

Посвящается профессору А. Ф. Хлебникову в связи с его 70-летием

Тандем перегруппировки Димрота и сульфонилирования/ацилирования как региоселективный метод синтеза 5-ариламино-2-сульфонил- и 5-ариламино-2-ацил-1,2,3-триазоло-4-карботиоамидов

Лидия Н. Дианова¹, Татьяна В. Березкина¹, Валерий О. Филимонов¹,
Фан Жи Джин^{2*}, Павел А. Слепухин³, Василий А. Бакулев^{1*}

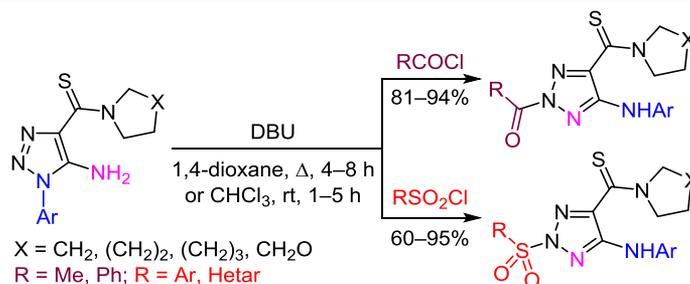
¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

² Государственная лаборатория элементоорганической химии, Нанкайский университет, ул. Вейдзин, 94, Тяндзинь 300071, Китай

³ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620108, Россия
e-mail: slepukhin@ios.uran.ru

Поступило 24.05.2020

Принято 20.06.2020



Реакция 5-амино-1-арил-1,2,3-триазоло-4-карботиоамидов с сульфонилхлоридами и ацетил- и бензоилхлоридами сопровождается перегруппировкой Димрота и протекает региоспецифично с образованием 5-ариламино-2-сульфонил(ацил)-1,2,3-триазолов. Механизм реакции подтвержден синтезом целевых продуктов реакцией 5-ариламино-1,2,3-триазоло-4-карботиоамидов с сульфонил- и ацилхлоридами.

Ключевые слова: сульфонилхлориды, 1,2,3-триазолы, ацилирование, перегруппировка Димрота, сульфонилирование.

1,2,3-Триазолы – привилегированные функциональные соединения в медицинской химии и химии материалов.¹ *N*²-Замещенные 1,2,3-триазолы являются важными структурными фрагментами для создания многочисленных биологически активных молекул-кандидатов в лекарства, например антагонистов орексиновых рецепторов: суворексанта,² неморексанта³ и сельторексанта,⁴ применяющихся для лечения бессонницы. С другой стороны, показано, что введение сульфонильной группы в гетероциклические соединения может изменить их реакционную способность⁵ и привести к проявлению разнообразной биологической активности,⁶⁻⁹ включая противораковую⁶ и атимикробную.⁷

Описанные ранее методы прямого сульфонилирования¹⁰ обычно приводят к смеси 1- и 2-замещенных 1,2,3-триазолов, что затрудняет их использование для

получения серий соединений для биологических испытаний. Недавно мы обнаружили, что взаимодействие *N*-сульфонил-5-циклоамино-1,2,3-тиадиазол-4-амидинов с сульфонилхлоридами приводит к селективному образованию 2-сульфонил-1,2,3-триазолов.^{11a} Реакция включает перегруппировку Корнфорта 1,2,3-тиадиазольного цикла в 1,2,3-триазольный^{11b} и ограничена синтезом 2,5-сульфонилпроизводных 1,2,3-триазола. Попытки распространить этот метод на получение других производных 1,2,3-триазола были неудачными.

С целью синтеза 1,2,4,5-тетразамещенных 1,2,3-триазолов мы исследовали реакцию легкодоступных 5-амино-1-арил-1,2,3-триазол-4-карботиоамидов **1** с сульфонилхлоридами **2** и ацетил- и бензоилхлоридами **3** (рис. 1). Было обнаружено, что 5-амино-1-арил-1,2,3-триазолы **1**, в отличие от 1,2,3-тиадиазолов, с сульфонил-

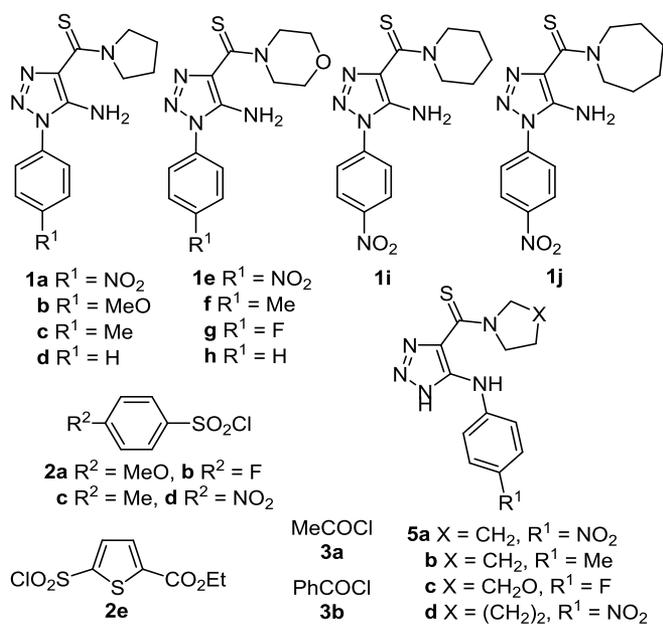


Рисунок 1. Структуры исходных соединений.

хлоридами **2** в CHCl₃ в присутствии DBU при комнатной температуре¹¹ не взаимодействуют. Проведение реакции в кипящем CHCl₃ позволило зафиксировать в реакции триазола **1a** с сульфонилхлоридом **2a** образование 2-[сульфонил(4-метоксифенил)]-5-(4-нитрофениламино)-1,2,3-триазола **4a** с выходом 24% (табл. 1, опыт 1). Образование триазола **4a**, по-видимому, включает перегруппировку триазола **1a** в 5-ариламино-1,2,3-триазол **5a**. Сульфонирование последнего приводит к получению триазола **4a**. С целью увеличения выхода соединения **4a** мы провели несколько реакций с варьированием растворителя и температуры (табл. 1, опыты 2–9).

Мы обнаружили, что проведение реакции 1,2,3-триазола **1a** с сульфонилхлоридом **2a** в кипящем EtOH в присутствии Et₃N приводит к образованию 2-сульфонилтриазола **4a** с выходом 58% (опыт 2). Замена Et₃N на DBU увеличивает выход конечного соединения до 68% (опыт 3). Осуществление реакции в кипящем 1,4-диоксане в присутствии Et₃N приводит к снижению времени реакции и увеличению выхода конечного продукта на 10% (опыт 4). Замена Et₃N на DBU привела к дальнейшему увеличению выхода триазола **4a** до 85% (опыты 5–8). Проведение реакции в ДМФА при 130 °С в отсутствие DBU приводит к снижению выхода триазола **4a** и образованию смолообразных продуктов (опыт 9). Таким образом, проведение реакции в кипящем 1,4-диоксане и использование избытка (1.2 моль) DBU является оптимальным для реакции триазолов **1** с сульфонилхлоридами **2**.

Используя оптимальные условия, мы вовлекли 1-арил-5-амино-1,2,3-триазолы **1a–d,f–i** в реакцию с сульфонилхлоридами **2a–c**. Таким образом были синтезированы с высокими выходами 2-сульфонилзамещенные 5-арил-амино-1,2,3-триазолы **4a–i** (табл. 2).

Несмотря на наличие нескольких нуклеофильных центров в молекуле триазолов **1a–d,f–i**, реакция протекает селективно с образованием 2-замещенных

Таблица 1. Оптимизация условий получения соединения **4a** одностадийным методом*

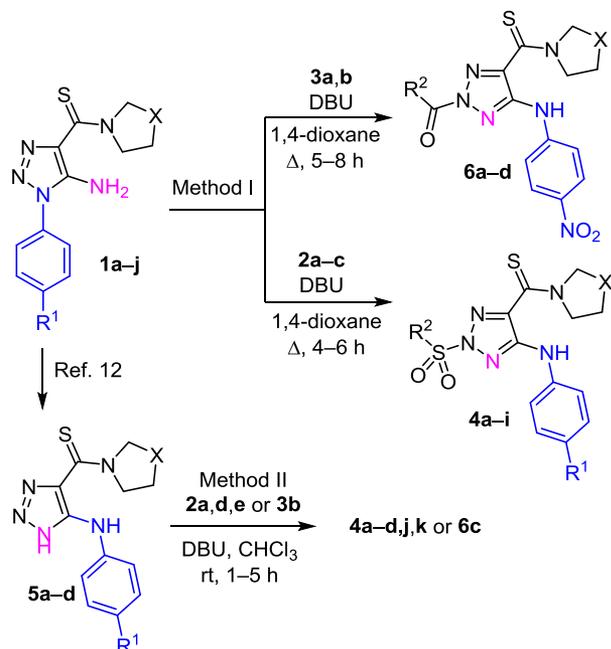
Опыт	Растворитель	Основание (экв.)	Температура, °С	Время, ч	Выход триазола 4a , %
1	CHCl ₃	DBU (1.0)	61	10.0	24
2	EtOH	Et ₃ N (1.0)	78	8.0	58
3	EtOH	DBU (1.0)	78	8.0	68
4	1,4-диоксан	Et ₃ N (1.0)	101	7.0	78
5	1,4-диоксан	DBU (1.0)	101	6.0	83
6	1,4-диоксан	DBU (1.2)	101	6.0	85
8	1,4-диоксан	DBU (1.5)	101	6.0	85
9	ДМФА	–	130	2.0	55

* Количество реагентов: 0.5 ммоль триазола **1a**, 0.6 ммоль сульфонилхлорида **2a**, 0.5–0.75 ммоль основания.

1,2,3-триазолов с высокими выходами (табл. 2). Региоселективное образование 2-сульфонил-1,2,3-триазолов **4a–i** происходит, вероятно, из-за стерических препятствий для атаки электрофилами атомов азота в положениях 1 и 3 1,2,3-триазольного цикла. По-видимому, реакция имеет общий характер, поскольку в нее могут быть вовлечены 1-арил-1,2,3-триазолы, содержащие разнообразные по электронным свойствам заместители в арильном фрагменте, а также тиокарбамоильные группы с фрагментами пирролидина, пиперидина и морфолина в положении 4 1,2,3-триазольного цикла. Мы обнаружили, что соединения **1a,e,j** легко взаимодействуют в найденных условиях с ацетилхлоридом (**3a**) и бензоилхлоридом (**3b**) с образованием с высокими выходами 2-ацетил- и 2-бензоил-1,2,3-триазолов **6a–d** (табл. 2).

Мы предположили, что образование соединений **4a–i** и **6a–d** реакцией 5-амино-1-арил-1,2,3-триазолов **1a–j** с сульфонилхлоридами **2a–c** и ацилхлоридами **3a,b** протекает в две стадии и включает предварительную перегруппировку 1-арил-1,2,3-триазолов **1a–j** в 5-ариламино-1,2,3-триазолы **5a–j** с последующим сульфонилением в конечные продукты **4a–j**. С целью подтверждения механизма реакции мы осуществили

Таблица 2. Синтез и выходы 1,2,3-триазолов 4а–к и 6а–д



Соединение	R ¹	X	R ²	Выход, % (метод)
4a	NO ₂	CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	85 (I); 88 (II)
4b	Me	CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	80 (I); 85 (II)
4c	F	CH ₂ O	4-MeOC ₆ H ₄	70 (I); 71 (II)
4d	NO ₂	(CH ₂) ₂	4-MeOC ₆ H ₄	75 (I); 80 (II)
4e	MeO	CH ₂	4-FC ₆ H ₄	60 (I)
4f	MeO	CH ₂	4-MeC ₆ H ₄	95 (I)
4g	H	CH ₂	4-MeOC ₆ H ₄	88 (I)
4h	Me	CH ₂ O	4-MeC ₆ H ₄	85 (I)
4i	H	CH ₂ O	4-MeOC ₆ H ₄	83 (I)
4j	NO ₂	CH ₂	4-O ₂ NC ₆ H ₄	95 (II)
4k	NO ₂	CH ₂		94 (II)
6a	NO ₂	CH ₂ O	Me	83 (I)
6b	NO ₂	(CH ₂) ₃	Me	81 (I)
6c	NO ₂	CH ₂	Ph	87 (I); 94 (II)
6d	NO ₂	(CH ₂) ₃	Ph	87 (I)

синтез 5-ариламино-1,2,3-триазолов 5а–д перегруппировкой соединений 1а–д¹² и исследовали их взаимодействие с сульфонилхлоридом 2а,d,e и бензоилхлоридом (3b). Мы обнаружили, что все соединения 5а–д гладко взаимодействуют с хлоридами 2а,d,e, 3b при комнатной температуре в CHCl₃ с селективным образованием соединений 4а–d,j,k и 6с с выходами 71–94% (табл. 2). Эти данные подтвердили наше предположение, что механизм реакции соединений 1а–j с сульфонил- и ацилхлоридами 2, 3 включает перегруппировку 5-амино-1-арил-1,2,3-триазолов 1 в 5-арил-амино-1,2,3-триазолы 5 с последующим сульфонилированием/ацилированием с образованием конечных про-

Таблица 3. Выходы триазолов 4а–д, 6с, полученных по методам I и II

Соединение	Выход по методу I, %	Выход по методу II, % (с выделением триазола 5а–д)
4a	85	81
4b	80	71
4c	70	68
4d	75	49
6c	87	86

дуктов 4, 6. Протекание реакций соединений 5а–д с сульфонил- и ацилхлоридами 2а,d,e, 3b в более мягких условиях, чем реакций триазолов 1а–j, позволяет сделать вывод, что скорость определяющей стадией реакции триазолов 1а–j с сульфонил- и ацилхлоридами 2а–е, 3a,b является перегруппировка триазолов 1а–j в триазолы 5а–j.

Принимая во внимание тот факт, что соединения 5а–д образуются из соединений 1а–d, мы смогли сравнить по эффективности одностадийный метод I с методом II, который включает выделение и последующее сульфонилирование соединений 5а–d. Анализ данных, представленных в табл. 3, позволяет сделать вывод, что выход соединений 4а–d по методу I выше, чем по методу II (с учетом потерь при получении и выделении соединений 5а–d по методу II). Вместе с тем соединения 4j,k были синтезированы с высокими выходами по методу II, а метод I в этом случае был неэффективен.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений 4а–k, 6а–d, а также спектры ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC соединения 6b хорошо согласуются с представленными структурами 2-замещенных 1,2,3-триазолов 4а–k, 6а–d.

Структура соединения 4а исследована методом РСА (рис. 2). По данным РСА, соединение кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Триазольный, 4-нитроанилиновый фрагменты и гетероатомы тиоамидного фрагмента молекулы 4а лежат практически в одной плоскости,

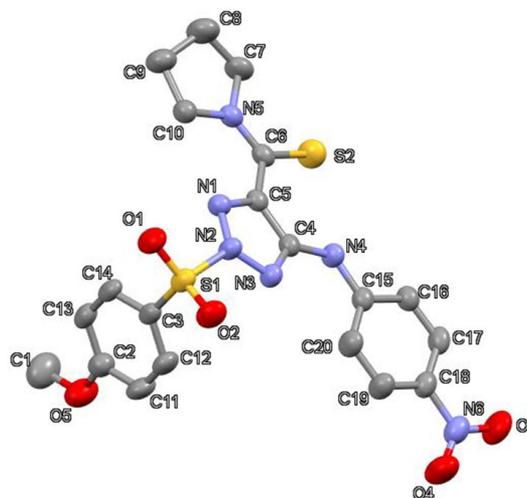


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения 4а в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

причем данная конформация зафиксирована внутри-молекулярной водородной связью. Метоксифенильный заместитель располагается практически перпендикулярно плоскости триазольного цикла. Электронные эффекты сульфониальной группы приводят к искажению плоской конфигурации атома азота N(2), в результате чего он отклоняется от плоскости N(1)–N(3)–S(1) на 0.177 Å. Молекулы в кристалле укладываются в виде стопок димеров без существенно укороченных межмолекулярных контактов.

Таким образом, в результате изучения реакции 5-амино-1-арил-1,2,3-триазол-4-карботиоамидов с сульфонил- и ацилхлоридами разработан однокатализаторный региоселективный метод синтеза 2-сульфонил(ацил)-1,2,3-триазолов, основанный на перегруппировке Димрота 5-амино-1-арил-1,2,3-триазолов в 5-арил-амино-1,2,3-триазолы и их последующем сульфонилировании/ацилировании.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Alpha (НПВО, ZnSe) в интервале 4000–500 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 (400 и 100 МГц соответственно) или Bruker Avance NEO (600 и 150 МГц соответственно) в CDCl₃ или DMSO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Спектры ¹H–¹³C HSQC и HMBC соединения **6b** записаны на спектрометре Bruker Avance NEO. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ С, Н, N выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400 II. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проведен методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254 в системе EtOAc – петролейный эфир (40–70 °С), 2:1.

Для проведения синтезов использованы сухие растворители: EtOH, 1,4-диоксан, CHCl₃. 5-Ариламино-1,2,3-триазолы **5a–d** получены по методике, описанной нами ранее.¹²

Получение 2-сульфонил-1,2,3-триазолов 4a–k и 2-карбонил-1,2,3-триазолов 6a–d (общая методика). Метод I. Смесь 1.0 ммоль 5-амино-1,2,3-триазола **1a–j**, 1.2 ммоль сульфонила хлорида **2a–c** или ацилхлорида **3a,b** и 183 мг (180 мкл, 1.2 ммоль) DBU в 10 мл 1,4-диоксана кипятят в течение 5–8 ч. Окончание реакции определяют методом ТСХ. Затем реакционную смесь охлаждают, растворитель упаривают досуха при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из EtOAc или EtOH. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакуумном эксикаторе над P₄O₁₀.

Метод II. К смеси 1.0 ммоль соответствующего 5-ариламино-1,2,3-триазола **5a–d** и 5 мл CHCl₃ добавляют 183 мг (180 мкл, 1.2 ммоль) DBU и выдерживают при комнатной температуре в течение 10 мин. К образовавшемуся раствору добавляют 1.2 ммоль соответствующего сульфонила хлорида **2a,d,e** или 1.2 ммоль бензоилхлорида (**3b**). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1–5 ч.

Окончание реакции определяют методом ТСХ. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из EtOAc или EtOH, выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакуумном эксикаторе над P₄O₁₀.

2-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-5-[(4-нитрофенил)амино]-2H-1,2,3-триазол-4-ил}(пирролидин-1-ил)метантион (4a**)** получают по методу I из 318 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1a** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонила хлорида **2a**. Выход 415 мг (85%), желтый порошок, т. пл. 195–197 °С (EtOH), R_f 0.79 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3102, 3067, 2983, 1601, 1575, 1444, 1326, 1264, 1110. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.04–2.16 (4H, м, 2CH₂); 3.87 (3H, с, OCH₃); 3.96–3.99 (2H, м, CH₂); 4.13–4.16 (2H, м, CH₂); 7.01 (2H, д, J = 12.0, 4-MeOC₆H₄); 7.62 (2H, д, J = 12.0, 4-O₂NC₆H₄); 8.01 (2H, д, J = 8.0, 4-MeOC₆H₄); 8.21 (2H, д, J = 8.0, 4-O₂NC₆H₄); 10.47 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 24.0; 27.0; 55.1; 55.6; 56.1 115.1 (2C); 116.9 (2C); 125.7 (2C); 126.8; 131.3 (2C); 135.3; 141.9; 145.6; 150.7; 165.4; 179.9. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 488 [M]⁺ (12), 317 (18), 289 (16), 141 (52), 70 (100). Найдено, %: С 49.13; Н 4.19; N 17.35. C₂₀H₂₀N₆O₅S₂. Вычислено, %: С 49.17; Н 4.13; N 17.20.

По методу II получают из 318 мг (1.0 ммоль) 5-ариламино-1,2,3-триазола **5a** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонила хлорида **2a**. Выход 430 мг (88%), желтый порошок, т. пл. 194–196 °С.

2-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-5-(*n*-толиламино)-2H-1,2,3-триазол-4-ил}(пирролидин-1-ил)метантион (4b**)** получают по методу I из 287 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1c** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонила хлорида **2a**. Выход 412 мг (80%), желтые кристаллы, т. пл. 152–154 °С (EtOH), R_f 0.39 (CHCl₃–PhH, 2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3272, 3132, 2968, 2849, 1592, 1535, 1492, 1160, 1017. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.98–2.10 (4H, м, 2CH₂); 2.43 (3H, с, CH₃); 3.87–3.90 (5H, м, OCH₃, CH₂); 3.99–4.02 (2H, м, CH₂); 6.96 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.27 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.89 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.96 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 10.41 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 21.7; 23.9; 26.9; 54.9; 55.2; 56.1; 115.0; 126.6; 128.7; 129.5; 131.5; 135.7; 136.2; 144.3; 147.6; 165.4; 179.4. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 457 [M]⁺ (29), 258 (12), 141 (100), 118 (40), 70 (34), 55 (39). Найдено, %: С 55.21; Н 5.39; N 15.60. C₂₁H₂₃N₅O₃S₂. Вычислено, %: С 55.12; Н 5.07; N 15.31.

По методу II получают из 287 мг (1.0 ммоль) *n*-толиламино-1,2,3-триазола **5b** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонила хлорида **2a**. Выход 388 мг (85%), желтые кристаллы, т. пл. 152–155 °С.

2-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-5-[(4-фторфенил)амино]-2H-1,2,3-триазол-4-ил}(морфолин-4-ил)метантион (4c**)** получают по методу I из 307 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1g** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонила хлорида **2a**. Выход 334 мг (70%), желтые кристаллы, т. пл. 158–160 °С (EtOAc), R_f 0.62 (CHCl₃–PhH, 2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3237, 2964, 1573, 1508, 1481, 1393, 1262, 1195, 1151, 1010, 944, 883, 827, 674.

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.43 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 3.56 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 3.81 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 3.83 (3H, с, OCH_3); 4.26 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 7.16–7.21 (4H, м, Н Ar); 7.56 (2H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 7.86 (2H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 8.95 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 49.5; 52.2; 56.1; 65.5; 65.8; 115.2 (2C); 115.6 (2C, д, $J = 23.0$); 118.8 (2C, д, $J = 7.5$); 125.4; 130.5 (2C); 136.6; 140.9; 148.9; 157.1 (д, $J = 237.0$); 164.6; 182.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 477 [$\text{M}]^+$ (79), 278 (64), 221 (37), 157 (100), 130 (48), 122 (89), 107 (50), 86 (86), 77 (63). Найдено, %: С 50.31; Н 4.17; N 14.44. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.30; Н 4.22; N 14.67.

По методу II получают из 307 мг (1.0 ммоль) 5-арил-амино-1,2,3-триазола **5c** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонилхлорида **2a**. Выход 339 мг (71%), желтые кристаллы, т. пл. 159–160 °С.

{2-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-5-[(4-нитрофенил)-амино]-2H-1,2,3-триазол-4-ил}(пиперидин-1-ил)метантион (4d) получают по методу I из 332 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1i** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонилхлорида **2a**. Выход 377 мг (75%), желтые кристаллы, т. пл. 158–160 °С (EtOAc), R_f 0.72 (EtOAc – петролейный эфир, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3266, 2925, 1606, 1509, 1339, 1264, 1167, 1090, 1018, 841, 679. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.48–1.55 (2H, м, CH_2); 1.66–1.78 (4H, м, 2CH_2); 3.36 (2H, уш. с, CH_2); 3.84 (3H, с, OCH_3); 4.23 (2H, уш. с, CH_2); 7.18 (2H, д, $J = 12.0$, Н Ar); 7.70 (2H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 7.92 (2H, д, $J = 12.0$, Н Ar); 8.26 (2H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 9.72 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 23.3; 25.1; 26.4; 49.4; 53.0; 56.1; 115.3 (2C); 116.5 (2C); 125.4; 125.5 (2C); 130.7 (2C); 140.6; 141.8; 146.5; 147.3; 164.8; 180.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 502 [$\text{M}]^+$ (3), 331 (14), 155 (22), 84 (100). Найдено, %: С 50.48; Н 4.05; N 17.04. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.19; Н 4.41; N 16.72.

По методу II получают из 332 мг (1.0 ммоль) 5-арил-амино-1,2,3-триазола **5d** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонилхлорида **2a**. Выход 402 мг (80%), желтые кристаллы, т. пл. 157–158 °С.

{5-[(4-Метоксифенил)амино]-2-[(4-фторфенил)-сульфонил]-2H-1,2,3-триазол-4-ил}(пирролидин-1-ил)метантион (4e) получают по методу I из 303 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1b** и 234 мг (1.2 ммоль) сульфонилхлорида **2b**. Выход 277 мг (60%), желтый порошок, т. пл. 168–170 °С (EtOAc), R_f 0.85 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3219, 3191, 3071, 2936, 1603, 1585, 1509, 1489, 1400, 1189, 1148. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.95–2.03 (4H, м, 2CH_2); 3.62–3.65 (2H, м, CH_2); 3.74 (3H, с, OCH_3); 3.80–3.83 (2H, м, CH_2); 6.95 (2H, д, $J = 8.0$, 4- MeOC_6H_4); 7.44 (2H, д, $J = 8.0$, 4- MeOC_6H_4); 7.49–7.54 (4H, м, 4- FC_6H_4); 8.03–8.06 (2H, м, 4- FC_6H_4); 8.99 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 23.4; 25.7; 53.5; 53.6; 55.2; 114.3 (2C); 117.3 (2C, д, $J = 23.3$); 118.8 (2C); 130.6 (д, $J = 2.8$); 131.3 (2C, д, $J = 10.4$); 132.8; 139.9; 150.4; 154.4; 165.8 (д, $J = 256.2$); 178.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 461 [$\text{M}]^+$ (24), 141 (100), 134 (55), 114 (13), 99 (16), 95 (43), 70 (20).

Найдено, %: С 52.20; Н 4.08; N 15.56. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 52.05; Н 4.37; N 15.17.

{5-[(4-Метоксифенил)амино]-2-тозил-2H-1,2,3-триазол-4-ил}(пирролидин-1-ил)метантион (4f) получают по методу I из 303 мг (1 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1b** и 229 мг (1.2 ммоль) сульфонилхлорида **2c**. Выход 435 мг (95%), желтые кристаллы, т. пл. 154–155 °С (EtOH), R_f 0.31 (CHCl_3 –PhH, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3154, 3089, 2953, 2833, 1602, 1575, 1444, 1030. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.01–2.12 (4H, м, 2CH_2); 2.40 (3H, с, CH_3); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.96 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 4.10 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 6.89 (2H, д, $J = 8.0$, 4- MeOC_6H_4); 7.30 (2H, д, $J = 8.0$, 4- MeC_6H_4); 7.46 (2H, д, $J = 8.0$, 4- MeOC_6H_4); 7.90 (2H, д, $J = 8.0$, 4- MeC_6H_4); 9.50 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 21.9; 24.0; 26.9; 54.8; 55.4; 55.7; 114.5 (2C); 118.9 (2C); 128.6 (2C); 130.2 (2C); 132.9; 133.4; 135.9; 146.5; 152.3; 154.8; 180.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 457 [$\text{M}]^+$ (38), 233 (10), 141 (100), 134 (67), 114 (15), 99 (13), 91 (31), 70 (22). Найдено, %: С 55.37; Н 5.31; N 14.99. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 55.12; Н 5.07; N 15.31.

{2-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-5-(фениламино)-2H-1,2,3-триазол-4-ил}(пирролидин-1-ил)метантион (4g) получают по методу I из 237 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1d** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонилхлорида **2a**. Выход 390 мг (88%), желтые кристаллы, т. пл. 152–154 °С, R_f 0.76 (EtOAc – петролейный эфир, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3168, 3072, 2911, 1630, 1592, 1560, 1535, 1438, 1400, 1265, 1199, 1140, 1087, 950, 837, 746, 671. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.93–2.01 (4H, м, 2CH_2); 3.66 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 3.81 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 3.83 (3H, с, OCH_3); 6.99 (1H, т, $J = 6.0$, Н Ar), 7.18 (2H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 7.35 (2H, т, $J = 6.0$, Н Ar); 7.51 (2H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 7.92 (2H, д, $J = 6.0$, Н Ar); 9.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 23.6; 53.7; 54.0; 56.1; 115.4 (2C); 117.1 (2C); 121.6; 125.7; 129.2 (2C); 130.6 (2C); 139.7; 139.8; 150.0; 164.8; 179.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 443 [$\text{M}]^+$ (41), 244 (20), 203 (27), 141 (100), 70 (45). Найдено, %: С 53.91; Н 5.16; N 15.83. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 54.16; Н 4.77; N 15.79.

Морфолин-4-ил[2-тозил-5-(*n*-толиламино)-2H-1,2,3-триазол-4-ил]метантион (4h) получают по методу I из 303 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1f** и 229 мг (1.2 ммоль) сульфонилхлорида **2c**. Выход 389 мг (85%), желтый порошок, т. пл. 173–175 °С, R_f 0.64 (CHCl_3 –PhH, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3272, 2977, 2917, 2849, 1598, 1569, 1489, 1390, 1178, 1117, 1040, 1013. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, CH_3); 2.41 (3H, с, CH_3); 3.79 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 3.88 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 4.11 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 4.40 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 7.14 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.31 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.40 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.91 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.56 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 20.9; 21.9; 50.0; 53.8; 66.6; 67.1; 117.5 (2C); 128.8 (2C); 129.8 (2C); 130.3 (2C); 131.6 (C); 133.1; 135.5; 137.3; 146.7; 152.0; 184.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 457 [$\text{M}]^+$ (28), 258 (14), 217 (12), 141 (100), 118 (38), 114 (18), 107 (17), 99 (15), 91 (20), 77 (23), 70 (31).

Найдено, %: С 55.42; Н 4.68; N 15.71. $C_{21}H_{23}N_5O_3S_2$. Вычислено, %: С 55.12; Н 5.07; N 15.31.

2-[(4-Метоксифенил)сульфонил]-5-(фениламино)-2H-1,2,3-триазол-4-ил}{морфолин-4-ил}метантион (4i) получают по методу I из 289 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1h** и 248 мг (1.2 ммоль) сульфонила хлорида **2a**. Выход 381 мг (83%), желтые кристаллы, т. пл. 129–131 °С (EtOAc), R_f 0.60 (EtOAc – петролейный эфир, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3316, 1597, 1566, 1496, 1397, 1262, 1154, 1111, 1027, 938, 830, 674. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.41–3.50 (2H, м, CH_2); 3.56–3.61 (2H, м, CH_2); 3.80–3.87 (5H, м, CH_2 , OCH_3); 4.26 (2H, т, $J = 4.0$, CH_2); 6.98 (1H, т, $J = 8.0$, Н Ph); 7.17 (2H, д, $J = 12.0$, Н Ar); 7.34 (2H, т, $J = 8.0$, Н Ph); 7.54 (2H, д, $J = 12.0$, Н Ar); 7.87 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ph); 8.89 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 48.5; 52.2; 56.0; 65.4; 65.8; 115.2 (2C); 117.1 (2C); 121.6; 125.5; 129.0 (2C); 130.5 (2C); 140.0; 140.9; 148.9; 164.6; 182.8. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 459 $[M]^+$ (83), 203 (48), 175 (24), 130 (36), 104 (100), 77 (60). Найдено, %: С 52.31; Н 4.92; N 14.94. $C_{20}H_{21}N_5O_4S_2$. Вычислено, %: С 52.27; Н 4.61; N 15.24.

5-[(4-Нитрофенил)амино]-2-[(4-нитрофенил)сульфонил]-2H-1,2,3-триазол-4-ил}{пирролидин-1-ил}метантион (4j) получают по методу II из 318 мг (1.0 ммоль) 5-ариламино-1,2,3-триазола **5a** и 266 мг (1.2 ммоль) сульфонила хлорида **2d**. Выход 478 мг (95%), желтый порошок, т. пл. 244–245 °С, R_f 0.65 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3100, 3030, 2956, 1604, 1576, 1345, 1192. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.08–2.16 (4H, м, $2CH_2$); 3.96–4.00 (2H, м, CH_2); 4.12–4.15 (2H, м, CH_2); 7.63 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.24–8.27 (4H, м, Н Ar); 8.39 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 10.43 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 24.0; 27.0; 55.2; 55.6; 117.1 (2C); 125.0 (2C); 125.8; 130.1 (2C); 136.9 (2C); 141.2; 142.3; 145.0; 151.3; 151.8; 172.7. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 503 $[M]^+$ (5), 318 (15), 70 (100). Найдено, %: С 45.65; Н 3.63; N 19.47. $C_{19}H_{17}N_7O_6S_2$. Вычислено, %: С 45.32; Н 3.40; N 19.47.

Метил-3-[(4-[(4-нитрофенил)амино]-5-(пирролидин-1-илкарбонотиоил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил]сульфонил)-тиофен-2-карбоксилат (4k) получают по методу II из 318 мг (1 ммоль) 5-ариламино-1,2,3-триазола **5a** и 289 мг (1.2 ммоль) сульфонила хлорида **2e**. Выход 491 мг (94%), желтый порошок, т. пл. 240–241 °С, R_f 0.62 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3113, 3038, 2951, 1740, 1602, 1575, 1327, 1305, 1234. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.07–2.14 (4H, м, $2CH_2$); 3.89 (3H, с, OCH_3); 3.99–4.02 (2H, м, CH_2); 4.19–4.21 (2H, м, CH_2); 7.58–7.63 (4H, м, Н Ar); 8.20 (2H, д, $J = 8.9$, Н Ar); 10.55 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 24.0; 27.0; 53.5; 55.1; 55.6; 116.9; 125.7; 130.1; 131.1; 134.9; 137.0; 138.0; 141.9; 145.5; 150.4; 159.1; 179.7. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 522 $[M]^+$ (6), 318 (9), 141 (25), 111 (12), 70 (100). Найдено, %: С 43.38; Н 3.83; N 15.78. $C_{19}H_{18}N_6O_6S_3$. Вычислено, %: С 43.67; Н 3.47; N 16.08.

1-[(4-Морфолин-4-илкарбонотиоил)-5-[(4-нитрофенил)амино]-2H-1,2,3-триазол-2-ил]этан-1-он (6a) получают по методу I из 334 мг (1.0 ммоль) 5-амино-

1,2,3-триазола **1e** и 94 мг (1.2 ммоль) ацетилхлорида (**3a**). Выход 312 мг (83%), желтые кристаллы, т. пл. 205–207 °С (EtOAc), R_f 0.61 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3253, 3083, 2910, 1760, 1603, 1565, 1501, 1422, 1369, 1328, 1265, 1228, 1109, 1014, 930, 845. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.71 (3H, с, CH_3); 3.64 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 3.77 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 3.85 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 4.33 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 7.82 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.26 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 9.73 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (160 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.9; 48.7; 52.4; 65.6; 66.1; 116.5 (2C); 125.5 (2C); 139.1; 140.4; 146.3; 146.8; 165.5; 183.1. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 376 $[M]^+$ (40), 334 (24), 305 (14), 86 (100). Найдено, %: С 47.58; Н 3.89; N 22.48. $C_{15}H_{16}N_6O_4S$. Вычислено, %: С 47.87; Н 4.28; N 22.33.

1-[(4-Азепан-1-илкарбонотиоил)-5-[(4-нитрофенил)амино]-2H-1,2,3-триазол-2-ил]этан-1-он (6b) получают по методу I из 346 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1j** и 94 мг (1.2 ммоль) ацетилхлорида (**3a**). Выход 314 мг (81%), желтые кристаллы, т. пл. 155–157 °С (EtOAc), R_f 0.83 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.58–1.62 (4H, м, $2CH_2$); 1.71–1.75 (2H, м, CH_2); 1.90–1.94 (2H, м, CH_2); 2.70 (3H, с, CH_3); 3.72 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 4.18 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 7.82 (2H, д, $J = 9.0$, Н Ar); 8.25 (2H, д, $J = 9.0$, Н Ar); 9.66 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 21.9; 24.5; 25.6; 26.6; 28.5; 53.1; 54.5; 116.5 (2C); 125.4 (2C); 139.8; 140.2 (C-4 триазол, кросс-пик с сигналом при 9.66 м. д. в спектре 1H - ^{13}C НМВС); 146.3; 146.7 (C-5 триазол, кросс-пик с сигналом при 9.66 м. д. в спектре 1H - ^{13}C НМВС); 165.4; 183.4. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 388 $[M]^+$ (27), 317 (25), 98 (100). Найдено, %: С 52.78; Н 5.19; N 21.89. $C_{17}H_{20}N_6O_3S$. Вычислено, %: С 52.57; Н 5.19; N 21.64.

4-[(4-Нитрофенил)амино]-5-(пирролидин-1-илкарбонотиоил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил}{фенил}метанон (6c) получают по методу I из 318 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1a** и 169 мг (1.2 ммоль) бензоилхлорида (**3b**). Выход 367 мг (87%), желтый порошок, т. пл. 170–173 °С, R_f 0.85 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3123, 3007, 2968, 2863, 1720, 1600, 1566, 1501, 1329, 1181. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.06–2.14 (4H, м, $2CH_2$); 4.01–4.04 (2H, м, CH_2); 4.13–4.16 (2H, м, CH_2); 7.55–7.59 (2H, м, Н Ar); 7.68–7.72 (3H, м, Н Ar); 8.11–8.13 (2H, м, Н Ar); 8.20–8.24 (2H, м, Н Ar); 10.55 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 23.9; 27.0; 55.1; 55.6; 116.9 (2C); 125.7 (2C); 128.4 (2C); 130.6; 131.5 (2C); 133.8; 135.8; 141.8; 145.4; 150.3; 163.3; 179.9. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 422 $[M]^+$ (13), 141 (11), 105 (100), 77 (52), 70 (34). Найдено, %: С 56.91; Н 4.54; N 20.08. $C_{20}H_{18}N_6O_3S$. Вычислено, %: С 56.86; Н 4.29; N 19.89.

По методу II получают из 318 мг (1.0 ммоль) 5-ариламино-1,2,3-триазола **5a** и 169 мг (1.2 ммоль) бензоилхлорида (**3b**). Выход 397 мг (94%), желтый порошок, т. пл. 170–172 °С.

4-(Азепан-1-илкарбонотиоил)-5-[(4-нитрофенил)амино]-2H-1,2,3-триазол-2-ил}{фенил}метанон (6d) получают по методу I из 346 мг (1.0 ммоль) 5-амино-1,2,3-триазола **1j** и 169 мг (1.2 ммоль) бензоилхлорида

(3b). Выход 392 мг (87%), светло-желтый порошок, т. пл. 165–167 °С, R_f 0.90 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3253, 3117, 2938, 2867, 1712, 1613, 1569, 1555, 1516, 1325, 1269. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.60–1.71 (4H, м, 2CH_2); 1.81–1.87 (2H, м, CH_2); 1.98–2.04 (2H, м, CH_2); 4.02 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 4.27 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2); 7.53–7.57 (2H, м, Н Ph); 7.66–7.70 (3H, м, Н Ph); 8.09 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 8.23 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 9.60 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 25.2; 26.3; 27.0; 29.4; 55.3; 56.1; 116.8 (2C); 125.7 (2C); 128.4 (2C); 130.7; 131.5 (2C); 133.7; 136.7; 141.8; 145.4; 149.8; 163.3; 183.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 450 $[\text{M}]^+$ (8), 317 (12), 105 (100), 98 (53), 77 (57). Найдено, %: С 58.58; Н 4.67; N 18.36. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 58.65; Н 4.92; N 18.65.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4a проведено на автоматическом дифрактометре Xcalibur 3 по стандартной процедуре (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при T 295(2) К). Введена эмпирическая поправка на поглощение. Расшифровка и уточнение структуры проведено с использованием программного пакета SHELXTL¹³ структура расшифрована по программе SHELXS прямым методом и уточнена по программе SHELXL¹³ полноматричным МНК по F^2 . Положения неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении, положения атомов водорода связи NH уточнены независимо, атомы водорода связей СН добавлены в расчетные положения и включены в уточнение по модели "наездник" в изотропном приближении. Кристаллографические данные ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$, M 488.54): система триклинная, пространственная группа $P1$; a 8.6240(9), b 10.7271(10), c 11.9771(11) Å; α 97.537(8), β 92.443(8), γ 91.260(8)°; V 1097.01(18) Å³; Z 2; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.289 mm^{-1} . На углах рассеяния $2.74 < \Theta < 33.62^\circ$ собрано 14315 отражений, из них 6944 независимых (R_{int} 0.0270). Окончательные параметры сходимости R_1 0.1120, wR_2 0.1294 (все отражения), R_1 0.0495, wR_2 0.1154 ($I > 2\sigma(I)$) при факторе добротности $GOOF$ 1.003. $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ 0.398/–0.293 $\text{e}\text{\AA}^{-3}$. Полные кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2036185).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **4a–k**, **6a–d**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 18-03-00715).

Список литературы

- (a) Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905. (b) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem.–Asian J.* **2011**, *6*, 2696. (c) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278. (d) Coleman, P. J.; Gotter, A. L.; Herring, W. J.; Winrow, C. J.; Renger, J. J. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2017**, *57*, 509. (e) Lai, Q.; Liu, Q.; Zhao, K.; Shan, C.; Wojtas, L.; Zheng, Q.; Shi, X.; Song, Z. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4603. (f) Raheem, I. T.; Breslin, M. J.; Bruno, J.; Cabalu, T. D.; Cooke, A.; Cox, C. D.; Cui, D. H.; Garson, S.; Gotter, A. L.; Fox, S. V.; Harrell, C. M.; Kuduk, S. D.; Lemaire, W.; Prueksaritanont, T.; Renger, J. J.; Stump, C.; Tannenbaum, P. L.; Williams, P. D.; Winrow, C. J.; Coleman, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 444.
- (a) Hopkins, C. R. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 647. (b) Sun, H.; Kennedy, W. P.; Wilbraham, D.; Lewis, N.; Calder, N.; Li, X.; Ma, J.; Yee, K. L.; Ermlich, S.; Mangin, E.; Lines, C.; Rosen, L.; Chodakewitz, J.; Murphy, G. M. *Sleep* **2013**, *36*, 259.
- Hoyer, D.; Allen, A.; Jacobson, L. H. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *86*, 244.
- (a) Gentile, T. A.; Simmons, S. J.; Barker, D. J.; Shaw, J. K.; España, R. A.; Muschamp, J. W. *Addict. Biol.* **2017**, *23*, 247. (b) De Boer, P.; Drevets, W. C.; Rofael, H.; van der Ark, P.; Kent, J. M.; Kezic, I.; Parapatics, S.; Dorffner, G.; van Gerven, J.; Beneš, H.; Keicher, C.; Jahn, H.; Seiden, D. J.; Luthringer, R. *J. Psychopharmacol.* **2018**, *32*, 668.
- Bakulev, V.; Dehaen, W.; Beryozkina, T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 1.
- (a) Gataullin, R. R.; Zileeva, Z. R.; Maksimova, M. A.; Zainullina, L. F.; Vakhitova, Y. V. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 1236. (b) Zhong, B.; Cai, X.; Chennamaneni, S.; Yi, X.; Liu, L.; Pink, J. J.; Dowlati, A.; Xu, Y.; Zhou, A.; Su, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 432.
- Zheng, P.-C.; Cheng, J.; Su, S.; Jin, Z.; Wang, Y.-H.; Yang, S.; Jin, L.-H.; Song, B.-A.; Chi, Y. R. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 9984.
- Füsslein, M.; Wroblowski, H.-J.; Kübbeler, S.; Hager, D.; Kausch-Busies, N.; Andree, R.; Jansen, J.-R.; Schwarz, H.-G.; Portz, D.; Ilg, K.; Malsam, O.; Eilmus, S.; Lösel, P.; Herrmann, S.; Becker, A.; Voerste, A.; Görgens, U.; Lishchynskiy, A.; Turberg, A. WO Patent 2018083288 A1 20180511.
- Witherington, J.; Abberley, L.; Bellenie, B. R.; Boatman, R.; Collis, K.; Dean, D. K.; Gaiba, A.; King, N. P.; Shuker, N.; Steadman, J. G. A.; Takle, A. K.; Sanger, G.; Butler, S.; McKay, F.; Muir, A.; Winborn, K.; Ward, R. W.; Heightman, T. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 684.
- (a) Beryozkina, T. V.; Efimov, I. V.; Fabian, W. M. F.; Beliaev, N. A.; Slepukhin, P. A.; Isenov, M. L.; Dehaen, W.; Lubec, G.; Eltsov, O. S.; Fan, Z.; Thomas, J.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6189. (b) Bakulev, V. A.; Beryozkina, T. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 4. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 4.] (c) L'abbe, G.; Mahy, M.; Bollyn, M.; Germain, G.; Scheefer, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1983**, *92*, 881.
- (a) Beryozkina, T. V.; Filimonov, V. O.; Dianova, L. N.; Slepukhin, P. A.; Mazur, D. M.; Pospelova, T. A.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 547. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 547.] (b) Bakulev, V. A.; Tarasov, E. V.; Morzherin, Yu. Yu.; Luyten, I.; Toppet, S.; Dehaen, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8501.
- Ilkin, V. G.; Dianova, L. N.; Bakulev, V. A.; Berseneva, V. S.; Saveliev, D. A.; Beryozkina, T. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1335. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 1335.]
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.