

СИНТЕЗ 4-(*N*⁴-МЕТИЛ-5-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ИЛМЕТИЛТИО)КРЕЗОКСИУКСУСНЫХ КИСЛОТ И ИХ СУЛЬФОНОВЫХ АНАЛОГОВ – НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГОНИСТОВ PPAR δ/β

© 2023 г. Д. В. Минин*, С. В. Попков, Г. В. Цаплин

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,
Россия, 125047 Москва, Миусская пл., 9
*e-mail: minin30@mail.ru

Поступила в редакцию 7.04.2022 г.
После доработки 16.04.2022 г.
Принята к публикации 19.04.2022 г.

Разработана 9-стадийная схема синтеза 4-(*N*⁴-метил-5-арил-1,2,4-триазол-5-илметилтио)крезоксиуксусных кислот - новых потенциальных агонистов PPAR δ/β на основе замещенных бензойных кислот. Из промежуточных эфиров таких кислот получены их сульфосодержащие аналоги.

Ключевые слова: PPAR δ/β агонисты, 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолтионы, 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолы, арилоксиуксусные кислоты, сульфоны

DOI: 10.31857/S0514749223020015, **EDN:** QIWORF

ВВЕДЕНИЕ

Рецепторы пролиферации пероксисом (PPAR) представляют собой лиганд-активируемые факторы транскрипции, принадлежащие к семейству ядерных рецепторов [1]. Данные рецепторы экспрессируются во всех тканях и контролируют экспрессию генов, участвующих в липидном и углеводном обменах [2]. Многие открытые агонисты PPAR обладают гиполипидемической и противо-диабетической активностью. Одним из наиболее известных активных PPAR δ/β агонистов является соединение-лидер эндуробол (2-метил-4-[4-ме-

тил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметил-сульфанил]фенокси)уксусная кислота (рис. 1, а) [3]. Данное соединение относится к замещенным гетарилметилтиоарилоксиалкановым кислотам, которые содержат в своей структуре метилтиазольный фрагмент.

Как правило, синтетический агонист PPAR δ/β состоит из кислого остатка (карбоксильной группы, D), ароматического кольца (C), линкера разной длины и строения (B), а также гидрофобного «хвоста» (A) (рис. 2). Связывание агониста с рецептором происходит за счет взаимодействия пептид-

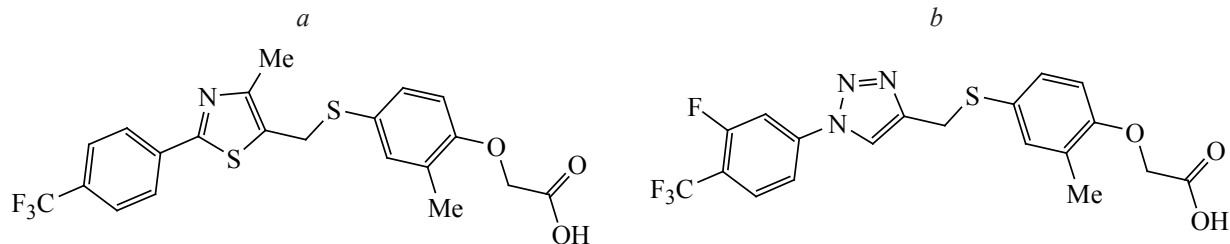


Рис. 1. Структурные формулы PPAR δ/β агонистов: эндуробол (а), 4-[1-(4-трифторметилфенил-3-фтор)-1,2,3-триазол-4-ил-метилтио]феноксиуксусная кислота (б)

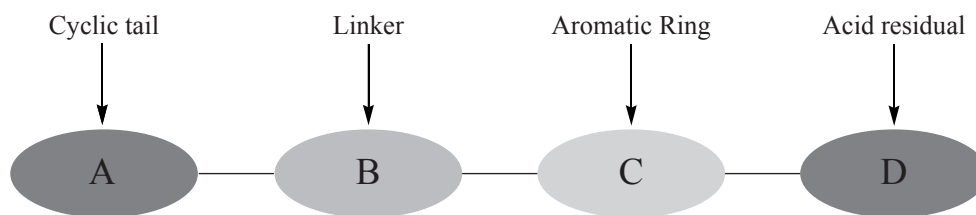


Рис. 2. Общая структура агонистов PPAR [4]

ной цепи рецептора с ароматическим кольцом, полярными группами и гидрофобными остатками, в том числе в результате образования водородных донорно-акцепторных связей.

В настоящее время химия 1,2,4-триазолов и их конденсированных гетероциклических производных является предметом широких исследований ввиду их важного синтетического и биологического значения. Многие соединения, содержащие 1,2,4-триазольный фрагмент, являются лекарственными средствами, в числе которых противовоспалительные [5], седативные, анксиолитические, противомикробные препараты [6], а также стимуляторы ЦНС.

3-Арил-4-метил-1,2,4-триазолы получают через 5-меркапто- или 5-тионо-4-метил-1,2,4-триазолы, которые проявляют себя как эффективные антибактериальные [7], противогрибковые [8], противотуберкулезные [9], противоопухолевые [10], мочегонные [11] и гипогликемические [12] средства. Значение таких соединений не ограничивается лишь их биологической активностью, например, 1,2,4-триазолтиолы выступают субстратами в качестве исходных для синтеза других гетероциклических соединений: триазолотриазолов,

триазолотиадиазолов, триазолотиазинов, триазолотиазепинов и триазолотиадиазинов [13].

В литературе нами найдено описание только одного ряда триазолсодержащих PPAR-агонистов, относящихся к классу 4-(1-арил-1,2,3-триазол-4-илметилтио)феноксиуксусных кислот, получаемых на ключевой стадии через циклоконденсацию алкинов и азидов [2]. Наибольшую активность проявляет соединение, содержащее в арильном фрагменте трифторметильный заместитель (рис. 1, b).

Целью работы является синтез новых потенциальных агонистов PPAR δ/β – аналогов эндуробола, содержащих в своей структуре вместо метилтриазольного 4-метил-1,2,4-триазольный фрагмент, с последующим испытанием на предполагаемую активность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез соединений был разделен на несколько этапов. На первом этапе по известным методикам в 3 стадии получали этиловый эфир (4-меркапто-2-метилфенокси)уксусной кислоты **3** (схема 1).

Вначале по 2-стадийной схеме, предложенной ранее [14], алкилировали *o*-крезол с выходом 70%

Схема 1

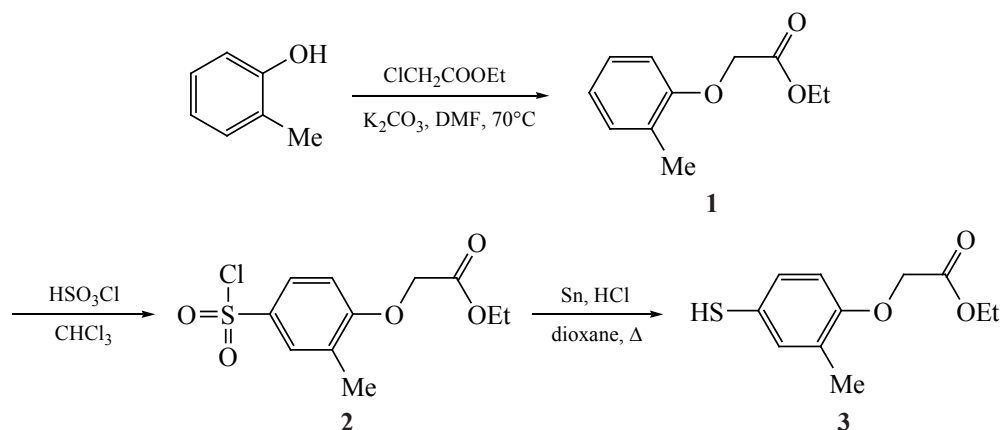
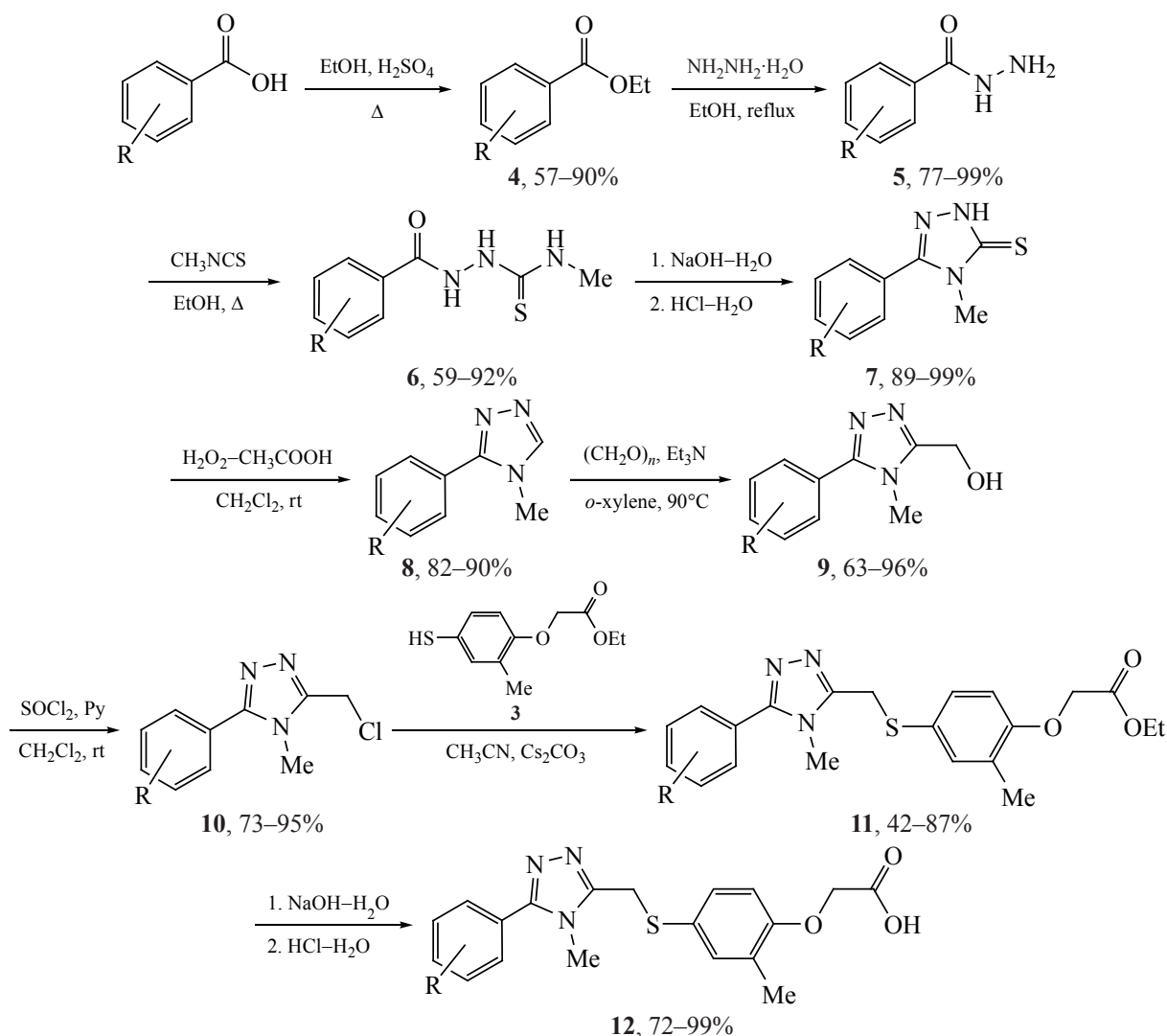


Схема 2



этилового эфира *o*-крезоксисукусной кислоты **1**, который затем сульфохлорировали избытком хлорсульфоновой кислоты с выходом 68% этилового эфира **2** (4-хлорсульфонил-2-метилфенокси)ацетата. Его восстановление до этилового эфира (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетата **3** с выходом 87% проводили порошкообразным оловом в растворе HCl в диоксане по методике, описанной ранее [15]. Как следует из данных газожидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием (ГЖХ-МС) с электронной ионизацией, полученный этиловый эфир (4-меркапто-2-метилфенокси)ацетат содержит примесь димерного дисульфида с интенсивным молекулярным ионом 450 (50) [M]⁺.

На следующем этапе по разработанной 9-стадийной схеме получали ряд [2-метил-4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]-уксусных кислот, содержащих в своей структуре в качестве линкера В (рис. 2) фрагмент 4-метил-1,2,4-триазола (схема 2).

В качестве исходных соединений были использованы замещенные бензойные кислоты. В результате их этерификации по стандартной методике в избытке абсолютного этанола при катализе концентрированной серной кислотой получали этиловые эфиры **4a–f** с выходами от 57 до 90% [16]. Далее этиловые эфиры бензойных кислот **4a–f** подвергали гидразинолизу гидразингидратом в

абсолютном этаноле при кипячении с выходом гидразидов **5a–f** от 77 до 99%.

В масс-спектрах соединений **5a–f**, полученных методом ГЖХ-МС, наблюдаются характеристичные ион-фрагменты, образовавшиеся в результате потери гидразидной ($\text{O}=\text{C}-\text{NH}-\text{NH}_2$) [$M - 59$]⁺ и гидразиновой ($\text{NH}-\text{NH}_2$) [$M - 31$]⁺ 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 ¹³C присутствует слабополюсный сигнал углерода карбонильной группы с химическим сдвигом от 163.5 до 165.0 м.д.

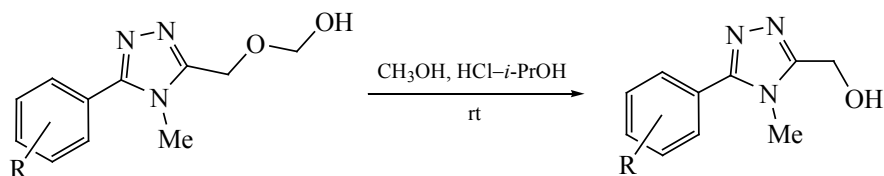
В дальнейшем проводили ацилирование гидразидов **5a–f** метилизотиоцианатом с получением тиосемикарбазидов **6a–f** с выходами от 59 до 92% [17]. При попытке проанализировать тиосемикарбазиды методом ГЖХ-МС установлено, что они подвергаются деструкции до исходных гидразидов в испарителе инжектора. В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются характеристичные сигналы 2 протонов гидразиновой группы с химическим сдвигом 9.3–9.4 и 10.4–10.5 м.д. в виде 2 синглетов. В спектрах ЯМР ¹³C присутствует слабополюсный сигнал от карбонильной группы при 150.6–164.7 м.д.

В результате циклоконденсации тиосемикарбазидов **6a–f** в водном растворе гидроксида натрия при кипячении аналогично [18] получали 5-арил-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионы **7a–f** с высокими выходами от 89 до 99%. Для всех тионов **7a–f** при анализе методом ГЖХ-МС наблюдается наиболее интенсивный молекулярный ион соединения. По данным ЯМР ¹H наблюдали исчезновение сигналов водородов гидразиновой группы и появление пика триазольного протона в виде синглета в области от 8.3 до 14.4 м.д. Значительное 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-бромсодержащих 4-метил-1,2,4-триазол-3-тионов **7b**, **e**, **f** в диапазоне от 13.9 до 14.1 м.д., наименьшее смещение – у хлорсодержащих 4-метил-1,2,4-триазол-3-тионов **7a**, **c** 8.0–8.3 м.д.

Последующие 3 стадии десульфирования, гидроксиметилирования и замещения гидроксигруппы на хлор проводили по методике [19]. Десульфирование 4-метил-1,2,4-триазол-3-тионов **7a–f** проводили действием надуксусной кислоты, получаемой *in situ* взаимодействием смеси 30%-ной 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 **8a–f**, как описано в методике [19], конденсацией с параформом при 125°C 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 от 125 до 90°C удалось уменьшить образование побочного соединения – продукта конденсации триазола с 2 молекулами формальдегида до 40%. Продукт по данным ГЖХ-МС представляет собой смесь продуктов присоединения к исходным 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолам **8a–f** одной и 2 молекул формальдегида соответственно. Масс-спектр электронной ионизации побочного продукта, полученного в результате конденсации с 2 молекулами формальдегида, содержит радикал-ионы: (50–80) [M]⁺, (10–30) [$M - 32$]⁺, (100) [$M - 90$]⁺, характеристичные для класса триазолилметоксиметанолов. Полученный технический продукт подвергали метанолизу при добавлении метанола при катализе 30%-ным раствором HCl в изопропиловом спирте (схема 3). В результате были получены 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолилметанола **9a–f**, не требующие дополнительной очистки, а образовавшийся побочный продукт диметоксиметан легко отгонялся на роторно-плочном испарителе (РПИ) в вакууме водоструйного насоса. Масс-спектр электронной ионизации целевого соединения, полученного в результате конденсации триазола с 1 молекулой формальдегида, содержит ион-радикалы: (100) [M]⁺, (10–30)

Схема 3



$[M - \text{OH}]^+$, характеристичные для класса триазолилметанолов.

Такая модификация первоначальной методики позволила увеличить выход 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолилметанолов, например, **9e** 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 **8a–f** 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 триазолилметанолов **9a–f** с тионилхлоридом в присутствии пиридина получены хлорметилтриазолы **10a–f** 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 отрывом атома хлора от хлорметильной группы. При переходе от триазолилметанолов **9a–f** к хлорметилтриазолам **10a–f** изменяется сигнал метиленовой группы: он наблюдается в виде синглета, а не триплета с химическим сдвигом от 4.8 до 5.1 м.д.

Алкилирование 4-меркапто-*o*-крезоксияцетата **3** хлорметилтриазолами **10a–f** в присутствии карбоната цезия в ацетонитриле в среде аргона приводит к образованию эфиров **11a–f** с выходом от 44 до 87%.

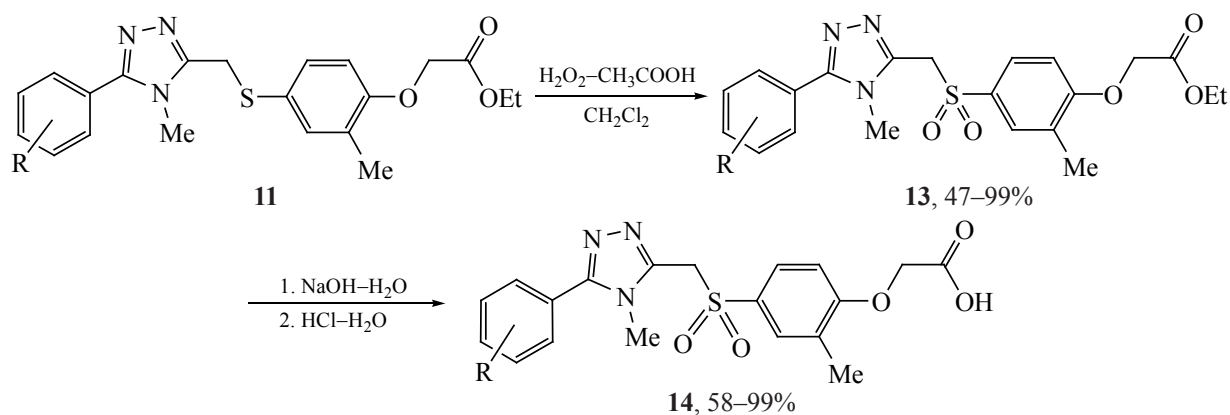
Щелочной гидролиз этилового эфира **11a–f** в водно-спиртовом растворе позволяет получить гетерилметилтиоарилоксиуксусные кислоты **12a–f** с выходами от 72 до 99%. При нейтрализации избытка щелочи эквимольным количеством соляной кислоты арилоксиуксусные кислоты **12**, как правило, выпадают в виде осадка.

Основными метаболитами эндуробола являются продукты его окисления по атому серы: сульфоксиды и сульфоны [20]. Исследована антитромботическая активность эндуробола и его окисленных форм. Установлено, что самой высокой антитромботической активностью обладает сульфоновое производное эндуробола [21].

Нами были синтезированы наиболее стабильные продукты возможной метаболической трансформации кислот **12** – сульфоны **14** – по 2-стадийной схеме из эфиров **11** (схема 4).

Окисление этиловых эфиров **11** проводили надуксусной кислотой, получаемой *in situ* смешени-

Схема 4



R = 4-Cl (**a**), 4-Br (**b**), 3,4-Cl₂ (**c**), 3-CF₃ (**d**), 4-CF₃ (**e**), 4-CF₃O (**f**).

ем ледяной уксусной кислоты и водного раствора перекиси водорода. На завершающей стадии проводили щелочной гидролиз этиловых эфиров сульфонов **13a–f** в водно-спиртовом растворе и получали соответствующие гетерилметилсульфониларилоксиуксусные кислоты **14a–f** с выходами от 58 до 99%.

Активность полученных арилоксиуксусных кислот **12** и **14** будет исследована в дальнейшей работе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсном широкополосном спектрометре магнитного резонанса AVHD 600 МГц (Bruker, США) в ДМСО- d_6 (99.9%, Cambridge Isotope Laboratories, Inc., США) внутренний стандарт – ТМС (97.0%, Aldrich, США).

Масс-спектры получены на ультравысокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-спектрометром высокого разрешения Q Exactive «Thermo Scientific» (Thermo Scientific, Германия) в режиме электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении. Использовали колонку HYPERSIL Gold aQ длиной 150 мм, внутренний диаметр 2.1 мм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода–муравьиная кислота, 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%, Ranfac, США), муравьиная кислота (98.0%, Fluka, Германия), метанол (99.9%, Химмед, Россия).

Масс-спектры электронной ионизации получены на газовом хроматографе с масс-селективным детектором на основе квадрупольного анализатора Agilent 7890A/5975C (Agilent Technologies, США). Использована кварцевая капиллярная колонка HP-5MS длиной 32 м с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной неподвижной жидкой фазы 0.10 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).

Этил-2-метилфеноксиацетат (1). К раствору 7.56 г (70 ммоль) 2-метилфенола в 70 мл ДМФА прибавляли 9.66 г (0.07 моль) карбоната калия и выдерживали реакционную массу в течение 1 ч при 70°C. Затем к реакционной смеси прибавляли по каплям 8.20 мл (9.39 г, 0.077 моль) этилхлорацетата и перемешивали при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса, к остатку прибавляли 60 мл этилацетата. Органическую фазу промывали водой (3×30 мл), затем рассолом и сушили над безводным MgSO₄, после чего этилацетат отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Полученный остаток подвергали фракционной перегонке в вакууме водоструйного насоса. Выход 8.42 г (62%), т.кип. 140–142°C (24 Торр), n_D^{20} 1.5020, R_f 0.61 (AcOEt–петролейный эфир, 1:2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH₃, 3J 7.2 Гц), 2.19 с (3H, CH₃–Ph), 4.15 к (2H, CH₂, 3J 7.2 Гц), 4.74 с (2H, CH₂), 6.81д (1H, CH_{аром}, 3J 8.4 Гц), 6.84 т.д (1H, CH_{аром}, 3J 7.4, 4J 1.2 Гц), 7.06–7.15 м (2H, CH_{аром}).

Этил-4-(хлорсульфонил)-2-метилфеноксиацетат (2). В 25 мл CH₃Cl растворяли 7.76 г (0.04 моль) этил-2-метилфеноксиацетата (**1**). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям прибавляли 15.73 мл (27.84 г, 0.24 моль) хлорсульфоновую кислоту. Перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Контроль окончания реакции осуществляли по ТСХ (CH₃Cl–CH₃OH, 15:1). По окончании реакции смесь выливали на лед, нейтрализовали насыщенным раствором соды до pH ~ 7.0 (порядка 600 мл) и экстрагировали хлористым метиленом (3×50 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным раствором соды, водой и рассолом, затем сушили над безводным MgSO₄. Далее хлористый метилен упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Выход 10.51 г (90%), белые кристаллы, т.пл. 93–95°C, R_f 0.69 (CH₃Cl–CH₃OH, 15:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH₃, 3J 7.1 Гц), 2.38 с (3H, CH₃–Ph), 4.30 к (2H, CH₂, 3J 7.1 Гц), 4.75 с (2H, CH₂), 6.82 д (1H, CH_{аром}, 3J 8.2 Гц), 7.82–7.87 м (2H, CH_{аром}).

Этил(4-меркапто-2-метилфенокси)ацетат (3). К раствору 10.00 г (0.03 моль) этил-4-(хлорсульфонил)-2-метилфеноксиацетата (**2**) в 50 мл аб-

солютного этанола прибавляли 17.70 г (0.15 моль) порошкообразного олова. Затем по каплям прибавляли 57 мл (0.24 моль) 4 М раствора HCl в 1,4-диоксане и кипятили реакционную массу с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу пропускали через фильтр Шотта, осадок промывали хлористым метиленом (2×15 мл). Полученный фильтрат выливали в 75 мл воды, отделяли органический слой, а водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным $MgSO_4$, отгоняли растворитель на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Выход 5.89 г (87%), желтое масло, R_f 0.45 (петролейный эфир–AcOEt, 6:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.30 т (3H, CH_3 , 3J 7.1 Гц), 2.25 с (3H, CH_3 –Ph), 3.33 с (1H, SH), 4.26 к (2H, CH_2 , 3J 7.1 Гц), 4.61 с (2H, CH_2), 6.60 д (1H, $CH_{аром}$, 3J 8.2 Гц), 7.06–7.15 м (2H, $CH_{аром}$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 226 (90) $[M]^+$, 139 (100) $[M - C_4H_7O_2]^+$.

Замещённые этилбензоаты 4a–f (общая методика). В колбу вносили 120 ммоль замещенной бензойной кислоты, которую растворяли в 40 мл (31.58 г, 686 ммоль) абсолютного этанола, затем прибавляли по каплям 1.28 мл (2.36 г, 24 ммоль) концентрированной серной кислоты и 60 мл бензола. К колбе присоединяли насадку Дина–Старка и обратный холодильник, после чего содержимое колбы кипятили в течение 9 ч. О завершении этерификации судили по данным ТСХ. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали 10 мл этанола, сушили на воздухе. К фильтрату прибавляли 6.52 г (48 ммоль) тригидрата ацетата натрия, отгоняли растворитель на РПИ в вакууме водоструйного насоса. К остатку прибавляли 20 мл хлороформа, органический слой отделяли в делительной воронке и промывали водой (2×10 мл). Объединённый органический слой промывали рассолом (2×10 мл), сушили над сульфатом магния. Затем раствор фильтровали, органическую фазу упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняли в вакууме водоструйного насоса, собирая фракцию. Получали этилбензоаты 4a–f.

Этил-4-хлорбензоат (4a). Выход 12.59 г (57%), светло-желтое масло, т.кип. 111°C (12 Торр), n_D^{25}

1.3509, R_f 0.41 ($CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.41 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 4.40 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 7.42 д (2H, $CH_{аром}$, J 8.2 Гц), 8.00 д (2H, $CH_{аром}$, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4 (CH_3), 61.3 (CH_2), 128.8 ($2CH_{аром}$), 129.1 ($C_{аром}$), 131.0 ($2CH_{аром}$), 139.3 (C–Cl), 165.8 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 185.0355 $[M + H]^+$. $C_9H_9ClO_2$. $[M + H]^+$ 185.0364.

Этил-4-бромбензоат (4b). Выход 8.45 г (57%), бесцветная жидкость, т.кип. 131°C (14 Торр), {137°C (5 Торр) [22]}, n_D^{25} 1.5470, R_f 0.58 ($CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.32 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 7.72 д (2H, $CH_{аром}$, J 8.4 Гц), 7.87 д (2H, $CH_{аром}$, J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.07 (CH_3), 61.01 (CH_2), 127.24 ($C_{аром}$), 129.06 ($C_{аром}$), 131.04 ($2CH_{аром}$), 131.84 ($2CH_{аром}$), 165.01 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 228.9842 $[M + H]^+$. $C_9H_9BrO_2$. $[M + H]^+$ 228.9859.

Этил-3,4-дихлорбензоат (4c). Выход 4.58 г (70%), бесцветные кристаллы, т.пл. 38–40°C, т.кип. 149–151°C (25 Торр) {137–139°C (10 Торр) [23]}, R_f 0.72 ($CHCl_3$ – CH_3OH , 20:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH_3 , 3J 7.2 Гц), 4.32 к (2H, CH_2 , 3J 7.2 Гц), 7.76 д (1H, $CH_{аром}$, 3J 8.4 Гц), 7.87 д.д (1H, $CH_{аром}$, 3J 8.4, 4J 2.0 Гц), 8.04 д (1H, $CH_{аром}$, 4J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.51 (CH_3), 61.97 (CH_2), 129.61 ($C_{аром}$), 130.83 ($CH_{аром}$), 131.23 ($CH_{аром}$), 131.69 ($C_{аром}$), 132.18 ($CH_{аром}$), 136.69 (C–Cl), 164.36 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 218.9974 $[M + H]^+$. $C_9H_8Cl_2O_2$. $[M + H]^+$ 218.9974.

Этил-3-трифторметилбензоат (4d). Выход 5.16 г (90%), светло-желтое масло, т.кип. 28–29°C (19 Торр) {28–29°C (19 Торр) [24]}, n_D^{18} 1.2945, R_f 0.56 ($CHCl_3$ – CH_3OH – NH_4OH , 6:1:0.1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.44 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 4.45 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 7.61 т (1H, $CH_{аром}$, J 7.3 Гц), 7.83 д (1H, $CH_{аром}$, J 8.1 Гц), 8.26 д (1H, $CH_{аром}$, J 8.1 Гц), 8.33 с (1H, $CH_{аром}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 219.0642 $[M + H]^+$. $C_{10}H_9F_3O_2$. $[M + H]^+$ 219.0627.

Этил-4-трифторметилбензоат (4e). Выход 8.83 г (81%), жидкость светло-желтого цвета, т.кип. 100°C (17 Торр) {106–109°C (19 Торр) [25]}, n_D^{19} 1.4480, R_f 0.67 ($CHCl_3$ – $MeOH$, 20:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.36 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 4.38 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 7.92 д (2H, $CH_{аром}$, J 8.1 Гц), 8.17 д (2H, $CH_{аром}$, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ,

δ , м.д.: 14.2 (CH₃), 61.5 (CH₂), 122.6 (CF₃), 125.3 (CF₃), 129.9 (2CH_{аром}), 133.7 (C_{аром}), 134.2 (C_{аром}), 165.3 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 219.0640 [M + H]⁺. C₁₀H₉F₃O₂. [M + H]⁺ 219.0627.

Этил-4-трифторметоксибензоат (4f). Выход 3.32 г (71%), жидкость светло-желтого цвета, n_D^{20} 1.4400, R_f 0.72 (CHCl₃–MeOH, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.32 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 4.33 к (2H, CH₂, J 7.3 Гц), 7.49 д (2H, CH_{аром}, J 8.1 Гц), 8.06 д (2H, CH_{аром}, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.06 (CH₃), 61.09 (CH₂), 118.90 (CF₃), 120.80 (2CH_{аром}), 128.90 (C_{аром}), 131.55 (2CH_{аром}), 152.50 (C_{аром}), 164.62 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 235.0561 [M + H]⁺. C₁₀H₉F₃O₃. [M + H]⁺ 235.0577.

Замещенные бензогидразиды 5a–f (общая методика). К раствору 60 ммоль этилбензоата **4** в 10 мл абсолютированного этанола прибавляли 3.72 мл (3.84 г, 120 ммоль) гидразин-гидрата, кипятили в течение 5 ч, затем растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали замещенные бензогидразиды **5a–f**.

4-Хлорбензогидразид (5a). Выход 8.51 г (77%), кристаллы белого цвета, т.пл. 157–159°C, R_f 0.28 (CHCl₃–CH₃CH₂OH–NH₃, 3:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.50 с (2H, NH₂), 7.52 д (2H, CH_{аром}, J 8.2 Гц), 7.83 д (2H, CH_{аром}, J 8.5 Гц), 9.83 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 128.3 (2CH_{аром}), 128.7 (C_{аром}), 131.9 (2CH_{аром}), 135.7 (C_{аром}), 164.7 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 170 (20) [M]⁺, 139 (100) [M – 31]⁺, 111 (65) [M – 59]⁺. Масс-спектр (ESI), m/z : 171.0328 [M + H]⁺. C₇H₇ClN₂O. [M + H]⁺ 171.0320.

4-Бромбензогидразид (5b). Выход 7.04 г (94%), кристаллы белого цвета, т.пл. 155–156°C (162–164°C [26]), R_f 0.49 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.51 с (2H, NH₂), 7.71 к (4H, CH_{аром}, J 8.3 Гц), 9.85 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 124.74 (C–Br), 129.04 (C_{аром}), 131.33 (2CH_{аром}), 132.41 (2CH_{аром}), 164.88 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 214 (20) [M]⁺, 183 (100) [M – 31]⁺, 155 (65) [M – 59]⁺. Масс-спектр (ESI), m/z : 214.9818 [M + H]⁺. C₇H₇BrN₂O. [M + H]⁺ 214.9814.

3,4-Дихлорбензогидразид (5c). Выход 2.85 г (93%), кристаллы белого цвета, т.пл. 167–169°C (153–168°C [27]), R_f 0.26 (CH₃Cl–CH₃OH, 10:1).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.56 с (2H, NH₂), 7.73 д (1H, CH_{аром}, J 8.6 Гц), 7.79 д.д (1H, CH_{аром}, 3J 8.3, 4J 1.4 Гц), 8.03 д (1H, CH_{аром}, J 1.4 Гц), 9.95 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 127.18 (CH_{аром}), 128.92 (CH_{аром}), 130.72 (C–Cl), 131.28 (CH_{аром}), 133.64 (C_{аром}), 133.86 (C–Cl), 163.47 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 204 (7) [M]⁺, 173 (100) [M – 31]⁺, 145 (36) [M – 59]⁺. Масс-спектр (ESI), m/z : 204.9938 [M + H]⁺. C₇H₆Cl₂N₂O. [M + H]⁺ 204.9930.

3-Трифторметилбензогидразид (5d). Выход 4.63 г (99%), кристаллы белого цвета, т.пл. 108–110°C, R_f 0.22 (CH₃Cl–MeOH, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.63 уш.с (2H, NH₂), 7.70 т (1H, CH_{аром}, J 7.8 Гц), 7.87 д (1H, CH_{аром}, J 7.2 Гц), 8.13 д (2H, CH_{аром}, J 11.0 Гц), 10.05 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 123.64 (CF₃), 127.68 (CH_{аром}), 129.12 (CH_{аром}), 129.38 (CH_{аром}), 129.71 (CH_{аром}), 131.04 (C_{аром}), 134.25 (C_{аром}), 164.31 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 204 (14) [M]⁺, 173 (100) [M – 31]⁺, 145 (90) [M – 59]⁺. Масс-спектр (ESI), m/z : 205.0584 [M + H]⁺. C₈H₇F₃N₂O. [M + H]⁺ 205.0583.

4-Трифторметилбензогидразид (5e). Выход 6.78 г (95%), кристаллы белого цвета, т.пл. 120–121°C (121–123°C [25]), R_f 0.39 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 7.85 д (2H, CH_{аром}, J 8.8 Гц), 8.03 д (2H, CH_{аром}, J 8.1 Гц), 10.03 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 123.52 (CF₃), 125.32 (CF₃), 127.13 (CF₃), 128.35 (2CH_{аром}), 131.37 (2CH_{аром}), 131.58 (C_{аром}), 137.61 (C_{аром}), 165.00 (C=O). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$, %): 204 (14) [M]⁺, 173 (100) [M – 31]⁺, 145 (100) [M – 59]⁺. Масс-спектр (ESI), m/z : 205.0583 [M + H]⁺. C₈H₇F₃N₂O. [M + H]⁺ 205.0583.

4-Трифторметоксибензогидразид (5f). Выход 2.68 г (89%), кристаллы белого цвета, т.пл. 105–108°C, R_f 0.52 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.69 уш.с (2H, NH₂), 7.44 д (2H, CH_{аром}, J 8.8 Гц), 7.96 д (2H, CH_{аром}, J 8.1 Гц), 9.90 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 120.61 (2CH_{аром}), 121.02 (CF₃), 129.28 (2CH_{аром}), 132.44 (C_{аром}), 150.20 (C_{аром}), 164.70 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 221.0542 [M + H]⁺. C₈H₇F₃N₂O₂. [M + H]⁺ 221.0532.

Замещенные тиосемикарбазиды 6a–f (общая методика). В 50 мл абсолютированного этанола

растворяли 45 ммоль замещённого бензогидразида **5**. Далее прикапывали раствор 3.29 г (60 ммоль) метилизотиоцианата в 20 мл абсолютного этанола, кипятили в течение 4 ч. Затем растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали производные тиосемикарбазидов **6a–f**.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(4-хлорбензоил)тиосемикарбазид (6a)**. Выход 9.95 г (91%), кристаллы белого цвета, т.пл. 166–168°C, *R*_f 0.43 (CHCl₃–CH₃CH₂OH–NH₃, 3:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.88 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.57 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.92 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 8.07 д (1H, NH, *J* 4.6 Гц), 9.32 с (1H, NH), 10.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 30.8 (CH₃), 128.2 (C_{аром}), 129.6 (2CH_{аром}), 131.2 (2CH_{аром}), 136.5 (C_{аром}), 164.9 (C–Cl), 182.2 (C=S). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 244.0319 [*M* + H]⁺. C₉H₁₀ClN₃OS. [*M* + H]⁺ 244.0306.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(4-бромбензоил)тиосемикарбазид (6b)**. Выход 7.92 г (92%), кристаллы белого цвета, т.пл. 234–235°C, *R*_f 0.2 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1) Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.87 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.72 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.86 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.3 Гц), 8.07 д (1H, NH, *J* 4.2 Гц), 9.33 с (1H, NH), 10.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.58 (CH₃), 124.33 (C–Br), 125.32 (C_{аром}), 130.53 (2CH_{аром}), 131.98 (2CH_{аром}), 150.59 (C=O), 167.67 (C=S). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 287.9802 [*M* + H]⁺. C₉H₁₀BrN₃OS. [*M* + H]⁺ 287.9801.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(3,4-дихлорбензоил)тиосемикарбазид (6c)**. Выход 2.58 г (93%), кристаллы белого цвета, т.пл. 209–211°C, *R*_f 0.52 (CH₃Cl–CH₃OH, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.89 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.80 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.85 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.3 Гц), 8.10 д (1H, CH_{аром}, *J* 4.2 Гц), 8.15 д (1H, NH, *J* 1.6 Гц), 9.36 с (1H, NH), 10.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 30.89 (CH₃), 128.06 (CH_{аром}), 129.75 (CH_{аром}), 130.66 (C–Cl), 131.13 (CH_{аром}), 132.95 (C_{аром}), 134.56 (C–Cl), 163.95 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 277.9924 [*M* + H]⁺. C₉H₉Cl₂N₃OS. [*M* + H]⁺ 277.9916.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(3-трифторметилбензоил)тиосемикарбазид (6d)**. Выход 5.23 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 195–198°C, *R*_f 0.38 (CHCl₃–MeOH–NH₄OH, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.:

4.63 уш.с (2H, NH₂), 7.70 т (1H, CH_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.87 д (1H, CH_{аром}, *J* 7.2 Гц), 8.13 д (2H, CH_{аром}, *J* 11.0 Гц), 10.05 уш.с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 123.64 (CF₃), 127.68 (CH_{аром}), 129.12 (CH_{аром}), 129.38 (CH_{аром}), 129.71 (CH_{аром}), 131.04 (C_{аром}), 134.25 (C_{аром}), 164.31 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 278.0573 [*M* + H]⁺. C₁₀H₁₀F₃N₃OS. [*M* + H]⁺ 278.0569.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(4-трифторметилбензоил)тиосемикарбазид (6e)**. Выход 5.97 г (88%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 227–229°C, *R*_f 0.13 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.90 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.91–7.96 м (2H, CH_{аром}), 8.11–8.14 м (3H, CH_{аром}, CH₃NHCS), 9.42 уш.с (1H, NHNHCS), 10.59 уш.с (1H, NHNHCS). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.0 (CH₃), 125.3 (CF₃), 128.8 (2CH_{аром}), 131.8 (2CH_{аром}), 133.0 (C_{аром}), 136.4 (C_{аром}), 164.9 (C=O), 172.9 (C=S). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 278.0581 [*M* + H]⁺. C₁₀H₁₀F₃N₃OS. [*M* + H]⁺ 278.0569.

***N*¹-Метил-*N*⁴-(4-трифторметоксибензоил)тиосемикарбазид (6f)**. Выход 1.96 г (59%), кристаллы белого цвета, т.пл. 185–189°C, *R*_f 0.18 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.88 д (3H, CH₃NH, *J* 4.4 Гц), 7.91 д (2H, CH_{аром}, *J* 4.4 Гц), 8.11–8.14 м (3H, CH_{аром}, CH₃NHCS), 9.34 уш.с (1H, NHNHCS), 10.40 уш.с (1H, NHNHCS). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.41 (CH₃), 119.59 (CF₃), 121.10 (2CH_{аром}), 121.30 (C_{аром}), 130.68 (2CH_{аром}), 132.17 (CF₃), 151.14 (C=O), 165.24 (C=S). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 294.0506 [*M* + H]⁺. C₁₀H₁₀F₃N₃O₂S. [*M* + H]⁺ 294.0519.

5-Арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионы 7a–f (общая методика). В 30 мл дистиллированной воды растворяли 1.00 г (25 ммоль) NaOH, вносили 25 ммоль производного тиосемикарбазиды **6**, кипятили в течение 2 ч, подкисляли 1 М водным раствором соляной кислоты до pH ~ 6.0. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 3×15 мл воды, получали 5-арил-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионы **7a–f**.

4-Метил-5-(4-хлорфенил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тион (7a). Выход 5.00 г (89%), кристаллы белого цвета, т.пл. 203–205°C, *R*_f 0.75 (CHCl₃–CH₃OH–NH₄OH, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.53 с (3H, CH₃), 7.62 д (2H, CH_{аром},

J 8.3 Гц), 7.75 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 8.30 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.61 (CH_3), 129.08 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.37 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.58 (C–Br), 150.53 (C=N), 167.61 (C=S). Масс-спектр (ESI), m/z : 226.0211 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{S}$. $[M + \text{H}]^+$ 226.0200.

5-(4-Бромфенил)-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7b). Выход 7.99 г (99%), мелкодисперсные кристаллы белого цвета, т.пл. 237–239°C, R_f 0.49 ($\text{CHCl}_3\text{--CH}_3\text{OH--NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.53 с (3H, CH_3), 7.68 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.78 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 13.97 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.90 (CH_3), 125.57 (C–Br), 129.88 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.24 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.66 (C=N), 165.14 (C=S). Масс-спектр (ESI), m/z : 269.9697 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{S}$. $[M + \text{H}]^+$ 269.9695.

4-Метил-5-(3,4-дихлорфенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7c). Выход 1.67 г (92%), кристаллы белого цвета, т.пл. 230–232°C, R_f 0.67 ($\text{CH}_2\text{Cl--CH}_3\text{OH}$, 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.25 с (3H, NH--NH_2), 7.69 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4 Гц), 7.77 д.д. (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 3J 8.4, 4J 2.0 Гц), 8.00 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, 4J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.5 (CH_3), 126.6 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.8 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.2 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.8 (C–Cl), 133.6 (C–Cl), 149.5 (C=N), 167.7 (C=S). Масс-спектр (ESI), m/z : 259.9824 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$. $[M + \text{H}]^+$ 259.9810.

4-Метил-5-(3-трифторметилфенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7d). Выход 4.20 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 170–172°C, R_f 0.67 ($\text{CHCl}_3\text{--CH}_3\text{OH--NH}_4\text{OH}$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.53 с (3H, CH_3), 7.68 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.78 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 13.97 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.82 (CH_3), 125.56 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.51 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.49 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.91 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 150.54 (C=N), 168.67 (C=S). Масс-спектр (ESI), m/z : 260.0455 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$. $[M + \text{H}]^+$ 260.0464.

4-Метил-5-(4-трифторметилфенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7e). Выход 3.55 г (95%), кристаллы белого цвета, т.пл. 193–196°C, R_f 0.47 ($\text{CHCl}_3\text{--CH}_3\text{OH--NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.58 с (3H, CH_3), 7.97–8.18 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 14.08 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.15 (CH_3), 122.07 (CF_3), 125.88 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.48 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.48 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.90 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 150.34 (C=N), 167.94 (C=S). Масс-спектр (ESI),

m/z : 260.0478 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$. $[M + \text{H}]^+$ 260.0464.

4-Метил-5-(4-трифторметоксифенил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (7f). Выход 1.52 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 148–150°C, R_f 0.45 ($\text{CHCl}_3\text{--CH}_3\text{OH--NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.54 с (3H, CH_3), 7.55 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.87 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 13.99 с (1H, $\text{NHC}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.41 (CH_3), 119.59 (CF_3), 121.30 (CF_3), 123.00 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.68 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.17 (CF_3), 151.14 (C=N), 165.24 (C=S). Масс-спектр (ESI), m/z : 276.0408 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$. $[M + \text{H}]^+$ 276.0413.

Производные 3-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазолов 8a–f (общая методика). Раствор хлористого метилена объемом 40 мл охлаждали до 0°C, вносили 20 ммоль 5-арил-4-метил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона **7**, прикапывали раствор 4.84 мл (48.80 ммоль) водного пероксида водорода (концентрация 35.5%) в 35.2 мл (36.93 г, 615 ммоль) ледяной уксусной кислоты, снимали охлаждение, перемешивали в течение 2 ч, подщелачивали до pH ~ 10.0. Органический слой отделяли, водную фазу промывали (3×20 мл) хлороформом, органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, который затем отфильтровывали, а растворитель отгоняли на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Полученные осадки объединяли и получали 3-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазолы **8a–f**.

4-Метил-3-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол (8a). Выход 3.17 г (82%), кристаллы белого цвета, т.пл. 113–117°C, R_f 0.32 ($\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$, 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.75 с (3H, CH_3), 7.62 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.79 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 8.59 с (1H, CH , Tz). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.02 (CH_3), 125.95 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.54 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.08 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.59 (C–Cl), 146.37 (C=N), 152.23 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 194.0489 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3$. $[M + \text{H}]^+$ 194.0480.

3-(4-Бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол (8b). Выход 5.28 г (89%), кристаллы белого цвета, т.пл. 195–197°C, R_f 0.57 ($\text{CHCl}_3\text{--CH}_3\text{OH--NH}_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.75 с (3H, CH_3), 7.68–7.78 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.59 с (1H, CH , Tz). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.91 (CH_3), 123.28

(C–Br), 128.25 ($C_{\text{аром}}$), 130.24 ($2CH_{\text{аром}}$), 131.81 ($2CH_{\text{аром}}$), 146.34 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 237.9979 [$M + H$]⁺. $C_9H_8BrN_3$. [$M + H$]⁺ 237.9974.

4-Метил-3-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол (8с). Выход 1.06 г (94%), кристаллы белого цвета, т.пл. 153–155°C, R_f 0.27 (CH_3Cl-CH_3OH , 10:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.75 с (3H, CH_3), 7.72 д.д. (1H, $CH_{\text{аром}}$, 3J 8.4, 4J 2.0 Гц), 7.78 д (1H, $CH_{\text{аром}}$, 3J 8.4 Гц), 7.97 д (1H, $CH_{\text{аром}}$, 4J 2.0 Гц), 8.55 с (1H, CH, Tz). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.53 (CH_3), 128.14 ($C_{\text{аром}}$), 128.97 ($CH_{\text{аром}}$), 130.44 ($CH_{\text{аром}}$), 131.61 ($C_{\text{аром}}$), 132.17 ($CH_{\text{аром}}$), 133.12 (C–Cl), 147.09 ($CH_{\text{аром}}$), 151.76 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 228.0101 [$M + H$]⁺. $C_9H_7Cl_2N_3$. [$M + H$]⁺ 228.0090.

4-Метил-3-(3-трифторфенил)-4H-1,2,4-триазол (8d). Выход 3.08 г (85%), кристаллы белого цвета, R_f 0.47 ($CHCl_3-CH_3OH-NH_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.79 с (3H, CH_3), 7.77–7.82 м (1H, $CH_{\text{аром}}$), 7.89–7.92 м (1H, $CH_{\text{аром}}$), 8.07–8.11 м (1H, $CH_{\text{аром}}$), 8.31 с (2H, $CH_{\text{аром}}$), 8.63 с (1H, CH, Tz). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.223 (CH_3), 122.29 (CF_3), 125.02 ($CH_{\text{аром}}$), 125.07 ($CH_{\text{аром}}$), 126.49 ($CH_{\text{аром}}$), 128.40 ($CH_{\text{аром}}$), 130.30 ($C_{\text{аром}}$), 132.38 ($C_{\text{аром}}$), 146.77 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 228.0743 [$M + H$]⁺. $C_{10}H_8F_3N_3$. [$M + H$]⁺ 228.0743.

4-Метил-3-(4-трифторфенил)-4H-1,2,4-триазол (8е). Выход 2.66 г (90%), кристаллы белого цвета, т.пл. 145–147°C, R_f 0.43 ($CHCl_3-CH_3OH-NH_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.81 с (3H, CH_3), 7.92–7.93 м (2H, $CH_{\text{аром}}$), 8.01–8.02 м (2H, $CH_{\text{аром}}$), 8.64 с (1H, CH, Tz). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.87 (CH_3), 54.26 (CH_2), 123.59 (CF_3), 125.40 (CF_3), 126.25 ($2CH_{\text{аром}}$), 127.20 (CF_3), 129.75 (CF_3), 130.22 ($2CH_{\text{аром}}$), 130.43 ($C_{\text{аром}}$), 131.82 ($C_{\text{аром}}$), 153.79 (N–C=N), 156.15 (N–C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 228.0738 [$M + H$]⁺. $C_{10}H_8F_3N_3$. [$M + H$]⁺ 228.0743.

4-Метил-3-(4-трифторметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол (8f). Выход 1.10 г (88%), кристаллы белого цвета, т.пл. 118–120°C, R_f 0.48 ($CHCl_3-CH_3OH-NH_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.77 с (3H, CH_3), 7.54 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.91 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 8.61 с (1H, CH, Tz). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.52 (CH_3), 121.84 (CF_3), 123.66 ($2CH_{\text{аром}}$), 126.87 ($C_{\text{аром}}$), 130.93 ($2CH_{\text{аром}}$), 146.90

(C=N), 149.66 (C–O), 152.57 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 244.0694 [$M + H$]⁺. $C_{10}H_8F_3N_3O$. [$M + H$]⁺ 244.0692.

5-Арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанола 9а–е (общая методика). В стальную ампулу последовательно загружали 18 ммоль 3-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазола **8**, прибавляли 2.70 г (90 ммоль) параформа (пятикратный избыток в пересчете на формальдегид) и 1.24 мл (0.90 г, 9 ммоль) триэтиламина. Оставшийся объем заполняли 1,2-диметилбензолом, нагревали на масляной бане до 90–92°C и выдерживали при перемешивании в течение 15 ч. Реакционную массу охлаждали, отфильтровывали на фильтре Шотта, осадок перемешивали с хлороформом в течение 5 мин и отфильтровывали через слой целита (3 см), промывали хлороформом (5×10 мл). Верхний слой целита толщиной 0.5 см переносили в колбу, прибавляли (5×15 мл) ацетона. Растворитель отфильтровывали на том же фильтре Шотта. Фильтраты объединяли и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Полученный технический продукт растворяли в 25 мл MeOH и прибавляли 0.5 мл 30%-ного раствора HCl в изопропиловом спирте. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток. Растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса и получали 5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанола **9а–е**.

4-Метил-5-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9а). Выход 3.01 г (90%), кристаллы бежевого цвета, т.пл. 144–146°C, R_f 0.20 ($CHCl_3-MeOH$, 10:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.70 с (3H, CH_3), 4.66 д (2H, CH_2 , J 5.6 Гц), 5.62 т (1H, OH, J 5.8 Гц), 7.62 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.75 д (2H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.25 (CH_3), 53.81 (CH_2), 126.21 ($C_{\text{аром}}$), 128.95 ($2CH_{\text{аром}}$), 130.24 ($2CH_{\text{аром}}$), 134.64 (C–Cl), 153.49 (C=N), 155.31 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 224.0596 [$M + H$]⁺. $C_{10}H_{10}ClN_3O$. [$M + H$]⁺ 224.0585.

5-(4-Бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9б). Выход 4.91 г (92%), кристаллы светлого цвета, т.пл. 159–160°C, R_f 0.42 ($CHCl_3-CH_3OH-NH_3$, 6:1:0.1). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.70 с (3H, CH_3), 4.66 д (2H, CH_2 , J 5.6 Гц), 5.61 т (1H, OH, J 5.8 Гц), 7.72 к (4H, $CH_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.22 (CH_3), 53.78 (CH_2), 123.33

(C–Br), 126.55 (C_{аром}), 130.44 (2CH_{аром}), 131.84 (2CH_{аром}), 153.53 (C=N), 155.31 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 268.0085 [M + H]⁺. C₁₀H₁₀BrN₃O. [M + H]⁺ 268.0080.

4-Метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9с). Выход 0.81 г (85%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 173–175°C, R_f 0.52 (CH₃Cl–MeOH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.25 с (3H, NH–NH₂), 7.69 д (1H, CH_{аром}, ³J 8.4 Гц), 7.77 д.д. (1H, CH_{аром}, ³J 8.4, ⁴J 2.0 Гц), 8.00 д (1H, CH_{аром}, ⁴J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.93 (CH₃), 63.38 (CH₂–OH), 127.94 (C_{аром}), 129.23 (CH_{аром}), 130.74 (CH_{аром}), 131.69 (CH_{аром}), 132.26 (C–Cl), 133.43 (C–Cl), 152.97 (CH=N), 156.09 (C_{аром}). Масс-спектр (ESI), m/z : 258.0199 [M + H]⁺. C₁₀H₉Cl₂N₃O. [M + H]⁺ 258.0195.

4-Метил-5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9d). Выход 2.34 г (70%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 113–115°C, R_f 0.47 (CH₃Cl–MeOH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.76 с (3H, CH₃), 4.75 с (2H, CH₂), 7.85 т (1H, CH_{аром}, J 7.3 Гц), 7.97 д (1H, CH_{аром}, J 7.8 Гц), 8.06 д (1H, CH_{аром}, J 8.7 Гц), 8.08 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.11 (CH₃), 54.18 (CH₂), 123.39 (CF₃), 125.20 (C_{аром}), 125.85 (CH_{аром}), 127.44 (CH_{аром}), 127.80 (CH_{аром}), 130.35 (CH_{аром}), 130.77 (CH_{аром}), 133.17 (CH_{аром}), 153.68 (CH=N), 156.10 (C_{аром}). Масс-спектр (ESI), m/z : 258.0857 [M + H]⁺. C₁₁H₁₀F₃N₃O. [M + H]⁺ 258.0849.

4-Метил-5-(4-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9е). Выход 1.03 г (96%), кристаллы белого цвета, т.пл. 162–164°C, R_f 0.34 (CHCl₃–CH₃OH, 6:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.76 с (3H, NCH₃), 4.70 д (2H, CH₂OH, J 5.1 Гц), 5.65 т (1H, CH₂OH, J 5.1 Гц), 7.95–7.98 м (4H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.87 (CH₃), 54.26 (CH₂), 123.59 (CF₃), 125.40 (CF₃), 126.25 (2CH_{аром}), 127.20 (CF₃), 129.75 (CF₃), 130.22 (2CH_{аром}), 130.43 (C_{аром}), 131.82 (C_{аром}), 153.79 (N–C=N), 156.15 (N–C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 258.0840 [M + H]⁺. C₁₁H₁₀F₃N₃O. [M + H]⁺ 258.0849.

4-Метил-5-(4-трифторметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметанол (9f). Выход 0.69 г (63%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 110–115°C, R_f 0.33 (CHCl₃–CH₃OH, 6:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.71 с (3H, CH₃), 4.67 с (2H, CH₂), 5.61 уш.с (1H, OH), 7.53 д (2H, CH_{аром}, J 7.7 Гц),

7.85 д (2H, CH_{аром}, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.76 (CH₃), 54.29 (CH₂), 121.86 (CF₃), 127.01 (2CH_{аром}), 127.13 (C_{аром}), 131.12 (2CH_{аром}), 153.38 (C–O), 153.83 (C=N), 155.85 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 274.0800 [M + H]⁺. C₁₁H₁₀F₃N₃O₂. [M + H]⁺ 274.0798.

5-Арил-4-метил-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазолы 10a–f (общая методика). В 30 мл CH₂Cl₂ растворяли 10 ммоль 5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметанола **9**, вносили 0.98 мл (0.95 г, 12 ммоль) раствора пиридина в 18.50 мл CH₂Cl₂. Реакционную массу охлаждали до 0°C и затем при перемешивании прибавляли раствор 1.03 мл (1.68 г, 14.08 ммоль) тионилхлорида в 18.50 мл CH₂Cl₂. Далее смесь оставляли при комнатной температуре на 3 ч. Затем непрореагировавший тионилхлорид нейтрализовали 25 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, органический слой отделяли, водный слой промывали хлористым метиленом. Органический раствор промывали дистиллированной водой и рассолом. Объединённые органические фазы сушили над безводным сульфатом магния и упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса. Получали 4-метил-5-арил-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазолы **10a–f**.

4-Метил-5-(4-хлорфенил)-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазол (10a). Выход 2.14 г (89%), кристаллы темно-желтого цвета, т.пл. 136–140°C, R_f 0.41 (CHCl₃–MeOH, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.73 с (3H, CH₃N), 5.07 с (2H, CH₂Cl), 7.63 д (2H, CH_{аром}, J 8.5 Гц), 7.77 д (2H, CH_{аром}, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 131.98 (CH₃), 34.96 (CH₂), 128.23 (C_{аром}), 129.51 (2CH_{аром}), 130.92 (2CH_{аром}), 135.47 (C–Cl), 152.63 (C=N), 154.71 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 242.0258 [M + H]⁺. C₁₀H₉Cl₂N₃. [M + H]⁺ 242.0246.

5-(4-Бромфенил)-4-метил-3-хлорметил-4H-1,2,4-триазол (10b). Выход 3.89 г (91%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 135–136°C, R_f 0.60 (CHCl₃–CH₃OH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.73 с (3H, CH₃N), 5.07 с (2H, CH₂Cl), 7.71 д (2H, CH_{аром}, J 8.8 Гц), 7.78 д (2H, CH_{аром}, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 31.46 (CH₃), 34.43 (CH₂), 123.71 (C–Br), 126.07 (C_{аром}), 130.58 (2CH_{аром}), 131.90 (2CH_{аром}), 136.75 (N–C=N), 152.14 (N–C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 285.9735 [M + H]⁺. C₁₀H₉BrClN₃. [M + H]⁺ 285.9741.

4-Метил-5-(3,4-дихлорфенил)-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазол (10c). Выход 0.69 г (91%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 124–126°C, R_f 0.66 (CH₃Cl–MeOH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.25 с (3H, NH–NH₂), 7.69 д (1H, CH_{аром}, ³J 8.4 Гц), 7.77 д.д (1H, CH_{аром}, ³J 8.4, ⁴J 2.0 Гц), 8.00 д (1H, CH_{аром}, ⁴J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.01 (CH₃), 34.83 (CH₂–Cl), 127.91 (C_{аром}), 129.32 (CH_{аром}), 130.85 (CH_{аром}), 131.68 (CH_{аром}), 132.27 (C–Cl), 133.53 (C–Cl), 152.87 (N–C=N), 153.71 (N–C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 257.98651 [$M + H$]⁺. C₁₀H₈Cl₃N₃. [$M + H$]⁺ 257.9857.

4-Метил-5-(3-трифторметилфенил)-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазол (10d). Выход 2.22 г (95%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 94–96°C, R_f 0.69 (CH₃Cl–MeOH–NH₃, 6:1:0.1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.77 с (3H, CH₃N), 5.10 с (2H, CH₂Cl), 7.83 т (1H, CH_{аром}, J 7.8 Гц), 7.97 д (1H, CH_{аром}, J 8.2 Гц), 8.09 д (1H, CH_{аром}, J 7.8 Гц), 8.10 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.00 (CH₃), 34.86 (CH₂), 125.24 (C–F₃), 125.79 (C_{аром}), 127.11 (CH_{аром}), 128.43 (CH_{аром}), 128.80 (CH_{аром}), 130.68 (CH_{аром}), 133.07 (CH_{аром}), 152.84 (N–C=N), 154.47 (N–C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 276.0525 [$M + H$]⁺. C₁₁H₉ClF₃N₃. [$M + H$]⁺ 276.0510.

4-Метил-5-(4-трифторметилфенил)-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазол (10e). Выход 0.70 г (73%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 120–122°C, R_f 0.56 (CHCl₃–CH₃OH, 6:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.79 с (3H, CH₃), 5.11 с (2H, CH₂), 7.96 д (2H, CH_{аром}, ³J 8.1 Гц), 8.02 д (2H, CH_{аром}, ³J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.09 (CH₃), 34.86 (CH₂), 125.36 (CF₃), 126.30 (2CH_{аром}), 129.96 (2CH_{аром}), 130.72 (C_{аром}), 131.32 (C_{аром}), 152.97 (N–C=N), 154.97 (N–C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 276.0507 [$M + H$]⁺. C₁₁H₉ClF₃N₃. [$M + H$]⁺ 276.0510.

4-Метил-5-(4-трифторметоксифенил)-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазол (10f). Выход 0.42 г (81%), кристаллы светло-коричневого цвета, т.пл. 126–128°C, R_f 0.53 (CHCl₃–CH₃OH, 6:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.79 с (3H, CH₃), 4.84 с (2H, CH₂), 7.37 д (2H, CH_{аром}, J 7.7 Гц), 7.71 д (2H, CH_{аром}, J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32.00 (CH₃), 34.93 (CH₂), 119.66 (CF₃), 121.88 (2CH_{аром}), 126.59 (C_{аром}), 131.34 (2CH_{аром}), 149.90 (C–O), 152.68 (C=N), 154.53 (C=N). Масс-спектр (ESI), m/z : 292.0454 [$M + H$]⁺. C₁₁H₉ClF₃N₃O. [$M + H$]⁺ 292.0459.

Этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]ацетаты 11a–f (общая методика). В 15 мл ацетонитрила последовательно помещали 6 ммоль 4-метил-5-арил-3-хлорметил-4*H*-1,2,4-триазола **10**, 1.40 г (6.20 ммоль) этил(4-меркапто-2-метилфенокси)-ацетата (**3**), 2.02 г (6.20 ммоль) карбоната цезия и перемешивали в среде аргона в течение 12 ч. К реакционной массе прибавляли 30 мл этилацетата и 25 мл воды, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенный органический экстракт сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток очищали перекристаллизацией из изопропанола. Получали этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]-ацетаты **11a–f**.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11a). Выход 1.58 г (61%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 86–88°C, R_f 0.47 (CHCl₃–MeOH, 20:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.21 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.16 с (3H, CH₃), 3.62 с (3H, CH₃), 4.16 к (2H, CH₂, J 7.1 Гц), 4.35 с (2H, CH₂), 4.81 с (2H, CH₂), 6.82 д (1H, CH_{аром}, J 8.5 Гц), 7.22 д.д (1H, CH_{аром}, J 8.5, 0.4 Гц), 7.25 д.д (1H, CH_{аром}, J 2.3, 0.7 Гц), 7.62 д.д (2H, CH_{аром}, J 8.6, 4.6 Гц), 7.72 д.д (2H, CH_{аром}, J 8.7, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.49 (CH₃), 16.33 (CH₃), 28.98 (CH₃), 31.87 (CH₂), 61.11 (CH₂), 65.41 (CH₂), 112.62 (CH_{аром}), 124.90 (C–Cl), 126.63 (C_{аром}), 127.53 (C_{аром}), 129.43 (2CH_{аром}), 130.75 (2CH_{аром}), 131.03 (CH_{аром}), 134.61 (CH_{аром}), 135.13 (C_{аром}), 152.96 (N–C=N), 153.95 (N–C=N), 156.09 (C_{аром}), 169.13 (CO). Масс-спектр (ESI), m/z : 432.1161 [$M + H$]⁺. C₂₁H₂₂ClN₃O₃S. [$M + H$]⁺ 432.1143.

Этил{2-метил-4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11b). Выход 3.80 г (64%), кристаллы белого цвета, т.пл. 78–80°C, R_f 0.53 (CHCl₃–MeOH, 10:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.21 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.16 с (3H, CH₃), 3.62 с (3H, CH₃), 4.16 к (2H, CH₂, J 7.1 Гц), 4.35 с (2H, CH₂), 4.81 с (2H, CH₂), 6.81 д (1H, CH_{аром}, J 8.5 Гц), 7.22 д.д (1H, CH_{аром}, J 8.5, 0.4 Гц), 7.25 д.д (1H, CH_{аром}, J 2.3, 0.7 Гц), 7.65 д.д (2H, CH_{аром}, J 8.7, 4.6 Гц), 7.76 д.д (2H, CH_{аром},

J 8.4, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.49 (CH_3), 16.33 (CH_3), 28.97 (CH_2), 31.87 (CH_3), 61.10 (CH_2), 65.40 (CH_2), 112.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.87 ($\text{C}-\text{Br}$), 124.89 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.98 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.53 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.95 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.04 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.35 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.61 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 152.99 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 154.01 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 156.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.13 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 476.0717 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 476.0638.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11c). Выход 0.33 г (43%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 108–110°C, R_f 0.47 ($\text{CH}_3\text{Cl}-\text{CH}_3\text{OH}$, 8:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 2.16 с (3H, CH_3-Ph), 3.39 с (3H, CH_3 , Trz), 4.16 к (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 4.35 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.82 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.20–7.27 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.70 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.82 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 7.96 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 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 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.84 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.53 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.31 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.12 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.64 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.09 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.60 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.19 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.18 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.63 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 152.97 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 153.25 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 156.10 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.12 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 466.0776 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 466.0753.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11d). Выход 1.46 г (42%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 123–125°C, R_f 0.5 ($\text{CH}_3\text{Cl}-\text{MeOH}$, 20:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.21 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.16 с (3H, CH_3), 3.66 с (3H, CH_3), 4.16 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.37 с (2H, CH_2), 4.81 с (2H, CH_2), 6.82 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.23 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.3 Гц), 7.25 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.2 Гц), 7.81 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.93–8.02 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.03 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 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 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.85 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 125.55 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.90 (CF_3), 127.52 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.86 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.05 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.26 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.61 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.14 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.87 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.68 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.20 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 153.73 ($\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 156.12 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.12 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 466.1407 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 466.1407.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11e). Выход 0.41 г (44%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 133–135°C, R_f 0.56 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.7 Гц), 2.15 с (3H, CH_3 , Ar), 3.65 с (3H, NCH_3), 4.15 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.7 Гц), 4.36 с (2H, CH_2COOEt), 4.80 с (2H, CH_2S), 6.80–6.83 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.21–7.23 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.91–7.95 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 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 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.59 (CF_3), 124.82 (CF_3), 125.39 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.57 (CF_3), 129.76 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.23 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.44 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.76 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.70 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.37 ($\text{C}=\text{N}$), 153.77 ($\text{C}=\text{N}$), 156.14 ($\text{C}-\text{O}$), 169.15 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 466.1418 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 466.1407.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}ацетат (11f). Выход 0.59 г (87%), кристаллы белого цвета, т.пл. 108–112°C, R_f 0.31 ($\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}$, 15:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.20 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.15 с (3H, CH_3 , Ar), 3.63 с (3H, NCH_3), 4.15 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 4.35 с (2H, CH_2COOEt), 4.80 с (2H, CH_2S), 6.80–6.83 м (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.20–7.25 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.56–7.62 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.82–7.88 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 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 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 119.67 (CF_3), 121.84 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.87 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.06 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.55 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.14 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.22 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.67 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 149.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.03 ($\text{C}=\text{N}$), 156.12 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 169.15 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (ESI), m/z : 482.1343 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. [$M + \text{H}$] $^+$ 482.1356.

[2-Метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]уксусные кислоты 12a–f (общая методика). В 10 мл этанола растворяли 1 ммоль этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]ацетата **11**, прибавляли 1 мл (0.04 г, 1 ммоль) 1 н. водного раствора гидроксида натрия, перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем подкисляли 1 н. раствором соляной кислоты до pH 3.0, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку прибавляли 4 мл воды и экстрагировали

этилацетатом (2×8 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент – хлороформ–метанол, 10:1). Получали [2-метил-4-(5-арил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]уксусные кислоты **12a–f**.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12a). Выход 0.32 г (80%), кристаллы кремового цвета, т.пл. 103–105°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 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, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.21 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.23 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.63 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.72 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 13.01 с (COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.37 (CH_3), 29.05 (CH_3), 31.88 (CH_2), 65.20 (CH_2), 112.42 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.52 (C–Cl), 126.53 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.45 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.77 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.20 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.72 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.18 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 152.99 (N–C=N), 153.94 (N–C=N), 156.27 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.57 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 404.0844 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 56.67; H 4.60, N 10.31. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 56.50; H 4.49, N 10.40. [$M + \text{H}$] $^+$ 404.0830.

{2-Метил-4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12b). Выход 0.57 г (86%), кристаллы белого цвета, т.пл. 90–92°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 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, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.21 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.23 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.65 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6, 4.6 Гц), 7.76 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.6, 4.7 Гц), 13.00 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.38 (CH_3), 29.05 (CH_2), 31.87 (CH_3), 65.20 (CH_2), 112.42 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 123.89 (C–Br), 24.54 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.93 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.96 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.18 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.36 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.71 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.01 (N–C=N), 154.01 (N–C=N), 156.26 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.57 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 448.0333 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 50.77; H 4.12, N 9.28. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.90; H 4.05, N 9.37. [$M + \text{H}$] $^+$ 448.0325.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12c). Выход 0.14 г (99%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 83–85°C. Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д.: 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, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.23 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.24 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.70 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4, 2.0 Гц), 7.84 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.98 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.0 Гц), 12.90 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.37 (CH_3), 28.97 (CH_2), 31.97 (CH_3), 65.20 (CH_2), 112.43 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.43 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.46 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.08 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.18 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.71 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.63 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.21 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.31 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.75 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 152.96 (N–C=N), 153.29 (N–C=N), 156.29 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.57 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 438.0438 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 52.18; H 4.01; N 9.71. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 52.06; H 3.91; N 9.59. [$M + \text{H}$] $^+$ 438.0440.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12d). Выход 0.31 г (72%), кристаллы белого цвета, т.пл. 83–87°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 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, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 9.2 Гц), 7.23 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц), 7.24 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.81 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.98 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.0, 7.9 Гц), 8.03 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.35 (CH_3), 29.02 (CH_2), 31.92 (CH_3), 65.20 (CH_2), 112.44 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.50 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 125.60 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.71 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.05 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.26 (C–F), 130.63 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.26 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.91 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.74 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.22 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.72 (N–C=N), 156.29 (N–C=N), 170.56 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 438.1098 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 55.07; H 4.24; N 9.54. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 54.91; H 4.15; N 9.61. [$M + \text{H}$] $^+$ 438.1094.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12e). Выход 0.16 г (86%), кристаллы белого цвета, т.пл. 99–101°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 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, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.21 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.2 Гц), 7.23 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.5 Гц), 7.91 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.93 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 3.2 Гц), 7.95 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 13.01 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.37 (CH_3), 29.06 (CH_2), 31.97 (CH_3), 65.30 (CH_2), 112.44 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 126.21 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.23 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.46 (C–F),

129.74 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.20 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.41 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.76 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 134.77 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 153.37 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 156.34 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.57 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 438.1083 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 55.10; Н 4.27; N 9.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 54.91; Н 4.15; N 9.61. $[M + H]^+$ 438.1094.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметокси-фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио]фенокси}уксусная кислота (12f). Выход 0.17 г (75%), кристаллы бледно-кремового цвета, т.пл. 82–85°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.14 с (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 3.62 с (3H, NCH_3), 4.34 с (2H, CH_2COOEt), 4.64 с (2H, CH_2S), 6.77 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.2 Гц), 7.21 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.2 Гц), 7.55 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.84 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.8, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.41 (CH_3), 29.13 (CH_2), 31.88 (CH_3), 65.62 (CH_2), 112.43 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 121.84 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.25 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.05 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.39 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.78 (C–F), 131.13 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.26 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 134.76 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 149.67 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 153.04 (N–C=N), 153.78 (N–C=N), 156.48 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 170.62 (COOH). Масс-спектр (ESI), m/z : 454.1059 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 52.83; Н 4.12; N 9.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 52.98; Н 4.15; N 9.27. $[M + H]^+$ 454.1043.

Этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил)фенокси]ацетаты 13a–f (общая методика). В 20 мл CH_2Cl_2 растворяли 1 ммоль этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметилтио)фенокси]ацетата **11**, прибавляли 1 мл (3 ммоль) раствора надуксусной кислоты, полученной смешением 7 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл 35%-ного водного раствора перекиси водорода. Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч. Затем к реакционной массе прибавляли 13.6 мл 1N раствора NaOH до pH 7.0. Осадок отфильтровывали. Получали этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил)фенокси]ацетаты **13a–f**.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13a). Выход 0.44 г (95%), кристаллы желтого цвета, т.пл. 175–177°C, R_f 0.51 (CHCl_3 –MeOH, 8:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.22 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.25 с (3H, CH_3), 3.61 с (3H, CH_3), 4.18 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.98 с (2H, CH_2), 5.10 с

(2H, CH_2), 7.10 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.59 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.4, 8.6 Гц), 7.64 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5, 2.6 Гц), 7.73 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 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 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.77 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.49 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.79 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.87 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 135.38 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.66 (N–C=N), 154.64 (N–C=N), 160.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.66 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 172.48 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 464.1050 $[M + H]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$. $[M + H]^+$ 464.1041.

Этил{2-метил-4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13b). Выход 0.74 г (99%), кристаллы белого цвета, т.пл. 193–195°C, R_f 0.59 (CHCl_3 –MeOH, 8:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.23 д.т (3H, CH_3 , J 7.1, 1.5 Гц), 2.25 с (3H, CH_3), 3.61 д (3H, CH_3 , J 1.5 Гц), 4.18 д.к (2H, CH_2 , J 7.1, 1.5 Гц), 4.99 д (2H, CH_2 , J 1.3 Гц), 5.10 д (2H, CH_2 , J 1.1 Гц), 7.10–7.64 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.66 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 10.1, 6.8 Гц), 7.78 д.д (2H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 1.9, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.49 (CH_3), 16.40 (CH_3), 32.33 (CH_3), 52.09 (CH_2), 61.32 (CH_2), 65.49 (CH_2), 112.10 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 124.13 (C–Br), 126.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.77 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.62 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.79 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.07 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.41 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 146.69 (N–C=N), 154.74 (N–C=N), 160.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.66 (CO). Масс-спектр (ESI), m/z : 508.0562 $[M + H]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$. $[M + H]^+$ 508.0536.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13c). Выход 0.08 г (47%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 166–170°C, R_f 0.69 ($\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_3\text{OH}$, 8:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.22 т (3H, CH_3 , J 7.9 Гц), 2.25 с (3H, CH_3), 3.65 с (3H, CH_3), 4.17 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.98 с (2H, CH_2), 5.11 с (2H, CH_2), 7.09 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.59 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.7, 2.4 Гц), 7.64 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 1.7 Гц), 7.70 д.д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3, 2.0 Гц), 7.84 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8.3 Гц), 7.98 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 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 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 127.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.03 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.66 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.25 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 130.41 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.80 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 131.64 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 132.25 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.45 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 146.94 (N–C=N),

153.65 (N=C=N), 160.64 (C_{аром}), 168.65 (C_{аром}), 171.92 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 498.0651 [M + H]⁺. C₂₁H₂₁Cl₂N₃O₅S. [M + H]⁺ 498.0652.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13d). Выход 0.72 г (77%), кристаллы белого цвета, т.пл. 166–168°C, *R_f* 0.64 (CH₃Cl–MeOH, 8:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.22 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.25 с (3H, CH₃), 3.65 с (3H, CH₃), 4.17 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 4.98 с (2H, CH₂), 5.13 с (2H, CH₂), 7.10 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.61 д.д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7, 2.4 Гц), 7.64 д (1H, CH_{аром}, *J* 2.3 Гц), 7.82 т (1H, CH_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.95 д.д (2H, CH_{аром}, *J* 10.2, 7.9 Гц), 8.03 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.47 (CH₃), 16.37 (CH₃), 32.34 (CH₃), 52.07 (CH₂), 61.30 (CH₂), 65.48 (CH₂), 112.09 (CH_{аром}), 123.41 (C_{аром}), 125.69 (CH_{аром}), 127.74 (C_{аром}), 128.57 (CH_{аром}), 128.68 (CH_{аром}), 130.08 (C_{аром}), 130.29 (C–F), 130.41 (CH_{аром}), 130.67 (CH_{аром}), 130.82 (CH_{аром}), 133.00 (C_{аром}), 146.91 (N–C=N), 154.42 (N–C=N), 160.65 (C_{аром}), 168.64 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 498.1313 [M + H]⁺. C₂₂H₂₂F₃N₃O₅S. [M + H]⁺ 498.1305.

Этил{2-метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}ацетат (13e). Выход 0.17 г (79%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 218–220°C, *R_f* 0.78 (CHCl₃–MeOH, 8:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.22 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 2.26 с (3H, CH₃), 3.66 с (3H, CH₃), 4.18 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 4.99 с (2H, CH₂), 5.13 с (2H, CH₂), 7.10 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.60 д.д (1H, CH_{аром}, *J* 8.8, 2.3 Гц), 7.65 д (1H, CH_{аром}, *J* 2.3 Гц), 7.94 д.д (4H, 4CH_{аром}, *J* 8.4, 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.50 (CH₃), 16.43 (CH₃), 32.47 (CH₃), 52.08 (CH₂), 61.34 (CH₂), 65.51 (CH₂), 112.12 (CH_{аром}), 125.36 (CF₃), 126.29 (CF₃), 126.32 (CH_{аром}), 127.81 (CF₃), 128.65 (C_{аром}), 129.92 (2CH_{аром}), 130.43 (C_{аром}), 130.82 (CH_{аром}), 131.48 (C_{аром}), 135.94 (C_{аром}), 147.05 (C=N), 154.46 (C=N), 160.68 (C–O), 168.69 (C=O). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 498.1294 [M + H]⁺. C₂₂H₂₂F₃N₃O₅S. [M + H]⁺ 498.1305.

[2-Метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил)фенокси]уксусные кислоты 14a–f (общая методика). В 4 мл этанола растворяли (0.4 ммоль) этил[2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил)-

фенокси]ацетат **13**, прибавляли 0.4 мл (0.016 г, 0.4 ммоль) 1 н. водного раствора гидроксида натрия, перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем подкисляли 1 н. раствором соляной кислоты до pH 3.0, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку прибавляли 4 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2×8 мл), органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали на РПИ в вакууме водоструйного насоса, остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент – хлороформ–метанол, 10:1). Получали [2-метил-4-(5-арил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил-метилсульфонил)фенокси]уксусные кислоты **14a–f**.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}-уксусная кислота (14a). Выход 0.10 г (58%), кристаллы белого цвета, т.пл. 144–146°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.24 с (3H, CH₃), 3.59 с (3H, CH₃), 4.89 с (2H, CH₂), 5.09 с (2H, CH₂), 7.08 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.59 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.62 с (1H, CH_{аром}), 7.68 д (4H, CH_{аром}, *J* 8.5 Гц), 13.19 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.44 (CH₃), 32.30 (CH₃), 52.12 (CH₂), 65.34 (CH₂), 111.95 (CH_{аром}), 126.32 (C–Cl), 127.69 (C_{аром}), 128.61 (CH_{аром}), 129.50 (2CH_{аром}), 130.20 (C_{аром}), 130.74 (CH_{аром}), 130.87 (2CH_{аром}), 135.37 (C_{аром}), 146.67 (N–C=N), 154.65 (N–C=N), 160.82 (C_{аром}), 170.09 (COOH). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 436.0740 [M + H]⁺. Найдено, %: C 52.43; H 4.22; N 9.53. C₁₉H₁₈ClN₃O₅S. Вычислено, %: C 52.35; H 4.16; N 9.64. [M + H]⁺ 436.0728.

{2-Метил-4-[5-(4-бромфенил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}-уксусная кислота (14b). Выход 0.37 г (78%), кристаллы белого цвета, т.пл. 234–236°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.24 с (3H, CH₃), 3.59 с (3H, CH₃), 4.89 с (2H, CH₂), 5.09 с (2H, CH₂), 7.07 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.7 Гц), 7.58 д (1H, CH_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.62 с (1H, CH_{аром}), 7.64 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.78 д (2H, CH_{аром}, *J* 8.3 Гц), 13.17 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.44 (CH₃), 32.31 (CH₃), 52.12 (CH₂), 65.35 (CH₂), 111.95 (CH_{аром}), 124.13 (C–Br), 126.68 (C_{аром}), 127.70 (CH_{аром}), 128.61 (CH_{аром}), 130.19 (C_{аром}), 130.74 (C_{аром}), 131.06 (2CH_{аром}), 132.42 (2CH_{аром}), 146.70 (N–C=N), 154.72 (N–C=N), 160.83 (C_{аром}), 170.09 (COOH). Масс-спектр

(ESI), m/z : 480.0254 $[M + H]^+$. 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. $[M + H]^+$ 480.0223.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}уксусная кислота (14c). Выход 0.05 г (84%), кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 223–227°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 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, $CH_{аром}$, J 8.6 Гц), 7.61 д.д (2H, $CH_{аром}$, J 11.0, 2.3 Гц), 7.69 д.д (1H, $CH_{аром}$, J 8.3, 2.0 Гц), 7.84 д (1H, $CH_{аром}$, J 8.3 Гц), 7.98 д (1H, $CH_{аром}$, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.43 (CH_3), 32.38 (CH_3), 52.03 (CH_2), 65.34 (CH_2), 111.94 ($CH_{аром}$), 127.67 ($C_{аром}$), 127.96 ($C_{аром}$), 128.66 ($CH_{аром}$), 129.25 ($CH_{аром}$), 130.17 ($C_{аром}$), 130.76 ($CH_{аром}$), 130.83 ($CH_{аром}$), 131.66 ($CH_{аром}$), 132.26 ($C_{аром}$), 133.47 ($C_{аром}$), 146.95 (N–C=N), 153.66 (N–C=N), 160.83 ($C_{аром}$), 170.07 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 470.0338 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 48.37; Н 3.74; N 8.85. $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_5S$. Вычислено, %: С 48.52; Н 3.64; N 8.93. $[M + H]^+$ 470.0339.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}уксусная кислота (14d). Выход 0.06 г (99%), кристаллы белого цвета, т.пл. 114–118°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 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, $CH_{аром}$, J 9.4 Гц), 7.62 с (1H, $CH_{аром}$), 7.63 д (1H, $CH_{аром}$, J 4.0 Гц), 7.83 т (1H, $CH_{аром}$, J 7.8 Гц), 7.95 д (1H, $CH_{аром}$, J 7.9 Гц), 8.01 д (1H, $CH_{аром}$, J 8.0 Гц), 8.04 с (1H, $CH_{аром}$), 13.20 с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.41 (CH_3), 32.36 (CH_3), 52.07 (CH_2), 65.34 (CH_2), 111.95 ($CH_{аром}$), 123.41 ($C_{аром}$), 125.22 ($C_{аром}$), 125.72 ($CH_{аром}$), 127.12 ($CH_{аром}$), 127.67 ($C_{аром}$), 128.54 ($C_{аром}$), 128.69 ($CH_{аром}$), 130.19 (C–F), 130.69 ($CH_{аром}$), 130.76 ($CH_{аром}$), 133.00 ($CH_{аром}$), 146.92 (N–C=N), 154.43 (N–C=N), 160.83 ($C_{аром}$), 170.07 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 470.1009 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 50.95; Н 3.99; N 8.75. $C_{20}H_{18}F_3N_3O_5S$. Вычислено, %: С 51.17; Н 3.86; N 8.95. $[M + H]^+$ 470.0992.

{2-Метил-4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил метилсульфонил]фенокси}уксусная кислота (14e). Выход 0.05 г (58%), кристаллы белого цвета, т.пл.

246–248°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 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 Гц), 7.6 д.д (1H, $CH_{аром}$, J 8.6, 2.3 Гц), 7.62 д (1H, $CH_{аром}$, J 1.7 Гц), 7.94 с (1H, $CH_{аром}$), 13.18 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.45 (CH_3), 32.43 (CH_3), 52.08 (CH_2), 65.35 (CH_2), 111.96 ($CH_{аром}$), 123.55 (2 $CH_{аром}$), 125.35 ($C_{аром}$), 126.29 (2 $CH_{аром}$), 127.71 ($C_{аром}$), 129.90 ($C_{аром}$), 130.18 ($CH_{аром}$), 130.76 ($CH_{аром}$), 131.47 ($CH_{аром}$), 147.05 (N–C=N), 154.45 (N–C=N), 160.85 ($C_{аром}$), 170.10 (C=O). Масс-спектр (ESI), m/z : 470.1040 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 50.99; Н 4.01; N 8.79. $C_{20}H_{18}F_3N_3O_5S$. Вычислено, %: С 51.17; Н 3.86; N 8.95. $[M + H]^+$ 470.0992.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен новый подход к получению нового подкласса PPAR δ /в агонистов, содержащих в своей структуре 4-метил-1,2,4-триазольный фрагмент. Впервые синтезированы как 4-(4-метил-5-арил-1,2,4-триазол-5-илметилтио)крезоксисукусные кислоты, так и их сульфосодержащие аналоги, перспективные при дизайне новых мультитаргетных лекарственных препаратов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Минаеву А.К. за помощь в экспериментальной работе.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Минин Дмитрий Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0072-8451>

Попков Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699-9637>

Цаплин Григорий Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9469-2682>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Evans R.M., Mangelsdorf D.J. *Cell*. **2014**, *157*, 255–266. doi 10.1016/j.cell.2014.03.012
2. Ciocoiu C.C., Nikoli N., Nguyen H.H., Thoresen G.H., Aasen A.J., Hansen T.V. *Eur. J. Med. Chim.* **2010**, *45*, 3047–3055. doi 10.1016/j.ejmech.2010.03.035
3. Pereira R., Claudine Gaudon C., Iglesias B., Germain P., Gronemeyer H., de Lera A.R. *Bioorg.*

- Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 49–54. doi 10.1016/j.bmcl.2005.09.060
4. Batista F.A.H., Trivella D.B.B., Bernardes A., Gratieri J., Oliveira P.S.L., Figueira A.C.M., Webb P., Polikarpov I. *PLoS ONE*. **2012**, *7*, 1–7. doi 10.1371/journal.pone.0033643
 5. Holla B., Kalluraya B., Sridhar K., Drake E., Thomas L., Bhandary K., Levine M. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 301–308. doi 10.1016/0223-5234(94)90100-7
 6. Haber J. *Cas. Lek. Cesk.* **2001**, *140*, 596–604.
 7. Ergenc N., Ilhan E., Ötük G. *Pharmazie*. **1992**, *47*, 59–60.
 8. Rollas S., Kalyoncuoğlu N., Sür-Altiner D., Yegenöglu Y. *Pharmazie*. **1993**, *48*, 308–309.
 9. Mir I., Siddiqui M., Comrie A. *Tetrahedron*. **1970**, *26*, 5235–5238. doi 10.1016/s0040-4020(01)98732-0
 10. Holla B., Veerendra B., Shivananda M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 759–767. doi 10.1016/S0223-5234(03)00128-4
 11. Yale H., Piala J. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 42–46. doi 10.1021/jm00319a010
 12. Mhasalkar M., Shah M., Nikam S., Anantanarayanan K., Deliwala C. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 672–674.
 13. Shaker R. *Arkivoc*. **2006**, *9*, 59–112. doi 10.3998/ark.5550190.0007.904
 14. Dittrich-Wengenroth E., Otteneder M., Bischoff H., Woltering M., Heckroth H. Пат. 2512502 (**2004**). Канада. *C.A.* **2005**, *143*, 153366.
 15. Connor S., Mantlo N., Zhu G., Herr R. Пат. 7544707 (**2009**). США. *C.A.* **2010**, *41*, 106371.
 16. Jaiswal R., Pamar S., Singh S., Bartwal J. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 561–565. doi 10.1002/jhet.5570160331
 17. Чурилов И.С. Дис. ... канд. хим. наук. М., **2008**.
 18. Sung K., Lee A. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1101–1109. doi 10.1002/jhet.5570290512
 19. Ivanova N.V., Sviridov S.I., Shorshnev S.V., Stepanov A.E. *Synthesis*. **2006**, *2006*, 156–160. doi 10.1055/s-2005-921754
 20. Thevis M., Moller I., Thomas A., Beuck S., Rodchenkov G., Bornatsch W., Geyer H., Schanzer W. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *396*, 2479–2491. doi 10.1007/s00216-009-3283-x
 21. Thevis M., Moller I., Thomas A., Beuck S., Rodchenkov G., Bornatsch W., Geyer H., Schanzer W. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *396*, 2479–2491. doi 10.1007/s00216-009-3283-x
 22. Минин Д.В., Попков С.В., Бурдейный М.Л., Гончаров В.М., Василевский С.В. *Fine Chem. Technol.* **2019**, *14*, 60–69. doi 10.32362/2410-6593-2019-14-3-60-69
 23. Banerjee A., Banerjee G.C., Dutt S., Banerjee S., Samaddar H. *J. Indian Chem. Soc.* **1980**, *57*, 640.
 24. Houlihan W.J., Gogerty J.H., Parrino V.A., Ryan E. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 765.
 25. Al-Aseer M.A., Allisson B.D., Smith S.G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2715.
 26. Yagupol'skii L.M. *Ukr. Khim. Zh.* **1957**, *23*, 634.
 27. Horwitz J.P. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 194.

Synthesis of 4-(*N*⁴-Methyl-5-aryl-1,2,4-triazole-5-ylmethylthio) Cresoxyacetic Acids and Their Sulfonic Analogues of New Potential PPAR δ / β Agonists

D. V. Minin*, S. V. Popkov, and G. V. Tsaplin

Mendeleev University of Chemical Technology, Miusskaya pl., 9, Moscow, 125047 Russia

**e-mail: minin30@mail.ru*

Received April 7, 2022; revised April 16, 2022; accepted April 19, 2022

A nine-stage scheme for the synthesis of 4-(*N*⁴-methyl-5-aryl-1,2,4-triazole-5-ylmethylthio) cresoxyacetic acids of new potential PPAR δ / β agonists based on substituted benzoic acids has been developed. Their sulfon-containing analogues were obtained from the intermediate esters of such acids.

Keywords: PPAR δ / β agonists, 3-aryl-4-methyl-1,2,4-triazolones, 3-aryl-4-methyl-1,2,4-triazoles, aryloxyacetic acids, sulfones