведена на

пластинах TLC Silica gel 60 F254 (Merck, Германия).

3.1. Синтез производных меркаптана

Получение 2-метил-4-тиоцианофенола (1)

Реакция получения 2-метил-4-тиоцианофенола **1** представлена на рисунке 3.1.

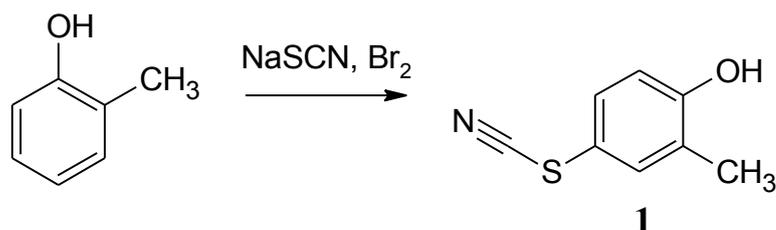


Рисунок 3.1 – Реакция получения 2-метил-4-тиоцианофенола **1**

К раствору 21,6 г (0,2 ммоль) *o*-крезола и 5 г (0,64 ммоль) роданистого натрия в 140 мл метанола при 0 °С прикапывали раствор 20,6 г (0,2 ммоль) бромистого натрия и 10,3 мл (0,2 ммоль) брома в 200 мл метанола. Перемешивали при комнатной температуре 3 часа, разбавляли 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, органический слой отделяли, водный - экстрагировали 300 мл хлористого метилена. Объединенные органические порции высушивали над сульфатом магния, растворитель отгоняли на роторно-пленочном испарителе (РПИ) в вакууме водоструйного насоса, остаток оставляли на ночь при 0 °С (при этом происходила кристаллизация продукта), к нему добавляли 100 мл четыреххлористого углерода, остаток отфильтровывали, получали 32 г (97 %) 2-метил-4-тиоцианофенола **1** с т.пл. 69-70 °С, ср. лит. [65] т.пл. 60-61 °С.

Спектр ЯМР ¹H, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 2,13 с (3H, CH₃), 6,89 д (1H, CH_{Ar}, J=8,4), 7,30 дд (1H CH_{Ar}, J=8,4, J=2,3), 7,37 д (1H, CH_{Ar}, J=2,1), 9,95 с (1H, OH).

Синтез 4-меркапто-2-метилфенола (2)

Реакция получения 4-меркапто-2-метилфенола **2** представлена на рисунке 3.2.

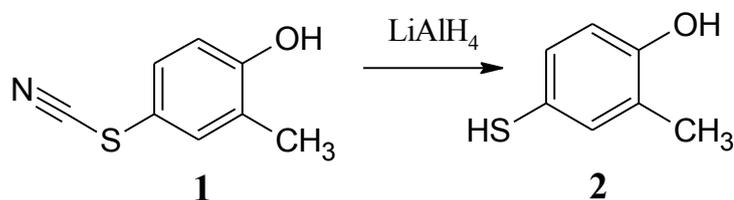


Рисунок 3.2 – Реакция получения 4-меркапто-2-метилфенола **2**

К суспензии 0.70 г (18.0 ммоль) алюмогидрида лития в 100 мл тетрагидрофурана (ТГФ) прикапывали при 0 °С раствор, полученный из 3.0 г (18.0 ммоль) 2-метил-4-тиоцианофенола **1** и 50 мл ТГФ, перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Далее к реакционной массе аккуратно прикапывали 10 мл воды, 5.0 мл 1М раствора гидроксида натрия, экстрагировали этилацетатом (3x50 мл), высушивали органическую фазу над сульфатом магния, растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток растворяли в гексане, декантировали с оставшейся смолы, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получили 2.4 г (95 %) 4-меркапто-2-метилфенола **2** в виде масла.

Спектр ЯМР ^1H , ($\text{d}_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 2,21 с (3H, CH_3), 3.31 с (1H, SH), 6.66 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.3$), 7.06 дд (1H CH_{Ar} , $J=8.3$, $J=2.1$), 7.12 д (1H, CH_{Ar} , $J=1.7$).

Синтез 4-меркапто-2-метилфеноксисукусной кислоты (4)

Синтез 4-меркапто-2-метилфеноксисукусной кислоты **4** представлен на рисунке 3.3.

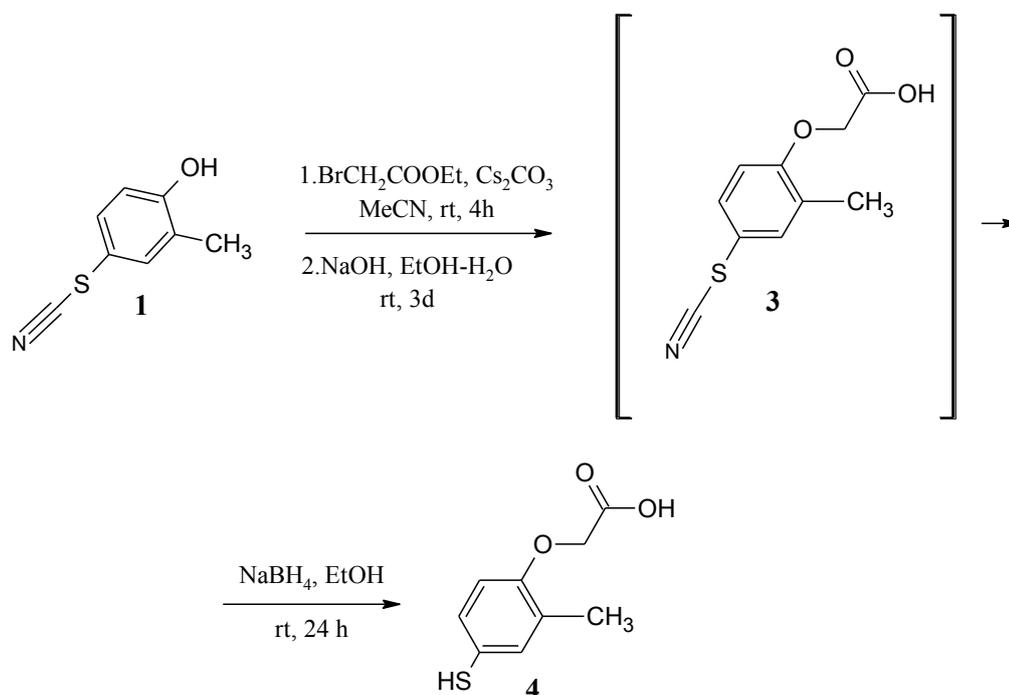


Рисунок 3.3 – Синтез 4-меркапто-2-метилфеноксиуксусной кислоты 4

К раствору 3.34 г (20.0 ммоль) 2-метил-4-тиоцианатофенола **1** в 450 мл ацетонитрила добавляли 7.24 г (22.0 ммоль) карбоната цезия и затем приливали 2.48 мл (3.73 г, 22.0 ммоль) этилбромацетата. Реакционную массу перемешивали в течение 4 ч, упарили на РПИ в вакууме водоструйного насоса.

Остаток смешивали с 75 мл воды и 100 мл этанола, добавляли 0.9 г (45 ммоль) гидроксида натрия и перемешали в течение 3-х дней при комнатной температуре. Реакционную массу упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавили 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Водную фазу отделяли и подкисляли концентрированной соляной кислотой до $\text{pH} \sim 4$, выделившееся масло экстрагировали 50 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса.

Остаток растворяли в 100 мл этанола и порциями добавляли 1.7 г (50.0 ммоль) боргидрида натрия, перемешивали в течение 1 ч и добавляли еще 1.7 г (50.0 ммоль) боргидрида натрия и выдерживали при перемешивании в течение 24 ч. Реакционную массу упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток разбавляли 250 мл воды, подкисляли

концентрированной соляной кислотой до pH~4 и экстрагировали 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 3.1 г (75.8 %) 4-меркапто-2-метилфеноксиуксусной кислоты **4** в виде желтого масла, содержащей, согласно хроматомасс-спектрам более 80 % основного вещества и 20 % продукта димеризации.

Найдено, m/z : 197.1300 [M-H]⁻. Вычислено, m/z : 197.0272 [M-H]⁻.
Найдено, m/z : 393.12 [2M-H]⁻. Вычислено, m/z : 393.0467 [2M-H]⁻.

Получение этил (2-метилфенокси)ацетата (**5**)

Реакция получения этил (2-метилфенокси)ацетата **5** представлена на рисунке 3.4.

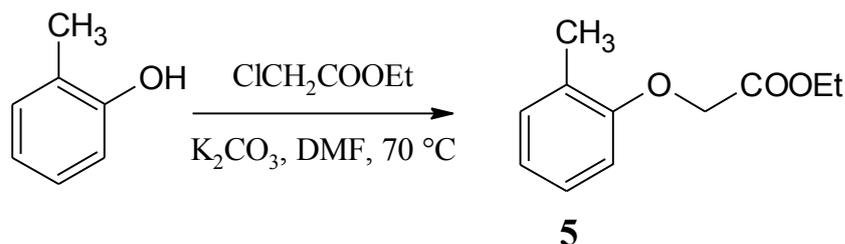


Рисунок 3.4 – Реакция получения этил (2-метилфенокси)ацетата **5**

К раствору 13.52 г (0.124 моль) *o*-крезола в 124 мл абс. диметилформамида добавляли 17.11 г (0.124 моль) карбоната калия, выдерживали при 70 °С в течение 1 ч, затем по каплям добавляли 16.71 г (0.136 моль) этил хлорацетата и оставляли смесь при 70° С на 9 ч. Растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли 90 мл этилацетата. Органический экстракт промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия. Органическую фазу отфильтровывали и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняли в вакууме водоструйного насоса, собирали фракцию с т. кип. 160-162 °С (24 Торр). Получали 19.00 г (78.6 %) этил (2-метилфенокси)ацетата **5**, $n_{20d}=1.5030$, ТХС: $R_f=0.78$ (CHCl₃-CH₃OH, 9:1).

Спектр ЯМР ^1H , ($\text{d}_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32 т (3H, CH_3CH_2 , $J=6.6$), 4.3 кв (3H, CH_3CH_2 , $J=6.6$), 4.66 с (2H, CH_2CO), 6.73 м (2H, 2CH_{Ar}), 6.92 т (1H, 1CH_{Ar} $J=7.3$), 7.17 м (2H, 2CH_{Ar}).

Получение этил 4-(хлорсульфонил)-2-метилфеноксиацетата (6)

Реакция получения этил 4-(хлорсульфонил)-2-метилфеноксиацетата **6** представлена на рисунке 3.5.

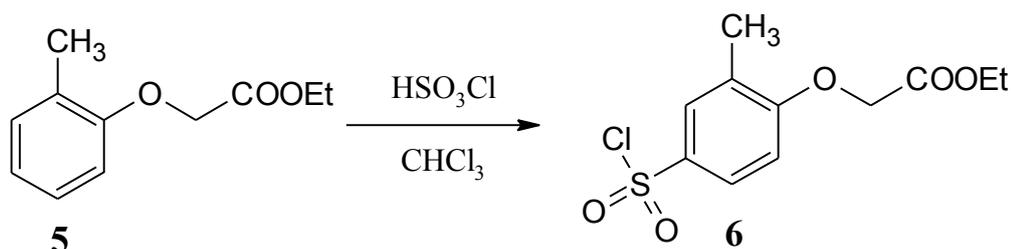


Рисунок 3.5 – Реакция получения этил 4-(хлорсульфонил)-2-метилфеноксиацетата **6**

К раствору 17.0 г (0.087 моль) этил (2-метилфенокси)ацетата **5** в 85 мл хлороформа, захлажденного до $0\text{ }^\circ\text{C}$, добавляли по каплям 32 мл (0.488 моль) хлорсульфоновой кислоты, оставляли массу при комнатной температуре на 13 ч. Смесь выливали на лед, нейтрализовывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, экстрагировали хлористым метиленом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором хлорида натрия, затем осушивали сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель удаляли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 22.28 г (87.35%) этил 4-(хлорсульфонил)-2-метилфеноксиацетата **6**, т. пл. $93\text{-}95\text{ }^\circ\text{C}$, ТСХ: $R_f=0.76$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 15:1).

Спектр ЯМР ^1H , ($\text{d}_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.33 т (3H, CH_3CH_2 , $J=6.6$), 4.32 кв (3H, CH_3CH_2 , $J=6.6$), 4.78 с (2H, CH_2CO), 6.84 м (1H, 1CH_{Ar}), 7.86 м (2H, 2CH_{Ar}).

Получение 4-меркапто-2-метилфеноксиацетата (7)

Реакция получения 4-меркапто-2-метилфеноксиацетата **7** представлена на рисунке 3.6.

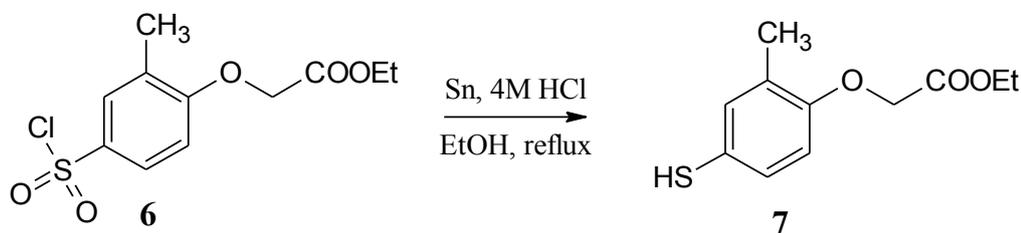


Рисунок 3.6 – Реакция получения 4-меркапто-2-метилфеноксиацетата **7**

К раствору 17.0 г (0.058 моль) этил 4-хлорсульфонил-2-метилфеноксиацетата **6** в 68 мл абсолютированного этилового спирта добавляли 34.50 г (0.291 моль) оловянного порошка, затем по каплям 88 мл (0.346 моль) 3.93 М раствора соляной кислоты в 1,4-диоксане, кипятили смесь 4 ч. Массу охлаждали, отфильтровывали, промывали хлористым метиленом (2x10 мл). Фильтрат выливали в воду (250 мл), отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали хлористым метиленом (2x50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель удаляли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 12,2 г (92.7%) 4-меркапто-2-метилфеноксиацетата **7** в виде желтого масла. ТХС: R_f=0.50 (ПЭ-ЭА, 6:1).

Спектр ЯМР ¹H, (d₆-CDCl₃, м.д., J/Гц): 1.30 т (3H, CH₃, J=7.1), 2.25 с (3H, CH₃-Ph), 3.33 с (1H, SH), 4.26 к (2H, CH₂, J=7.1), 4.61 с (2H, CH₂), 6.60 д (1H, CH_{Ar}, J= 8.2), 7.06 – 7.15 м (2H, CH_{Ar}).

3.2. Синтез 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты и ее метаболитов

Синтез 4-(трифторметилфенил)тиобензамида (**8**)

Реакция получения 4-(трифторметилфенил)тиобензамида **8** представлена на рисунке 3.7.

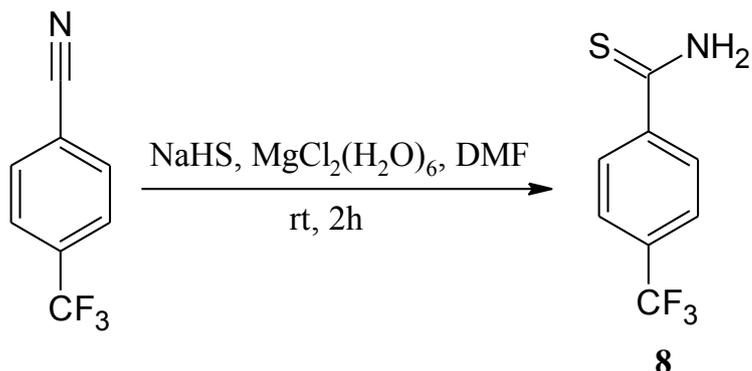


Рисунок 3.7 – Реакция получения 4-(трифторметилфенил)тиобензамида **8**

К смеси 1.9 г (33.9 ммоль) гидросульфида натрия 2.43 г (12.0 ммоль) шести водного хлорида магния в 25 мл диметилформаида (ДМФА) добавляли в один прием 2 г (11.6 ммоль) 4-(трифтормети)бензонитрила, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, выливали в 200 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой. Осадок суспендировали в 100 мл 1Н раствора соляной кислоты, перемешивали 30 минут, осадок фильтровали и сушили. Получали 1.86 г (78 %) 4-(трифторметилфенил)тиобензамида **8** виде кристаллов белого цвета с т.пл 136-138 °С.

Спектр ЯМР ^1H , (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 7.75 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.0$), 8.00 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.0$).

Синтез этил 4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-карбоксилата (9)

Реакция получения этил 4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-карбоксилата **9** представлена на рисунке 3.8.

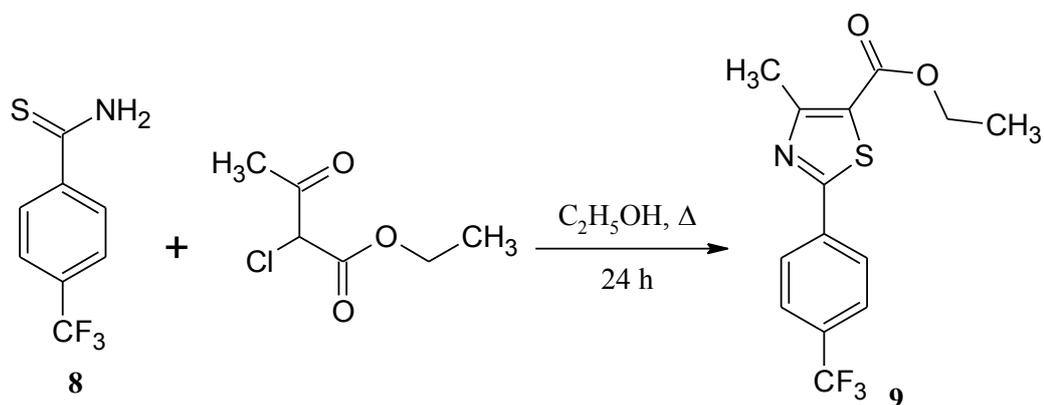


Рисунок 3.8 – Реакция получения этил 4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-карбоксилата **9**

К суспензии 1.86 г (9.07 ммоль) 4-(трифторметилфенил)тиобензамида **8** в 10 мл этанола при комнатной температуре добавляли 1.2 мл (1.43 г, 8.68 ммоль) этил 2-хлорацетата, кипятили в течение 24 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Получали 1.5 г (53 %) этил 4-метил-2-[4-(трифтор-метил)фенил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат **9**.

Спектр ЯМР 1H , (d_6 -ДМСО, м.д., $J/Гц$): 1.39 т (3H, CH_2-CH_3 , $J=7.1$), 2.80 с (3H, CH_3), 4.48 кв (2H, CH_2 , $J=7.1$), 7.71 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.3$), 8.08 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.3$).

Синтез (4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метанола (**10**)

Реакция получения (4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метанола **10** представлена на рисунке 3.9.

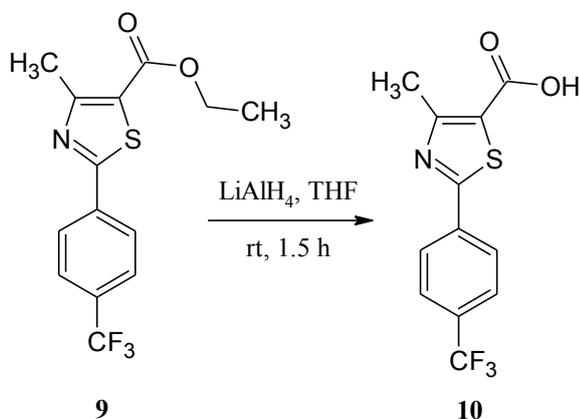


Рисунок 3.9 – Реакция получения (4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метанола **10**

К суспензии 0.205 г (5.3 ммоль) алюмогидрида лития в 10 мл ТГФ прикапывали при 0 °С раствор полученный из 1.5 г (4.80 ммоль) этил 4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-карбоксилата **9** и 10 мл ТГФ, перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Далее к реакционной массе аккуратно добавляли по каплям 3 мл воды, 0.2 мл 1М раствора гидроксида натрия и еще 4 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали тетрагидрофураном (2x10 мл). Маточный раствор упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли 10 мл гексана и полученный осадок отфильтровывали. Получали 1.2 г (91 %) (4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метанола **10** с т.пл. 120-122 °С, ср. лит.[114] т.пл. 121°С.

Спектр ЯМР ^1H , ($\text{d}_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$) 2.47 с (3H, CH_3), 4.85 с (2H, CH_2), 7.67 д (2H, CH_{Ar} , $J = 8.3$), 8.01 д (2H, CH_{Ar} , $J = 8.3$).

Синтез 5-(хлорметил)-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазола (**11**)

Реакция получения 5-(хлорметил)-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазола **11** представлена на рисунке 3.10.

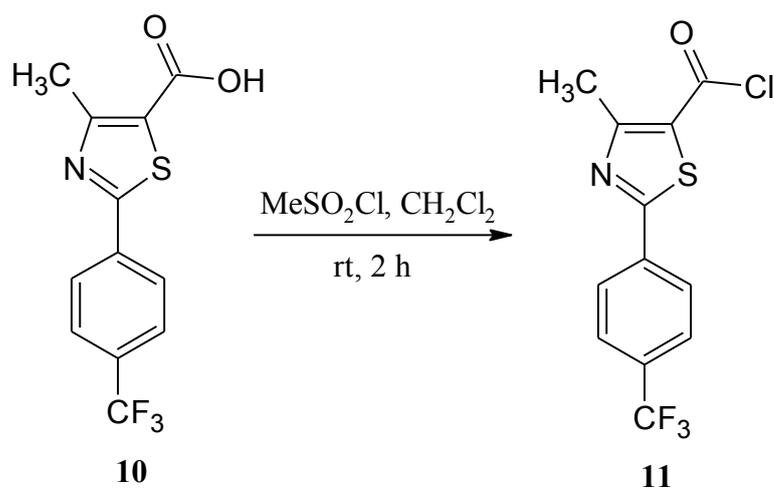


Рисунок 3.10 – Реакция получения 5-(хлорметил)-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазола **11**

К охлажденному до 0 °С раствору 0.837 г (3.07 ммоль) (4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метанола **10** в 50 мл сухого хлористого метилена добавляли 0.36 мл (0.532 г, 4.65 ммоль) метансульфонила хлорида, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли 50 мл хлористого метилена, промывали 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 50 мл воды, высушивали, упаривали растворитель на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток смешивали с 35 мл гексана, декантировали со смолой и растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Получали 0.748 г (84 %) 4-(хлорметил)-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазола **11**, который сразу же использовали на следующей стадии.

Спектр ЯМР ^1H , ($\text{d}_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 2.52 с (3H, CH_3), 4.79 с (2H, CH_2), 7.69 д (2H, CH_{Ar} , $J = 7.9$), 8.03 д (2H, CH_{Ar} , $J = 7.9$).

Синтез этил 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата (12)

Синтез этил (4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфенокси)ацетата **12** представлен на рисунке 3.11.

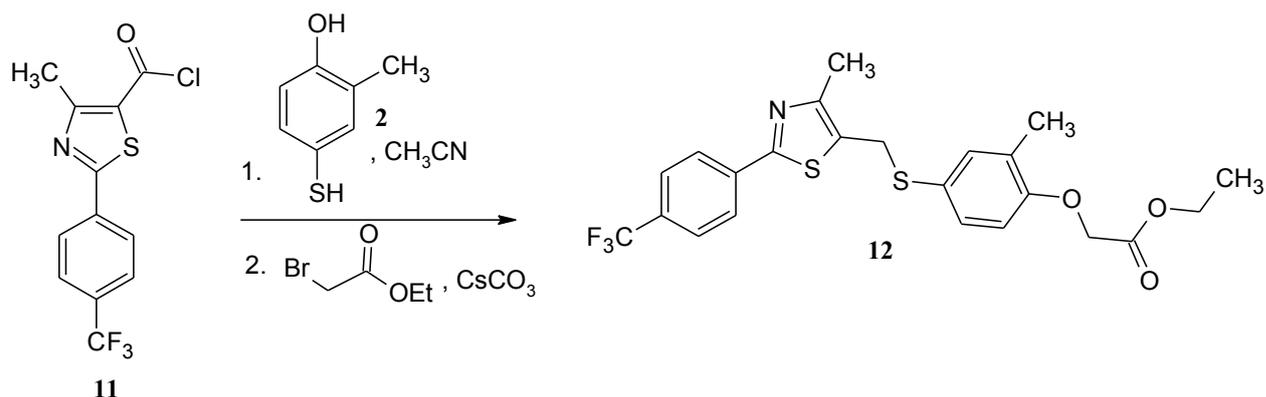


Рисунок 3.11 – Синтез этил 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата **12**

К раствору 0.334 г (2.39 ммоль) 4-меркапто-2-метилфенола **2** в 20 мл ацетонитрила добавляли 0.778 г (2.39 ммоль) карбоната цезия и сразу же вносили 0.746 г (2.13 ммоль) 4-(хлорметил)-4-метил-2-[4-(три-

фторметил)фенил]-1,3-тиазола **11**. Далее реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 4 часа, после чего добавляли еще 1.169 г (3.59 ммоль) карбоната цезия и 0.35 мл (0.519 г, 3.1 ммоль) этилбромацетата, перемешали в течение ночи при комнатной температуре, добавляли к реакционной массе 40 мл этилацетата и 40 мл воды, органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (2x30 мл). Объединенный органический экстракт высушивали над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 0.250 г (46 %) этил 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфенокси)ацетата в виде кристаллов кремового цвета.

Спектр ЯМР ^1H , ($d_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$) 1.28 т (3H, CH_2CH_3 , $J=7.1$), 2.23 с (3H, CH_3), 2.25 с (3H, CH_3), 4.12 с (2H, CH_2), 4.25 кв (2H, CH_2CH_3 , $J=7.1$), 4.69 с (2H, CH_2), 6.62 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.3$), 7.15 дд (1H CH_{Ar} , $J=7.9$, $J=1.7$), 7.21 д (1H, CH_{Ar} , $J=1,5$) 7.66 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.3$), 8.03 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.3$). Спектр ЯМР ^{13}C , ($d_6\text{-DMCO}$, м.д., $J/\text{Гц}$): 12.30 (CH_3); 14.54 (CH_3); 18.29 (CH_3); 38.61 (CH_2); 63.02 (CH_2); 69.30 (CH_2); 117.13 (CH_{Ar}); 122.82 к (C-F_3); 124.92 (2CH_{Ar}); 126.44 ($\text{C}_{\text{Ar-S}}$); 126.98 (2CH_{Ar}); 127.66 (CH_{Ar}); 129.42 (C_{Ar}), 132.00 (CH_{Ar}), 132.33 к ($\text{C}_{\text{Ar-CF}_3}$), 133.46 (CH_{Ar}) 133.89 (C_{Ar}); 148.63 (N-C-CH_3); 158.11 ($\text{C}_{\text{Ar-O}}$); 164.45 (S-C=N); 170.61 (COO). Найдено, m/z : 482.1067 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 482.1071 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты (13)

Реакция получения 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **13** представлена на рисунке 3.12.

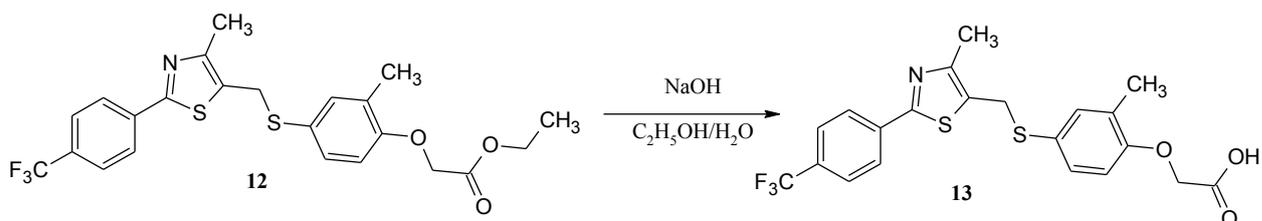


Рисунок 3.12 – Реакция получения 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксикарбоновой кислоты **13**

К раствору 0.250 г (0.519 ммоль) этил 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфанил]-2-метилфеноксикацетата **12** в 10 мл этанола доливали 1.75 мл 1 Н водного раствора гидроксида натрия (содержащего 5.25 ммоль гидроксида натрия), перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем подкисляли 1 Н раствором соляной кислоты до pH=2, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли 20 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2x20 мл), органический слой высушивали над сульфатом магния, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток разделяли колоночной хроматографией (CHCl₃-CH₃OH, 10:1). Получали 0.160 г (70 %) 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксикарбоновой кислоты **13** в виде кристаллов желтого цвета с т.пл. 131-133 °С, ср. лит. [65] т.пл. 132-133 °С.

Спектр ЯМР ¹H, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 2.14 с (3H, CH₃), 2.20 с (3H, CH₃), 4.34 с (2H, CH₂), 4.69 с (2H, CH₂), 6.79 д (1H, CH_{Ar}, J=8.52), 7.17дд (1H, CH_{Ar}, J=2.07, J=8.52), 7.23 д (1H, CH_{Ar}, J=1.62), 7.82 д (2H, CH_{Ar}, J=8.22), 8.04 д (2H, CH_{Ar}, J=8.1), 13.03 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 14.62 (CH₃); 15.90 (CH₃); 52.99 (CH₂); 64.90 (CH₂); 111.54 (CH_{Ar}); 120.22 (C_{Ar}); 125.78 (C_{Ar}); 126.23 (2CH_{Ar}); 126.58 (C_{Ar}-CH₃); 127.31 (C-F); 128.09 (2CH_{Ar}); 129.29 (C_{Ar}); 130.19 (CH_{Ar}); 130.27 (CH_{Ar}); 136.25 (C_{Ar}); 154.62 (C_{Ar}-CH₃); 160.29 (C_{Ar}); 164.06 (S-C=N); 169.55 (COOH). Найдено, m/z: 454.0754 [M+H]⁺. Вычислено, m/z: 454.0758 [M+H]⁺. Найдено, %: C 55.58; H 4.09; N 3.05; S 14.08. C₂₁H₁₈F₃NO₃S₂. Вычислено, %: C 55.62; H 4.00; N 3.09; S 14.14.

Синтез 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты (14)

Реакция получения 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **14** представлена на рисунке 3.13.

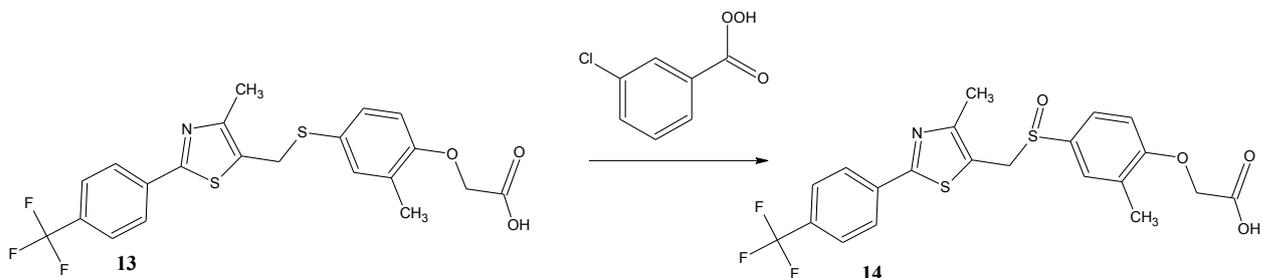


Рисунок 3.13 – Реакция получения 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **14**

К раствору 0.092 г (0.203 ммоль) 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **13** в 20 мл хлористого метилена добавляли 0.035 г (0.203 ммоль) *m*-хлорпербензойной кислоты, перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Далее растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного раствора, остаток разделяли колоночной хроматографией (CHCl₃-CH₃OH, 10:1). Получали 0.077 г (81 %) 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **14** в виде кристаллов бледно желтого цвета с т.пл. 174-176 °С.

Спектр ЯМР ¹H, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 2.03 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 4.40 д (1H, CH₂, J^A=14.28), 4.55 д (1H, CH₂, J^A=14.34), 4.78 с (2H, CH₂), 6.99 д (1H, CH_{Ar}, J^B=8.64), 7.28 дд (1H, CH_{Ar}, J^B=2.07, J^A=8.49), 7.33 д (1H, CH_{Ar}, J^B=1.44), 7.84 д (2H, 2CH_{Ar}, J^B=8.28), 8.07 д (2H, 2CH_{Ar}, J^B=8.10), 13.05 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 15.13 (CH₃); 16.52 (CH₃); 52.82 (CH₂); 65.28 (CH₂); 112.07 (CH_{Ar}); 121.36 (C_{Ar}); 123.59 (C_{Ar}); 124.22 (C_{Ar}); 125.40 (CH_{Ar}); 126.68 (CH_{Ar}); 126.70 (CH_{Ar}); 126.92 (C_{Ar}-CH₃); 127.64 (C-F); 130.08 (CH_{Ar}); 130.29 (CH_{Ar}); 133.62 (CH_{Ar}); 136.93 (C_{Ar}); 154.17 (C_{Ar}-CH₃); 158.77 (C_{Ar}); 163.50 (S-C=N); 170.33 (COOH). Найдено, *m/z*: 470.0696 [M+H]⁺.

Вычислено, m/z : 470.0708 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 53.65; Н 3.95; N 3.92; S 13.55. $C_{21}H_{18}F_3NO_4S_2$. Вычислено, %: С 53.72; Н 3.86; N 2.98; S 13.66.

Синтез 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты (**15**)

Реакция получения 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **15** представлена на рисунке 3.14.

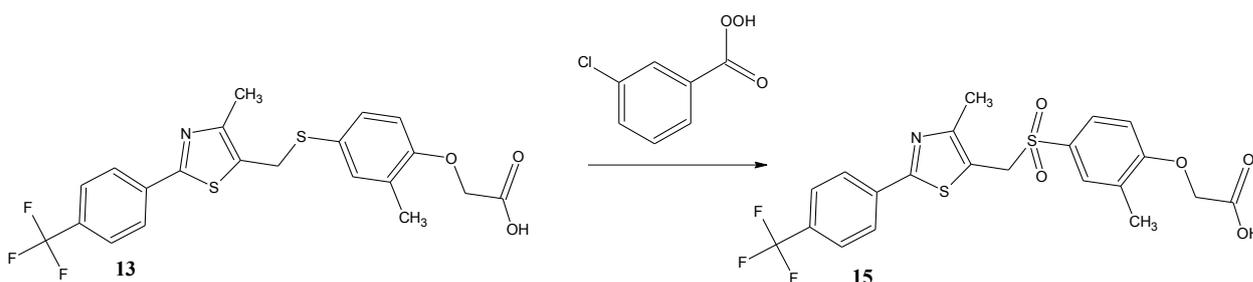


Рисунок 3.14 – Реакция получения 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **15**

К раствору 0.104 г (0.230 ммоль) 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **13** в 20 мл хлористого метилена добавляли 0.122 г (0.663 ммоль) м-хлорпербензойной кислоты, перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Далее растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного раствора, остаток разделяли колоночной хроматографией ($CHCl_3$ - CH_3OH , 10:1). Получали 0.097 г (83 %) 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **15** в виде кристаллов белого цвета кислоты с т.пл. 119-121 °С.

Спектр ЯМР 1H , (d_6 -ДМСО, м.д., $J/Гц$): 2.08 с (3H, CH_3), 2.22 с (3H, CH_3), 4.86 с (2H, CH_2), 4.97 с (2H, CH_2), 7.04 д (1H, CH_{Ar} , $J^3=8.76$), 7.53 дд (1H, CH_{Ar} , $J^3=8.56$, $J^4=2.40$), 7.61 д (1H, CH_{Ar} , $J^4=2.4$), 7.85 д (2H, $2CH_{Ar}$, $J^3=8.28$), 8.10 д (2H, $2CH_{Ar}$, $J^3=8.1$), 13.16 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , (d_6 -ДМСО, м.д., $J/Гц$): 14.62 (CH_3); 15.90 (CH_3); 52.99 (CH_2); 64.90 (CH_2); 111.54 (CH_{Ar}); 120.22 (C_{Ar}); 125.78 (C_{Ar}); 126.23 ($2CH_{Ar}$); 126.58 ($C_{Ar}-CH_3$); 127.31 ($C-F$); 128.09 ($2CH_{Ar}$); 129.29 (C_{Ar}); 130.19 (CH_{Ar}); 130.27 (CH_{Ar}); 136.25 (C_{Ar});

154.62 ($C_{Ar}-CH_3$); 160.29 (C_{Ar}); 164.06 ($S-C=N$); 169.55 ($COOH$). Найдено, m/z : 486.0657 $[M+H]^+$. Вычислено, m/z : 486.0657 $[M+H]^+$. Найдено, %: C 52.15; H 3.89; F 11.62; N 2.71; O 16.54 S 13.08. $C_{21}H_{18}F_3NO_5S_2$. Вычислено, %: C 51.95; H 3.74; F 11.74; N 2.89; O 16.48 S 13.21.

3.3 Синтез 4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот

Синтез 1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметанола (17)

Синтез 1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметанола **17** представлен на рисунке 3.15.

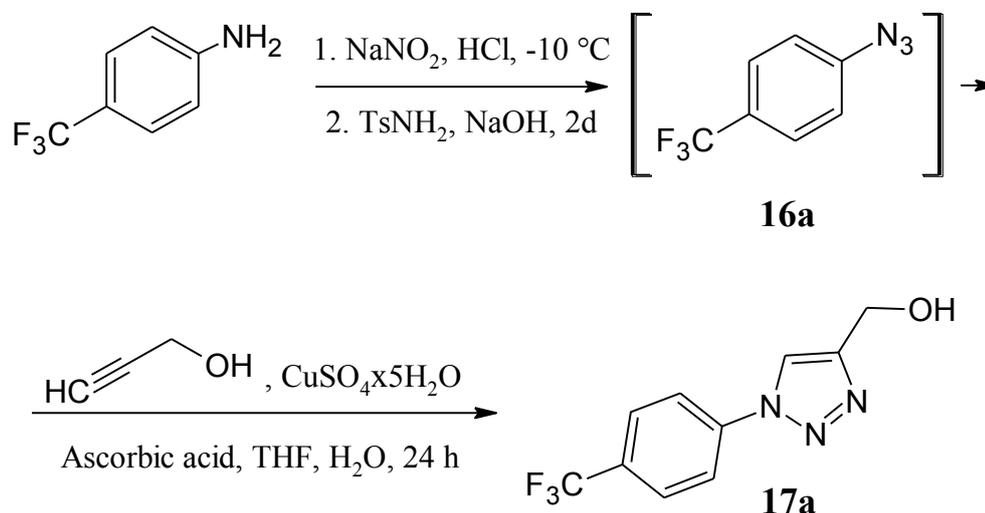


Рисунок 3.15 – Синтез 1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметанола **17**

К разбавленной соляной кислоте, полученной в результате смешения 13 мл воды и 7.5 мл концентрированной соляной кислоты, добавляли 4.03 г (25 ммоль) *p*-трифторметиланилина. Смесь охлаждали до минус $10\text{ }^\circ C$ и при перемешивании добавляли к ней порциями 1.75 г (25.2 ммоль) нитрита натрия с такой скоростью, чтобы температура не превышала минус $8\text{ }^\circ C$. Затем реакционную массу перемешивали при этой температуре еще 30 мин. Полученную соль диазония выливали в интенсивно перемешиваемый раствор 4.26 г (25 ммоль) толуолсульфамида и 6 г (0.15 моль) гидроксида натрия в 90 мл воды. Реакционную массу интенсивно перемешивали в

течение 2 дней, образовавшееся масло 4-трифторметилфенилазида **16a** экстрагировали эфиром (2x100 мл), экстракт упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса и растворяли в 100 мл ТГФ.

К полученному раствору **16a** при перемешивании добавляли 2.6 г (46.4 ммоль) пропаргилового спирта, затем приливали раствор 2.5 г (14.2 ммоль) аскорбиновой кислоты в 30 мл воды и после этого добавляли раствор 1 г (6.25 ммоль) пентагидрата сульфата меди (II) в 10 мл воды. Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч, упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляли 200 мл воды и 100 мл толуола. Органическую фазу отделяли, промывали водой (2x100 мл) и высушивали над сульфатом натрия. К высушенному раствору добавляли 100 мл гексана, полученную смесь выдерживали при минус 10 °С в течение 18 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали гексаном и высушивали на воздухе. Получали 1.87 г (31 %) 1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметанола **17a** в виде кристаллов белого цвета.

¹H ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 4.53 д (2H, CH₂, J=5.2); 5.24 т (1H, OH, J=5.2); 7.94 д (2H, CH_{Ar}, J=8.4); 8.14 д (2H, CH_{Ar}, J=8.4); 8.76 с (1H, CH_{Trz}).

Аналогично получали 1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметанол **176** с выходом 60 % в виде кристаллов серого цвета с т.пл. 99-103 °С.

¹H ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 4.62 д (2H, CH₂OH, J=5.1), 5.37 с (1H, CH₂OH), 7.61 д (2H, 2CH_{Ar} J=8.1), 8.04 м (2H, 2CH_{Ar} J=8.1), 8.74 м (1H, CH_{Trz}). Спектр ЯМР ¹³C, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 27.45 (3CH₃), 55.42 (CH₂), 75.02 (C_{Ar}-CH₃), 121.78 (2CH_{Ar}), 122.38 (2CH_{Ar}), 123.09 (CH_{Ar}), 136.10 (C_{Ar}), 148.19 (CH=C_{Ar}-N), 149.91 (C_{Ar}).

Синтез 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты (19а)

Синтез 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **19а** представлен на рисунке 3.16.

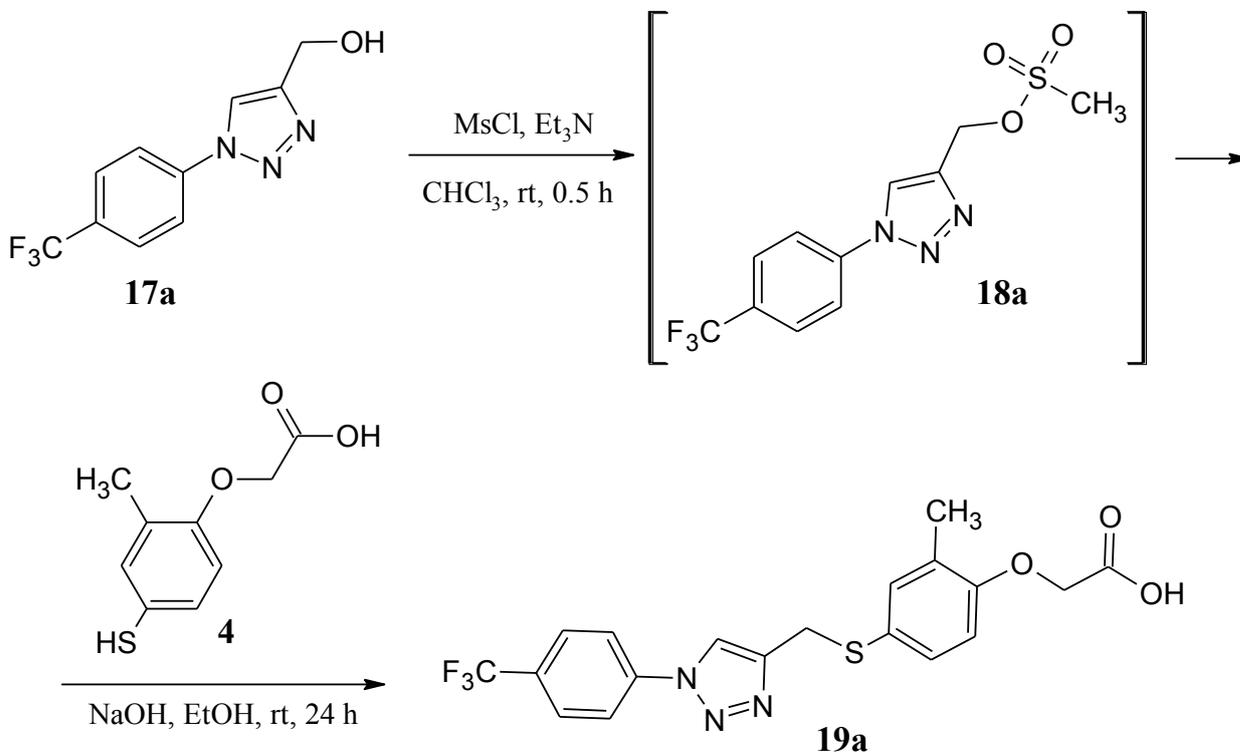


Рисунок 3.16 – Синтез 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **19а**

К раствору 1.87 г (7.70 ммоль) 1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметанола **17а** в 90 мл хлороформа добавляли 3.3 мл (~2.40 г, 23.8 ммоль) триэтиламина, а затем приливали 0.92 мл (~2.96 г, 12.0 ммоль) метансульфохлорида. Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин, промывали 1Н соляной кислотой (2x90 мл), насыщенным водным раствором и высушивали над сульфатом натрия. Экстракт упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса.

К остатку добавляли раствор 1.5 г (7.5 ммоль) 4-меркапто-2-метилфеноксиуксусной кислоты **4** и раствор 0.76 г, (19.0 ммоль) гидроксида натрия в 50 мл этанола. Реакционную массу перемешивали в течение 24 ч, упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли 200 мл воды и экстрагировали этилацетатом (4x200 мл).

После промывки этилацетатом водную фазу отделяли, добавляли к ней 100 мл гексана и подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH~5, перемешивали в течение 30 мин, образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе. Осадок растворяли в 50 мл кипящего эфира и отфильтровывали горячим. К фильтрату добавляли 40 мл гексана, полученный раствор упаривали на одну треть и охлаждали до 5 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали гексаном, высушивали на воздухе. Получали 484 мг (17 %) 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **19a** в виде кристаллов светло-коричневого цвета с т. пл. 144-146 °С.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 2.16 с (3H, CH₃), 4.26 с (2H, CH₂), 4.69 с (2H, CH₂), 6.79 д (1H, *J*=8.52, CH_{Ar}), 7.21 дд (1H, *J*=8.46, *J*=2.16, CH_{Ar}), 7.25 д (1H, *J*=1.80, CH_{Ar}), 7.97 д (2H, *J*=8.58, CH_{Ar}), 8.12 д (2H, *J*=8.46, CH_{Ar}), 8.74 с (1H, CH_{Ar}), 13.01 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.37 (CH₃); 29.66 (CH₂); 65.21 (CH₂-COOH); 112.46 (CH_{Ar}); 120.86 (CH_{Ar}); 122.06 (CH_{Ar}); 125.88 (C_{Ar}); 127.48 (C_{Ar}-CH₃); 127.66 (CH_{Ar}); 127.85 (C-F₃); 128.95 (C_{Ar}); 129.44 (CH_{Ar}); 130.03 (CH_{Ar}); 132.88 (CH_{Ar}); 133.70 (CH_{Ar}); 139.79 (C_{Ar}); 145.99 (C_{Ar}); 155.80 (C_{Ar}); 170.62 (COOH). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 424.0945 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 424.0937 [M+H]⁺. Найдено, %: С 53.75; Н 3.84, N 9.96. C₁₉H₁₆F₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 53.90; Н 3.81, N 9.92.

Аналогично получали 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусную кислоту **19b** с выходом 19 % в виде кристаллов светло-коричневого цвета с т. пл. 128-130 °С.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (*J*, Гц): 2.14 с (3H, CH₃), 3.65 с (2H, CH₂), 5.26 с (2H, CH₂), 7.16 д (1H, *J*=9.12, CH_{Ar}), 7.24 с (2H, CH_{Ar}), 7.64 д (2H, *J*=8.64, CH_{Ar}), 8.08 д (2H, *J*=9.00, CH_{Ar}), 8.99 с (1H, CH_{Ar}), 12.63 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.44 (CH₃); 37.40 (CH₂); 61.91 (CH₂-COOH); 113.12 (CH_{Ar}); 117.93 (CH_{Ar}); 119.64 (C_{Ar}); 121.34 (C_{Ar}); 122.68 (CH_{Ar}); 123.10 (CH_{Ar}); 123.45 (CH_{Ar}); 126.17 (C-F); 127.56 (C_{Ar}-CH₃); 129.51 (CH_{Ar}); 133.04 (CH_{Ar}); 135.90 (CH_{Ar}); 144.77 (C_{Ar}); 148.39 (C_{Ar}); 155.87 (C_{Ar}); 171.25 (COOH). Масс-

спектр (ESI), m/z : 424.0945 $[M+H]^+$. Вычислено, m/z : 440.0886 $[M+H]^+$.
Найдено, %: С 52.10; Н 3.70, N 9.60. $C_{19}H_{16}F_3N_3O_4S$. Вычислено, %: С 51.93;
Н 3.67, N 9.56.

Синтез 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты (20а)

Реакция получения 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **20а** представлена на рисунке 3.17.

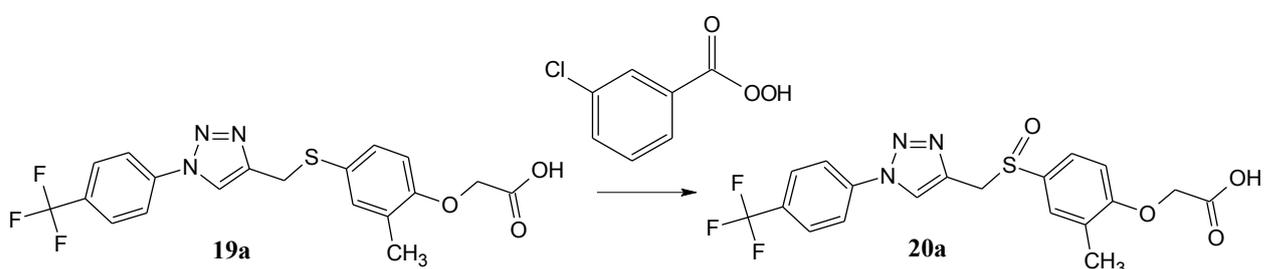


Рисунок 3.17 – Реакция получения 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **20а**

К раствору 0.263 г (0.622 ммоль) 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **19а** в 20 мл хлористого метилена добавляли 0.107 г (0.622 ммоль) *m*-хлорпербензойной кислоты, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Далее растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного раствора, остаток разделяли колоночной хроматографией ($CHCl_3$ - CH_3OH , 10:1). Получали 0.108 г (40 %) 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **20а** в виде кристаллов кремового цвета с т. пл. 235-236 °С.

Спектр ЯМР 1H , (d_6 -ДМСО, м.д., $J/Гц$): 2.20 с (3H, CH_3), 4.24 д (1H, $J=13.80$, CH_2), 4.38 д (1H, $J=13.74$, CH_2), 4.54 с (2H, CH_2), 6.92 д (1H, $J=8.52$, CH_{Ar}), 7.32 с (2H, CH_{Ar}), 7.97 д (2H, $J=8.58$, CH_{Ar}), 8.13 д (2H, $J=8.46$, CH_{Ar}), 8.66 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , (d_6 -ДМСО, м.д., $J/Гц$): 16.70 (CH_3); 53.09 (CH_2); 63.33 (CH_2 -COOH); 112.13 (CH_{Ar}); 120.96 (CH_{Ar}); 123.79 (CH_{Ar}); 124.04 (CH_{Ar}); 126.87 (C_{Ar}); 127.05 (CH_{Ar}); 127.52 (C_{Ar} - CH_3); 127.72 (CH_{Ar}); 128.47

(C-F); 133.60 (C_{Ar}); 138.92 (C_{Ar}); 139.65 (C_{Ar}); 143.02 (C_{Ar}); 159.48 (CH_{Ar}); 162.79 (CH_{Ar}); 171.21 (COOH). Найдено, *m/z*: 440.0880 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 440.0892 [M+H]⁺. Найдено, %: C 52.07; H 3.82; F 12.64; N 9.61 O 14.46 S 7.41. C₁₉H₁₆F₃N₃O₄S. Вычислено, %: C 51.93; H 3.67; F 12.97; N 9.56 O 14.56 S 7.30.

Синтез 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты (**21a**)

Реакция получения 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **21a** представлена на рисунке 3.18.

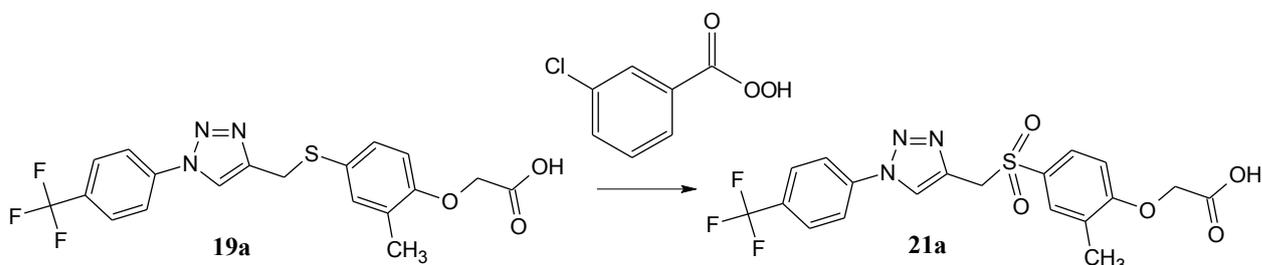


Рисунок 3.18 – Реакция получения 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **21a**

К раствору 0.361 г (0.854 ммоль) 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **19a** в 20 мл хлористого метилена добавляли 0.441 г (2.564 ммоль) *m*-хлорпербензойной кислоты, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Далее растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного раствора, остаток разделяли колоночной хроматографией (CHCl₃-CH₃OH, 10:1). Получали 0.0634 г (16 %) 4-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **21a** в виде кристаллов кремового цвета с т. пл. 188-190 °С.

Спектр ЯМР ¹H, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 2.23 с (3H, CH₃), 3.71 с (1H, OH), 4.74 с (2H, CH₂), 4.83 с (2H, CH₂), 7.00 д (1H, CH_{Ar}, J^A=8.70), 7.56 дд (1H, CH_{Ar}, J^B=2.25, J^A=8.61), 7.61 д (1H, CH_{Ar}, J^A=1.68), 7.96-8.16 с, д, д (4H, CH_{Ar}, J^A=8.58, J^A=8.52), 8.85 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц):

16.50 (CH₃); 53.23 (CH₂); 66.12 (CH₂-COOH); 111.88 (CH_{Ar}); 121.13 (CH_{Ar}); 123.37 (C_{Ar}); 124.40 (CH_{Ar}); 127.50 (C-F); 127.75 (CH_{Ar}); 128.29 (CH_{Ar}); 128.47 (CH_{Ar}); 128.87 (CH_{Ar}); 129.87 (C_{Ar}-CH₃); 130.56 (CH_{Ar}); 137.69 (C_{Ar}); 139.61 (C_{Ar}); 160.96 (C_{Ar}); 170.13 (C_{Ar}); 171.92 (COOH). Найдено, *m/z*: 456.0828 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 456.0835 [M+H]⁺. Найдено, %: С 49.89; Н 3.99; F 12.37; N 9.18 O 17.62 S 6.95. C₁₉H₁₆F₃N₃O₅S. Вычислено, %: С 50.00; Н 3.75; F 12.49; N 9.21 O 17.53 S 7.03.

Получение 1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметил хлорида (**226**)

Реакция получения 1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметил хлорида **226** представлена на рисунке 3.19.

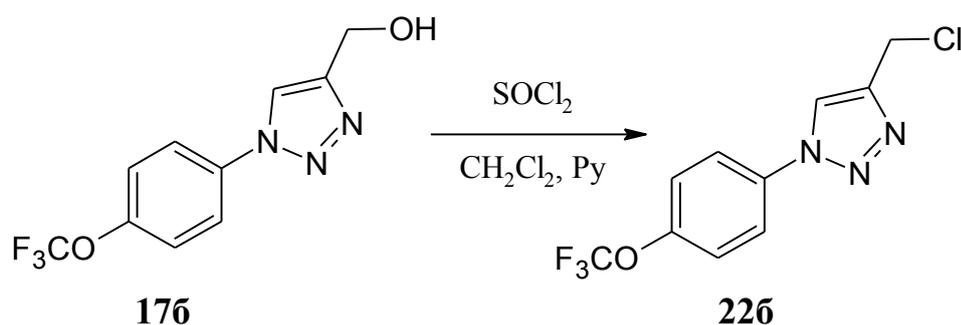


Рисунок 3.19 – Реакция получения 1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметил хлорида **226**

К раствору 0.985 г (3.80 ммоль) исходного 1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметанола **176** в 20 мл хлористого метилена добавляли 0.422 г (4.53 ммоль) пиридина. Реакционную массу охлаждали до 0°С и прикапывали раствор 0.635 г (5.34 ммоль) тионилхлорида в 5 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем избыток тионилхлорида нейтрализовывали добавлением к реакционной массе насыщенного раствора соды, органический слой отделяли, водную фазу промывали 2x30 мл хлористым метиленом, органические фазы объединили и высушили над сульфатом магния, профильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме водоструйного

насоса на РПИ. Получали 1.02 г (97 %) 1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-[1,2,3]-триазол-4-илметилхлорида **226** в виде кристаллов светло-желтого цвета с т. пл. 96-98 °С. ТСХ: $R_f=0.72$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 15:1).

Спектр ЯМР ^1H , ($d_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 4.93 с (2H, CH_2Cl), 7.61 м (2H, 2CH_{Ar}), 8.06 м (2H, 2CH_{Ar}), 8.95 м (1H, CH_{Trz}). Найдено, m/z : 278.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 278.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата (**236**)

Синтез этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата **236** представлен на рисунке 3.20.

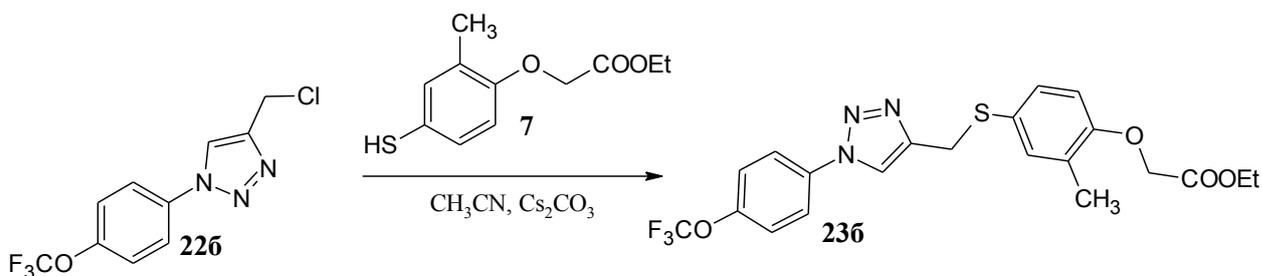


Рисунок 3.20 – Синтез этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата **236**

К раствору 0.800 г (2.88 ммоль) 1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилхлорида **226** и 0.651 г (2.88 ммоль) этилового эфира 4-меркапто-2-метилфеноксиуксусной кислоты **7** добавляли 1,5 мл ДМФА и 0.939 г (2.88 ммоль) карбоната цезия. Реакционную массу перемешивали в течение 20 ч при температуре 65 °С. Затем к реакционной массе добавляли 20 мл воды и 30 мл серного эфира, водную фазу промывали 3x10 мл серным эфиром, органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом магния, профильтровывали. Растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса на РПИ. Получали 0.300 г (26 %) этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата **236** в виде кристаллов бежевого цвета с т. пл. 95-97 °С. ТСХ: $R_f=0.21$ (Гексан-ЭА, 3:1).

Спектр ЯМР ^1H , ($\text{d}_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.20 т (3H, CH_2CH_3), 2.17 с (3H, $3\text{CH}_3\text{Ar}$), 4.16 кв (2H, CH_2CH_3), 4.24 с (2H, CH_2CO), 4.76 с (2H, CH_2S), 6.81 м (1H, CH_{Ar}), 7.20 м (1H, CH_{Ar}), 7.24 с (1H, CH_{Ar}), 7.60 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.8$), 7.98 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.8$), 8.57 с (1H, CHN). Найдено, m/z : 468.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 268.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-лметилсульфинил]-2-метилфеноксиацетата (246)

Реакция получения этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-лметилсульфинил]-2-метилфеноксиацетата **246** представлена на рисунке 3.21.

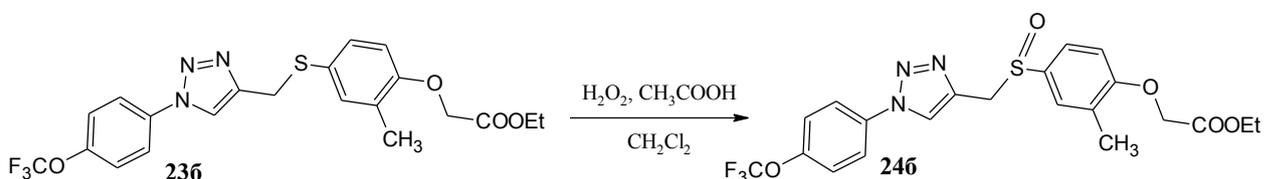


Рисунок 3.21 – Реакция получения этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-лметилсульфинил]-2-метилфеноксиацетата **246**

К раствору 0.100 г (0.214 ммоль) этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата **236** в 2 мл хлористого метилена добавляли 0.255 мл (0.749 ммоль) раствора надуксусной кислоты, полученной смешением 7 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл 35 % водного раствора перекиси водорода. Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч. Затем к реакционной массе добавляли 5 мл хлористого метилена и расчетное количество гидроксида натрия до $\text{pH}=7$. Затем слои разделяли, водную фазу промывали хлористым метиленом 2 x 5 мл, органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом магния, профильтровывали. Растворитель отгоняли на РПИ. Получали 90 мг (86.5 %) этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиацетата **246** в виде кристаллов белого цвета с т.пл. 110-115 °С.

Спектр ЯМР ^1H , ($d_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.21 т (3H, CH_2CH_3 , $J=7.3$), 2.23 с (3H, $3\text{CH}_3\text{Ar}$), 4.16 кв (2H, CH_2CH_3 , $J=7.3$, $J=6.6$), 4.24 дд (2H, CH_2CS $J=13.9$), 4.86 с (2H, CH_2O), 7.02 д (1H, CH_{Ar} $J=8.1$), 7.33 д (1H, CH_{Ar} $J=7.3$), 7.4 с (1H, CH_{Ar}), 7.60 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.8$), 7.98 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.8$), 8.53 с (1H, CHN). Спектр ЯМР ^{13}C , ($d_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 14.50 (CH_3), 16.36 (CH_3), 56.92 (CH_2), 61.11 (CH_2), 65.45 (CH_2), 112.68 (CH_{Ar}), 122.12 (2CH_{Ar}), 122.43 (2CH_{Ar}), 123.10 (2CH_{Ar}), 126.22 (CH_{Ar}), 127.59 (C-F), 129.95 (C_{Ar}), 133.63 (C_{Ar}), 135.91 (C_{Ar}), 145.76 (C_{Ar}), 148.27 (C_{Ar}), 155.64 (C_{Ar}), 169.19 (C_{Ar}). Найдено, m/z : 484.57 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 284.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты (256)

Реакция получения 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **256** представлена на рисунке 3.22.

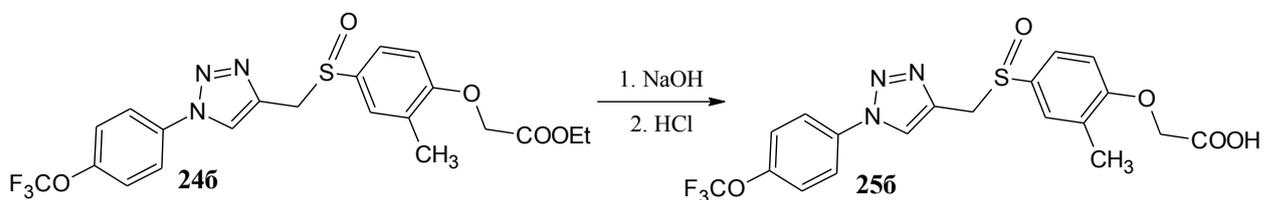


Рисунок 3.22 – Реакция получения 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **256**

К раствору 50 мг (0.1 ммоль) сульфоксида этил 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиацетата **246** в 10 мл этанола добавляли 0.330 мл 1 Н водного раствора гидроксида натрия (содержащего 1 ммоль гидроксида натрия), перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем подкисляли 1 Н раствором соляной кислоты до pH=2, упаривали растворитель на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляли 4 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2x8 мл), органический слой

высушивали над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 42 мг (92 %) 4-[1-(4-трифторметоксифенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-илметилсульфинил]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **256** в виде кристаллов бежевого цвета с т.пл. 152-155 °С.

Спектр ЯМР ^1H , ($\text{d}_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 2.23 с (3H, CH_3), 4.25 д (1H, $J=13.80$, CH_2), 4.39 д (1H, $J=13.74$, CH_2), 4.78 с (2H, CH_2), 7.00 д (1H, $J=8.52$, CH_{Ar}), 7.36 дд (1H, $J=2.07$, 8.49, CH_{Ar}), 7.41 д (1H, $J=1.32$, CH_{Ar}), 7.63 д (2H, $J=8.58$, CH_{Ar}), 8.01 д (1H, $J=9.06$, CH_{Ar}), 8.01 д (1H, $J=4.80$, CH_{Ar}), 8.60 с (1H, CH_{Ar}), 12.94 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , ($\text{d}_6\text{-CDCl}_3$, м.д., $J/\text{Гц}$): 16.58 (CH_3), 53.01 (CH_2), 65.42 (CH_2), 112.10 (CH_{Ar}), 121.34 (C_{Ar}), 122.53 (2 CH_{Ar}), 123.11 (2 CH_{Ar}), 123.81 (CH_{Ar}), 124.18 (CH_{Ar}), 126.85 (CH_{Ar}), 127.70 (C-F), 134.54 (C_{Ar}), 135.78 (C_{Ar}), 138.60 (C_{Ar}), 148.37 (C_{Ar}), 158.67 (C_{Ar}), 170.40 (COOH). Найдено, m/z : 456.0823 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено, m/z : 256.0836 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 50.31; Н 3.71; F 12.48; N 9.08 О 17.32 S 7.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 50.11; Н 3.54; F 12.52; N 9.23 О 17.57 S 7.04.

3.4 Синтез 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот

Получение этилового эфира 4-бромбензойной кислоты (**266**)

Реакция получения этилового эфира 4-бромбензойной кислоты **266** представлена на рисунке 3.23.

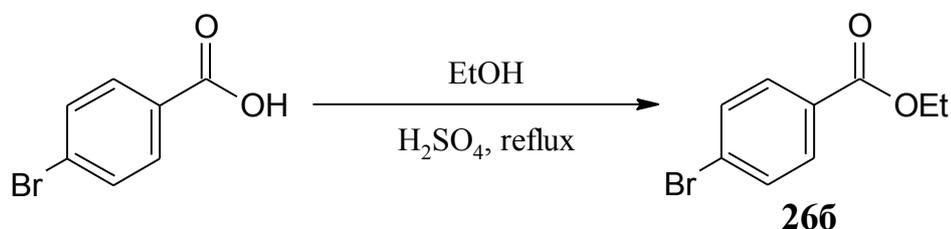


Рисунок 3.23 – Реакция получения этилового эфира 4-бромбензойной кислоты **266**

В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, насадкой Дина-Старка и обратным холодильником,

помещали 12.07 г (60 ммоль) бромбензойной кислоты, 18 мл абсолютированного этанола и добавляли по каплям 0.64 мл (1,18 г, 12 ммоль) концентрированной серной кислоты, затем добавляли 30 мл бензола и кипятили в течение 9 ч. О завершении этерификации судили по данным ТСХ. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали 5 мл этанола, высушивали на воздухе, выделяли 3.96 г исходной 4-бромбензойной кислоты. К фильтрату добавляли 3.27 г (24 ммоль) тригидрата ацетата натрия, отгоняли растворитель на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку добавляли 10 мл хлороформа, органический слой отделяли в делительной воронке и промывали водой (2×5 мл). Объединённый органический слой промывали насыщенным водным раствором (2×5 мл), высушивали над сульфатом магния, пропускали через фильтр, органическую фазу упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняли в вакууме водоструйного насоса, собирая фракцию 128-130°C (14 Торр). Получали 7.80 г (57 %) этилового эфира 4-бромбензойной кислоты **26б** в виде бесцветной жидкости, $n_{D}^{20}=1.5470$; ср. лит. [т. кип. 137 °С (5 Торр)] [115], т. кип. 131°C (14 Торр.), $n_{D}^{20}=1,544$. ТСХ: $R_f=0.58$ (CH₃Cl). Выход с учетом прореагировавшей кислоты составил 85 %.

¹H ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц) 1.32 т (3H, CH₃, J=7.0), 4.32 к (2H, CH₂, J=7.1), 7.72 д (2H, CH_{Ar}, J=8.4), 7.87 д (2H, CH_{Ar}, J=8.2). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц) 14.07(CH₃), 61.01(CH₂), 127.24(C_{Ar}), 129.06(C_{Ar}), 131.04 (2CH_{Ar}), 131.84(2CH_{Ar}), 165.01(C=O).

Аналогично получены замещенные этилбензоаты **26 (а, в-е)**, выходы которых приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Выход замещенных этилбензоатов **26 (а, в-е)**

Соединение	Название	Выход, %
26а	этиловый эфир 4-хлорбензойной кислоты	57
26в	этиловый эфир 3,4-дихлорбензойной кислоты	70
26г	этиловый эфир 3-трифторметилбензойной кислоты	90
26д	этиловый эфир 4-трифторметилбензойной кислоты	81
26е	этиловый эфир 4-трифторметоксибензойной кислоты	71

Физико-химические свойства этилбензоатов **26 (а, в-е)** приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Физико-химические свойства этилбензоатов **26 (а, в-е)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл./кип., °С	Т.кип., °С, источник
26а	масло светло-желтого цвета	т.кип. 111 (12 Торр)	-
26в	бесцветные кристаллы	т.пл. 38-40; т.кип. 149-151 (25Торр)	т.кип. 137-139 (10 Торр) [116]
26г	масло светло-желтого цвета	т.кип. 28-29 (19 Торр)	-
26д	жидкость светло-желтого цвета	т.кип. 106-109 (19 Торр)	т.кип. 100 (17 Торр) [117]
26е	жидкость светло-желтого цвета	-	-

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C этилбензоатов **26 (а, в-е)** приведены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C этилбензоатов **26 (а, в-е)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
26а	1.41 т (3H, CH_3 , $J=7.2$), 4.40 к (2H, CH_2 , $J=7.34$), 7.42 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.2$), 8.00 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.1$).	14.4 (CH_3), 61.3 (CH_2), 128.8 (2CH_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 131.0 (2CH_{Ar}), 139.3 (C-Cl), 165.8 (C=O).
26в	1.32 т (3H, CH_3 , $J^3=7.2$), 4.32 к (2H, CH_2 , $J^3=7.2$), 7.76 д (1H, CH_{Ar} , $J^3=8.4$), 7.87 дд (1H, CH_{Ar} , $J^3=8.4$, $J^4=2.0$), 8.04 д (1H, CH_{Ar} , $J^4=2.0$).	14.51 (CH_3), 61.97 (CH_2), 129.61 (C_{Ar}), 130.83 (CH_{Ar}), 131.23 (CH_{Ar}), 131.69 (C_{Ar}), 132.18 (CH_{Ar}), 136.69 (C-Cl), 164.36 (C=O).
26г	1.44 т (3H, CH_3 , $J=7.3$), 4.45 к (2H, CH_2 , $J=7.3$), 7.61 т (1H, CH_{Ar} , $J=7.3$), 7.83 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.1$), 8.26 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.1$), 8.33 с (1H, CH_{Ar}).	14.06(CH_3), 61.09(CH_2), 118.90 (CF_3), 120.80(2CH_{Ar}), 128.90(C_{Ar}), 131.55 (2CH_{Ar}), 152.50 (C_{Ar}), 164.62(C=O).
26д	1.36 т (3H, CH_3 , $J=7.3$), 4.38 к (2H, CH_2 , $J=7.3$), 7.92 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.1$), 8.17 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.1$)	14.2 (CH_3), 61.5 (CH_2), 122.6 (CF_3), 125.3 (CF_3), 129.9 (2CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 165.3 (C=O).
26е	4.33 к (2H, CH_2 , $J=7.3$), 7.49 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.1$), 8.06 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.1$).	14.06(CH_3), 61.09(CH_2), 118.90 (CF_3), 120.80(2CH_{Ar}), 128.90(C_{Ar}), 131.55 (2CH_{Ar}), 152.50 (C_{Ar}), 164.62(C=O).

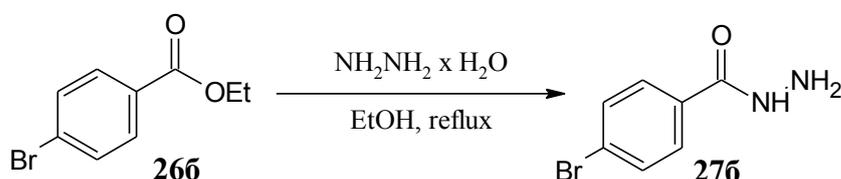
Данные R_f этилбензоатов **26 (а, в-е)** приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Данные R_f эфиров бензойных кислот (**26а, в-е**)

Соединение	R _f	Растворитель
26а	0.41	CHCl ₃
26в	0.72	CH ₃ Cl-CH ₃ OH, 20:1
26г	0.56	CHCl ₃ -MeOH-NH ₄ OH, 6:1:0,1
26д	0.67	CH ₃ Cl-CH ₃ OH, 20:1
26е	0.72	CH ₃ Cl-CH ₃ OH, 10:1

Получение гидразида 4-бромбензойной кислоты (**27б**)

Реакция получения гидразида 4-бромбензойной кислоты **27б** представлена на рисунке 3.24.

Рисунок 3.24 – Реакция получения гидразида 4-бромбензойной кислоты **27б**

В однокорную круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали раствор 7.55 г (33 ммоль) этилового эфира 4-бромбензойной кислоты **26б** в 5 мл абсолютного этанола, добавляли 3.3 мл гидразингидрата (3,4 г, 68 ммоль), кипятили в течение 5 ч, затем растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 6.614 г (94 %) гидразида 4-бромбензойной кислоты **27б** в виде белых кристаллов с т.пл. 155-156°C. ТСХ: R_f=0.49 (CHCl₃-CH₃OH-NH₃, 6:1:0.1). ¹H ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 4.51 с (2H, NH₂), 7.71 к (4H, CH_{Ar}, J=8.3), 9.85 с (1H, CONH). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц) 124.74 (C-Br), 129.04 (C_{Ar}), 131.33 (2CH_{Ar}), 132.41 (2CH_{Ar}), 164.88 (C=O).

Аналогично получали другие гидразиды бензойных кислот **27 (а, в-е)**, выходы которых приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Выход гидразидов бензойных кислот **27 (а, в-е)**

Соединение	Название	Выход, %
27а	гидразид 4-хлорбензойной кислоты	77
27в	гидразид 3,4-дихлорбензойной кислоты	93
27г	гидразид 3-трифторметилбензойной кислоты	99
27д	гидразид 4-трифторметилбензойной кислоты	95
27е	гидразид 4-трифторметоксибензойной кислоты	89

Физико-химические свойства других гидразидов бензойных кислот **27 (а, в-е)** приведены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Физико-химические свойства гидразидов бензойных кислот **27 (а, в-е)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С	Т.пл., °С, источник
27а	кристаллы белого цвета	157-159	162-165 [116]
27в	кристаллы белого цвета	167-169	153-168 [116]
27г	кристаллы белого цвета	108-110	-
27д	кристаллы белого цвета	121-123	120-121 [115]
27е	кристаллы белого цвета	105-108	-

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C гидразидов бензойных кислот **27 (а, в-е)** приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C гидразидов бензойных кислот **27 (а, в-е)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
27а	4.50 с (2H, NH ₂), 7.52 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.2$), 7.83 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.5$), 9.83 с (1H, CONH).	128.3 (2CH _{Ar}), 128.7 (C _{Ar}), 131.9 (2CH _{Ar}), 135.7 (C _{Ar}), 164.7 (C=O).
27в	4.56 с (2H, NH ₂), 7.73 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.64$), 7.79 дд (1H, CH _{Ar} , $J^{\beta}=8.26$, $J^{\alpha}=1.42$), 8.03 д (1H, CH _{Ar} , $J=1.41$), 9.95 с (1H, CONH).	127.18 (CH _{Ar}), 128.92 (CH _{Ar}), 130.72 (C-Cl), 131.28 (CH _{Ar}), 133.64 (C _{Ar}), 133.86 (C-Cl), 163.47 (C=O).
27г	4.63 уш.с. (2H, NH ₂), 7.70 т (H, 1CH _{Ar} , $J=7.81$), 7.87 д (H, CH _{Ar} , $J=7.23$), 8.13 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=10.99$), 10.05 уш.с (1H, CONH).	123.64 (CF ₃), 127.68 (CH _{Ar}), 129.12 (CH _{Ar}), 129.38 (CH _{Ar}), 129.71 (CH _{Ar}), 131.04 (C _{Ar}), 134.25 (C _{Ar}), 164.31 (C=O).
27д	4.62 с (2H, NH ₂), 7.85 д ($J=8.8$, 2H, CH _{Ar}), 8.03 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.1$), 10.03 с (1H, CONH).	123.52 (CF ₃), 125.32 (CF ₃), 127.13 (CF ₃), 128.35 (2CH _{Ar}), 131.37 (2CH _{Ar}), 131.58 (C _{Ar}), 137.61 (C _{Ar}), 165.00 (C=O).
27е	4.69 уш.с. (2H, NH ₂), 7.44 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.8$), 7.96 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.1$), 9.90 уш.с (1H, CONH).	120.61 (2CH _{Ar}), 121.02 (CF ₃), 129.28 (2CH _{Ar}), 132.44 (C _{Ar}), 150.20 (C _{Ar}), 164.70 (C=O).

Данные R_f эфиров гидразидов бензойных кислот **27 (а, в-е)** приведены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Данные R_f гидразидов бензойных кислот **27** (а, в-е)

Соединение	R_f	Растворитель
27а	0.28	$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{OH-NH}_3$, 3:1:0.1
27в	0.26	$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1
27г	0.22	$\text{CH}_3\text{Cl-MeOH}$, 10:1
27д	0.39	$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-NH}_3$, 6:1:0.1
27е	0.52	$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-NH}_3$; 6:1:0.1

Получение N^1 -метил- N^4 -(4-бромбензоил)тиосемикарбазида (**28б**)

Реакция получения N^1 -метил- N^4 -(4-бромбензоил)тиосемикарбазида **28б** представлена на рисунке 3.25.

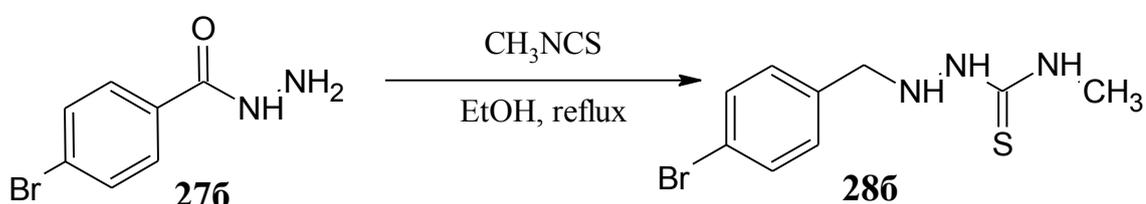


Рисунок 3.25 – Реакция получения N^1 -метил- N^4 -(4-бромбензоил)тиосемикарбазида **28б**

В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, поместили 6.19 г (28.9 ммоль) гидразида 4-бромбензойной кислоты **27б** в 45.6 мл абсолютного этанола. Прикапывали раствор 2.1 мл (2.05 г, 27.7 ммоль) метилизотиоцианата в 9.1 мл абсолютного этанола, кипятили в течение 4 ч. Затем растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 7.26 г (92 %) N^1 -метил- N^4 -(4-бромбензоил)-тиосемикарбазида **28б** в виде кристаллов белого цвета с т.пл. 234-235°C. ТСХ: $R_f=0.20$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-NH}_3$, 6:1:0.1). ^1H ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$) 2.87 д (3H, CH_3NH , $J=4.35$), 7.72 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.43$), 7.86 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.33$), 8.07 д (1H, NH, $J=4.16$), 9.33 с (1H, NH), 10.41 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$) 31.58 (CH_3), 124.33 (C-Br), 125.32 (C_{Ar}), 130.53 (2CH_{Ar}), 131.98 (2CH_{Ar}), 150.59 (C=O), 167.67 (C=S). Масс-спектр (ESI), m/z : 287.9802 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{OS}$. Вычислено, m/z : 287.9801 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Аналогично получали замещенные тиосемикарбазиды **28 (а, в-е)**, выходы которых приведены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 - Выход тиосемикарбазидов **28 (а, в-е)**

Соединение	Название	Выход, %
28а	<i>N</i> ¹ -метил - <i>N</i> ⁴ -(4-хлорбензоил)тиосемикарбазид	91
28в	<i>N</i> ¹ -метил - <i>N</i> ⁴ -(3,4-дихлорбензоил)тиосемикарбазид	91
28г	<i>N</i> ¹ -метил - <i>N</i> ⁴ -(3-трифторметилбензоил)тиосемикарбазид	70
28д	<i>N</i> ¹ -метил - <i>N</i> ⁴ -(4-трифторметилбензоил)тиосемикарбазид	88
28е	<i>N</i> ¹ -метил - <i>N</i> ⁴ -(4-трифторметоксибензоил)тиосемикарбазид	59

Физико-химические свойства тиосемикарбазидов **28 (а, в-е)** приведены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 - Физико-химические свойства тиосемикарбазидов бензойных кислот **28 (а, в-е)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
28а	кристаллы белого цвета	166-168
28в	кристаллы белого цвета	209-211
28г	кристаллы белого цвета	195-198
28д	кристаллы желтого цвета	227-229
28е	кристаллы белого цвета	185-189

Данные ЯМР ¹H и ¹³C тиосемикарбазидов **28 (а, в-е)** приведены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Данные ЯМР ¹H и ¹³C тиосемикарбазидов **28 (а, в-е)**

Соединение	Данные ЯМР ¹ H спектроскопии (δ, м.д.; <i>J</i> , Гц)	Данные ЯМР ¹³ C спектроскопии (δ, м.д.; <i>J</i> , Гц)
28а	2.88 д (3H, CH ₃ NH, <i>J</i> =4.35), 7.57 д (2H, 2CH _{Ar} , <i>J</i> =8.57), 7.92 д (2H, 2CH _{Ar} , <i>J</i> =8.68), 8.07 д (1H, NH, <i>J</i> =4.57), 9.32 с (1H, NH), 10.41 с (1H, NH).	30.8 (CH ₃), 128.2 (C, Ar), 129.6 (2CH, Ar), 131.2 (2CH, Ar), 136.5 (C, Ar), 164.9 (C-Cl), 182.2 (C=S).
28в	2.89 д (3H, CH ₃ NH, <i>J</i> =4.35), 7.80 д (1H, CH _{Ar} , <i>J</i> =8.36), 7.85 д (1H, CH _{Ar} , <i>J</i> =8.33), 8.10 д (H, CH _{Ar} , <i>J</i> =4.18), 8.15 д (1H, NH, <i>J</i> =1.63), 9.36 с (1H, NH), 10.51 с (1H, NH).	30.89 (CH ₃), 128.06 (CH _{Ar}), 129.75 (CH _{Ar}), 130.66 (C-Cl), 131.13 (CH _{Ar}), 132.95 (C _{Ar}), 134.56 (C-Cl), 163.95 (C=O).
28г	4.63 уш.с (2H, NH ₂), 7.70 т (1H, 1CH _{Ar} , <i>J</i> =7.8), 7.87 д (1H, CH _{Ar} , <i>J</i> =7.2), 8.13 д (2H, <i>J</i> =11.0, 2CH _{Ar}), 10.05 уш.с (1H, CONH).	123.64 (CF ₃), 127.68 (CH _{Ar}), 129.12 (CH _{Ar}), 129.38 (CH _{Ar}), 129.71 (CH _{Ar}), 131.04 (C _{Ar}), 134.25 (C _{Ar}), 164.31 (C=O).

Продолжение таблицы 3.11

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
28д	2.90 д (3H, CH_3NH), 7.91 м (2H, 2CH_{Ar}), 8.11-8.14 м (3H, 2CH_{Ar} , $1\text{CH}_3\text{NHCS}$), 9.42 уш. с (1H, NHNHCS), 10.59 уш. с (1H, NHNHCS).	31.0 (CH_3), 125.3 (CF_3), 128.8 (2CH_{Ar}), 131.8 (2CH_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 164.9 ($\text{C}=\text{O}$), 172.9 ($\text{C}=\text{S}$).
28е	2.88 д (3H, CH_3NH , $J=4.4$), 7.91 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=4.4$), 8.11-8.14 м (3H, 2CH_{Ar} , $1\text{CH}_3\text{NHCS}$), 9.34 уш. с (1H, NHNHCS), 10.40 уш. с (1H, NHNHCS).	31.41 (CH_3), 119.59 (CF_3), 121.10 (2CH_{Ar}), 121.30 (C_{Ar}), 130.68 (2CH_{Ar}), 132.17 (CF_3), 151.14 ($\text{C}=\text{O}$), 165.24 ($\text{C}=\text{S}$).

Данные R_f тиосемикарбазидов **28 (а, в-е)** приведены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 - Данные R_f тиосемикарбазидов **28 (а, в-е)**

Соединение	R_f	Растворитель
28а	0.28	$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{OH-NH}_3$, 3:1:0.1
28в	0.26	$\text{CH}_3\text{Cl-CH}_3\text{OH}$, 10:1
28г	0.22	$\text{CH}_3\text{Cl-CH}_3\text{OH}$, 10:1
28д	0.39	$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{OH-NH}_3$, 6:1:0.1
28е	0.52	$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{OH-NH}_3$, 6:1:0.1

Получение 5-(4-бромфенил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона (**29б**)

Реакция получения 5-(4-бромфенил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **29б** представлена на рисунке 3.26.

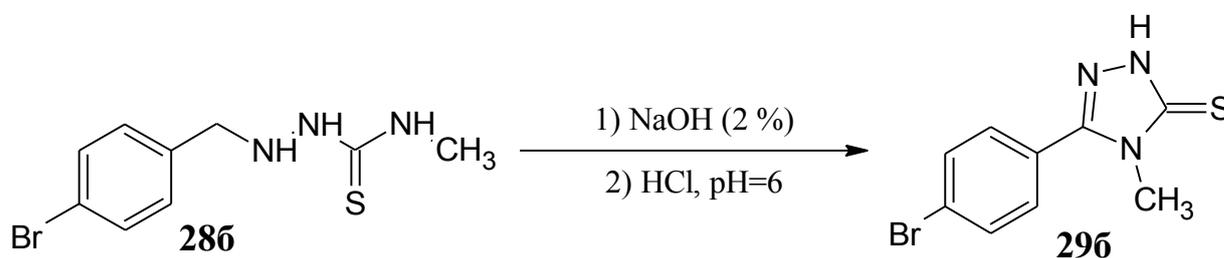


Рисунок 3.26 – Реакция получения 5-(4-бромфенил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **29б**

В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, вносили раствор 0.92 г (23.0 ммоль) гидроксида натрия в 48 мл воды, далее добавляли 6.76 г (24.8 ммоль) N^1 -метил- N^4 -(4-

трифторметилбензоил)тиосемикарбазида **28б**, кипятили в течение 2 ч, подкисляли 1 М водным раствором соляной кислоты до pH=6. Выпавший осадок промывали водой 3x10 мл, получали 6.59 г (99 %) в виде мелкодисперсного белого цвета кристаллы 5-(4-бромфенил)-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона **29б**, с т.пл. 237-239°C. ТСХ: R_f=0.49 (CHCl₃-CH₃OH-NH₃, 6:1:0.1). ¹H ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 3.53 с (3H, CH₃), 7.68 д (2H, CH_{Ar}, J=8.48), 7.78 д (2H, CH_{Ar}, J=8.48), 13.97 с (1H, NHCS=S). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц) 30.90 (CH₃), 125.57 (C-Br), 129.88 (2CH_{Ar}), 131.24 (2CH_{Ar}), 131.66 (C=N), 165.14 (C=S).

Аналогично получали арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионы (**29а, в-е**), выходы которых приведены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Выход арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионы **29 (а, в-е)**

Соединение	Название	Выход, %
29а	4-метил-5-(4-хлорфенил)-2,4-дигидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тион	89
29в	4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-2,4-дигидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тион	92
29г	4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-2,4-дигидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тион	90
29д	4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-2,4-дигидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тион	95
29е	4-метил-5-(4-трифторметоксифенил)-2,4-дигидро-3 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тион	94

Физико-химические свойства арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов **29 (а, в-е)** приведены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 - Физико-химические свойства арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов **29 (а, в-е)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
29а	кристаллы белого цвета	203-205
29в	кристаллы белого цвета	230-232
29г	кристаллы белого цвета	170-172
29д	кристаллы белого цвета	193-196
29е	кристаллы белого цвета	148-150

Данные ЯМР ¹H и ¹³C арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов (**29а, в-е**) приведены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C арил-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионы **29 (а, в-е)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
29а	3.53 с (3H, CH ₃), 7.62 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.34$), 7.75 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.34$), 8.30 с (1H, NH _{C=S}).	31.61 (CH ₃), 129.08 (2CH _{Ar}), 130.37 (2CH _{Ar}), 135.58 (C-Br), 150.53 (C=N), 167.61 (C=S).
29в	3.25 с (3H, NH-NH ₂), 7.69 д (1H, CH _{Ar} , $J^{\beta}=8.4$), 7.77 дд (1H, CH _{Ar} , $J^{\beta}=8.4$, $J^{\alpha}=2.0$), 8.00 д (1H, CH _{Ar} , $J^{\alpha}=2.0$).	31.5 (CH ₃), 126.6 (CH _{Ar}), 128.8 (CH _{Ar}), 130.4 (C _{Ar}), 131.2 (CH _{Ar}), 131.8 (C-Cl), 133.6 (C-Cl), 149.5 (C=N), 167.7 (C=S).
29г	3.53 с (3H, CH ₃), 7.68 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.5$), 7.78 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.5$), 13.97 с (1H, NH _{C=S}).	31.82 (CH ₃), 125.56 (2CH _{Ar}), 127.51 (2CH _{Ar}), 130.49 (C _{Ar}), 132.91 (C _{Ar}), 150.54 (C=N), 168.67 (C=S).
29д	3.58 с (3H, CH ₃), 7.97 м (4H, CH _{Ar}), 14.08 с (1H, NH _{C=S}).	34.15 (CH ₃), 122.07 (CF ₃), 125.88 (2CH _{Ar}), 129.48 (2CH _{Ar}), 130.48 (C _{Ar}), 130.90 (C _{Ar}), 150.34 (C=N), 167.94 (C=S).
29е	3.54 с (3H, CH ₃), 7.55 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.1$), 7.87 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.1$), 13.99 с (1H, NH _{C=S}).	31.41 (CH ₃), 119.59 (CF ₃), 121.30 (CF ₃), 123.00 (C _{Ar}), 130.68 (2CH _{Ar}), 132.17 (CF ₃), 151.14 (C=N), 165.24 (C=S).

Данные R_f арил-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов **29 (а, в-е)** приведены в таблице 3.16.

Таблица 3.16 Данные R_f арил-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов **29 (а, в-е)**

Соединение	R_f	Растворитель
29а	0.75	CHCl ₃ -CH ₃ CH ₂ OH-NH ₃ , 6:1:0.1
29в	0.67	CH ₃ Cl-CH ₃ OH, 10:1
29г	0.67	CHCl ₃ -CH ₃ CH ₂ OH-NH ₃ , 6:1:0.1
29д	0.47	CHCl ₃ -CH ₃ CH ₂ OH-NH ₃ , 6:1:0,1
29е	0.45	CHCl ₃ -CH ₃ CH ₂ OH-NH ₃ , 6:1:0,1

Получение 3-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазола (**306**)

Реакция получения 3-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазола **306** представлена на рисунке 3.27.

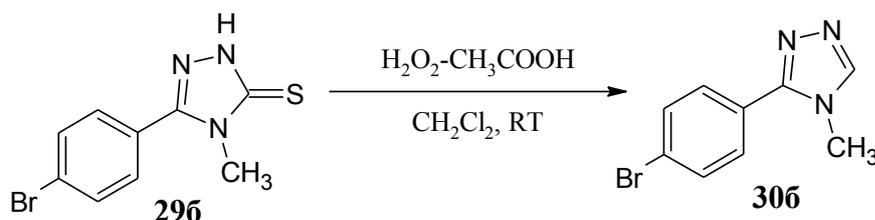


Рисунок 3.27 – Реакция получения 3-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазола **306**

В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали заохоложенную до 0°С суспензию 3.23 г (12.0 ммоль) 5-(4-бромфенил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **296** в 21.5 мл хлористого метилена. Далее прикапывали раствор 2.8 мл (33 ммоль) водного пероксида водорода (конц. 35.5 %) в 20 мл ледяной уксусной кислоты, снимали охлаждение, перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли 1M раствор гидроксида натрия. Выпавшие кристаллы конечного продукта отделяли от раствора. Далее в маточный раствор добавляли сульфат магния, отфильтровывали, осадок промывали хлороформом 2x3 мл. Органические фазы объединяли, растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Полученные осадки объединяли и получали 2.52 г (89 %) 3-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазола **30б** в виде кристаллов белого цвета с т.пл. 195-197°С. ТСХ: R_f=0.57 (CHCl₃-CH₃OH-NH₃, 6:1:0.1). ¹H ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 3.75 с (3H, CH₃), 7.73 к (4H, 2CH_{Ar}), 8.59 с (1H, CH_{Tz}). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц) 31.91 (CH₃), 123.28 (C-Br), 128.25 (C_{Ar}), 130.24 (2CH_{Ar}), 131.81 (2CH_{Ar}), 146.34 (C=N).

Аналогично получены 3-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазолы **30 (а, в-е)**, выходы которых приведены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 - Выход 3-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазолов **30 (а, в-е)**

Соединение	Название	Выход, %
30а	4-метил-3-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол	82
30в	4-метил-3-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол	94
30г	4-метил-3-(3-трифторфенил)-4H-1,2,4-триазол	85
30д	4-метил-3-(4-трифторфенил)-4H-1,2,4-триазол	90
30е	4-метил-3-(4-трифторметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол	88

Физико-химические свойства триазолов **30 (а, в-е)** приведены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 - Физико-химические свойства 3-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазолов **30 (а, в-е)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
30а	кристаллы белого цвета	113-117
30в	кристаллы белого цвета	153-155
30г	кристаллы белого цвета	131-133
30д	кристаллы белого цвета	145-147
30е	кристаллы белого цвета	118-120

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 3-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазолов **30 (а, в-е)** приведены в таблице 3.19.

Таблица 3.19 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 3-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазолов **30 (а, в-е)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
30а	3.75 с (3H, CH ₃), 7.62 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.34$), 7.79 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.50$), 8.59 с (1H, CH _{Tz}).	32.02 (CH ₃), 125.95 (C _{Ar}), 128.54 (2CH _{Ar}), 130.08 (2CH _{Ar}), 134.59 (C-Cl), 146.37 (C=N), 152.23 (C=N).
30в	3.75 с (3H, CH ₃), 7.72 дд (1H, CH _{аром} , $J^3=8.4$, $J^4=2.0$), 7.78 д (1H, CH _{аром} , $J^3=8.4$), 7.97 д (1H, CH _{аром} , $J^4=2.0$), 8.55 с (1H, CH _{Tz}).	32.53 (CH ₃), 128.14 (C _{Ar}), 128.97 (CH _{Ar}), 130.44 (CH _{Ar}), 131.61 (C _{Ar}), 132.17 (CH _{Ar}), 133.12 (C-Cl), 147.09 (CH _{Ar}), 151.76 (C=N).
30г	3.79 с (3H, CH ₃), 7.81 м (H, CH _{Ar}), 7.92 м (H, CH _{Ar}), 8.07 м (H, CH _{Ar}), 8.31 с (2H, 2CH _{Ar}), 8.63 с (1H, CH _{Tz}).	32.223 (CH ₃), 122.29 (CF ₃), 125.02 (CH _{Ar}), 125.07 (CH _{Ar}), 126.49 (CH _{Ar}), 128.40 (CH _{Ar}), 130.30 (C _{Ar}), 132.38 (C _{Ar}), 146.77 (C=N).
30д	3.81 с (3H, CH ₃), 7.90 м (2H, 2CH _{Ar}), 8.01 м (2H, 2CH _{Ar}), 8.64 с (1H, CH _{Tz}).	31.87 (CH ₃), 54.26 (CH ₂), 123.59 (CF ₃), 125.40 (CF ₃), 126.25 (2CH _{Ar}), 127.20 (CF ₃), 129.75 (CF ₃), 130.22 (2CH _{Ar}), 130.43 (C _{Ar}), 131.82 (C _{Ar}), 153.79 (N-C=N), 156.15 (N-C=N).
30е	3.77 с (3H, CH ₃), 7.54 д (2H, 2CH _{Ar}), 7.91 м (2H, 2CH _{Ar}), 8.61 с (1H, CH _{Tz}).	32.52 (CH ₃), 121.84 (CF ₃), 123.66 (2CH _{Ar}), 126.87 (C _{Ar}), 130.93 (2CH _{Ar}), 146.90 (C=N), 149.66 (C-O), 152.57 (C=N).

Данные R_f 3-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазолов **30 (а, в-е)** приведены в таблице 3.20.

Таблица 3.20 - Данные R_f 3-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазолов **30 (а, в-е)**

Соединение	R_f	Растворитель
30а	0.32	CHCl ₃ -MeOH, 10:1
30в	0.27	CH ₃ Cl-CH ₃ OH, 10:1
30г	0.47	CHCl ₃ -CH ₃ OH-NH ₃ , 6:1:0.1

Продолжение таблицы 3.20

Соединение	R _f	Растворитель
30д	0.43	CHCl ₃ -CH ₃ OH-NH ₃ , 6:1:0.1
30е	0.48	CHCl ₃ -CH ₃ OH-NH ₃ , 6:1:0.1

Получение 5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанола (**31б**)

Реакция получения 5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанола **31б** представлена на рисунке 3.28.

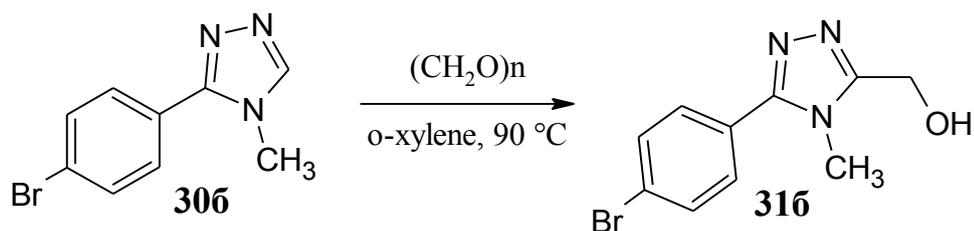


Рисунок 3.28 – Реакция получения 5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанола **31б**

В стальную ампулу на 10 мл загружали 1.07 г (4.5 ммоль) 5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазола **30б**, добавляли 0.67 г (22.3 ммоль в пересчете на формальдегид) параформа и 0.31 мл (0.23 г, 2.2 ммоль) триэтиламина. Оставшийся объем заполняли *o*-ксилолом (9 мл), нагревали на масляной бане до 90-92 °С и выдерживали при перемешивании в течение 15 ч. Реакционную массу охлаждали, отфильтровывали на фильтре Шотта, осадок перемешивали с 10 мл хлороформа в течение 5 мин и отфильтровывали через слой целита (3 см), промывали хлороформом (5x5 мл). Верхний слой целита толщиной 0.5 см переносили в колбу, добавляли (5x15 мл) ацетона и нагревали на магнитной мешалке в течение 15 минут. Растворитель отфильтровывали на том же фильтре Шотта. Фильтраты объединяли и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, получали 1.12 г технического продукта, содержащего 5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол **31б** и 5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илэтан-1,2-диол в соотношении 60:40. В колбу с техническим продуктом последовательно приливали 30 мл метанола и 1.2 мл 30 %

раствора соляной кислоты в изопропиловом спирте, перемешивали в течение 2 ч. Растворитель и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, получали 1.11 г. (92 %) 5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанола **31б** в виде кристаллов светлого цвета, с т.пл.159-160°C. ТСХ: $R_f=0.42$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-NH}_3$, 6:1:0.1). ^1H -ЯМР (300.13 МГц, ДМСО- d_6), δ (м. д.): 3.70 с (3H, CH_3), 4.66 д (2H, CH_2 , $J=5.64$), 5.61 т (1H, OH, $J=5.78$), 7.72 к (4H, 2CH_{Ar} , $J=8.31$). ^{13}C ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 31.22 (CH_3), 53.78 (CH_2), 123.33 (C-Br), 126.55 (C_{Ar}), 130.44 (2CH_{Ar}), 131.84 (2CH_{Ar}), 153.53 (C=N), 155.31 (C=N).

Аналогично получали 5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанола **31 (а, в-е)**, выходы которых приведены в таблице 3.21.

Таблица 3.21 - Выход 5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанолов **31 (а, в-е)**

Соединение	Название	Выход, %
31а	4-метил-5-(4-хлорфенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметанол	90
31в	4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметанол	85
31г	4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметанол	70
31д	4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметанол	96
31е	4-метил-5-(4-трифторметоксифенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметанол	63

Физико-химически свойства 5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанолов **31 (а, в-е)** приведены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 - Физико-химические свойства 5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанолов **31 (а, в-е)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
31а	кристаллы бежевого цвета	144-146
31в	кристаллы желтого цвета	173-175
31г	кристаллы белого цвета	113-115
31д	кристаллы белого цвета	162-164
31е	кристаллы светло-желтого цвета	110-115

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанолов **31 (а, в-е)** приведены в таблице 3.23.

Таблица 3.23 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанолов **31 (а, в-е)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
31а	3.70 с (3H, CH ₃), 4.66 д (2H, CH ₂ , $J=5.64$), 5.62 т (1H, OH, $J=5.78$), 7.62 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.64$), 7.75 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.87$).	31.25 (CH ₃), 53.81 (CH ₂), 126.21 (C _{Ar}), 128.95 (2CH _{Ar}), 130.24 (2CH _{Ar}), 134.64 (C-Cl), 153.49 (C=N), 155.31 (C=N).
31в	3.25 с (3H, NH-NH ₂), 7.69 д (1H, CH _{Ar} , $J^3=8.4$), 7.77 дд (1H, CH _{Ar} , $J^3=8.4$, $J^4=2.0$), 8.00 д (1H, CH _{Ar} , $J^4=2.0$).	31.93 (CH ₃), 63.38 (CH ₂ -OH), 127.94 (C _{Ar}), 129.23 (CH _{Ar}), 130.74 (CH _{Ar}), 131.69 (CH _{Ar}), 132.26 (C-Cl), 133.43 (C-Cl), 152.97 (CH=N), 156.09 (C _{Ar}).
31г	3.76 с (3H, CH ₃), 4.75 с (2H, CH ₂), 7.85 т (1H, CH _{Ar} , $J=7.33$), 7.97 д (1H, CH _{Ar} , $J=7.78$), 8.06 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.69$), 8.08 с (1H, CH _{Ar}).	32.11 (CH ₃), 54.18 (CH ₂), 123.39 (CF ₃), 125.20 (C _{Ar}), 125.85 (CH _{Ar}), 127.44 (CH _{Ar}), 127.80 (CH _{Ar}), 130.35 (CH _{Ar}), 130.77 (CH _{Ar}), 133.17 (CH _{Ar}), 153.68 (CH=N), 156.10 (C _{Ar}).
31д	3.76 с (3H, NCH ₃), 4.70 д (2H, CH ₂ OH, $J=5.1$), 5.65 т (1H, CH ₂ OH, $J=5.1$), 7.95 м (4H, 4CH _{Ar}).	31.87 (CH ₃), 54.26 (CH ₂), 123.59 (CF ₃), 125.40 (CF ₃), 126.25 (2CH _{Ar}), 127.20 (CF ₃), 129.75 (CF ₃), 130.22 (2CH _{Ar}), 130.43 (C _{Ar}), 131.82 (C _{Ar}), 153.79 (N-C=N), 156.15 (N-C=N).
31е	3.71 с (3H, CH ₃), 4.67 с (2H, CH ₂), 5.61 уш.с (1H, 1OH), 7.53 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=7.7$), 7.85 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=7.7$).	31.76 (CH ₃), 54.29 (CH ₂), 121.86 (CF ₃), 127.01 (2CH _{Ar}), 127.13 (C _{Ar}), 131.12 (2CH _{Ar}), 153.38 (C-O), 153.83 (C=N), 155.85 (C=N).

Данные R_f 5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанолов **31 (а, в-е)** приведены в таблице 3.24.

Таблица 3.24 Данные R_f 5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанолов **31 (а, в-е)**

Соединение	R_f	Растворитель
31а	0.20	CHCl ₃ -MeOH, 10:1
31в	0.52	CH ₃ Cl-MeOH-NH ₃ , 6:1:0.1
31г	0.47	CH ₃ Cl-MeOH-NH ₃ , 6:1:0.1
31д	0.34	CHCl ₃ -CH ₃ OH, 6:1
31е	0.33	CHCl ₃ -CH ₃ OH, 6:1

Получение 5-(4-бромфенил)-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазола (326)

Реакция получения 5-(4-бромфенил)-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазола **326** представлена на рисунке 3.29.

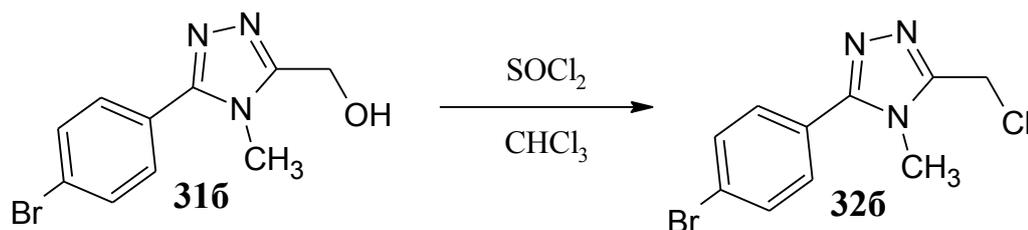


Рисунок 3.29 – Реакция получения 5-(4-бромфенил)-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазола **326**

В одnogорлую колбу на 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 0.334 г (1.25 ммоль) 5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметанола **316**, 23 мл хлористого метилена и раствор 0.13 мл (0.11 г, 1.50 ммоль) пиридина в 2,3 мл хлористого метилена. Реакционную массу охлаждали до 0 °С и затем при перемешивании добавляли раствор 0.128 мл (0.209 г, 1.76 ммоль) тионилхлорида в 2.3 мл хлористого метилена. Далее смесь оставляли при комнатной температуре на 3 часа. Затем непрореагировавший тионилхлорид нейтрализовывали 10 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, органический слой отделяли, водный промывали хлористым метиленом (2×5 мл). Органический раствор промывали дистиллированной водой (2×5 мл) до pH=7 и рассолом 10 мл. Объединённые органические фазы высушивали над безводным сульфатом магния и упаривали на РПИ. Получали **326** в количестве 0.33 г, (91 %) в виде светло-желтых кристаллов с т. пл. 135-136 °С. ТСХ: R_f=0.60 (CHCl₃-CH₃OH-NH₃, 6:1:0.1). ¹H ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 3.73 с (3H, CH₃N), 5.07 с (2H, CH₂Cl), 7.71 д (2H, 2CH_{Ar}, J=8.79), 7.78 д (2H, 2CH_{Ar}, J=8.78). ¹³C ЯМР-

спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 31.46 (CH_3), 34.43 (CH_2), 123.71 (C-Br), 126.07 (C_{Ar}), 130.58 (2CH_{Ar}), 131.90 (2CH_{Ar}), 136.75 (N-C=N), 152.14 (N-C=N).

Аналогично получали 5-арил-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазолы **32 (а, в-е)**, выходы которых приведены в таблице 3.25.

Таблица 3.25 - Выход 5-арил-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазолов **32 (а, в-е)**

Соединение	Название	Выход, %
32а	4-метил-5-(4-хлорфенил)-3-хлорметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол	89
32в	4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-3-хлорметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол	90
32г	4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-3-хлорметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол	95
32д	4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-3-хлорметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол	73
32е	4-метил-5-(4-трифторметоксифенил)-3-хлорметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол	81

Физико-химические свойства 5-арил-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазолов **32 (а, в-е)** приведены в таблице 3.26.

Таблица 3.26 - Физико-химические свойства 5-арил-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазолов **32 (а, в-е)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
32а	кристаллы темно-желтого цвета	136-140
32в	кристаллы желто-оранжевого цвета	173-175
32г	кристаллы светло-желтого цвета	94-96
32д	кристаллы желтого цвета	120-122
32е	кристаллы светло-желтого цвета	126-128

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 5-арил-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазолов **32 (а, в-е)** приведены в таблице 3.27.

Таблица 3.27 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 5-арил-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазолов **32 (а, в-е)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
32а	3.73 с (3H, CH_3N), 5.07 с (2H, CH_2Cl), 7.63 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.48$), 7.77 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.48$).	131.98 (CH_3), 34.96 (CH_2), 128.23 (C_{Ar}), 129.51 (2CH_{Ar}), 130.92 (2CH_{Ar}), 135.47 (C-Cl), 152.63 (C=N), 154.71 (C=N).
32в	3.25 с (3H, NH-NH_2), 7.69 д (1H, CH_{Ar} , $J^3=8.4$), 7.77 дд (1H, CH_{Ar} , $J^3=8.4$, $J^4=2.0$), 8.00 д (1H, CH_{Ar} , $J^4=2.0$)	32.01 (CH_3), 34.83 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 127.91 (C_{Ar}), 129.32 (CH_{Ar}), 130.85 (CH_{Ar}), 131.68 (CH_{Ar}), 132.27 (C-Cl), 133.53 (C-Cl), 152.87 (N-C=N), 153.71 (N-C=N).

Продолжение таблицы 3.27

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
32г	3.77 с (3H, CH_3N), 5.10 с (2H, CH_2Cl), 7.83 т (1H, CH_{Ar} , $J=7.78$), 7.97 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.24$), 8.09 д (1H, CH_{Ar} , $J=7.78$), 8.10 с (1H, CH_{Ar}).	32.00 (CH_3), 34.86 (CH_2), 125.24 (C-F_3), 125.79 (C_{Ar}), 127.11 (CH_{Ar}), 128.43 (CH_{Ar}), 128.80 (CH_{Ar}), 130.68 (CH_{Ar}), 133.07 (CH_{Ar}), 152.84 (N-C=N), 154.47 (N-C=N).
32д	3.79 с (3H, CH_3), 5.11 с (2H, CH_2), 7.96 д (2H, CH_{Ar} , $J^3=8.1$), 8.02 д (2H, CH_{Ar} , $J^3=8.1$).	32.09 (CH_3), 34.86 (CH_2), 125.36 (CF_3), 126.30 (2CH_{Ar}), 129.96 (2CH_{Ar}), 130.72 (C_{Ar}), 131.32 (C_{Ar}), 152.97 (N-C=N), 154.97 (N-C=N).
32е	3.79 с (3H, CH), 4.84 с (2H, CH_2), 7.37 д (2H, CH_{Ar} , $J=7.7$), 7.71 (2H, CH_{Ar} , $J=7.7$).	32.00 (CH_2), 34.93 (CH_2), 119.66 (CF_3), 121.88 (2CH_{Ar}), 126.59 (C_{Ar}), 131.34 (2CH_{Ar}), 149.90 (C-O), 152.68 (C=N), 154.53 (C=N).

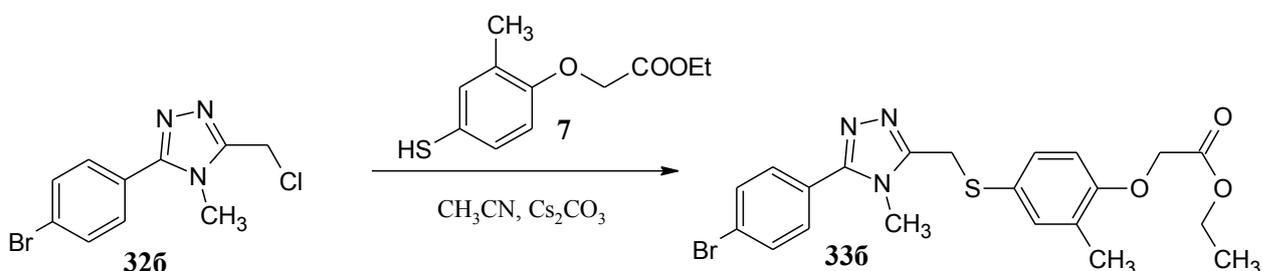
Данные R_f 5-арил-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазолов **32 (а, в-е)** приведены в таблице 3.28.

Таблица 3.28 - Данные R_f 5-арил-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазолов **32 (а, в-е)**

Соединение	R_f	Растворитель
32а	0.41	(CHCl_3 -MeOH, 10:1)
32в	0.66	(CH_3Cl -MeOH- NH_3 , 6:1:0.1)
32г	0.69	(CH_3Cl -MeOH- NH_3 , 6:1:0.1)
32д	0.56	(CHCl_3 - CH_3OH , 6:1)
32е	0.53	(CHCl_3 - CH_3OH , 6:1)

Получение этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетата (**33б**)

Реакция получения этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетата **33б** представлена на рисунке 3.30.



Реакция 3.30 – Реакция получения этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетата **33б**

В однокорную колбу на 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 0.296 г (1.0 ммоль) 5-(4-бромфенил)-4-метил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазола **32б**, 0.257 г (1.1 ммоль) этил (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетата **7** в 15 мл ацетонитрила, добавляли 0,371 г (1.1 ммоль) карбоната цезия и перемешивали в течение 12 ч в среде аргона. К реакционной массе добавляли 25 мл этилацетата и 20 мл воды, органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (2×12 мл). Объединенный органический экстракт высушивали над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол, 10:1; вещество:силикагель, 1:25). Получали 0.305 г (62 %) этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетата **33б** в виде белых кристаллов, с т.пл. 78-80°C. ТСХ: $R_f=0.53$ (CH₃Cl:CH₃OH, 10:1). ¹H ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 1.21 т (3H, CH₃, $J=7.1$), 2.16 с (3H, CH₃), 3.62 с (3H, CH₃), 4.16 к (2H, CH₂, $J=7.1$), 4.35 с (2H, CH₂), 4.81 с (2H, CH₂), 6.81 д (1H, CH_{Ar}, $J=8.5$), 7.21-7.22 д.д (1H, CH_{Ar}, $J=8.5$, $J=0.4$), 7.24-7.25 д.д (1H, CH_{Ar}, $J=2.3$, $J=0.7$), 7.65 д (2H, CH_{Ar}, $J=4.6$, $J=8.7$), 7.76 д (2H, CH_{Ar}, $J=8.4$, $J=4.6$). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 14.49 (CH₃), 16.33 (CH₃), 28.97 (CH₂), 31.87 (CH₃), 61.10 (CH₂), 5.40 (CH₂), 112.62 (CH_{Ar}), 123.87 (C-Br), 124.89 (C_{Ar}), 126.98 (C_{Ar}), 127.53 (C_{Ar}), 130.95 (CH_{Ar}), 131.04 (CH_{Ar}, CH_{Ar}), 132.35 (CH_{Ar}, CH_{Ar}), 134.61 (CH_{Ar}), 152.99 (N-C=N), 154.01 (N-C=N), 156.08 (C_{Ar}), 169.13 (COOH).

Аналогично получены этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетаты **33 (а, в-е)**, выходы которых приведены в таблице 3.29.

Таблица 3.29 - Выход этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетатов **33 (а, в-е)**

Соединение	Название	Выход, %
33а	этил 4-(4-метил-5-[4-хлорфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетат	61

Продолжение таблицы 3.29

33в	этил 4-(4-метил-5-[3,4-дихлорфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетат	43
33г	этил 4-(4-метил-5-[3-трифторметилфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетат	42
33д	этил 4-(4-метил-5-[4-трифторметилфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетат	44
33е	этил 4-(4-метил-5-[3-трифторметоксифенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетат	87

Физико-химические свойства этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетатов **33 (а, в-е)** приведены в таблице 3.30.

Таблица 3.30 - Физико-химические свойства этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетатов **33 (а, в-е)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
33а	кристаллы темно-желтого цвета	86-88
33в	кристаллы желтого цвета	108-110
33г	кристаллы светло-желтого цвета	123-125
33д	кристаллы светло-желтого цвета	133-135
33е	кристаллы белого цвета	108-112

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетатов **33 (а, в-е)** приведены в таблице 3.31.

Таблица 3.31 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетатов **33 (а, в-е)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
33а	1.21 т (3H, CH ₃ , $J=7.1$), 2.16 с (3H, CH ₃), 3.62 с (3H, CH ₃), 4.16 к (2H, CH ₂ , $J=7.1$), 4.35 с (2H, CH ₂), 4.81 с (2H, CH ₂), 6.82 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.5$), 7.21-7.22 д.д (1H, CH _{Ar} , $J=8.5$, $J=0.4$), 7.24-7.25 д.д (1H, CH _{Ar} , $J=2.3$, $J=0.7$), 7.62 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.6$, $J=4.6$), 7.72 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.7$, $J=4.6$).	14.49 (CH ₃), 16.33 (CH ₃), 28.98 (CH ₃), 31.87 (CH ₂), 61.11 (CH ₂), 65.41 (CH ₂), 112.62 (CH _{Ar}), 124.90 (C-Cl), 126.63 (C _{Ar}), 127.53 (C _{Ar}), 129.43 (2CH _{Ar}), 130.75 (2CH _{Ar}), 131.03 (CH _{Ar}), 134.61 (CH _{Ar}), 135.13 (C _{Ar}), 152.96 (N-C=N), 153.95 (N-C=N), 156.09 (C _{Ar}), 169.13 (CO).
33в	1.21 т (3H, CH ₃ , $J^3=7.3$), 2.16 с (3H, CH ₃ -Ph), 3.39 с (3H, CH ₃ -Trz), 4.16 к (2H, CH ₂ , $J^3=7.3$), 4.35 с (2H, CH ₂), 4.81 с (2H, CH ₂), 6.82 д (1H, CH _{Ar} , $J^3=8.8$), 7.20-7.27 м (2H, CH _{Ar}), 7.70 д (1H, CH _{Ar} , $J^3=8.1$), 7.82 д (1H, CH _{Ar} , $J^3=8.1$), 7.96 с (1H, CH _{Ar}).	14.49 (CH ₃), 16.32 (CH ₃), 28.92 (CH ₂), 31.90 (CH ₃), 61.11 (CH ₂), 65.40 (CH ₂), 112.62 (CH _{Ar}), 124.84 (C _{Ar}), 127.53 (C _{Ar}), 128.31 (C _{Ar}), 129.12 (CH _{Ar}), 130.64 (CH _{Ar}), 131.09 (CH _{Ar}), 131.60 (CH _{Ar}), 132.19 (C _{Ar}), 133.18 (C _{Ar}), 134.63 (CH _{Ar}), 152.97 (N-C=N), 153.25 (N-C=N), 156.10 (C _{Ar}), 169.12 (C=O).

Продолжение таблицы 3.31

33г	1.21 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> =7.11), 2.16 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, CH ₃), 4.16 к (2H, CH ₂ , <i>J</i> =7.10), 4.37 с (2H, CH ₂), 4.81 с (2H, CH ₂), 6.82 д (1H, CH _{Ar} , <i>J</i> =8.46), 7.23 дд (1H, CH _{Ar} , <i>J</i> =2.34, <i>J</i> =8.46), 7.25 д (1H, CH _{Ar} , <i>J</i> =2.16), 7.81 т (1H, CH _{Ar} , <i>J</i> =7.80), 7.93-8.02 д (2H, 2CH _{Ar} , <i>J</i> =7.50, <i>J</i> =8.94), 8.03 с (1H, CH _{Ar}).	14.48 (CH ₃), 16.31 (CH ₃), 28.96 (CH ₃), 31.88 (CH ₂), 61.10 (CH ₂), 65.40 (CH ₂), 112.62 (CH _{Ar}), 124.85 (C _{Ar}), 125.55 (CH _{Ar}), 126.90 (CF ₃), 127.52 (C _{Ar}), 128.86 (C _{Ar}), 130.05 (CH _{Ar}), 130.26 (CH _{Ar}), 130.61 (CH _{Ar}), 131.14 (CH _{Ar}), 132.87 (C _{Ar}), 134.68 (CH _{Ar}), 153.20 (N-C=N), 153.73 (N-C=N), 156.12 (C _{Ar}), 169.12 (C=O).
33д	1.20 т (3H, CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> =6.6, <i>J</i> =7.7), 2.15 с (3H, CH ₃ Ar), 3.65 с (3H, NCH ₃), кв 4.15 (2H, CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> =6.6, <i>J</i> =7.7), 4.36 с (2H, CH ₂ COOEt), 4.80 с (2H, CH ₂ S), 6.80 м (2H, CH _{Ar}), 7.21 м (2H, 2CH _{Ar}), 7.93 м (4H, 4CH _{Ar}).	14.51 (CH ₃), 16.36 (CH ₃), 28.97 (CH ₃), 32.01 (CH ₂), 61.13 (CH ₂), 65.43 (CH ₂), 112.64 (CH _{Ar}), 123.59 (CF ₃), 124.82 (CF ₃), 125.39 (2CH _{Ar}), 127.57 (CF ₃), 129.76 (2CH _{Ar}), 130.23 (C _{Ar}), 130.44 (C _{Ar}), 131.14 (C _{Ar}), 131.76 (CH _{Ar}), 134.70 (CH _{Ar}), 153.37 (C=N), 153.77 (C=N), 156.14 (C-O), 169.15 (C=O).
33е	1.20 т (3H, CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> =7.3), 2.15 с (3H, CH ₃ Ar), 3.63 с (3H, NCH ₃), кв 4.15 (2H, CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> =6.6, <i>J</i> =7.3), 4.35 с (2H, CH ₂ COOEt), 4.80 с (2H, CH ₂ S), 6.82 м (1H, CH _{Ar}), 7.24 м (2H, 2CH _{Ar}), 7.56 м (2H, 2CH _{Ar}), 7.82 м (2H, 2CH _{Ar}).	14.51 (CH ₃), 16.36 (CH ₃), 29.01 (CH ₃), 31.91 (CH ₂), 61.13 (CH ₂), 65.43 (CH ₂), 112.64 (CH _{Ar}), 119.67 (CF ₃), 121.84 (2CH _{Ar}), 124.87 (C _{Ar}), 127.06 (2CH _{Ar}), 127.55 (C _{Ar}), 131.14 (C _{Ar}), 133.22 (CH _{Ar}), 134.67 (CH _{Ar}), 149.70 (C _{Ar}), 153.03 (C=N), 156.12 (C _{Ar}), 169.15 (C=O).

Данные R_f этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетатов **33 (а, в-е)** приведены в таблице 3.32.

Таблица 3.32 - Данные R_f этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетатов **33 (а, в-е)**

Соединение	R _f	Растворитель
33а	0.47	CHCl ₃ -MeOH, 20:1
33в	0.47	CH ₃ Cl-CH ₃ OH, 8:1
33г	0.5	CH ₃ Cl-MeOH, 20:1
33д	0.56	CHCl ₃ -CH ₃ OH, 10:1
33е	0.31	CHCl ₃ -CH ₃ OH, 15:1

Получение 4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты (346)

Реакция получения 4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **346** представлена на рисунке 3.31.

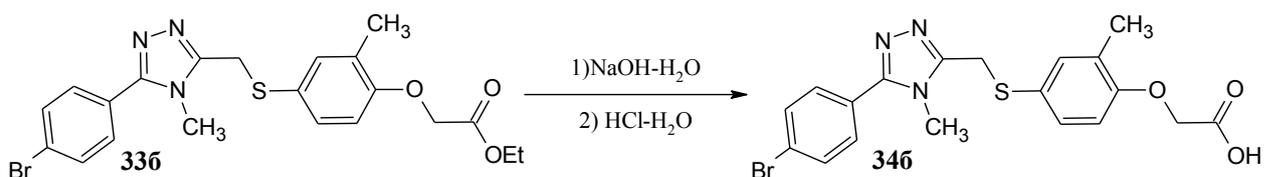


Рисунок 3.31 – Реакция получения 4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **346**

К раствору 0.283 г (0.59 ммоль) этил 4-(5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетата **336** в 10 мл этанола добавляли 6 мл 0.1 Н водный раствор гидроксида натрия (содержащий 0.60 ммоль гидроксида натрия), перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем подкисляли 0.1 Н раствором соляной кислоты до pH~3, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли 4 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2x8 мл), органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. остаток разделяли колоночной хроматографией (CHCl₃-CH₃OH, 10:1). Получали 0.229 г (86 %) 4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **346** в виде белых кристаллов с т.пл 167-169 °С. ¹H ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 2.15 с (3H, CH₃), 3.61 с (3H, CH₃), 4.34 с (2H, CH₂), 4.71 с (2H, CH₂), 6.80 д (1H, CH_{Ar}, J=8.4), 7.21 д (1H, CH_{Ar}, J=8.6), 7.23 с (1H, CH_{Ar}), 7.65 д (2H, J=8.6, J=4.6, CH_{Ar}), 7.76 д (2H, CH_{Ar}, J=8.6, J=4.7), 13.00 с (1H, COOH). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 16.38 (CH₃), 29.05 (CH₂), 31.87 (CH₃), 65.20 (CH₂), 112.42 (CH_{Ar}), 123.89 (C-Br), 24.54 (C_{Ar}), 126.93 (C_{Ar}), 127.45

(C_{Ar}), 130.96 (2 CH_{Ar}), 131.18 (CH_{Ar}), 132.36 (2 CH_{Ar}), 134.71 (CH_{Ar}), 153.01 (N-C=N), 154.01 (N-C=N), 156.26 (C_{Ar}), 170.57 (COOH). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 448.0333 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 448.0325 [M+H]⁺. Найдено, %: С 50.77; Н 4.12, N 9.28. C₁₉H₁₈BrN₃O₃S. Вычислено, %: С 50.90; Н 4.05, N 9.37.

Аналогично получали 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусные кислоты **34 (а, в-е)**, выходы которых приведены в таблице 3.33.

Таблица 3.33 - Выход 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **34 (а, в-е)**

Соединение	Название	Выход, %
34а	4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная кислота	80
34в	4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная кислота	99
34г	4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная кислота	72
34д	4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная кислота	86
34е	4-[4-метил-5-(4-трифторметоксифенил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная кислота	75

Физико-химические свойства 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **34 (а, в-е)** приведены в таблице 3.34.

Таблица 3.34 - Физико-химические свойства 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **34 (а, в-е)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
34а	кристаллы кремового цвета	103-105
34в	кристаллы светло-желтого цвета	83-85
34г	кристаллы белого цвета	83-87
34д	кристаллы белого цвета	99-101
34е	кристаллы бледно-кремового цвета	82-85

Данные ЯМР ¹H и ¹³C 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **34 (а, в-е)** приведены в таблице 3.35.

Таблица 3.35 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 4-(5-арил-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **34 (а, в-е)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
34а	2.15 с (3H, CH ₃), 3.61 с (3H, CH ₃), 4.34 с (2H, CH ₂), 4.71 с (2H, CH ₂), 6.80 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.4$), 7.21 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.6$), 7.23 с (1H, CH _{Ar}), 7.63 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.52$), 7.72 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.52$), 13.01 с (1H, COOH).	16.37 (CH ₃), 29.05 (CH ₃), 31.88 (CH ₂), 65.20 (CH ₂), 112.42 (CH _{Ar}), 124.52 (C-Cl), 126.53 (C _{Ar}), 127.45 (C _{Ar}), 129.45 (2 CH _{Ar}), 130.77 (2 CH _{Ar}), 131.20 (CH _{Ar}), 134.72 (CH _{Ar}), 135.18 (C _{Ar}), 152.99 (N-C=N), 153.94 (N-C=N), 156.27 (C _{Ar}), 170.57 (COOH).
34в	2.15 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, CH ₃), 4.36 с (2H, CH ₂), 4.71 с (2H, CH ₂), 6.80 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.40$), 7.23 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.46$), 7.24 с (1H, CH _{Ar}), 7.70 дд (1H, CH _{Ar} , $J=2.01$, $J=8.37$), 7.84 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.34$), 7.98 д (1H, CH _{Ar} , $J=1.98$), 12.90 с (1H, COOH).	16.37 (CH ₃), 28.97 (CH ₂), 31.97 (CH ₃), 65.20 (CH ₂), 112.43 (CH _{Ar}), 124.43 (C _{Ar}), 127.46 (C _{Ar}), 128.08 (C _{Ar}), 129.18 (CH _{Ar}), 130.71 (CH _{Ar}), 131.25 (CH _{Ar}), 131.63 (CH _{Ar}), 132.21 (C _{Ar}), 133.31 (C _{Ar}), 134.75 (CH _{Ar}), 152.96 (N-C=N), 153.29 (N-C=N), 156.29 (C _{Ar}), 170.57 (C=O).
34г	2.15 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, CH ₃), 4.37 с (2H, CH ₂), 4.71 с (2H, CH ₂), 6.80 д (1H, CH _{Ar} , $J=9.2$), 7.23 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.5$), 7.24 с (1H, CH _{Ar}), 7.81 т (1H, CH _{Ar} , $J=7.8$), 7.93–8.02 д (2H, CH _{Ar} , $J=7.9$, $J=8.0$), 8.03 с (1H, CH _{Ar}).	16.35 (CH ₃), 29.02 (CH ₂), 31.92 (CH ₃), 65.20 (CH ₂), 112.44 (CH _{Ar}), 124.50 (C _{Ar}), 125.60 (CH _{Ar}), 127.45 (C _{Ar}), 128.71 (C _{Ar}), 130.05 (C _{Ar}), 130.26 (C-F), 130.63 (CH _{Ar}), 131.26 (2CH _{Ar}), 132.91 (CH _{Ar}), 134.74 (CH _{Ar}), 153.22 (C _{Ar}), 153.72 (N-C=N), 156.29 (N-C=N), 170.56 (C=O).
34д	2.15 с (3H, CH ₃), 3.65 с (3H, CH ₃), 4.36 с (2H, CH ₂), 4.70 с (2H, CH ₂), 6.80 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.40$), 7.21 д (1H, CH _{Ar} , $J=2.16$), 7.23 д (1H, CH _{Ar} , $J=2.52$), 7.91 с (1H, CH _{Ar}), 7.93 д (2H, CH _{Ar} , $J=3.24$), 7.95 с (1H, CH _{Ar}), 13.01 с (1H, COOH).	16.37 (CH ₃), 29.06 (CH ₂), 31.97 (CH ₃), 65.30 (CH ₂), 112.44 (CH _{Ar}), 124.45 (C _{Ar}), 126.21 (CH _{Ar}), 126.23 (CH _{Ar}), 126.25 (CH _{Ar}), 127.46 (C-F), 129.74 (CH _{Ar}), 130.20 (C _{Ar}), 130.41 (C _{Ar}), 131.25 (CH _{Ar}), 131.76 (C _{Ar}), 134.77 (CH _{Ar}), 153.37 (C _{Ar}), 153.75 (C _{Ar}), 156.34 (C _{Ar}), 170.57 (COOH).
34е	2.14 с (3H, CH _{Ar}), 3.62 с (3H, NCH ₃), 4.34 с (2H, CH ₂), 4.64 с (2H, CH ₂ S), 6.77 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.5$), 7.20-7.21 д.д (1H, CH _{Ar} , $J=8.5$, $J=2.2$), 7.55 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.0$), 7.83-7.84 д.д (2H, CH _{Ar} , $J=8.8$, $J=4.6$).	16.41 (CH ₃), 29.13 (CH ₂), 31.88 (CH ₃), 65.62 (CH ₂), 112.43 (CH _{Ar}), 121.84 (2CH _{Ar}), 124.25 (C _{Ar}), 127.05 (C _{Ar}), 127.39 (C _{Ar}), 127.78 (C-F), 131.13 (CH _{Ar}), 131.26 (CH _{Ar}), 134.76 (2CH _{Ar}), 149.67 (C _{Ar}), 153.04 (N-C=N), 153.78 (N-C=N), 156.48 (C, Ar), 170.62 (COOH).

Данные элементного состава и масс-спектров (ESI) 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **34 (а, в-е)** приведены в таблице 3.36.

Таблица 3.36 – Сводные данные элементного состава и масс-спектров (ESI) 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **34 (а, в-е)**

Соед.	Вычислено				Брутто-формула	Получено			
	C	H	N	m/z [M+H] ⁺		C	H	N	m/z [M+H] ⁺
34а	56.50	4.49	10.40	404.0830	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	56.67	4.60	10.31	404.0844
34в	52.06	3.91	9.59	438.0440	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	52.18	4.01	9.71	438.0438
34г	54.91	4.15	9.61	438.1094	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃ S	55.07	4.24	9.54	438.1098
34д	54.91	4.15	9.61	438.1094	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃ S	55.10	4.27	9.50	438.1083
34е	52.98	4.15	9.27	454.1043	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ S	52.83	4.12	9.24	454.1059

Получение этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфинил)-2-метилфеноксиацетата (**376**)

Реакция получения этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфинил)-2-метилфеноксиацетата **376** представлена на рисунке 3.32.

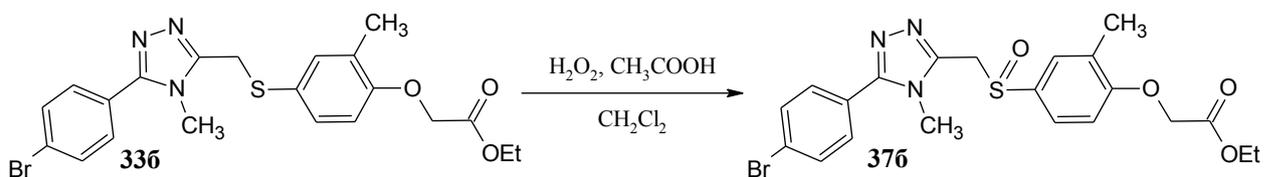


Рисунок 3.32 – Реакция получения этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфинил)-2-метилфеноксиацетата **376**

К раствору 0.123 г (0.259 ммоль) этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетата **336** в 2 мл хлористого метилена добавляли 0.301 мл (0.658 ммоль) раствора надуксусной кислоты, полученной смешением 7 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл 35 % водного раствора перекиси водорода. Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч. Затем к реакционной массе добавляли 5 мл хлористого метилена и расчетное количество гидроксида натрия до pH=7. Затем слои разделяли,

водную фазу промывали хлористым метиленом 2x5 мл, органические фазы объединили, высушили над сульфатом магния, профильтровывали. Растворитель отгоняли на РПИ. Получали 0.108 г (85 %) этил 4-(5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфинил)-2-метилфеноксиацетата **376** в виде кристаллов белого цвета с т.пл. 168-170 °С. Спектр ЯМР ¹H, (d₆-CDCl₃, м.д., J/Гц): 1.22 т (3H, CH₃, J=7.11), 2.23 с (CH₃), 3.47 с (CH₃), 4.17 к (2H, CH₂, J=7.12), 4.54 д (2H, CH₂, J=4.44), 4.92 с (2H, CH₂), 7.05-7.40 д, дд (2H, CH_{Ar}, J=8.58, J=2.16, J=8.52), 7.43 с (CH_{Ar}), 7.61 д,д (2H, CH_{Ar}, J=8.46, J=4.80), 7.77 д,д (2H, CH_{Ar}, J=8.40, J=4.80). Спектр ЯМР ¹³C, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 14.50 (CH₃), 16.55 (CH₃), 32.00 (CH₃), 51.67 (CH₂), 61.21 (CH₂), 65.43 (CH₂), 112.33 (CH_{Ar}), 124.00 (C-Br), 124.25 (C_{Ar}), 126.83 (C_{Ar}), 126.94 (C_{Ar}), 127.89 (CH_{Ar}), 130.98 (2 CH_{Ar}), 132.38 (2 CH_{Ar}), 134.62 (CH_{Ar}), 148.43 (N-C=N), 154.30 (N-C=N), 158.77 (C_{Ar}), 168.94 (CO). Масс-спектр (ESI), m/z: 492.0578 [M+H]⁺. C₂₁H₂₂BrN₃O₄S. Вычислено, m/z: 492.0587 [M+H]⁺.

Получение 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфинил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты (**356**)

Реакция получения 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфинил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **356** представлена на рисунке 3.33.

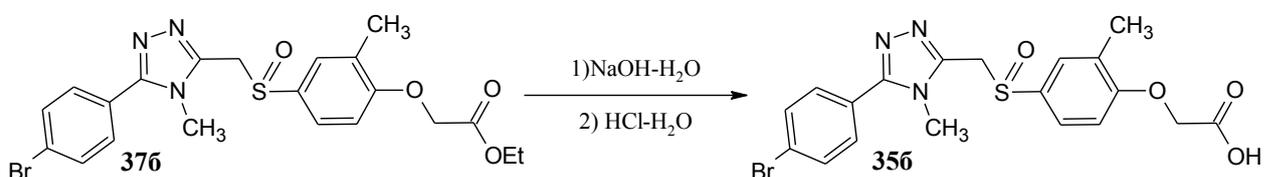


Рисунок 3.33 – Реакция получения 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфинил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **356**

К раствору 0.068 г (0.14 ммоль) этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфинил)-2-метилфеноксиацетата **376** в 4 мл этанола добавляли 1.4 мл 0.1 Н водного раствора гидроксида натрия (содержащего 0.14 ммоль гидроксида натрия), перемешивали 30 минут при

комнатной температуре, затем подкисляли 0.1 Н раствором соляной кислоты до $\text{pH} \sim 3$, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли 4 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2x8 мл), органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. остаток разделяли колоночной хроматографией (хлороформ:метанол, 10:1). Получали 0.02 г (32 %) 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфинил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **35б** в виде кристаллов светло-желтого цвета с т.пл 207-209 °С. ^1H ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 2.22 с (3H, CH_3), 3.44 (3H, CH_3), 4.54 (2H, CH_2), 4.83 (2H, CH_2), 7.04-7.42 д,с,с (3H, CH_{Ar} , $J=8.28$), 7.60 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.46$), 7.77 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.46$), 13.09 с (COOH). ^{13}C ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 16.59 (CH_3), 31.99 (CH_3), 51.69 (CH_2), 65.25 (CH_2), 112.17 (CH_{Ar}), 124.01 (C-Br), 124.24 (C_{Ar}), 126.79 (C_{Ar}), 126.90 (C_{Ar}), 127.81 (CH_{Ar}), 130.98 (2 CH_{Ar}), 132.40 (2 CH_{Ar}), 134.35 (CH_{Ar}), 148.42 (N-C=N), 154.31 (N-C=N), 158.94 (C_{Ar}), 170.39 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 464.0265 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 464.0274 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Аналогично получали 4-(4-метил-5-[4-трифторметилфенил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфинил)-2-метилфеноксиуксусную кислоту **35д** с выходом 88 % в виде кристаллов кремового цвета с т. пл. 109-113 °С.

^1H ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 2.20 с (3H, CH_3), 3.50 с (3H, NCH_3), 4.56 м (2H, CH_2CS), 4.91 с (2H, CH_2O), 7.06 д (1H, CH_{Ar} $J=8.0$), 7.42 м (2H, CH_{Ar}), 7.91 м (4H, 4 CH_{Ar}). ^{13}C ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 16.64 (CH_3), 32.13 (CH_3), 51.64 (CH_2), 65.67 (CH_2), 112.20 (CH_{Ar}), 124.23 (2 CH_{Ar}), 126.30 (CF_3), 126.86 (CH_{Ar}), 127.79 (CF_3), 129.82 (CH_{Ar}), 129.92 (C_{Ar}), 130.31 (CF_3), 130.52 (2 CH_{Ar}), 131.59 (C_{Ar}), 145.87 (C_{Ar}), 148.77 (C=N), 154.07 (C=N), 159.16 (C_{Ar}), 170.51 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 454.1032 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 454.1043 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Получение этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетата (386)

Реакция получения этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетата **386** представлена на рисунке 3.34.

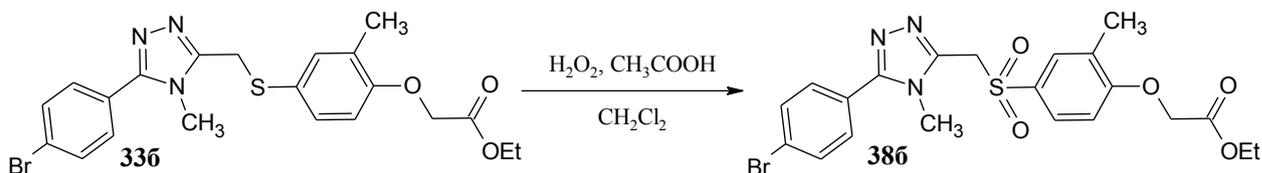


Рисунок 3.34 – Реакция получения этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетата **386**

К раствору 0.190 г (0.4 ммоль) этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиацетата **336** в 6 мл хлористого метилена добавляли 0.761 мл (2.08 ммоль) раствора надуксусной кислоты, полученной смешением 7 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл 35 %-го водного раствора перекиси водорода. Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч. Затем к реакционной массе добавляли 5 мл хлористого метилена и расчетное количество гидроксида натрия до pH=7. Затем слои разделяли, водную фазу промывали хлористым метиленом 2x5 мл, органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом магния, профильтровывали. Растворитель отгоняли на РПИ. Получали 0.200 г (99 %) этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетата **386** в виде кристаллов белого цвета с т.пл. 193-195 °С.

¹H ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 1.23 д.т (3H, CH₃, J=1.5, J=7.1), 2.25 с (3H, CH₃), 3.61 д (3H, CH₃, J=1.5), 4.18 д.к (2H, CH₂, J=1.5, J=7.1), 4.99 д (2H, CH₂, J=1.3), 5.10 д (2H, CH₂, J=1.1), 7.10–7.64 д.д (3H, CH_{Ar}, J=1.4, J=8.7, J=8.7, J=0.8), 7.66 д (2H, CH_{Ar}, J=6.8, J=10.1), 7.77–7.78 д (2H, CH_{Ar}, J=1.5, J=1.9). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 14.49 (CH₃), 16.40 (CH₃), 32.33 (CH₃), 52.09 (CH₂), 61.32 (CH₂), 65.49 (CH₂), 112.10 (CH_{Ar}), 124.13 (C–Br), 126.70 (C_{Ar}), 127.77 (CH_{Ar}), 128.62 (CH_{Ar}), 130.45 (C_{Ar}), 130.79

(C_{Ar}), 131.07 (2CH_{Ar}), 132.41 (2CH_{Ar}), 146.69 (N–C=N), 154.74 (N–C=N), 160.64 (C_{Ar}), 168.66 (CO). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 508.0562 [M+H]⁺. C₂₁H₂₂BrN₃O₅S. Вычислено, *m/z*: 508.0536 [M+H]⁺.

Аналогично получали другие этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил)-2-метилфеноксиацетаты **38 (а,в-д)**, выходы которых приведены в таблице 3.37.

Таблица 3.37 - Выход этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетатов **38 (а,в-д)**

Соединение	Название	Выход, %
37а	этил 4-(4-метил-5-[4-хлорфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетат	95
37в	этил 4-(4-метил-5-[3,4-дихлорфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетат	47
37г	этил 4-(4-метил-5-[3-трифторфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетат	77
37д	этил 4-(4-метил-5-[4-трифторфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетат	79

Физико-химические свойства этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетатов **38 (а,в-д)** приведены в таблице 3.38.

Таблица 3.38 - Физико-химические свойства этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил)-2-метилфеноксиацетатов **38 (а,в-д)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
37а	кристаллы желтого цвета	175-177
37в	кристаллы светло-желтого цвета	223-227
37г	кристаллы белого цвета	166-168
37д	кристаллы светло-желтого цвета	218-220

Данные ЯМР ¹H и ¹³C других этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетатов **38 (а,в-д)** приведены в таблице 3.39.

Таблица 3.39 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетатов **38 (а,в-д)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
37а	1.22 т (3H, CH ₃ , $J=7.11$), 2.25 с (3H, CH ₃), 3.61 с (3H, CH ₃), 4.18 к (2H, CH ₂ , $J=7.10$), 4.98 с (2H, CH ₂), 5.10 с (2H, CH ₂), 7.10 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.70$), 7.59 дд (1H, CH _{Ar} , $J=2.40$, $J=8.64$), 7.64 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.46$, $J=2.58$), 7.73 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.46$).	14.48 (CH ₃), 16.40 (CH ₃), 32.33 (CH ₃), 52.09 (CH ₂), 61.32 (CH ₂), 65.49 (CH ₂), 112.09 (CH _{Ar}), 126.33 (C _{Ar}), 127.77 (C _{Ar}), 128.62 (CH _{Ar}), 129.49 (2CH _{Ar}), 130.79 (CH _{Ar}), 130.87 (2CH _{Ar}), 135.38 (C _{Ar}), 146.66 (N-C=N), 154.64 (N-C=N), 160.64 (C _{Ar}), 168.66 (C _{Ar}), 172.48 (C=O).
37в	1.22 т (3H, CH ₃ , $J=7.08$), 2.25 с (3H, CH ₃), 3.65 (3H, CH ₃), 4.17 к (2H, CH ₂ , $J=7.10$), 4.98 с (2H, CH ₂), 5.11 с (2H, CH ₂), 7.09 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.76$), 7.59 д.д (1H, CH _{Ar} , $J=2.37$, $J=8.67$), 7.64 д (1H, CH _{Ar} , $J=1.68$), 7.70 д.д (1H, CH _{Ar} , $J=2.04$, $J=8.34$), 7.84 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.34$), 7.98 д (1H, CH _{Ar} , $J=2.04$).	14.48 (CH ₃), 16.39 (CH ₃), 32.36 (CH ₃), 52.02 (CH ₂), 61.31 (CH ₂), 65.49 (CH ₂), 112.08 (CH _{Ar}), 127.75 (C _{Ar}), 128.03 (C _{Ar}), 128.66 (CH _{Ar}), 129.25 (CH _{Ar}), 130.41 (C _{Ar}), 130.80 (CH _{Ar}), 131.64 (CH _{Ar}), 132.25 (C _{Ar}), 133.45 (C _{Ar}), 146.94 (N-C=N), 153.65 (N-C=N), 160.64 (C _{Ar}), 168.65 (C _{Ar}), 171.92 (C=O).
37г	1.22 т (3H, CH ₃ , $J=7.11$), 2.25 с (3H, CH ₃), 3.65 с (3H, CH ₃), 4.17 к (2H, CH ₂ , $J=7.10$), 4.98 с (2H, CH ₂), 5.13 с (2H, CH ₂), 7.10 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.76$), 7.61 д.д (1H, CH _{Ar} , $J=2.43$, $J=8.67$), 7.64 д (1H, CH _{Ar} , $J=2.28$), 7.82 т (1H, CH _{Ar} , $J=7.74$), 7.95-8.02 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=7.86$, $J=10.21$), 8.03 с (1H, CH _{Ar}).	14.47 (CH ₃), 16.37 (CH ₃), 32.34 (CH ₃), 52.07 (CH ₂), 61.30 (CH ₂), 65.48 (CH ₂), 112.09 (CH _{Ar}), 123.41 (C _{Ar}), 125.69 (CH _{Ar}), 127.74 (C _{Ar}), 128.57 (CH _{Ar}), 128.68 (CH _{Ar}), 130.08 (C _{Ar}), 130.29 (C-F), 130.41 (CH _{Ar}), 130.67 (CH _{Ar}), 130.82 (CH _{Ar}), 133.00 (C _{Ar}), 146.91 (N-C=N), 154.42 (N-C=N), 160.65 (C _{Ar}), 168.64 (C=O).
37д	1.22 т (3H, CH ₃ , $J=6.9$), 2.26 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, CH ₃), 4.18 к (2H, CH ₂ , $J=7.1$), 4.99 с (2H, CH ₂), 5.13 с (2H, CH ₂), 7.10 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.7$), 7.60 д.д (1H, CH _{Ar} , $J=2.3$, $J=8.8$), 7.65 д (1H, CH _{Ar} , $J=2.31$), 7.94 д.д (4H, 4CH _{Ar} , $J=7.04$).	14.50 (CH ₃), 16.43 (CH ₃), 32.47 (CH ₃), 52.08 (CH ₂), 61.34 (CH ₂), 65.51 (CH ₂), 112.12 (CH _{Ar}), 125.36 (CF ₃), 126.29 (CF ₃), 126.32 (CH _{Ar}), 127.81 (CF ₃), 128.65 (C _{Ar}), 129.92 (2CH _{Ar}), 130.43 (C _{Ar}), 130.82 (CH _{Ar}), 131.48 (C _{Ar}), 135.94 (C _{Ar}), 147.05 (C=N), 154.46 (C=N), 160.68 (C-O), 168.69 (C=O).

Получение 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты (366)

Реакция получения 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **366** представлена на рисунке 3.35.

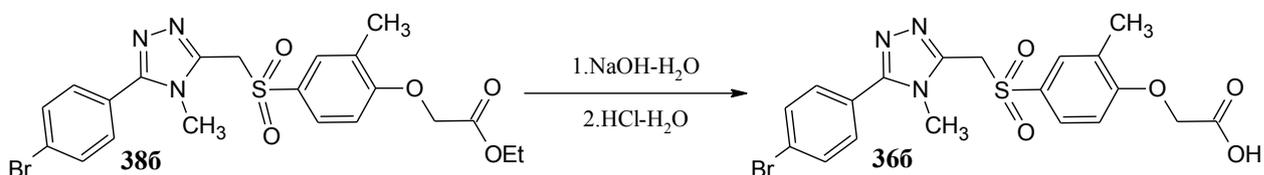


Рисунок 3.35 – Реакция получения 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **366**

К раствору 0.150 г (0.296 ммоль) этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетата **386** в 7 мл этанола добавляли 2.96 мл 0.1 Н водного раствора гидроксида натрия (содержащего 0.296 ммоль гидроксида натрия), перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем подкисляли 0.1 Н раствором соляной кислоты до рН=3, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли 4 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2x8 мл), органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. остаток разделяли колоночной хроматографией (хлороформ:метанол, 10:1). Получали 0.140 г (99 %) 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **366** в виде кристаллов белого цвета с т.пл 114-118 °С. ¹H ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 2.24 с (3H, CH₃), 3.59 с (3H, CH₃), 4.89 с (2H, CH₂), 5.09 с (2H, CH₂), 7.07 д (1H, J=8.7, CH_{Ar}, J=8.7), 7.58 д (1H, CH_{Ar}, J=8.6), 7.62 с (1H, CH_{Ar}), 7.64 д (2H, CH_{Ar}, J=8.4), 7.78 д (2H, CH_{Ar}, J=8.3), 13.17 с (1H, COOH). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 16.44 (CH₃), 32.31 (CH₃), 52.12 (CH₂), 65.35 (CH₂), 111.95 (CH_{Ar}), 124.13 (C-Br), 126.68 (C_{Ar}), 127.70 (CH_{Ar}), 128.61 (CH_{Ar}), 130.19 (C_{Ar}), 130.74 (C_{Ar}), 131.06 (2CH_{Ar}), 132.42 (2CH_{Ar}), 146.70 (N-C=N), 154.72 (N-C=N), 160.83 (C_{Ar}), 170.09 (COOH).

Масс-спектр (ESI), m/z : 480.0254 $[M+H]^+$. Вычислено, m/z : 480.0223 $[M+H]^+$.
Найдено, %: С 47.39; Н 3.85; N 8.58. $C_{19}H_{18}BrN_3O_5S$. Вычислено, %: С 47.51;
Н 3.78; N 8.75.

Аналогично получали 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусные кислоты **38 (а,в-д)** выходы которых приведены в таблице 3.40.

Таблица 3.40 - Выход 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **36 (а,в-д)**

Соединение	Название	Выход, %
36а	4-(4-метил-5-[4-хлорфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусная кислота	58
36в	4-(4-метил-5-[3,4-дихлорфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусная кислота	84
36г	4-(4-метил-5-[3-трифторметилфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусная кислота	99
36д	4-(4-метил-5-[4-трифторметилфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусная кислота	58

Физико-химические свойства 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **36 (а,в-д)** приведены в таблице 3.41.

Таблица 3.41 - Физико-химические свойства 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **36 (а,в-д)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
36а	кристаллы белого цвета	144-146
36в	кристаллы светло-желтого цвета	223-227
36г	кристаллы белого цвета	114-118
36д	кристаллы белого цвета	246-248

Данные ЯМР 1H и ^{13}C 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **36 (а,в-д)** приведены в таблице 3.42.

Таблица 3.42 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **36 (а,в-д)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
36а	2.24 с (3H, CH ₃), 3.59 с (3H, CH ₃), 4.89 с (2H, CH ₂), 5.09 с (2H, CH ₂), 7.08 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.70$), 7.59 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.68$, $J=8.70$), 7.62 с (1H, CH _{Ar}), 7.64-7.72 д (4H, CH _{Ar} , $J=8.52$, d, $J=8.52$), 13.19 с (1H, COOH).	16.44 (CH ₃), 32.30 (CH ₃), 52.12 (CH ₂), 65.34 (CH ₂), 111.95 (CH _{Ar}), 126.32 (C-Cl), 127.69 (C _{Ar}), 128.61 (CH _{Ar}), 129.50 (2CH _{Ar}), 130.20 (C _{Ar}), 130.74 (CH _{Ar}), 130.87 (2 CH _{Ar}), 135.37 (C _{Ar}), 146.67 (N-C=N), 154.65 (N-C=N), 160.82 (C _{Ar}), 170.09 (COOH).
36в	2.24 с (3H, CH ₃), 3.65 с (3H, CH ₃), 4.88 с (2H, CH ₂), 5.11 с (2H, CH ₂), 7.08 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.58$), 7.61 дд (2H, CH _{Ar} , $J=2.28$, $J=11.04$), 7.69 дд (1H, CH _{Ar} , $J=2.04$, $J=8.34$), 7.84 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.34$), 7.98 д (1H, CH _{Ar} , $J=2.04$).	16.43 (CH ₃), 32.38 (CH ₃), 52.03 (CH ₂), 65.34 (CH ₂), 111.94 (CH _{Ar}), 127.67 (C _{Ar}), 127.96 (C _{Ar}), 128.66 (CH _{Ar}), 129.25 (CH _{Ar}), 130.17 (C _{Ar}), 130.76 (CH _{Ar}), 130.83 (CH _{Ar}), 131.66 (CH _{Ar}), 132.26 (C _{Ar}), 133.47 (C _{Ar}), 146.95 (N-C=N), 153.66 (N-C=N), 160.83 (C _{Ar}), 170.07 (C=O).
36г	2.24 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, CH ₃), 4.88 с (2H, CH ₂), 5.12 с (2H, CH ₂), 7.08 д (1H, CH _{Ar} , $J=9.42$), 7.62 (1H, CH _{Ar}), 7.63 д (1H, CH _{Ar} , $J=4.02$), 7.83 т (1H, CH _{Ar} , $J=7.83$), 7.95 д (1H, CH _{Ar} , $J=7.86$), 8.01 д (1H, CH _{Ar} , $J=7.98$), 8.04 с (1H, CH _{Ar}), 13.20 с (1H, COOH).	16.41 (CH ₃), 32.36 (CH ₃), 52.07 (CH ₂), 65.34 (CH ₂), 111.95 (CH _{Ar}), 123.41 (C _{Ar}), 125.22 (C _{Ar}), 125.72 (CH _{Ar}), 127.12 (CH _{Ar}), 127.67 (C _{Ar}), 128.54 (C _{Ar}), 128.69 (CH _{Ar}), 130.19 (C-F), 130.69 (CH _{Ar}), 130.76 (CH _{Ar}), 133.00 (CH _{Ar}), 146.92 (N-C=N), 154.43 (N-C=N), 160.83 (C _{Ar}), 170.07 (C=O).
36д	2.25 с (3H, CH ₃), 3.65 с (3H, CH ₃), 4.89 с (2H, CH ₂), 5.13 с (2H, CH ₂), 7.08 д (1H, CH, $J=8.7$), 7.6 д.д (1H, CH _{Ar} , $J=2.3$, $J=8.6$), 7.62 д (1H, CH _{Ar} , $J=1.7$), 7.94 с (1H, CH _{Ar}), 13.18 с (1H, OH).	16.45 (CH ₃), 32.43 (CH ₃), 52.08 (CH ₂), 65.35 (CH ₂), 111.96 (CH _{Ar}), 123.55 (2CH _{Ar}), 125.35 (C _{Ar}), 126.29 (2CH _{Ar}), 127.71 (C _{Ar}), 129.90 (C _{Ar}), 130.18 (CH _{Ar}), 130.76 (CH _{Ar}), 131.47 (CH _{Ar}), 147.05 (N-C=N), 154.45 (N-C=N), 160.85 (C _{Ar}), 170.10 (C=O).

Данные элементного состава и масс-спектров (ESI) 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **36 (а,в-д)** приведены в таблице 3.43.

Таблица 3.43 – Сводные данные элементного состава и масс-спектров (ESI) 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **36 (а,в-д)**

Соед.	Вычислено				Брутто-формула	Получено			
	С	Н	N	m/z [M+H] ⁺		С	Н	N	m/z [M+H] ⁺
38а	52.23	4.38	9.62	436.0728	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ S	52.37	4.41	9.71	436.0737
38в	48.52	3.64	8.93	470.0339	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₅ S	48.37	3.69	8.98	470.0343
38г	51.17	3.86	12.14	470.0992	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅ S	51.40	3.91	12.17	470.1010
38д	51.17	3.86	12.14	470.0992	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅ S	51.36	3.90	12.16	470.1045

3.5 Синтез 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот

Получение *N*-гидрокси-4-хлорбензолкарбосимидамида (**39а**)

Реакция получения *N*-гидрокси-4-хлорбензолкарбосимидамида **39а** представлена на рисунке 3.36.

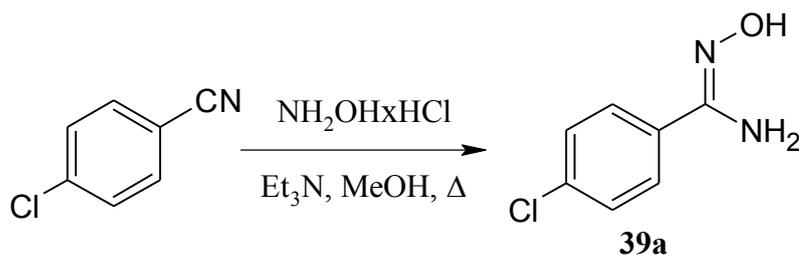


Рисунок 3.36 – Реакция получения *N*-гидрокси-4-хлорбензолкарбосимидамида **39а**

В однокорную круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, загружали 8.26 г (0.06 моль) 4-хлорбензонитрила, 8.35 г (0.12 моль) гидрохлорида гидроксиламина и 12.1 г (0.12 моль) триэтиламина в 60 мл метанола и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого кипятили реакционную массу с обратным холодильником. Контроль окончания реакции осуществляли по ТСХ (ЭА:ПЭ; 1:2, порядка 8 часов). По окончании реакции растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса на роторно-пленочном испарителе, к остатку прибавляли 50 мл этилацетата и 20 мл воды, органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический

экстракт промывали водой (5 мл) и рассолом (5 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния. Этилацетат упаривали на РПИ, остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат:петролейный эфир (1:1). Получали 4.98 г (49 %) *N*-гидрокси-4-хлорбензолкарбоксимидамида **39а** в виде белых кристаллов с т.пл. 134-136°C (лит. т.пл. 133°C [119]). ТСХ: $R_f = 0,36$ (этилацетат-петролейный эфир, 1:1). ^1H ЯМР (300,13 МГц, ДМСО- d_6), δ (м.д.), J^3 (Гц): 5.86 с (2H, NH₂), 7.41 д (2H, CH_{Ar}, $J = 8.5$), 7.7 д (2H, CH_{Ar}, $J = 8.5$), 9.72 с (1H, OH). ^{13}C ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 127.61 (2CH_{Ar}), 128.62 (2CH_{Ar}), 132.67 (C_{Ar}), 133.93 (C_{Ar}-Cl), 150.41 (N=C-NH₂). Найдено, m/z : 171.0321 [M+H]⁺. C₇H₈ClN₂O. Масс-спектр (ESI), m/z : 171.0321 [M+H]⁺. C₇H₇ClN₂O. Вычислено, m/z : 171.0325 [M+H]⁺.

Аналогично получали *N*-гидроксибензолкарбоксимидамиды **39 (б-д)**, выходы которых приведены в таблице 3.44.

Таблица 3.44 - Выход *N*-гидроксибензолкарбоксимидамидов **39 (б-д)**

Соединение	Название	Выход, %
39б	4-бром- <i>N</i> -гидроксибензолкарбоксимидамид	64
39в	<i>N</i> -гидрокси-3,4-дихлорбензолкарбоксимидамид	71
39г	<i>N</i> -гидрокси-4-трифторметилбензолкарбоксимидамид	53
39д	<i>N</i> -гидрокси-4-трифторметоксибензолкарбоксимидамид	51

Физико-химические свойства *N*-гидроксибензолкарбоксимидамидов (**39б-д**) приведены в таблице 3.45.

Таблица 3.45 - Физико-химические свойства *N*-гидроксибензолкарбоксимидамидов **39 (б-д)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С	Т.пл., °С, источник
39б	кристаллы белого цвета	145-148	лит. т.пл. 148-149°C [120]
39в	кристаллы белого цвета	144-146	-
39г	кристаллы белого цвета	110-113	лит. т.пл. 128-129°C [121]
39д	кристаллы белого цвета	114-117	лит. т.пл. 113-115°C [121]

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C *N*-гидроксибензолкарбоксимидамидов **39 (б-д)** приведены в таблице 3.46.

Таблица 3.46 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C *N*-гидроксибензолкарбоксимидамидов **39** (б-д)

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
39б	5.86 с (2H, NH ₂), 7.59 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.8$), 7.65 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.8$), 9.74 с (1H, OH).	127.49 (2CH _{Ar}), 131.12 (2CH _{Ar}), 132.63 (C _{Ar}), 133.67 (C _{Ar} -Br), 150.06 (N=C-NH ₂).
39в	5.97 с (2H, NH ₂), 7.65 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.4$), 7.67 дд (1H, CH _{Ar} , $J=8.4$, $J=2.0$), 7.89 д (1H, CH _{Ar} , $J=1.9$), 9.89 с (1H, OH).	125.93 (CH _{Ar}), 127.53 (CH _{Ar}), 130.82 (C _{Ar}), 131.44 (CH _{Ar}), 131.76 (C-Cl), 134.34 (C-Cl), 149.36 (N=C-NH ₂).
39г	5.04 с (2H, NH ₂), 7.65 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.4$), 7.75 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.4$).	123.77 (CH _{Ar}), 125.65 к (CF ₃ , $J=296$), 126.54 (CH _{Ar}), 127.37 (CH _{Ar}), 128.79 (CH _{Ar}), 129.48 к (C _{Ar} -CF ₃ , $J=31.8$), 137.76 (C _{Ar}), 150.24 (N=C-NH ₂).
39д	4.97 с (2H, NH ₂), 7.24 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.8$), 7.67 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.8$).	119.68 (CH _{Ar}), 123.08 (CH _{Ar}), 127.26 к (CF ₃ , $J=274$), 127.84 (C _{Ar}), 127.47 (CH _{Ar}), 133.15 (CH _{Ar}), 149.37 (N=C-NH ₂), 150.32 (C-O).

Данные R_f других бензамидоксимов **39** (б-д) приведены в таблице 3.47.

Таблица 3.47 - Данные R_f бензамидоксимов **39** (б-д)

Соединение	R_f	Растворитель
39б	0.30	ПЭ-ЭА, 1:2
39в	0.21	ПЭ-ЭА, 1:2
39г	0.28	ПЭ-ЭА, 1:2
39д	0.21	ПЭ-ЭА, 1:2

Получение 4-хлор-*N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамида (**40а**)

Реакция получения 4-хлор-*N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамида **40а** представлена на рисунке 3.37.

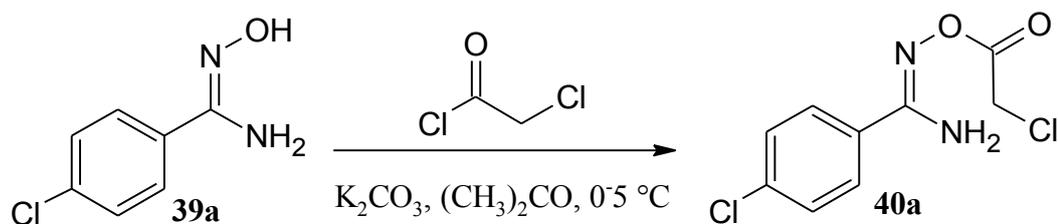


Рисунок 3.37 – Реакция получения 4-хлор-*N*-
(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамида **40a**

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную термометром, магнитной мешалкой и капельной воронкой, загружали 4.27 г (0.025 моль) 4-хлор-*N*-гидроксибензолкарбоксимидамида **39a** и 3.45 г (0.025 моль) карбоната калия в 35 мл безводного ацетона. Захлаживали реакционную массу в ледяной бане до температуры 3-5 °С, после чего добавляли по каплям раствор 2.86 г (0.025 моль) хлорацетилхлорида в 17 мл безводного ацетона. Далее реакция идет при комнатной температуре при постоянном перемешивании в течение 4 часов. Контроль окончания реакции осуществляли по ТСХ с использованием растворителя этилацетата. Реакционную массу упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку прибавляли 40 мл этилацетата и 25 мл воды, органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенный органический экстракт промывали 5 мл воды и 5 мл рассола, затем сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 4.6 г (75 %) 4-хлор-*N*-
(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамида **40a** в виде белых кристаллов с т.пл. 129-132°С. ТСХ: R_f= 0.71 (ЭА). ¹Н ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 4.55 с (2H, CH₂), 7.06 с (2H, NH₂), 7.52 д (2H, CH_{Ar}, J=8.8), 7.73 д (2H, CH_{Ar}, J=8.8). Масс-спектр (ESI), m/z: 247.0047 [M+H]⁺. C₉H₈Cl₂N₂O₂. Вычислено, m/z: 247.0041 [M+H]⁺.

Аналогично получали *N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамиды **40 (б-д)**, выходы которых приведены в таблице 3.48.

Таблица 3.48 - Выход *N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамидов **40 (б-д)**

Соединение	Название	Выход, %
40б	4-бром- <i>N</i> -(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамид	80
40в	3,4-дихлор- <i>N</i> -(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамид	73
40г	4-трифторметил- <i>N</i> -(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамид	78
40д	4-трифторметокси- <i>N</i> -(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамид	82

Физико-химические свойства *N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамидов **40 (б-д)** приведены в таблице 3.49.

Таблица 3.49 - Физико-химические свойства *N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамидов **40 (б-д)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С	Т.пл., °С, источник
40б	кристаллы белого цвета	137-139	-
40в	кристаллы светло-коричневого цвета	90-92	-
40г	кристаллы белого цвета	125-129	126-128 [119]
40д	кристаллы белого цвета	113-117	-

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C *N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамидов **40 (б-д)** приведены в таблице 3.50.

Таблица 3.50 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C *N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамидов **40 (б-д)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
40б	4.5 с (2H, CH ₂), 7.05 уш. с (2H, NH ₂), 7.83 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.0$), 7.99 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.1$).	-
40в	5.18 уш.с (2H, NH ₂), 7.28 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.1$), 7.54 с (1H, CH _{Ar}), 7.82 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.1$).	34.14 (CH ₂), 127.44 (CH _{Ar}), 129.09 (C _{Ar}), 131.21 (CH _{Ar}), 131.82 (CH _{Ar}), 132.24 (C _{Ar} -Cl), 133.92 (C _{Ar} -Cl), 156.09 (NH ₂ -C=N), 176.54 (C=O).
40г	4.33 с (2H, CH ₂), 5.29 уш.с (2H, NH ₂), 7.70 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.1$), 7.82 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.1$).	-
40д	4.32 с (2H, CH ₂), 5.30 уш.с (2H, NH ₂), 7.71 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.1$), 7.83 (д, 2H, CH _{Ar} , $J=8.1$).	-

Данные R_f *N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамидов **40 (б-д)** приведены в таблице 3.51.

Таблица 3.51 - Данные R_f *N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимидамидов **40 (б-д)**

Соединение	R_f	Растворитель
40б	0.68	ЭА
40в	0.40	ЭА-ПЭ, 1:2
40г	0.63	ЭА
40д	0.49	ЭА

Получение 5-хлорметил-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола (**41а**)

Реакция получения 5-хлорметил-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола **41а** представлена на рисунке 3.38.

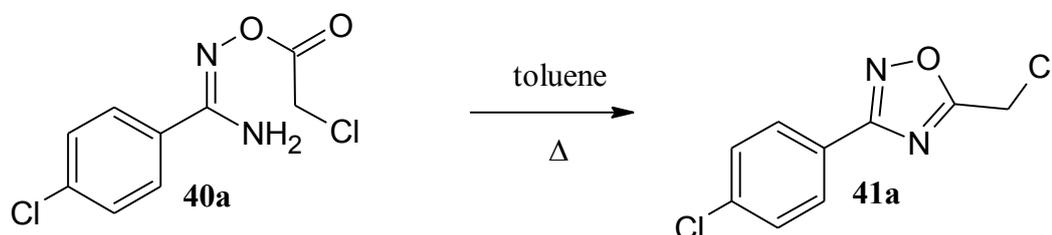


Рисунок 3.38 – Реакция получения 5-хлорметил-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола **41а**

В однокорную круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, насадкой Дина-Старка и обратным холодильником, загружали 4.47 г (0.018 моль) 4-хлор-*N*-(хлорацетилокси)бензолкарбоксимид-амида **40а** в 90 мл толуола и кипятили до прекращения отделения воды. Реакционную массу упаривали в вакууме водоструйного насоса на роторно-пленочном испарителе. Получали 3.9 г (95 %) 5-хлорметил-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол **41а** в виде желтоватых кристаллов с т.пл. 60-62°C (лит. т.пл. 58-60 °C [119]). ТСХ: $R_f=0.64$ (ЭА-ПЭ, 1:2). ¹H ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., *J*/Гц): 5.18 с (2H, CH₂), 7.62 д (2H, CH_{Ar}, *J* = 8.8), 8.00 д (2H, CH_{Ar}, *J* = 8.8). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 228.9931 [M+H]⁺. C₉H₆Cl₂N₂O. Вычислено, *m/z*: 228.9935 [M+H]⁺. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн}, %): 228 [M]⁺ (94), 153 [M-C₂H₂ClN]⁺ (100).

Аналогично получали 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолы **41 (б-д)**, выходы которых приведены в таблице 3.52.

Таблица 3.52 - Выход 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов **41 (б-д)**

Соединение	Название	Выход, %
41б	3-(4-бромфенил)-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол	89
41в	5-хлорметил-3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол	99
41г	3-(4-трифторметилфенил)-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол	64
41д	3-(4-трифторметоксифенил)-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол	70

Физико-химические свойства 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов **41 (б-д)** приведены в таблице 3.53.

Таблица 3.53 - Физико-химические свойства 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов **41 (б-д)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С	Т.пл., °С, источник
41б	кристаллы коричневого цвета	60-62	61-62 [122]
41в	жидкость желтого цвета	204-205	-
41г	маслянистая жидкость коричневого цвета	-	-
41д	жидкость желтого цвета	-	-

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов **41 (б-д)** приведены в таблице 3.54.

Таблица 3.54 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов **41 (б-д)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
41б	5.20 с (2H, CH_2), 7.82 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.8$), 7.98 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.8$).	33.72 (CH_2), 125.64 ($\text{C}_{\text{Ar-Br}}$), 127.05 (C_{Ar}), 129.35 (2 CH_{Ar}), 131.84 (2 CH_{Ar}), 168.06 ($\text{N}=\text{C}-\text{N}$), 175.57 ($\text{O}-\text{C}=\text{N}$).
41в	4.77 (с, 2H, CH_2), 7.57 (д, 1H, CH_{Ar} , $J=8.5$), 7.92 (д, 1H, CH_{Ar} , $J=8.5$), 8.20 (с, 1H, CH_{Ar}).	34.16 (CH_2), 126.56 (CH_{Ar}), 127.53 (C_{Ar}), 129.07 (CH_{Ar}), 132.20 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 132.74 (CH_{Ar}), 135.15 ($\text{C}_{\text{Ar-Cl}}$), 166.86 ($\text{N}=\text{C}-\text{N}$), 176.52 ($\text{O}-\text{C}=\text{N}$).
41г	4.79 с (2H, CH_2), 7.77 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.1$), 8.23 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.1$).	-
41д	4.77 с (2H, CH_2), 7.34 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.7$), 8.14 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.8$).	-

Данные R_f 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов **41 (б-д)** приведены в таблице 3.55.

Таблица 3.55 - Данные R_f 3-арил-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов **41** (б-д)

Соединение	R_f	Растворитель
41б	-	-
41в	0.78	ЭА
41г	0.63	ЭА
41д	-	-

Получение этил 4-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата (42а**)**

Реакция получения этил 4-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата **42а** представлена на рисунке 3.39.

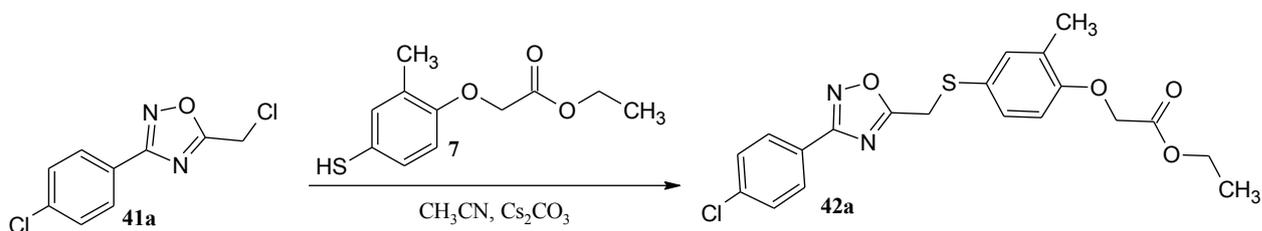


Рисунок 3.39 – Реакция получения этил 4-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата **42а**

К раствору 1.00 г (4.39 ммоль) 5-хлорметил-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазола **41а**, 0.99 г (4.40 ммоль) этилового эфира 4-меркапто-2-метилфеноксиуксусной кислоты **7** в 30 мл ацетонитрила с добавкой 3.0 мл ДМФА добавляли 1.44 г (4.41 ммоль) карбоната цезия и перемешивали реакционную массу в течение 12 ч. К реакционной массе добавляли 30 мл этилацетата и 30 мл воды, органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (2x10 мл). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток очищали перекристаллизацией из изопропанола. Получали 0.679 г (37 %) этил 4-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метилтио)-2-метилфеноксиацетата **42а** с т.пл. 56-58 °С. R_f (система хлороформ)= 0.6.

^1H ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.30 т (3H, CH_3 , $J=7.3$), 2.26 с (3H, CH_3), 4.18 с (2H, CH_2), 4.27 к (2H, CH_2 , $J=7.3$), 4.64 с (2H, CH_2), 6.65 д (H, CH_{Ar} , $J=7.8$), 7.23 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.7$), 7.37 с (H, CH_{Ar}), 7.40 д (H, CH_{Ar} , $J=7.8$), 7.92 д (2H, 2CH_{Ar} , $J=8.7$). ^{13}C ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 14.12 (CH_3), 16.12 (CH_3), 31.16 (CH_2), 61.37 (CH_2), 65.54 (CH_2), 96.65 (CH_{Ar}), 110.02 (C_{Ar}), 111.64 (C_{Ar}), 124.18 (C_{Ar}), 125.09 (C_{Ar}), 128.61 (C_{Ar}), 128.72 (2CH_{Ar}), 129.15 (2CH_{Ar}), 132.26 (2CH_{Ar}), 136.22 (C-Cl), 167.67 (C=N), 168.62 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 419.0829 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 419.0832 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Аналогично получали этил 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетаты **42 (б-д)**, выходы которых приведены в таблице 3.56.

Таблица 3.56 - Выход этил 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетатов **42 (б-д)**

Соединение	Название	Выход, %
42б	этил 4-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетат	41
42в	этил 4-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетат	64
42г	этил 4-[3-(4-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетат	63
42д	этил 4-[3-(4-трифторметоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетат	58

Физико-химические свойства этил 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетатов **42 (б-д)** приведены в таблице 3.57.

Таблица 3.57 - Физико-химические свойства этил 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетатов **42 (б-д)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
42б	кристаллы белого цвета	55-60
42в	масло светло-желтого цвета	-
42г	кристаллы белого цвета	66-68
42д	кристаллы светло-желтого цвета	45-50

Данные ЯМР ^1H и ^{13}C этил 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетатов **42 (б-д)** приведены в таблице 3.58.

Таблица 3.58 - Данные ЯМР ^1H и ^{13}C этил 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетатов **42 (б-д)**

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
42б	1.20 т (3H, CH_3 , $J=7.3$), 2,16 с (3H, CH_3), 4.18 кв (2H, CH_2 , $J=7.3$), 4.51 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.85 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.8$), 7,26 т (2H, CH_{Ar} , $J=8.8$), 7,78 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.1$), 7.90 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.8$).	14.00 (CH_3), 15.83 (CH_3), 29.37 (CH_2), 60.65 (CH_2), 64.96 (CH_2), 112.27 (CH_{Ar}), 123.68 (C-Br), 125.22 (C_{Ar}), 127.28 (C_{Ar}), 128.94 (2 CH_{Ar}), 130.89 (2 CH_{Ar}), 132.40 (CH_{Ar}), 131.39 (CH_{Ar}), 155.95 (C_{Ar}), 167.03 (C=N), 168.60 (C=N), 177.89 (C=O).
42в	1.19 т (3H, CH_3 , $J=7.3$), 2,16 с (3H, CH_3), 4.14 к (2H, CH_2 , $J=7.3$), 4.52 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.82 д (H, CH_{Ar} , $J=8.4$), 7.23 дд (H, CH_{Ar} , $J=8.4$, $J=2.2$), 7.3 д (H, CH_{Ar} , $J=2.2$), 7.84 д (H, CH_{Ar} , $J=8.4$), 7.91 дд (H, CH_{Ar} , $J=8.4$, $J=2.3$), 8.09 д (H, CH_{Ar} , $J=2.3$).	14.49 (CH_3), 16.33 (CH_3), 29.85 (CH_2), 61.12 (CH_2), 65.40 (CH_2), 112.74 (CH_{Ar}), 124.04 (C_{Ar}), 126.20 (C_{Ar}), 126.97 (CH_{Ar}), 127.54 (CH_{Ar}), 129.06 (CH_{Ar}), 131.45 (CH_{Ar}), 132.26 (CH_{Ar}), 132.68 (C_{Ar}), 134.91 (C_{Ar}), 134.97 (CH_{Ar}), 156.47 (C=N), 166.53 (C=N), 169.06 (C_{Ar}), 178.69 (C=O).
42г	1.18 т (3H, CH_3 , $J=6.9$), 2,15 с (3H, CH_3), 4.16 к (2H, CH_2 , $J=7.0$), 4.54 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.83 д (H, CH_{Ar} , $J=8.4$), 7.24 с (1H, CH_{Ar}), 7.31 с (H, CH_{Ar}), 7.95 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.4$), 8.17 д 2H, CH_{Ar} , $J=8.4$).	14.48 (CH_3), 16.37 (CH_3), 29.83 (CH_3), 61.09 (CH_2), 65.37 (CH_2), 112.71 (CH_{Ar}), 122.99 к (CF_3 , $J=298$), 126.79 (2 CH_{Ar}), 127.73 (C_{Ar}), 127.95 к ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CF}_3$, $J=41.5$), 128.34 (2 CH_{Ar}), 129.34 (C_{Ar}), 131.42 (CH_{Ar}), 132.80 (C_{Ar}), 134.90 (CH_{Ar}), 156.44 (C_{Ar}), 167.23 (N-C=N), 169.07 (C=O), 178.70 (N=C-O).
42д	1.19 т (3H, CH_3 , $J=6.9$), 2,15 с (3H, CH_3), 4.15 к (2H, CH_2 , $J=6.9$), 4.52 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.82 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.7$), 7.31 с (1H, CH_{Ar}), 7.56 д (2H, 2 CH_{Ar} , $J=8.7$), 8.08 д (2H, 2 CH_{Ar} , $J=8.8$).	14.48 (CH_3), 16.33 (CH_3), 29.82 (CH_2), 61.12 (CH_2), 66.08 (CH_2), 112.73 (CH_{Ar}), 121.30 (C_{Ar}), 122.19 (2 CH_{Ar}), 126.08 к (CF_3 , $J=275$), 127.14 (C_{Ar}), 129.75 (2 CH_{Ar}), 131.38 (CH_{Ar}), 134.87 (CH_{Ar}), 150.94 (COCF_3), 156.43 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$), 164.96 (N=C-O), 167.20 (CNN_{Ar}), 169.09 (C=O).

Данные R_f этил 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетатов **42 (б-д)** приведены в таблице 3.59.

Таблица 3.59 - Данные R_f этил 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетатов **42 (б-д)**

Соединение	R_f	Растворитель
42б	0.53	ЭА-ПЭ, 1:5
42в	0.58	CHCl_3
42г	0.61	CHCl_3
42д	0.80	CHCl_3 -MeOH, 15:1

Получение 4-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты (43а)

Реакция получения 4-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **43а** представлена на рисунке 3.40.

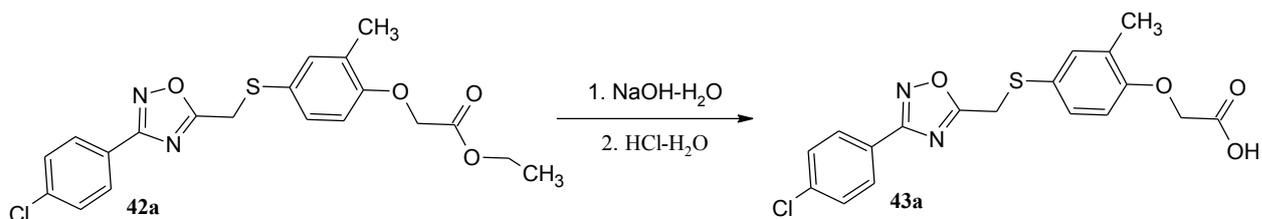


Рисунок 3.40 – Реакция получения 4-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **43а**

К раствору 1.672 г (4 ммоль) этил 4-(3-[4-хлорфенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метилтио)-2-метилфеноксиацетата **42а** в 10 мл этанола добавляли 4 мл 1 Н водного раствора гидроксида натрия (содержащего 4 ммоль гидроксида натрия), перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем подкисляли 1 Н раствором соляной кислоты до pH=3, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли 4 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2x15 мл), органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток разделяли колоночной хроматографией (хлороформ:метанол, 10:1). Получали 1.37 г (88 %) 4-(3-[4-хлорфенил]-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **43а** в виде светло-желтых кристаллов с т.пл 124-126 °С. ¹H ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 2.15 с (3H, CH₃), 4.50 с (2H, CH₂), 4.71 с (2H, CH₂), 6.81 д (1H, CH_{Ar}, J=8.4), 7.25 д (1H, CH_{Ar}, J=8.4), 7.29 с (1H, CH_{Ar}), 7.65 д (2H, 2CH_{Ar}, J=8.7), 7.97 д (2H, CH_{Ar}, J=8.7). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 16.38 (CH₃), 29.89 (CH₂), 65.21 (CH₂), 112.55 (CH_{Ar}), 125.35 (C_{Ar}), 127.64 (C_{Ar}), 129.27 (2CH_{Ar}), 129.98 (C_{Ar}), 131.44 (CH_{Ar}), 134.89 (CH_{Ar}), 136.85 (C-Cl), 156.58 (C_{Ar}), 164.82 (C_{Ar}), 167.41 (C_{Ar}), 170.53 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z: 391.0517

$[M+H]^+$. Вычислено, m/z : 391.0519 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 55.43; Н 3.95, N 7.21. $C_{18}H_{15}ClN_2O_4S$. Вычислено, %: С 55.31; Н 3.87, N 7.17.

Аналогично получали 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусные кислоты **43 (б-д)**, выходы которых приведены в таблице 3.60.

Таблица 3.60 – Выход 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **43 (б-д)**

Соединение	Название	Выход, %
43б	4-[3-(4-бромфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная кислота	94
43в	4-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная кислота	85
43г	4-[3-(4-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная кислота	53
43д	4-[3-(4-трифторметоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная кислота	65

Физико-химические свойства 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **43 (б-д)** приведены в таблице 3.61.

Таблица 3.61 - Физико-химические свойства 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **43 (б-д)**

Соединение	Агрегатное состояние, цвет	Т.пл., °С
43б	кристаллы белого цвета	120-123
43в	кристаллы белого цвета	125-127
43г	кристаллы белого цвета	128-130
43д	кристаллы белого цвета	124-126

Данные ЯМР 1H и ^{13}C 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **43 (б-д)** приведены в таблице 3.62.

Таблица 3.62 - Данные ЯМР 1H и ^{13}C 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **43 (б-д)**

Соединение	Данные ЯМР 1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
43б	2.00 с (3H, CH_3), 4.20 с (2H, CH_2), 5.24 с (2H, CH_2), 6.65 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.8$), 7.60 т (2H, CH_{Ar} , $J=8.8$), 7.81 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.1$), 7.97 д (2H, CH_{Ar} , $J=8.8$), 9.68 с (1H, OH).	-

Продолжение таблицы 3.62

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
43в	2.14 с (3H, CH ₃), 4.49 с (2H, CH ₂), 4.58 с (2H, CH ₂), 6.77 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.5$), 7.22 дд (1H, CH _{Ar} , $J=8.5$, $J=2.3$), 7.27 д (H, CH _{Ar} , $J=2.3$), 7.84 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.4$), 7.91 дд (H, CH _{Ar} , $J=8.5$, $J=2.2$), 8.10 д (H, CH _{Ar} , $J=2.2$).	16.40 (CH ₃), 30.02 (CH ₂), 65.99 (CH ₂), 112.55 (CH _{Ar}), 123.25 (C _{Ar}), 126.96 (C _{Ar}), 127.50 (C _{Ar}), 127.57 (CH _{Ar}), 129.05 (CH _{Ar}), 131.59 (CH _{Ar}), 132.25 (CH _{Ar}), 132.66 (C _{Ar}), 134.88 (C _{Ar}), 134.97 (CH _{Ar}), 157.00 (C=N), 166.54 (C=N), 170.62 (C _{Ar}), 178.73 (C=O).
43г	2.15 с (3H, CH ₃), 4.53 с (2H, CH ₂), 4.70 с (2H, CH ₂), 6.82 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.8$), 7.25 дд (1H, CH _{Ar} , $J=8.9$, $J=2.3$), 7.29 дд (1H, CH _{Ar} , $J=8.9$, $J=2.3$), 7.94 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.8$), 8.17 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.8$), 13.02 с (1H, COOH).	16.35 (CH ₃), 29.91 (CH ₂), 65.18 (CH ₂), 112.54 (C _{Ar}), 122.29 к (CF ₃ , $J=295$), 123.79 (C _{Ar}), 126.80 (C _{Ar}), 127.64 к (C _{Ar} -CF ₃ , $J=39.8$), 128.35 (CH _{Ar}), 128.48 (CH _{Ar}), 130.34 (CH _{Ar}), 132.25 (CH _{Ar}), 132.66 (C _{Ar}), 131.48 (C _{Ar}), 134.92 (CH _{Ar}), 156.60 (C=N), 167.24 (C=N), 170.52 (C _{Ar}), 178.73 (C=O).
43д	2.15 с (3H, CH ₃), 4.51 с (2H, CH ₂), 4.70 с (2H, CH ₂), 6.81 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.7$), 7.24 д (H, CH _{Ar} , $J=8.7$), 7.29 с (H, CH _{Ar}), 7.56 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.9$), 8.08 д (2H, 2CH _{Ar} , $J=8.9$).	16.37 (CH ₃), 29.91 (CH ₂), 65.24 (CH ₂), 112.55 (CH _{Ar}), 121.30 (C _{Ar}), 122.19 (2CH _{Ar}), 124.74 к (CF ₃ , $J=278$), 127.65 (C _{Ar}), 129.76 (2CH _{Ar}), 131.45 (C _{Ar}), 134.90 (CH _{Ar}), 135.26 (CH _{Ar}), 150.94 (C _{Ar}), 156.60 (C _{Ar}), 167.21 (C _{Ar}), 170.53 (NCN), 178.51 (COOH).

Данные элементного состава и масс-спектров (ESI) 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **43 (б-д)** приведены в таблице 3.63.

Таблица 3.63 – Сводные данные элементного состава и масс-спектров (ESI) 4-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот **43 (б-д)**

Соед.	Вычислено				Брутто-формула	Получено			
	C	H	N	m/z [M+H] ⁺		C	H	N	m/z [M+H] ⁺
43б	-	-	-	435.0009	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₂ O ₄ S	-	-	-	435.0013
43в	50.83	3.32	6.59	425.0130	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₄ S	50.95	3.42	6.64	425.0135
43г	53.77	3.56	6.60	425.0783	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S	53.82	3.65	6.67	425.0783
43д	51.82	3.43	6.36	441.0732	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₅ S	51.72	3.49	6.44	441.0729

Получение этил 4-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиацетата (446)

Реакция получения этил 4-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиацетата **446** представлена на рисунке 3.41.

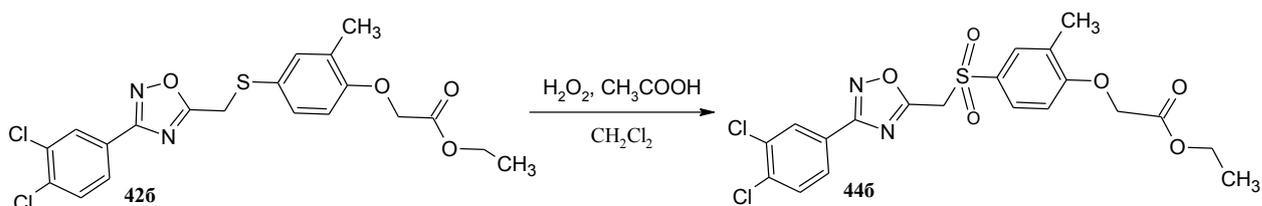


Рисунок 3.41 – Реакция получения этил 4-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиацетата **446**

К раствору 0.181 г (0.4 ммоль) этил 4-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиацетата **426** в 6 мл хлористого метилена добавили 0.761 мл (2.08 ммоль) раствора надуксусной кислоты, полученной смешением 7 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл 35 % водного раствора перекиси водорода. Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч. Затем к реакционной массе добавляли 5 мл хлористого метилена и расчетное количество гидроксида натрия до pH=7. Затем слои разделяли, водную фазу промывали хлористым метиленом 2x5 мл, органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом магния, профильтровывали. Растворитель отгоняли на РПИ. Получали 0.155 г (80 %) этил 4-[3-(3,4-дихлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиацетата **446** в виде кристаллов белого цвета с т.пл. 165-167 °С. ТСХ: $R_f = 0.53$ (CHCl_3). ^1H ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 1.21 т (3H, CH_3 , $J=7.3$), 2.26 с (3H, CH_3), 4.17 к (2H, CH_2 , $J=7.3$), 4.99 с (2H, CH_2), 5.45 с (2H, CH_2), 7.12 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.7$), 7.66 дд (1H, CH_{Ar} , $J=8.7$, $J=2.3$), 7.72 д (1H, CH_{Ar} , $J=1.8$), 7.86 д (1H, CH_{Ar} , $J=8.2$), 7.91 дд (1H, CH_{Ar} , $J=1.8$, 8.7), 8.07 д (1H, CH_{Ar} , $J=2.3$). ^{13}C ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 14.50 (CH_3), 16.41 (CH_3), 53.25 (CH_2), 61.33 (CH_2), 65.54 (CH_2), 112.20 (CH_{Ar}), 126.55 (C_{Ar}), 127.59 (C_{Ar}),

127.88 (CH_{Ar}), 128.85 (CH_{Ar}), 129.12 (CH_{Ar}), 129.99 (CH_{Ar}), 131.05 (CH_{Ar}), 132.35 (C_{Ar}), 132.76 (C_{Ar}), 135.18 (CH_{Ar}), 160.94 (C=N), 166.92 (C=N), 168.58 (C_{Ar}), 171.27 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 485.0359 [M+H]⁺. C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₆S. Вычислено, *m/z*: 485.0335 [M+H]⁺.

Получение 4-(3-[3,4-дихлорфенил]-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты (456)

Реакция получения 4-(3-[3,4-дихлорфенил]-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **456** представлена на рисунке 3.42.

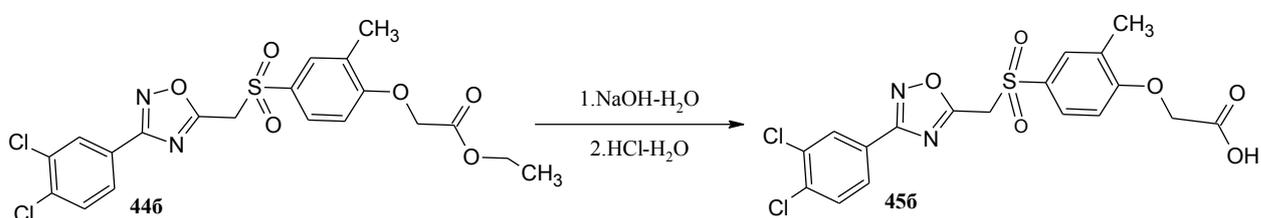


Рисунок 3.42 – Реакция получения 4-(3-[3,4-дихлорфенил]-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **456**

К раствору 0.100 г (0.211 ммоль) этил 4-(3-[3,4-дихлорфенил]-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиацетата **446** в 7 мл этанола добавляли 2.11 мл 0.1 Н водного раствора гидроксида натрия (содержащего 0.211 ммоль гидроксида натрия), перемешивали 30 минут при комнатной температуре, затем подкисляли 0.1 Н раствором соляной кислоты до pH=3, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляли 4 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2x8 мл), органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. остаток разделяли колоночной хроматографией (CHCl₃-CH₃OH, 10:1). Получали 0.140 г (90 %) 4-(3-[3,4-дихлорфенил]-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил)-2-метилфенокси]уксусной кислоты **456** в виде кристаллов белого цвета с т.пл 216-218 °С. ¹H ЯМР-спектр, (d₆-ДМСО, м.д., J/Гц): 2.26 с (3H, CH₃), 4.89 с (2H, CH₂), 5.44 с (2H, CH₂), 7.11 д (1H, CH_{Ar}, J=8.2), 7.70 д (1H, CH_{Ar}, J=8.7), 7.71 с (1H, CH_{Ar}), 7.87 (1H, CH_{Ar}, J=8.3),

7.89 д (1H, CH_{Ar}, *J*=8.3), 8.08 (1H, CH_{Ar}), 13.18 (OH). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., *J*/Гц): 16.45 (CH₃), 53.26 (CH₂), 65.42 (CH₂), 112.06 (CH_{Ar}), 126.54 (C_{Ar}), 127.61 (C_{Ar}), 127.80 (C_{Ar}), 128.89 (CH_{Ar}), 129.11 (CH_{Ar}), 129.78 (CH_{Ar}), 131.01 (CH_{Ar}), 132.36 (C_{Ar}), 132.76 (C_{Ar}), 135.18 (CH_{Ar}), 161.12 (C=N), 166.93 (C=N), 170.03 (C_{Ar}), 171.27 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 457.0062 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 457.0022 [M+H]⁺. Найдено, %: С 47.28; Н 3.09, N 6.13. C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₆S. Вычислено, %: С 47.50; Н 3.11, N 6.10.

Окислением 4-[3-(4-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты **42в** раствором надуксусной кислоты получали 4-(3-[4-трифторметил]-1,2,4-оксадиазол-5-илметилсульфонил)-2-метилфеноксиуксусную кислоту **45в** в виде кристаллов белого цвета с выходом 64 % и т.пл 195-197 °С. ¹H ЯМР-спектр, (δ, м.д.; *J*, Гц): 2.25 с (3H, CH₃), 4.89 с (2H, CH₂), 5.44 с (2H, CH₂) 7.10 д (1H, CH_{Ar}, *J*=8.8), 7.58 д (2H, CH_{Ar}, *J*=8.1), 7.67 дд (1H, CH_{Ar}, *J*=8.6, *J*=2.3), 7.71 с (1H, CH_{Ar}), 8.08 д (1H, CH_{Ar}, *J*=8.9), 8.08 к (1H, CH_{Ar}, *J*=4.8), 13.18 с (1H, OH). ¹³C ЯМР-спектр, (δ, м.д.; *J*, Гц): 16.42 (CH₃), 53.23 (CH₂), 65.37 (CH₂), 112.02 (CH_{Ar}), 119.58 (C_{Ar}), 121.28 (C-F), 122.25 (2CH_{Ar}), 125.20 (C_{Ar}), 127.81 (C_{Ar}), 128.86 (2CH_{Ar}), 129.81 (CH_{Ar}), 130.90 (CH_{Ar}), 151.07 (C_{Ar}), 161.08 (C_{Ar}), 167.58 (C=N), 170.03 (C=N), 171.05 (COOH). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 457.0665 [M+H]⁺. Вычислено, *m/z*: 457.0676 [M+H]⁺. Найдено, %: С 49.75; Н 3.33, N 6.17. C₁₉H₁₅F₃N₂O₇S. Вычислено, %: С 50.00; Н 3.31, N 6.14.

3.6 Получение этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата

Получение 4-гидрокси-3-метилбензальдегида (**48**)

Реакция получения 4-гидрокси-3-метилбензальдегида **48** представлена на рисунке 3.43.

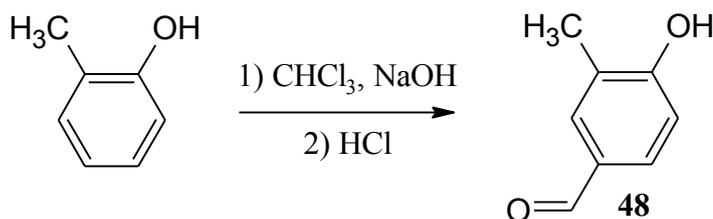


Рисунок 3.43 – Реакция получения 4-гидрокси-3-метилбензальдегида **48**

В трехгорлую колбу емкостью 1 л, снабженную магнитной мешалкой, ртутным термометром и обратным холодильником загружали 27.0 г (0.25 моль) о-крезола в 10 % растворе гидроксида натрия (400 мл, 1.0 моль), нагревали до 60 °С и с помощью погружной капельной воронки добавляли 49.7 мл трихлорметана (74 г, 0.625 моль) по каплям в течение 5 ч, перемешивали в течение 1.5 ч при 60 °С и охлаждали до комнатной температуры. После охлаждения смесь нейтрализовали 2 Н раствором соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном (3x150 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом магния. Растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, а остаток подвергали вакуумной перегонке с получением 4.23 г (12.4%) 4-гидрокси-3-метилбензальдегида **48** в виде желто-коричневых кристаллов с т.пл. 114-115 °С, ср. лит. [109], т.пл. 115-117 °С, $R_f = 0,33$ (петролейный эфир-этилацетат, 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.19 с (3H, CH_3), 6.97 д (1H, $J=8,1$, CH_{Ar}), 7.61 д (1H, $J=8,1$, CH_{Ar}), 7.64 с (1H, CH_{Ar}), 9.77 с (1H, $\text{HC}=\text{O}$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ (100), $[\text{M}-18]^+$ (15), $[\text{M}-29]^+$ (26), $[\text{M}-46]^+$ (31).

Получение метил (4-формил-2-метил)феноксиацетата (**49**)

Реакция получения метил (4-формил-2-метил)феноксиацетата **49** представлена на рисунке 3.44.

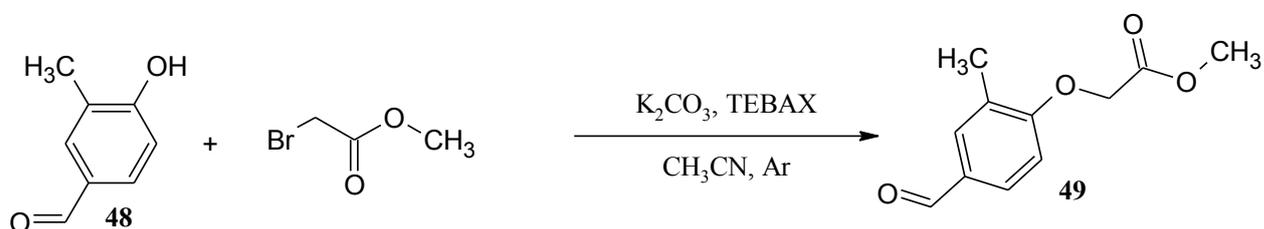


Рисунок 3.44 – Реакция получения метил (4-формил-2-метил)феноксиацетата **49**

В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, ртутным термометром и обратным холодильником с бульбкометром загружали 4.00 г (29.4 ммоль) 4-гидрокси-3-

метилбензальдегида **48** в безводном ацетонитриле (150 мл). Затем колбу с раствором заполняли аргоном и с помощью водяной бани остужали смесь до 10 °С. Далее добавляли 4.46 г карбоната калия (32.3 ммоль) и с помощью капельной воронки приливали 3.88 мл метилбромацетата (6.4 г, 42.1 ммоль) в течение 10 минут. Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Затем добавляли 0.62 г триэтилбензиламмонийхлорида (29.4 ммоль) и перемешивали еще 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенные органические экстракты сушили сульфатом магния. Растворители упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Осадок отфильтровывали на фильтре Шотта с получением 3.40 г (52 %) метил (4-формил-2-метил)феноксиацетата **49** в виде желтых кристаллов, т. пл. 110-112 °С, $R_f = 0,65$ (толуол-этанол, 9:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,26 с (3H, CH_3), 3,77 с (3H, CH_3), 4,55 с (2H, CH_2), 6,62 с (2H, CH_2), 6,64 д (1H, $J=8,1$, CH_{Ar}), 7,09 д (1H, $J=8,1$, CH_{Ar}), 7,10 с (1H, CH_{Ar}).

Получение этил (4-гидроксиметил-2-метилфенокси)ацетата (**50**)

Реакция получения этил (4-гидроксиметил-2-метилфенокси)ацетата **50** представлена на рисунке 3.45.

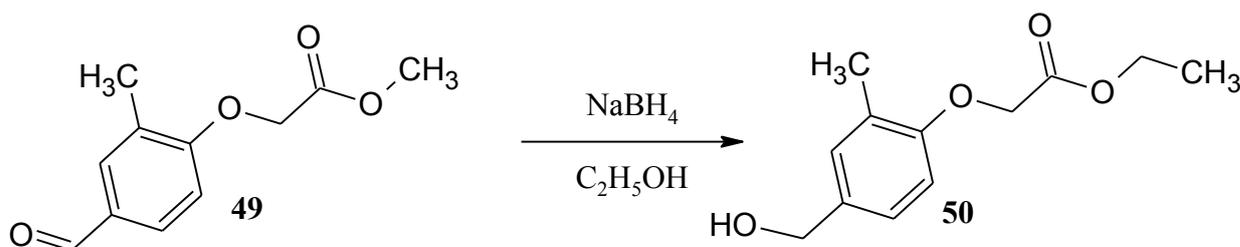


Рисунок 3.45 – Реакция получения этил (4-гидроксиметил-2-метилфенокси)ацетата **50**

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 150 мл, снабженную магнитной мешалкой, термометром и обратным холодильником с бульбкометром загружали 3.30 г (15.9 ммоль) метил-(4-формил-2-метилфенокси)ацетата **49** в 50.85 мл этанола (40.12 г, 0.87 моль). Затем колбу с раствором заполняли аргоном и с помощью водяной бани охлаждали смесь до 10 °С. Далее к перемешиваемой реакционной смеси добавляли 0.62 г

борогидрида натрия (16 ммоль) в течение 10 минут и перемешивали при 10 °С еще 30 минут. Непрореагировавший борогидрид натрия, присутствующий в реакционной массе, осторожно разлагали путем добавления смеси вода: насыщенный гидрокарбонат натрия (5 мл:40 мл). Затем реакционную смесь разбавляли рассолом (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x90 мл). Объединенные органические экстракты промыли рассолом (2x30 мл) и сушили с помощью сульфата магния. Осадок отфильтровали и растворители упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток разбавляли дихлорметаном (45 мл), промывали водой (28 мл) и рассолом (28 мл), сушили сульфатом магния, осадок отфильтровывали и растворители упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии (элюент: толуол–этанол, 9:1). Получали 1.2 г (41%) этилового эфира (4-гидроксиметил-2-метилфенокси)уксусной кислоты **50**, $R_f = 0,45$ (толуол–этанол, 9:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,22 т (3H, $J=6,6$, CH_3), 2,20 с (3H, CH_3), 4,17 к (2H, $J=7,3$, CH_2), 4,40 с (2H, CH_2), 4,78 с (2H, CH_2), 6,79 д (1H, $J=8,1$, CH_{Ar}), 7,06 д (1H, $J=8,1$, CH_{Ar}), 7,11 с (1H, CH_{Ar}). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ (100), $[\text{M}-73]^+$ (38), $[\text{M}-87]^+$ (82), $[\text{M}-103]^+$ (74).

Получение этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата (47)

Реакция получения этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата **47** представлена на рисунке 3.46.

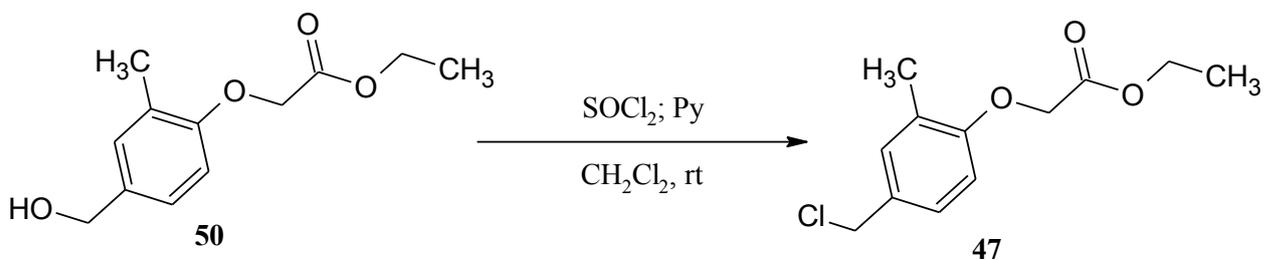


Рисунок 3.46 – Реакция получения этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата **47**

В одnogорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой вносили раствор 0.2 г (0.89 ммоль) этил (4-гидроксиметил-2-метилфеноксид) ацетата **50** в 4 мл дихлорметана. Далее добавляли раствор 0.088 мл пиридина (0.085 г, 1.07 ммоль) в 1.62 мл дихлорметана. Реакционную массу охлаждали до 0°C с помощью ледяной бани и затем при перемешивании добавляли раствор 0.092 мл тионилхлорида (0.15 г, 1.25 ммоль) в 1.625 мл дихлорметана. Далее смесь оставляли при комнатной температуре на 2 ч. Затем непрореагировавший тионилхлорид нейтрализовали 2.23 мл насыщенного гидрокарбоната натрия. Органический слой отделяли, водный слой промывали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 0.198 г (93 %) этил 2-(2-метил-4-хлорметилфеноксид)ацетата **47** в виде масла оранжевого цвета. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.26 т (3H, $J=7.3$, CH_3), 2.25 с (3H, CH_3), 4,22 к (2H, $J=7,3$, CH_2), 4.49 с (2H, CH_2), 4.60 с (2H, CH_2), 6.63 д (1H, $J=8,1$, CH_{Ar}), 7.11 д (1H, $J=8.1$, CH_{Ar}), 7.23 с (1H, CH_{Ar}). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ (23), $[\text{M}-35]^+$ (100), $[\text{M}-63]^+$ (33), $[\text{M}-121]^+$ (35).

3.7 Синтез 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксидуксусных кислот

Получение этил 4-(5-[4-хлорфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксидацетата (52а)

Реакция получения этил 4-(5-[4-хлорфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксидацетата **52а** представлена на рисунке 3.47.

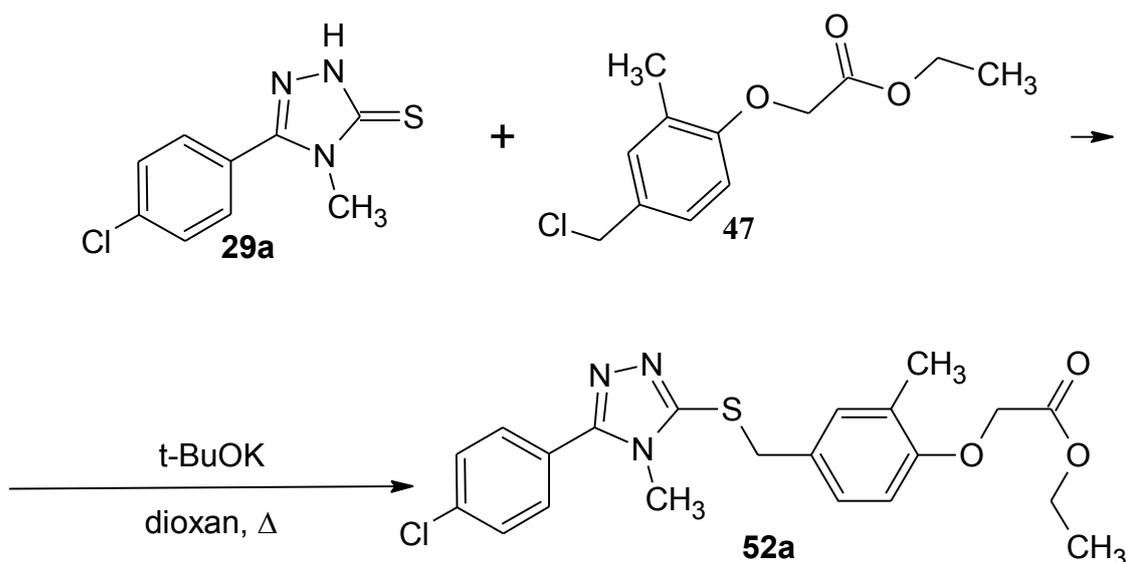


Рисунок 3.47 – Реакция получения этил 4-(5-[4-хлорфенил]-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетата **52a**

В одnogорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поочередно помещали раствор 4-метил-5-(4-хлорбензоил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **29a** 0.088 г (0.39 ммоль), трет-бутилата калия 0.044 г (0.39 ммоль) в диоксане (3.3 мл) и кипятили около 30 мин. Затем добавляли раствор этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата **47** 0.090 г (0.39 ммоль) в диоксане (0.5 мл), кипятили в течение 3 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч.

По окончании взаимодействия растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, приливали 2 мл дистиллированной воды и 2 мл метил-трет-бутилового эфира. Осадок отфильтровывали и промывали метил-трет-бутиловым эфиром с получением 0.086 г (54%) этил 4-(5-[4-хлорфенил]-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетат **52a** в виде порошка белого цвета, т. пл. 122-124 °С. ТСХ: $R_f=0.38$ (ПЭ-ЕА, 2:1). ^1H ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 21.21 т (3H, CH_3 , $J=7.3$), 2.15 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 3.42 с (3H, $\text{CH}_3\text{-Trz}$), 4.17 к (2H, CH_2 , $J=7.3$), 4.35 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.78 д (1H, CHAr , $J=8.2$), 7.06–7.13 м (2H, CHAr), 7.06-7.13 м (2H, CHAr), 7.62-7.65 м (2H, CHAr). ^{13}C ЯМР-спектр, (d_6 -ДМСО, м.д., $J/\text{Гц}$): 14.49 (CH_3), 16.32 (CH_3), 28.92 (CH_2), 32.03 (CH_3), 37.53 (CH_2), 52.24 (CH_3), 65.24

(CH₂), 111.83 (CH_{Ar}), 126.49 (C_{Ar}), 126.55 (C_{Ar}), 128.00 (C_{Ar}), 129.48 (CH_{Ar}), 129.73 (C_{Ar}) 130.58 (CH_{Ar}), 131.09 (CH_{Ar}), 131.77 (CH_{Ar}), 135.29 (C_{Ar}-Cl), 151.06 (C_{Ar}), 154.85 (N-C=N), 155.69 (N-C=N), 169.77 (C=O).

Аналогично получены этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетаты **52 (б-д)** выходы которых приведены в таблице 3.64.

Таблица 3.64 - Выход этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетатов **52 (б-д)**

Соединение	Название	Выход, %
52б	этил 4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетат	69
52в	этил 4-(4-метил-5-[3,4-дихлорфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетат	68
52г	этил 4-(4-метил-5-[3-трифторметилфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетат	42
52д	этил 4-(4-метил-5-[4-трифторметилфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетат	50

Данные по физико-химическим свойствам других этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетатов **52 (б-д)** приведены в таблице 3.65.

Таблица 3.65- Данные по физико-химическим свойствам других этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетатов **52 (б-д)**

Соединение	Агрегатное состояние	Т.пл., °С
52б	кристаллы белого цвета	111-113
52в	кристаллы белого цвета	126-129
52г	кристаллы белого цвета	116-118
52д	кристаллы белого цвета	131-132

Данные ЯМР ¹H и ¹³C этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетатов **52 (б-д)** приведены в таблице 3.66.

Таблица 3.66 - Данные ЯМР ¹H и ¹³C этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетатов **52 (б-д)**

Соединение	Данные ЯМР ¹ H спектроскопии (δ, м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ¹³ C спектроскопии (δ, м.д.; J, Гц)
52б	1.20 т (3H, CH ₃ , J=7.1), 2.15 с (3H, CH ₃), 3.42 с (3H, CH ₃), 4.10 к (2H, CH ₂ , J=7.1), 4.29 с (2H, CH ₂), 4.81 с (2H, CH ₂), 6.78 д (1H, CH _{Ar} , J=8.2), 7.06-7.12 м (2H, CH _{Ar} , J=8.3, J=2.2), 7.63-7.66 м (2H, CH _{Ar} , J=8.7, J=2.1), 7.76-7.79 м (2H, CH _{Ar} , J=8.7, J=2.1).	14.49 (CH ₃), 16.33 (CH ₃), 28.97 (CH ₂), 31.87 (CH ₃), 61.10 (CH ₂), 5.40 (CH ₂), 112.62 (CH _{Ar}), 123.27 (C _{Ar} -Br), 126.11 (C _{Ar}), 126.98 (C _{Ar} -CH ₃), 128.21 (CH _{Ar}), 128.32 (CH _{Ar}), 128.63 (CH _{Ar}), 129.71 (C _{Ar}), 131.00 (CH _{Ar}), 131.69 (CH _{Ar}), 131.73 (CH _{Ar}), 154.47 (C _{Ar} -O), 155.02 (N-C=N), 155.36 (N-C=N), 169.11 (O-C=O).

Продолжение таблицы 3.66

Соединение	Данные ЯМР ^1H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ^{13}C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
52в	1.17 т (3H, CH ₃ , $J=7.2$), 2.12 с (3H, CH ₃), 3.39 с (3H, CH ₃), 4.10 к (CH ₂ , $J=7.1$), 4.25 с (2H, CH ₂), 4.74 с (2H, CH ₂), 6.71-6.74 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.03$), 7.04-7.07 м (2H, CH _{Ar} , $J=8.08$, $J=2.27$), 7.64 дд (1H, CH _{Ar} , $J=8.4$, $J=2.1$), 7.80-7.81 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.35$), 7.90 д (1H, CH _{Ar} , $J=2.1$).	14.40 (CH ₃), 16.32 (CH ₃), 32.00 (CH ₃), 37.63 (CH ₂), 61.20 (CH ₂), 65.27 (CH ₂), 111.79 (CH _{Ar}), 126.70 (C _{Ar}), 127.81 (C _{Ar}), 127.97 (CH _{Ar}), 128.92 (CH _{Ar}), 129.59 (C _{Ar}), 130.41 (CH _{Ar}), 131.69 (CH _{Ar}), 131.74 (CH _{Ar}), 132.28 (C _{Ar} -Cl), 133.52 (C _{Ar} -Cl), 151.57 (C _{Ar} -O), 153.90 (N-C=N), 155.69 (N-C=N), 169.35 (O-C=O).
52г	1.20 т (3H, CH ₃ , $J=7.1$), 2.15 с (3H, CH ₃), 3.46 с (3H, CH ₃ N), 4.14 кв (2H, CH ₂ CH ₃ , $J=7.1$), 4.31 с (2H, CH ₂ CO), 4.79 с (2H, CH ₂ S), 6.78 д (1H, CH _{Ar} , $J=9.3$), 7.04 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.8$), 7.14 с (1H, CH _{Ar}), 7.82 т (1H, CH _{Ar} , $J=7.8$), 7.94 д (1H, CH _{Ar} , $J=6.9$), 8.00 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.0$), 8.02 с (1H, CH _{Ar}).	14.48 (CH ₃), 16.39 (CH ₃), 32.05 (CH ₃), 37.51 (CH ₂), 61.04 (CH ₂), 65.33 (CH ₂), 111.87 (CH _{Ar}), 125.33, 125.36 (CH _{Ar}), 126.56 (C _{Ar}), 127.04 (CH _{Ar}), 128.03 (CH _{Ar}), 128.72 (C _{Ar}), 129.68 (C _{Ar}), 130.06-130.27 (C _{Ar} -CF ₃), 130.68 (CH _{Ar}), 131.76 (CH _{Ar}), 132.75 (CH _{Ar}), 151.37 (C _{Ar} -O), 154.61 (N-C=N), 155.73 (N-C=N), 169.23 (O-C=O).
52д	1.20 т (3H, CH ₃ , $J=7.1$), 2.15 с (3H, CH ₃), 3.46 с (3H, CH ₃), 4.14 к (2H, CH ₂ , $J=7.1$), 4.31 с (2H, CH ₂), 4.79 с (2H, CH ₂), 6.78 д (2H, CH ₂ , $J=8.5$), 7.09-7.10 дд (1H, CH _{Ar} , $J=8.47$, $J=2.33$), 7.12 д (1H, CH _{Ar} , $J=1.77$), 7.82 - 7.84 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.25$), 7.92-7.93 д (2H, CH _{Ar} , $J=8.25$).	14.13 (CH ₃), 16.15 (CH ₃), 32.87 (CH ₃), 38.65 (CH ₂), 61.38 (CH ₂), 65.31 (CH ₂), 111.77 (CH _{Ar}), 125.30 (C _{Ar}), 125.34 (CH _{Ar}), 126.56 (C _{Ar}), 127.00 (CH _{Ar}), 128.01 (CH _{Ar}), 128.73 (C _{Ar}), 129.65 (C _{Ar}), 130.02-130.35 (C _{Ar} -CF ₃), 130.69 (CH _{Ar}), 131.75 (CH _{Ar}), 132.74 (CH _{Ar}), 151.32 (C _{Ar} -O), 154.50 (N-C=N), 155.71 (N-C=N), 168.83 (O-C=O).

Данные R_f этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетатов **52 (б-д)** приведены в таблице 3.67.

Таблица 3.67 Данные R_f этил 4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетатов **52 (б-д)**

Соединение	R_f	Растворитель
52б	0.39	PhMe-C ₂ H ₅ OH, 9:1
52в	0.40	PhMe-C ₂ H ₅ OH, 9:1
52г	0.40	PhMe-C ₂ H ₅ OH, 9:1
52д	0.35	PhMe-C ₂ H ₅ OH, 9:1

Получение 4-(5-[4-хлорфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты (**53a**)

Реакция получения 4-(5-[4-хлорфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **53a** представлена на рисунке 3.48.

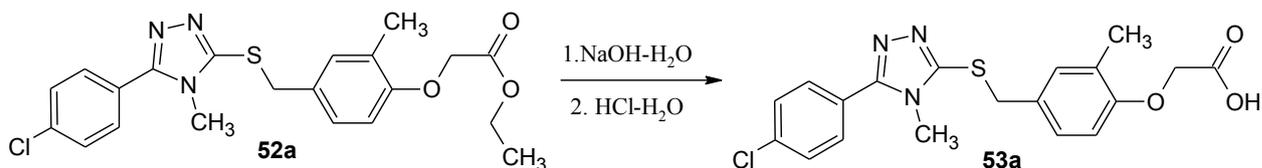


Рисунок 3.48 – Реакция получения 4-(5-[4-хлорфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **53a**

К раствору 0.129 г (0.30 ммоль) этил 4-(5-[4-хлорфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиацетата **52a** в 5 мл этанола добавляют 3 мл 0.1 н. водный раствор гидроксида натрия (содержащий 0.30 ммоль NaOH), перемешивают 30 минут при комнатной температуре, затем подкисляют 0.1 н. раствором соляной кислоты до pH~3, упаривают растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 2 мл воды и экстрагируют этилацетатом (2x4мл), органический слой сушат над сульфатом магния, растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса. остаток разделяют колоночной хроматографией (CHCl₃-CH₃OH, 10:1). Получают 0.087 г (72 %) 4-(5-[4-хлорфенил]-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусной кислоты **53a** в виде кристаллов светло-желтого цвета с т.пл 162-164 °С. ¹H ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 2.14 с (3H, CH₃), 3.41 с (3H, CH₃), 4.29 с (2H, CH₂), 4.70 с (2H, CH₂), 6.76 д (1H, CH_{Ar}, J=8.45), 7.09 – 7.10 м (2H, CH_{Ar}), 7.62 - 7.65 м (2H, CH_{Ar}), 7.70 - 7.72 м (2H, CH_{Ar}), 12.97 с (1H, OH). ¹³C ЯМР-спектр, (d₆-DMCO, м.д., J/Гц): 16.46 (CH₃), 32.04 (CH₃), 37.61 (CH₂), 65.12 (CH₂), 111.66 (CH_{Ar}), 126.47 (C_{Tz}), 126.49 (C_{Ar}-CH₃), 127.97 (2CH_{Ar}), 129.43 (C_{Ar}-CH₂), 129.49 (2CH_{Ar}), 130.58 (CH_{Ar}), 131.72 (CH_{Ar}), 135.28 (C_{Ar}-Cl), 151.06 (C_{Ar}-O), 154.85 (N-C=N),

155.85 (N-C=N), 170.72 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 404.0829 [M+H]⁺. Вычислено, m/z : 404.0836 [M+H]⁺. Найдено, %: С 56.69; Н 4.60, N 10.29. C₁₉H₁₈ClN₃O₃S. Вычислено, %: С 56.50; Н 4.49, N 10.40.

Аналогично получены другие 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусные кислоты **53 (б-д)** выходы которых приведены в таблице 3.68.

Таблица 3.68 - Константы выхода 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **53 (б-д)**

Соединение	Название
53б	4-(5-[4-бромфенил]-4-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусная кислота
53в	4-(4-метил-5-[3,4-дихлорфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусная кислота
53г	4-(4-метил-5-[3-трифторметилфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусная кислота
53д	4-(4-метил-5-[4-трифторметилфенил]-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусная кислота

Данные по физико-химическим свойствам 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **53 (б-д)** приведены в таблице 3.69.

Таблица 3.69- Данные по физико-химическим свойствам 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **53 (б-д)**

Соединение	Агрегатное состояние	Т.пл., °С
53б	кристаллы светло-желтого цвета	154-156
53в	кристаллы белого цвета	190-192
53г	кристаллы белого цвета	61-64
53д	кристаллы белого цвета	66-70

Данные ЯМР ¹H и ¹³C 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусные кислоты **53 (б-д)** приведены в таблице 3.70.

Таблица 3.70 - Данные ЯМР ¹H и ¹³C 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **53 (б-д)**

Соединение	Данные ЯМР ¹ H спектроскопии (δ, м.д.; J, Гц)	Данные ЯМР ¹³ C спектроскопии (δ, м.д.; J, Гц)
53б	2.14 с (3H, CH ₃), 3.41 с (3H, CH ₃), 4.29 с (2H, CH ₂), 4.69 с (2H, CH ₂), 6.76 - 6.77 д (1H, CH _{Ar} , J=8.81), 7.08 - 7.10 м (2H, CH _{Ar}), 7.65 - 7.63 м (2H, CH _{Ar}), 7.78 - 7.76 м (2H, CH _{Ar}), 12.93 с (1H, OH).	16.46 (CH ₃), 32.04 (CH ₃), 37.61 (CH ₂), 65.13 (CH ₂), 111.66 (CH _{Ar}), 124.04 (C-Br), 125.27 (CH _{Ar}), 126.59 (C _{Ar}), 126.88 (CH _{Ar}), 128.05 (CH _{Ar}), 128.63 (C _{Ar}), 129.69 (C _{Ar}), 130.69 (CH _{Ar}), 131.72 (CH _{Ar}), 132.40 (CH _{Ar}), 151.10 (C _{Ar} -O), 154.52 (N-C=N), 155.86 (N-C=N), 170.82 (COOH).

Продолжение таблицы 3.70

Соединение	Данные ЯМР ¹ H спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)	Данные ЯМР ¹³ C спектроскопии (δ , м.д.; J , Гц)
53в	2.14 с (3H, CH ₃), 3.46 с (3H, CH ₃), 4.31 с (2H, CH ₂), 4.69 с (2H, CH ₂), 6.76 - 6.77 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.27$), 7.11 - 7.13 м (2H, CH _{Ar} , $J=2.10$, $J=8.24$), 7.68 дд (1H, CH _{Ar} , $J=2.1$, $J=8.3$), 7.83 - 7.85 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.3$), 7.96 д (1H, CH _{Ar} , $J=2.1$), 12.98 с (1H, OH).	16.46 (CH ₃), 32.08 (CH ₃), 37.40 (CH ₂), 65.15 (CH ₂), 111.67 (CH _{Ar}), 126.45 (C _{Ar}), 128.01 (CH _{Ar}), 128.16 (C _{Ar}), 128.97 (CH _{Ar}), 129.34 (C _{Ar}), 130.49 (CH _{Ar}), 131.68 (CH _{Ar}), 131.73 (CH _{Ar}), 132.21 (Cl-C _{Ar}), 133.32 (Cl-C _{Ar}), 151.49 (C _{Ar} -O), 153.85 (N=C-N), 155.87 (N=C-N), 170.70 (COOH).
53г	2.14 с (3H, CH ₃), 3.47 с (3H, CH ₃), 4.31 с (2H, CH ₂), 4.69 с (2H, CH ₂), 6.77 - 6.78 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.60$), 7.10 д (1H, CH _{Ar} , $J=1.59$), 7.13 - 7.15 дд (1H, CH _{Ar} , $J=2.10$, $J=8.62$), 7.82 т (1H, CH _{Ar} , $J=7.8$), 7.94 д (1H, CH _{Ar} , $J=7.8$), 7.99 - 8.01 д (1H, CH _{Ar} , $J=7.86$), 8.03 с (1H, CH _{Ar}) 12.97 с (1H, OH).	16.42 (CH ₃), 32.14 (CH ₃), 37.53 (CH ₂), 65.22 (CH ₂), 111.80 (CH _{Ar}), 125.31 (C _{Ar}), 125.33 (CH _{Ar}), 126.50 (C _{Ar}), 126.99 (CH _{Ar}), 128.01 (CH _{Ar}), 128.68 (C _{Ar}), 129.65 (C _{Ar}), 130.00-130.31 (C _{Ar} - CF ₃), 130.69 (CH _{Ar}), 131.71 (CH _{Ar}), 132.73 (CH _{Ar}), 151.34 (C _{Ar} -O), 154.52 (N-C=N), 155.74 (N-C=N), 171.12 (COOH).
53д	2.14 с (3H, CH ₃), 3.47 с (3H, CH ₃), 4.31 с (2H, CH ₂), 4.69 с (2H, CH ₂), 6.77 - 6.78 д (1H, CH _{Ar} , $J=8.60$), 7.10 д (1H, CH _{Ar} , $J=1.59$), 7.13 - 7.15 дд (1H, CH _{Ar} , $J=2.10$, $J=8.62$), 7.82 д (1H, CH _{Ar} , $J=7.82$), 7.94 д (1H, CH _{Ar} , $J=7.80$), 7.99 - 8.01 д 1H, CH _{Ar} , $J=7.86$), 8.03 д (1H, CH _{Ar} , $J=7.80$) 12.97 с (1H, OH).	16.42 (CH ₃), 32.14 (CH ₃), 37.53 (CH ₂), 65.22 (CH ₂), 111.80 (CH _{Ar}), 125.31 (C _{Ar}), 125.33 (CH _{Ar}), 126.50 (C _{Ar}), 126.99 (CH _{Ar}), 128.01 (CH _{Ar}), 128.68 (C _{Ar}), 129.65 (C _{Ar}), 130.00-130.31 (C _{Ar} - CF ₃), 130.69 (CH _{Ar}), 131.71 (CH _{Ar}), 132.73 (CH _{Ar}), 151.34 (C _{Ar} -O), 154.52 (N-C=N), 155.74 (N-C=N), 171.12 (COOH).

Данные элементного состава и масс-спектров (ESI) 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **53 (б-д)** приведены в таблице 3.71.

Таблица 3.71 – Сводные данные элементного состава и масс-спектров (ESI) 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-5-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот **53 (б-д)**

Соед.	Вычислено				Брутто-формула	Получено			
	C	H	N	m/z [M+H] ⁺		C	H	N	m/z [M+H] ⁺
53б	50.90	4.05	9.37	448.0325	C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃ O ₃ S	50.71	4.06	9.33	448.0349
53в	52.06	3.91	9.59	438.0440	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	52.20	3.94	9.62	438.0458
53г	54.91	4.15	9.61	438.1094	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃ S	55.07	4.18	9.64	438.1104
53д	54.91	4.15	9.61	438.1094	C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃ S	55.09	4.17	9.58	438.1097

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методология поиска новых PPAR δ/β агонистов, арилазолметилтио-2-метилфеноксиуксусных кислот, состоящая из этапов: докинг с использованием компьютерных программ «ACD/Percepta», «Алгокомб», синтез новых соединений, содержащих в качестве линкера различные азолы, испытания полученных соединений методом поверхностного плазмонного резонанса. Перспективные агонисты, показавшие наибольшую PPAR-активность необходимо изучить *in vivo* на генотоксичность и коррекцию метаболического синдрома. Полученные результаты позволят дополнить и расширить знания о свойствах PPAR δ/β агонистов, найти новые перспективные препараты для лечения ожирения с диабетом 2 типа.

Выводы:

1. Разработана девятистадийная схема синтеза агонистов PPAR δ/β – 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот. Оптимизирована методика гидроксиметилирования триазольного цикла.
2. Разработана пятистадийная схема синтеза агонистов PPAR δ/β – 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусных кислот. Оптимизирована методика конденсации бензамидоксима с хлорацетилхлоридом при получении хлорацетоксибензамидинов.
3. Разработан новый подход к синтезу потенциальных агонистов PPAR δ/β на примере 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот через получение промежуточного этил 2-(4-хлорметил-2-метилфенокси)ацетата, содержащего вместо сульфгидрильной хлорметильную группу.
4. Разработан оптимальный способ получения метаболитов агонистов PPAR δ/β окислением этиловых эфиров надуксусной кислотой. Впервые получены метаболиты эндуробола окислением *m*-хлорпербензойной кислотой.

5. Установлено, что алгоритм разработки новых PPAR δ/β агонистов с поэтапным подходом: расчет генотоксичности с помощью модуля «ACD/Percepta»; молекулярный докинг в сайт связывания с помощью программы «Алгокомб», отбор перспективных соединений с энергией образования комплекса PPAR δ/β отличающихся не более 15 % от энергии связывания рецептора с *эндуроболом*; синтез новых арилгетарилметилтиофеноксисукусных кислот; проведение исследований по определению константы диссоциации и ассоциации комплекса белка с синтезированными соединениями показал свою эффективность. Обнаружены наиболее перспективные PPAR δ/β агонисты: 4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил]-2-метилфеноксисукусная кислота и сульфонсодержащий метаболит *эндуробола* - 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксисукусная кислота.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AF-2 – лиганд-зависимая функция активации
- DBD – ДНК-связывающий домен
- GW501516 – *эндуробол*
- LBD – лиганд-связывающий домен
- LXR – рецептор оксистерина
- NF-κB – универсальный транскрипционный фактор
- NMP – N-метилпирролидон
- ЯР – ядерные рецепторы
- PDB – банк данных трёхмерных структур белков и нуклеиновых кислот
- PPAR – рецепторы, активаторы пролиферации пероксисом
- RI – индекс надежности
- RXR – рецептор ретиноевой кислоты
- АДФ – аденозиндифосфат
- АО – аминокислотный остаток
- ГЖХ-МС - газожидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – диметилформамид
- ЖК – жирные кислоты
- ЛПВП - липополипротеины высокой плотности
- НИСАГ – модель гипертензивной линии крыс с наследственной индуцированной стрессом гипертензией
- ППР – поверхностный плазмонный резонанс
- ПЭ – петролейный эфир
- РПИ – роторно-пленочный испаритель
- СЖХ – свободные жирные кислоты
- ТГФ – тетрагидрофуран
- ТМС – триметилсилан
- ТСХ – метод тонкослойной хроматографии
- ЭА – этилацетат
- ЭПК – эйкозапентаеновая кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nagy L., Schwabe J.W. Mechanism of the nuclear receptor molecular switch // *Trends Biochem. Sci.* 2004. – V.29. – P. 317–324.
2. Sonoda J., Pei L., Evans R.M. Nuclear receptors: Decoding metabolic disease // *FEBS Letters.* – 2008. – V.592. – P. 2–9.
3. Blumberg B., Evans R.M. Orphan nuclear receptors—new ligands and new possibilities // *Genes Dev.* – 1998. – V.12. – P. 3149-55.
4. Laudet V., Auwerx J., Gustafsson J.A., Wahli W. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily // *Cell.* – 1999. – V.97. – P. 161–163.
5. Downes M., Carozzi A.J., Muscat G.E. Constitutive expression of the orphan receptor, *ReverbA α* , inhibits muscle differentiation and abrogates the expression of the *myoD* gene family // *Mol. Endocrinol.* – 1995. – V.9. – № 12. – P. 1666–1678.
6. Hu E., Kim J.B., Sarraf P., Spiegelman B.M. Inhibition of adipogenesis through MAP kinase-mediated phosphorylation of *PPAR γ* // *Science.* – 1996. – V. 274. – P. 2100-3.
7. Shaffer P.L., Gewirth D.T. Structural basis of *VDR*-DNA interactions on direct repeat response elements. // *J. Eur. Mol. Biol. Organ.* – 2002. – V. 21. – P. 2242-2252.
8. Kanno Y., Suzuki M., Miyazaki Y., Matsuzaki M., Nakahama T., Kurose K., Sawada J., Inouye Y. Difference in nucleocytoplasmic shuttling sequences of rat and human constitutive active/androstane receptor // *Biochim Biophys Acta.* – 2007. – V. 1773. – № 6. – P. 934–944.
9. Bourguet W., Germain P., Gronemeyer H. Nuclear receptor ligand-binding domains: three-dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications // *Trends Pharmacol Sci.* – 2000. – V.21. – P. 381–388.

10. Храпова М.В., Душкин М.В. Стресс-зависимые механизмы развития метаболического синдрома: роль рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом // *Атеросклероз.* – 2011. – Т.7. – №.2. – С.23–43.
11. Li Y., Lambert M.H., Xu H.E. Activation of nuclear receptors: a perspective from structural genomics // *Structure.* – 2003. – V.11. – P. 741–746.
12. Bourguet W, Ruff M, Chambon P, Gronemeyer H, Moras D. Crystal structure of the ligandbinding domain of the human nuclear receptor RXRa // *Nature.* – 1995. – V.375. – P. 377–382.
13. Yin L., Wu N., Curtin J.C., Qatanani M., Szwegold N.R., Reid R.A., Waitt G.M., Parks D.J., Pearce K.H., Wisely G.B., Lazar M.A. Rev-erba, a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways // *Science.* – 2007. – V. – 318. – P.1786–1789.
14. Youssef J. Peroxisome Proliferator-activated Receptors: Discovery and Recent Advances / Youssef J., Badr M. – New York. – 2013. – 137p. –ISBN 978-1-62703-419-7..
15. Расин М.С. Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в патологии печени. // *Сучасна гастроентерологія.* – 2013. – Т.71. – № 3. – С. 122–127.
16. Vacca M., Degirolamo C., Mariani-Costantini R., Palasciano G., Moschetta A. Lipid-sensing nuclear receptors in the pathophysiology and treatment of the metabolic syndrome // *WIREs Systems Biology and Medicine.* – 2011. – V.3. – P. 562-587.
17. Kersten S., Mandard S., Escher P., Gonzales F.J., Tafuri S., Desvergne B., Wahli W. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates amino acid metabolism // *FASEB J.* – 2001. – V.15. – P. 1971–1978.
18. Khovidhunkit W., Kim M.-S., Memon R.A., Shigenaga J.K., Moser A.H., Feingold K.R., Grunfeld C. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host // *J. Lipid Res.* – 2004. – V.45. – P. 1169–1196.

19. Huang Z., Zhou X., Nicholson A.C., Gotto Jr A.M., HaJJar D.P., Han J. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in mice induces expression of the hepatic low-density lipoprotein receptor // *Br. J. Pharmacol.* 2008. – V.155. – P. 596–605.
20. Душкин М.И., Хощенко О.М., Часовских М.А., Пивоварова Е.Н. Содержание PPAR, LXR и RXR и ДНК-связывающая активность PPAR в макрофагах в динамике воспаления у мышей // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 2009. – Т.147. – С. 317–321.
21. Yaacob N.S., Kaderi M.A., Norazmi M.N. Differential transcriptional expression of PPARalpha, PPARgamma1, and PPARgamma2 in the peritoneal macrophages and T-cell subsets of non-obese diabetic mice // *J. Clin. Immunol.* – 2009. – V.29. – P. 595–602.
22. Kersten S., Seydoux J., Peters J.M., Gonzalez F.J., Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting // *J. Clin. Invest.* – 1999. – V.103. – P. 1489–1498.
23. Zhu Y., Qi C., Korenberg J.R., Chen X-N., Noya D., Rao S., Reddy J.K. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – V.92. – P.7921–7925.
24. Evans R.M., Barish G.D., Wang Y.X. PPARs and the complex Journey to obesity // *Nat. Med.* – 2004. – V.10. – P. 355–361.
25. Ranowala S.M., Lazar M.A. Peroxisome proliferatoractivated receptor gamma in diabetes and metabolism // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2004. – V.25. – P. 331–336.
26. Savage D.B., Tan G.D., Acerini C.L., Jebb S.A., Agostini M., Gurnell M., Williams R.L., Umpleby M., Thomas L., Bell J.D., Dixon A.K., Dunne F., Boiani R., Cinti S., Vidal-Puig A., Karpe F., Chatterjee K.K., O’Rahilly S. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear

receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *Diabetes*. 2003. – V.52. – P. 910–917.

27. Barish G.D., Narkar V.A., Evans R.M. PPAR delta: a dagger in the heat of metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2006. – V.116. – P.590-597.

28. Luquet S., Lopez-Soriano J., Holst D. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) in the control of fatty acid catabolism. A new target for the treatment of metabolic syndrome // *Biochimie*. – 2004. – V.86. – P.833–837.

29. Pette D., Staron R.S. Miosin isoforms, muscle fiber types and transformation // *Microsc. Res. Tech.* – 2000. – V.50. – P. 500–509.

30. Wang Y.X., Zhang C.L., Yu R.T., Cho H.K., Nelson M.C., Bayuga-Ocampo C.R., Ham J., Kang H., Evans R.M. Regulation of muscle fiber and running endurance by PPARdelta // *PLoS Biol.* – 2004. – V.2. – P.1532-1540.

31. Cheng L., Ding G., Qin Q., Huang Y., Lewis W., He N., Evans R.M., Schneider M.D., Brako F.A., Xiao Y., Chen Y.E., Yang Q. Cardiomyocyte-restricted PPAR delta deletion perturbs myocardial fatty acid oxidation and leads to cardiomyopathy // *Nat. Med.* 2004. – V.10. – P.1245–1250.

32. Planavila A., Rodriguez-Calvo R., Jove M., Michalik L., Wahli W., Laguna J.C., Vazquez-Carrera M. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta activation inhibits hypertrophy in neonatal rat cardiomyocytes // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – V.65. – P.832–841.

33. Ricote M., Glass C.K. PPARs and molecular mechanisms of transrepression // *Biochim Biophys Acta*. – 2007. – V.1771. – P.926-935.

34. Perissi V., Rosenfeld M.G. Controlling nuclear receptors: the circular logic of cofactor cycles. // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2005. – V.6. – P.542-554.

35. Batista A.H.F., Trivella D.B.B., Bernardes A., Gratieri J., Paulo S. L. Oliveira P.S.L., Figueira A.C.M., Webb P., Polikarpov I. Structural insights into human peroxisome proliferator activated receptor delta (PPAR-Delta) selective ligand binding // *Plos. One*. – 2012. – V.7. – №5. – P. 1–7.

36. Zoete V., Grosdidier A., Michielin O. Peroxisome proliferator-activated receptor structures: ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – V.1771. – P.915–925.
37. Carrieri A., Giudici M., Parente M., Rosas M.D., Piemontese L., Fracchiolla G., Laghezza A., Tortorella P., Carbonara G., Lavecchia A., Crestani M., Loiodice F. Molecular determinants for nuclear receptors selectivity: Chemometric analysis, docking and site-directed mutagenesis of dual peroxisome proliferator-activated receptors α/γ agonists // *J. Eur. Med. Chem.* – 2013. – V. 632. – P. 321-332.
38. Xu H.E., Lambert M.H., Montana V.G., Parks D.J., Blanchard S.G., Brown P.J., Sternbach D.D., Lehmann J.M., Wisely G.B., Willson T.M., Kliewer S.A., Milburn M. V. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. // *Mol. Cell.* – 1999. – V.3. – P.397–403.
39. Oliver, W.R., Shenk J.L., Snaith M.R., Russell C.S., Plunket K.D., Bodkin N.L., Lewis M.C., Winegar D.A., Sznaidman M.L., Lambert M.H., Xu H.E., Sternbach D.D., Kliewer S.A., Hansen B.C., Willson T.M.¶ A selective peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist promotes reverse cholesterol transport // *PNAS.* – 2001. – V.98. – №9. – P.5306–5311.
40. Okuno M., Arimoto E., Ikenobu Y., Nishihara T., Imagawa M. Dual DNA-binding specificity of peroxisome-proliferator-activated receptor γ controlled by heterodimer formation with retinoid X receptor α // *J. Biochem.* – 2001. – V.353. – P.193–198.
41. Chandra V., Huang P., Hamuro Y., Raghuram S., Wang Y., Burriss T.P., Rastinejad F. Structure of the intact PPAR- γ -RXR- α nuclear receptor complex on DNA // *Nature.* – 2008. – V.456. – №.20. – P.350-357.
42. Fyffe S.A., Alphey M.S., Buetow L., Smith T.K., Ferguson M.A.J., Sorensen M.D., Bjorkling F., Hunter W.N. Reevaluation of the PPAR β/δ Ligand binding domain model reveals why it exhibits the activated form // *Molecular cell.* – 2006. – V.21. – P.1–2.

43. Benetti E., Patel N., Collino M. The Role of PPAR β/δ in the Management of Metabolic Syndrome and its Associated Cardiovascular Complications // *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets*. – 2001. – V.11. – №.4. – P.273–284.

44. Coleman J.D., Prabhu K.S., Thompson J.T., Reddy P.S., Peters J.M., Peterson B.R., Reddy C.C., Heuvel J. P. The oxidative stress mediator 4-hydroxynonenal is an intracellular agonist of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor β/δ (PPAR β/δ) // *Free Radical biology and medicine*. – 2007. – V.42. – P.1155–1164.

45. Takada I., Yu R.T., Xu H.E., Lambert M.H., Montana V.G., Klewer S.A., Evans R.M., Umesono K. Alteration of a single amino acid in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR alpha) generates a PPAR delta phenotype // *Mol. Endocrinol.* – 2000. – V.14. – P.733–740.

46. Базы данных фармакологических рецепторов и действующие на них соединения «The IUPHAR / BPS Guide to Pharmacology» [сайт]. URL: <http://www.guidetopharmacology.org>

47. Герасименко Н.Д. Липиды, воспаление и патология человека: роль рецепторов активируемых пролифераторами пероксисом // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2015. – Т.1 – №2. – С.10-15.

48. Henke B.R. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma dual agonists for the treatment of type 2 diabetes // *J. Med. Chem.* – 2004. – V.47. – №17. – P. 4118-27.

49. De Filippis B, Giancristofaro A, Ammazalorso A, D'Angelo A, Fantacuzzi M, Giampietro L, Maccallini C, Petruzzelli M, Amoroso R. Discovery of gemfibrozil analogues that activate PPAR α and enhance the expression of gene CPT1A involved in fatty acids catabolism. *Eur J Med Chem*. – 2011. – V.46. – №10. – P. 5218–24.

50. Quang T.H., Ngan N.T., Minh C.V., Kiem P.V., Tai B.H., Thao N.P., Song S.B., Kim Y.H. Anti-inflammatory and PPAR transactivational effects of

secondary metabolites from the roots of *Asarum sieboldii* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V.22. – №.7. – P.2527–33.

51. Young P.W., Buckle D.R., Cantello B.C., Chapman H., Clapham J.C., Coyle P.J., Haigh D., Hindley R.M., Holder J.C., Kallender H., Latter A.J., Lawrie K.W., Mossakowska D., Murphy G.J., Roxbee C.L., Smith S.A. Identification of high-affinity binding sites for the insulin sensitizer rosiglitazone (BRL-49653) in rodent and human adipocytes using a radioiodinated ligand for peroxisomal proliferator-activated receptor gamma // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* –1998. – V.284. – №2. – P.751–9.

52. Berger J., Bailey P., Biswas C., Cullinan C.A., Doebber T.W., Hayes N.S., Saperstein R., Smith R.G., Leibowitz M.D. Thiazolidinediones produce a conformational change in peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma: binding and activation correlate with antidiabetic actions in db/db mice // *Endocrinology.* – 1996. – V.137. – №.10. – P.4189–95.

53. Sakamoto J., Kimura H., Moriyama S., Odaka H., Momose Y., Sugiyama Y., Sawada H. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – V.278. – №.3. – P.704-11.

54. Ferry G., Bruneau V., Beauverger P., Goussard M., Rodriguez M., Lamamy V., Dromaint S., Canet E., Galizzi J.P., Boutin J.A. Binding of prostaglandins to human PPARgamma: tool assessment and new natural ligands // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – V.417. – P.77–89.

55. Rousseaux C., Lefebvre B., Dubuquoy L., Lefebvre P., Romano O., Auwerx J., Metzger D., Wahli W., Desvergne B., Naccari G.C., Chavatte P., Farce A., Bulois P., Cortot A., Colombel J.F., Desreumaux P. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *J. Exp. Med.* – 2005. – V.201. – №.8. – P.1205–15.

56. KoJo H., Fukagawa M., TaJima K., Suzuki A., FuJimura T., Aramori I., Hayashi K., Nishimura S. Evaluation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtype selectivity of a variety of anti-inflammatory

drugs based on a novel assay for PPAR delta(beta) // *J. Pharmacol. Sci.* – 2003. – V.93. – №3. – P. 347–55.

57. Karthick T., Tandon P., Singh S. Evaluation of structural isomers, molecular interactions, reactivity descriptors and vibrational analysis of tretinoin // *Anal. Sci.* – 2017. – V.33. – P. 83–87.

58. Shaw N., Elholm M., Noy N. Retinoic acid is a high affinity selective ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta // *J. Biol. Chem.* – 2003. – V.278. – №43. – P.41589–92.

59. Thacher S.M., Vasudevan J., Chandraratna R.A. Therapeutic applications for ligands of retinoid receptors // *Curr. Pharm. Des.* – 2000. – V.6. – P.25-58.

60. Itoh T., Fairall L., Amin K., Inaba Y., Szanto A., Balint B.L., Nagy L., Yamamoto K., Schwabe J.W.R. Structural basis for the activation of PPARgamma by oxidized fatty acids // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2008. – V.15. – P. 924–931.

61. Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Рогозкин В.А. Ассоциация полиморфизма гена PPAR с физической деятельностью человека // *Молек. биол.* – 2007. – Т. 41. – №5. – С.852–857.

62. Yin Y., Russell R.G., Dettin L.E., Bai R., Wei Z.L., Kozikowski A.P., Kopleovich L. and Glazer R.I. Peroxisome proliferator-activated receptor δ and γ agonists differentially alter tumor differentiation and progression during mammary carcinogenesis // *J. Cancer Res.* – 2005. – V.65. – №9. – P. 3950-3957.

63. Gupta R.A., Wang D., Katkuri S., Wang H., Dey S.K., DuBois R.N. Activation of nuclear hormone receptor peroxisome proliferator-activated receptor- δ accelerates intestinal adenoma growth // *Nature medicine.* – 2004. – V.10. – №3. – P. 245–247.

64. Sznajdman M.L., Haffner C.D., Maloney P.R., Fivush A., Chao E., Goreham D., Sierra M.L., LeGrumelec C., Xu H. E. et al. Novel selective small molecule agonists for peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ)–Synthesis and biological activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – V.13. – P. 1517–1521.

65. Wei Z.L., Kozikowski A.P. A Short and efficient synthesis of the pharmacological research tool GW501516 for the peroxisome proliferator-activated receptor δ // *J. Org. Chem.* – 2003. – V.68. – P. 9116-9118.

66. Ham J., Kang H. A highly efficient synthesis of antiobestic ligand GW501516 for the peroxisome proliferator-activated receptor δ through in situ protection of the phenol group by reaction with a Grignard reagent /// *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V.46. – P.6683–6686.

67. Pereira R., Gaudon C., Iglesias B., Germain P., Gronemeyer H., de Lera A. R. Synthesis of the PPAR β/δ -selective agonist GW501516 and C4-thiazole-substituted analogs // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V.16. – P.49–54.

68. Ciocoiu C.C., Ravna A.W., Sylte I., Hansen T.V. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular of GW501516 analogues // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2010. – V.10. – P.612–624.

69. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides // *J. Org. Chem.* – 2002. – V.67. – № 9. – P.3057–3064.

70. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective «Ligation» of Azides and Terminal Alkynes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V.41. – №14. – P.2596–2599.

71. Ciocoiu C.C., Nikolic N., Nguyen H.H., Thoresen G.H., Aasen A.J., Hansen T.V. Synthesis and dual PPAR α/δ agonist effects of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole analogues of GW501516 // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2010. – V.45. – P.3047–3055.

72. Shen L., Zhang Y., Wang A., McMaster E.S., Chen X., Pelton P., Xu J.Z., Yang M., Zhu P., Zhou L., Reuman M., Hu Z., Russell R., Gibbs A.C., Ross H., Demarest K., Murray W.V., Kuo G.H. Synthesis and Identification of [1,2,4]Thiadiazole Derivatives as a New Series of Potent and Orally Active Dual

Agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors α and δ // *J. Med. Chem.* – 2007. – V.50. – P.3954–3963.

73. Jalilian A. R., Sattari S., Bineshmarvasti M., Shafiee A., Daneshtalab M. Synthesis and in Vitro Antifungal and Cytotoxicity Evaluation of Thiazolo-4*H*-1, 2, 4-triazoles and 1,2,3-Thiadiazolo-4*H*-1,2,4-triazoles // *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry.* – 2000. – V. 333. – №.10. – P. 347-354.

74. Liu X. H., Pan L., Weng J.Q., Tan C.X., Li Y.H., Wang B.L., Li Z.M. Synthesis, structure, and biological activity of novel (oxdi/tri) azoles derivatives containing 1, 2, 3-thiadiazole or methyl moiety // *Molecular diversity.* – 2012. – V. 16. – №. 2. – P. 251-260.

75. Pat. US 2008/0227824 A1. Minidis A., Wensbo D., Slassi A., Isaac M., Ericsson C., Profir V., Bergstron P.O., Edwards L., Arora J., Xin T. 5-(phenylisoxazolylethoxy)-triazol-3-yl substituted pyridine compounds for the treatment of neurological, psychiatric or pain disorders – 2008.

76. Sobolevsky T., Dikunets M., Sukhanova I., Virus E., Rodchenkov G. Detection of PPAR δ agonists GW1516 and GW0742 and their metabolites in human urine // *Drug Test. Analysis.* – 2012. – V.4. – P.754–760.

77. Душкин М.И., Храпова М.В., Ковшик Г.Г., Часовских М.И., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А. Резистентность крыс гипертензивной линии НИСАГ к развитию метаболического синдрома, индуцированного жировой диетой // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2013. – Т.156. – №. 11. – С.593–597.

78. Пивоварова Е.Н., Душкин М.И., Перепечаева М.Л., Кобзев В.Ф., Труфакин В.А. и Меркель А.Л. Все признаки метаболического синдрома у гипертензивной линии крыс НИСАГ ассоциируются с повышенной активностью факторов транскрипции PPAR, LXR, PXR и CAR в печени // *Биомедицинская химия.* – 2011. – Т.57. – №4. – С.435–445.

79. BoJic L.A., Burke A.C., Chhoker S.S., Telford D.E., Sutherland B.G., Edwards J.Y., Sawyez C.G., Tirona R.G., Yin H., Pickering J.G., and Huff M.W.

Peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist GW1516 attenuates diet-induced aortic inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – V.34. – P.52–60.

80. Шурлыгина А.В., Душкин М.И., Мельникова Е.В., Пантелеева Н.Г., Тендитник М.И., Храпова М.В. и Труфакин В.А. Безафибрат вызывает депрессию иммунного ответа и повышает чувствительность к эндотоксину в ассоциации с низким уровнем ЛПВП и активности PPAR α у крыс гипертензивной линии НИСАГ // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2013. – Т.155. – №6. – С.685–689.

81. Polak P.E., Kalinin S., Russo C.D., Gavriilyuk V., Sharp A., Peters J.M., Richardson J., Willson T.M., Weinberg G., Feinstein D.L. Protective effects of a peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta agonist in experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.* – 2005. – V.168. – №1-2. – P.65–75.

82. Алешин С.Е. Взаимосвязь между ядерными рецепторами PPAR α , β , γ и ее роль в регуляции воспалительного ответа: Дис. ... канд. биол. наук. Москва. 2009. - 143 с.

83. Mandrup S., Bugge A. Molecular mechanisms and genome-wide aspects of PPAR subtype specific transactivation // *PPAR Res.* – 2010. – P.1-13.

84. Bishop-Bailey D., Bystrom J. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta in inflammation. // *Pharmacol. Ther.* Elsevier Inc. – 2009. – V.124. – № 2. – P.141–150.

85. Barish G.D., Downes M., Alaynick W.A., Yu R.T., Ocampo C.B., Bookout A.L., Mangelsdorf D.J. and Evans R.M. A Nuclear Receptor Atlas: Macrophage Activation // *Mol. Endocrinol.* – 2005. – V.19. – №10. – P. 2466–2477.

86. Wensaas A.J., Rustan A., Lovstedt K., Kull B., Wikstrom S., Drevon C. and Hallen S. Cell-based multiwell assays for the detection of substrate accumulation and oxidation // *J. Lipid Res.* – 2007. – V.48. – P.961–967.

87. Быков В.В., Седых И.М., Быкова А.В. Оценка мутагенности в тесте Эймса производного бензопентатиепина // Лабораторные животные для научных исследований. – 2018. – № 4. – С.2–14.
88. Freeman B.A., Crapo J.D. Free radical and tissue injury // *Adv. Biol. Disease.* – 1984. – V.1. – P.26–40.
89. Хитрова И.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г. Результаты сравнительного анализа мутагенной активности флуоресцентных красителей ДНК бромистого этидия и SYBR GOLD // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т.20. – №4. – С.38–43.
90. Cunha M.G., Franco G.C.N., Franchin M., Beutler J.A., Alencar S.M., Ikegaki M., Rosalen P.L. Prediction of pharmacokinetic and toxicological parameters of a 4-phenylcoumarin isolated from geopropolis: In silico and in vitro approaches // *Toxicology Letters.* – 2016. – V. 263. – P. 6–10.
91. Минин Д.В., Попков С.В. Применение молекулярного докинга для поиска перспективных агонистов PPAR β/δ // Успехи в химии и химической технологии. – 2022. – Т.36. – №8. – С. 135-138.
92. Лизунов А.Ю., Зайцева Н.И., Зосимов В.В. Учет взаимодействий между атомами лиганда в задаче докинга с помощью потенциала усредненных энергий // Труды МФТИ. – 2014. – Т.6. – №1. – С.54–65.
93. Ramensky V., Sobol A., Zaitseva N., Rubinov A., Zosimov V. A novel approach to local similarity of protein binding sites substantially improves computational drug design results // *Proteins.* — 2007. — V. 69. — №2. — P. 349–357.
94. Pat. CA2512502. Indole-phenylsulfonamide derivatives used as PPAR-delta activating compounds // Woltering M., Bischoff H., Dittrich-Wengenroth E., Heckroth H., Otteneder M. – заявл. 24.12.2003; опубл. 22.07.2004.
95. Pat. US7544707 B2. Connor S., Mantlo N., Zhu G., Herr R. // Bicyclic Derivatives as PPAR modulators. – заявл. 16.12.2004; опубл. 21.07.2005.

96. Минин Д.В., Попков С.В., Бурдейный М.Л., Мантров С.Н., Гончаров В.М., Василевский С.В. Определение антитромботической активности метилтиазол- и триазолсодержащих PPAR дельта/бета агонистов // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т.19. – С.117-130.
97. Jaiswal R., Pamar S., Singh S., Bartwal J. Synthesis of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-substituted Aryl-3-hydrazinocarbonylmethylthio-4H-1,2,4-triazoles as Possible Antiinflammatory Agents // J. Heterocyclic Chem. – 1979. – V. 16. – P.561–565.
98. Чурилов И.С. Дис. ... канд. хим. наук. М., 2008.
99. Sung K., Lee A.-R. Synthesis of [(4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]alkanoic Acids and Their Analogues as Possible Antiinflammatory Agents // J. Heterocyclic Chem. – 1992. – V.29. – P.1101–1109.
100. Ivanova N.V., Sviridov S.I., Sergey V. Shorshnev S.V., Stepanov A.E. A convenient synthesis of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazoles functionalized in position 3 // Synthesis. – 2006. – №.1. – P.156–160.
101. Gao X., Lin J., Zhang L., Lou X., Guo G., Peng N., Xu H., Liu Y. Iodine-Initiated Dioxygenation of Aryl Alkenes Using tert-Butylhydroperoxides and Water: A Route to Vicinal Diols and Bisperoxides // Journal of Organic Chemistry. – 2021. – V.86. – P.15469–15480.
102. Минин Д.В., Попков С.В., Цаплин Г.В. Синтез 4-(N⁴-метил-5-арил-1,2,4-триазол-3-илметилтио) крезоксиуксусных кислот и их сульфоновых аналогов – новых потенциальных агонистов PPAR δ/β // Журнал органической химии. – 2023. – Т.59. – №2. – С.145-164.
103. Mohammadi-Khanaposhtani M., Shabani M., Faizi M., Aghaei I., Jahani R., Sharafi Z., Zafarghandi S., Mahdavi M., Akbarzadeh T., Emami S., Shafiee A., Foroumadi A. Design, synthesis, pharmacological evaluation, and docking study of new acridonebased 1,2,4-oxadiazoles as potential anticonvulsant agents // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V.112. – P.1–29.
104. Pat. JP2006510687. Sauerberg P. Sauerberg P., Rone P., Zdeneksindeler K. Dicarboxylic Acid Derivatives as PPAR-Agonists – 2004.

105. Santagada V., Caliendo G., Severino B., Perissutti E., Ceccarelli F., Giusti L., Mazzoni M.R., Salvadori S., Temussi P.A. Probing the Shape of a Hydrophobic Pocket in the Active Site of β -Opioid Antagonists // *J. Peptide Sci.* – 2001. – Vol.7. – P. 374 – 385.

106. Pat. WO2005116000. Epple R., Cow C., Xie Y., Wang X., Russo R., Azimioara M., Saez E. Compounds and compositions as PPAR modulators. заявл. 24.05.2005; опубли. 08.12.2005.

107. Shioi R., Okazaki S., Noguchi-Yachida T., Ishikawa M., Maskishima M., Hashimoto Y., Yamaguchi T. Switching subtype-selectivity: Fragment replacement strategy affords novel class of peroxisome proliferator-activated receptor α/δ (PPAR α/δ) dual agonists // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2017. – V. 27. – №. 14. – P. 3131–3134.

108. Wang P., Zheng G., Wang Y., Wang X., Wei H., Xiang W. Highly practical and cost-efficient synthesis of telmisartan: an antihypertensive drug // *Tetrahedron.* – 2012. – V.68. – P. 2509–2512.

109. Patent US 3933898 PGE1-OXA Phenylene Compounds / Nelson N. A., Mich G., № 3933898 appl. 18.07.1974; publ. 20.01.1976.

110. Wynberg H., Meijer E.W. The Reimer-Tiemann Reaction // *Organic Reaction.* – 1982. – V. 28. – P.1–36

111. Kudo K., Sugita N., Teranishi H., Takezaki Y. Reaction of Phenol with Carbon Monoxide under High Pressure in the Medium of Hydrogen-Fluoride and Boron-Fluoride // *Journal of The Japan Petroleum Institute.* – 1968. – T. 11. – №. 9. – С. 690-695.

112. Ferhana Y.A., Matthew G.H., Desvergne B., Warner T.D. and Mitchell J.A. PPAR β/δ Agonists Modulate Platelet Function via a Mechanism Involving PPAR Receptors and Specific Association/Repression of PKC α –Brief Report // *ArteriosclerThrombVasc Biol.* – 2009. – V.29. – P.1871–1873.

113. Васина Л.В., Веселкина О.С. и Петрищев Н.Н. Механизмы влияния препарата «Озагрел» на агрегационную активность тромбоцитов //

Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. –V.11. – №3. – С.76–80.

114. Murugesan D., Mital A., Kaiser M., Shackelford D.M., Morizzi J., Katneni K., Campbell M., Hudson A., Charman S. A., Yeates C., Gilbert I. H. Discovery and structure–activity relationships of pyrrolone antimalarials // *J. Med. Chem.* – 2013. – V.56. – P.2975–2990.

115. BanerJee A., BanerJee G.C., Dutt S., BanerJee S., Samaddar H. J. Cheminform abstract: use of potassium bromate. Bromination of halobenzenes and halobenzoic acids // *Indian Chem. Soc.* – 1980. – V.57. – P. 640.

116. Houlihan W.J., Gogerty J.H., Parrino V.A., Ryan E. Antidepressant activity of 5-aryl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ols // *J. Med. Chem.* – 1983. – V.26. – P.765-768.

117. Yagupol'skii L.M., Gruz. B.E. *Ukr. Khim. Zh.* – 1957. – V.23. – P.634.

118. Werbel L.M., Colbry N.L., Johnson J.L., Degnan M.J., Whitney B. Synthesis and antimalarial effects of N,N-dialkyl-6-(substituted phenyl)-1,2,4,5-tetrazin-3-amines // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 1979. – V.16. – №.5. – P.881–894.

119. Cai J., Wei H., Hong K.H., Wu X., Cao M., Zong X., Li L., Sun C., Chen J., Ji M. Discovery and preliminary evaluation of 2-aminobenzamide and hydroxamate derivatives containing 1,2,4-oxadiazole moiety as potent histone deacetylase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 96. – P. 1–13.

120. Agneeswari R., Tamilavan V., Song M., Kang J-W., Jin S-H., & Hyun M. H. Synthesis of polymers containing 1,2,4-oxadiazole as an electron-acceptor moiety in their main chain and their solar cell application // *J. Pol. Sci. P. A: Pol. Chem.* – 2013. – V. 51(10). – P. 2131–2141.

121. Zhao Q., Liu S., Li Y., Qingmin Wang Q. Design synthesis and biological activities of novel 2-cyanoacrylates containing oxazole, oxadiazole or quinoline moieties // *J. Agric. Food Chem.* – 2009. – V.57. – P. 2849 – 2855.

122. Dürüst Y., Karakuş H., Kaiser M., Tasdemir D. Synthesis and anti-protozoal activity of novel dihydropyrrolo[3,4-d][1,2,3]triazoles // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – V. 48. – P. 296 – 304.

123. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature. – 1962. – V.194. – P.927–929.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Методика определения антитромботической активности синтезированных соединений

Плазму получали из цельной крови здоровых доноров, не принимавших лекарственных препаратов, которые могли бы препятствовать агрегации тромбоцитов. Забор крови проводили непосредственно перед исследованием в вакуумные пробирки объемом 4.5 мл, используя в качестве антикоагулянта цитрат натрия (3.8 %). Соотношение антикоагулянт: кровь соответствовало 1:9. Все эксперименты проводили в течение 4 часов после забора крови. Все процедуры проводили в полистирольной посуде, обладающей тромборезистентными свойствами. В течение всего периода исследования обогащенная тромбоцитами и бестромбоцитарная плазма находились при комнатной температуре.

Для приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы кровь после получения центрифугировали в течение 7 мин при 1000 об/мин, после чего верхний слой супернатанта толщиной 2.0-2.5 см переносили в другую пробирку, а остаток центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин для получения бестромбоцитарной плазмы.

Агрегацию тромбоцитов изучали с использованием агрегометра «Биола» турбидиметрическим методом Борна [123], основанным на изменении пропускания света через исследуемую плазму при ее постоянном перемешивании. В качестве образца сравнения использовали бестромбоцитарную плазму. Светопропускание через бестромбоцитарную плазму принимали за 100 %, а светопропускание через обогащенную

тромбоцитами плазму принимали за 0 %. В качестве индуктора использовали АДФ. Полученные агрегатограммы представляли собой зависимость степени агрегации тромбоцитов от времени, прошедшего после добавления АДФ. Степень агрегации определяли как максимальное приращение светопропускания и измеряли в процентах. Изменение светопропускания у здоровых доноров после добавления АДФ стремится к показателям безтромбоцитарной плазмы (100 %). При этом происходит формирование агрегатов тромбоцитов, повышается прозрачность плазмы и увеличивается поток проходящего через кювету света. Препараты, обладающие антитромботической активностью, снижают агрегацию тромбоцитов и значение светопропускания. После добавления АДФ значения измеряемых показателей стремятся к значениям обогащенной тромбоцитами плазмы (0 %).

Все исследуемые соединения растворяли в водном растворе ДМСО (0.2 %) с добавкой метанола и *TRIS*-буфера (рН = 8.8) в следующих соотношениях 94.5:5:0.5 (далее по тексту водный раствор ДМСО 0.2 %). Готовили растворы каждого из соединений в концентрациях: $2.2 \times 10^{-2} \text{M}$, $2.2 \times 10^{-3} \text{M}$, $2.2 \times 10^{-4} \text{M}$. В ходе исследования антитромботической активности в плазму вносили 15 мкл раствора и получали конечные концентрации исследуемых соединений: $1 \times 10^{-3} \text{M}$, $1 \times 10^{-4} \text{M}$, $1 \times 10^{-5} \text{M}$.

Путем смешивания и разбавления физиологическим раствором навески АДФ массой 5.0 мг (торговой марки НПФ «Биола») готовили растворы АДФ с концентрациями $1 \times 10^{-5} \text{M}$, $2 \times 10^{-5} \text{M}$, 1×10^{-4} . При исследовании в плазму вносили по 15 мкл каждого из растворов АДФ, что соответствовало концентрациям: $1 \times 10^{-7} \text{M}$, $1 \times 10^{-6} \text{M}$, $5 \times 10^{-6} \text{M}$.

Для приготовления опытной пробы в кювету вносили 0.3 мл обогащенной плазмы, приливали 15 мкл исследуемого образца (для каждой серии с конечной концентрацией $1 \times 10^{-3} \text{M}$, $1 \times 10^{-4} \text{M}$, $1 \times 10^{-5} \text{M}$) в водном растворе ДМСО (0.2 %) и термостатировали в течение 5 мин при 37 °С. Кювету устанавливали в агрегометр, затем вносили 15 мкл АДФ (для каждой

серии с конечной концентрацией АДФ $1 \times 10^{-7} \text{M}$, $1 \times 10^{-6} \text{M}$, $5 \times 10^{-6} \text{M}$) и снимали агрегатограмму при температуре 37°C со скоростью 800 об/мин в течение 5 мин.

Контрольную пробу готовили следующим образом. В кювету вносили 0.3 мл обогащенной плазмы, добавляли 15 мкл водного раствора ДМСО (0.2 %) и термостатировали в течение 5 мин при 37°C . Кювету устанавливали в агрегометр, вносили 15 мкл АДФ (для каждой серии с конечной концентрацией АДФ $1 \times 10^{-7} \text{M}$, $1 \times 10^{-6} \text{M}$, $5 \times 10^{-6} \text{M}$) и снимали агрегатограмму в течение 5 мин при аналогичных условиях.