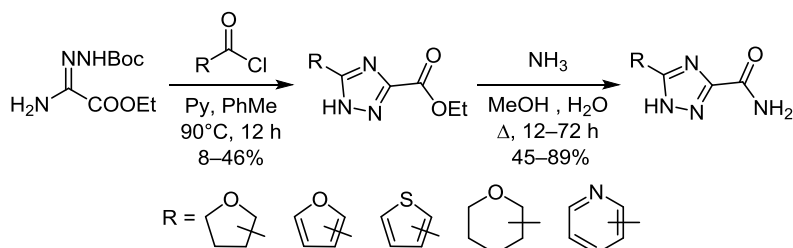


Параллельный синтез производных 1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот с гетероциклическими заместителями в положении 5

Любовь Е. Гребенкина¹, Андрей В. Матвеев^{1*}, Михаил В. Чудинов¹

¹ МИРЭА – Российский технологический университет,
Институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова,
пр. Вернадского, 78, Москва 11945, Россия; e-mail: 4motya@gmail.com

Поступило 21.02.2020
Принято после доработки 6.07.2020

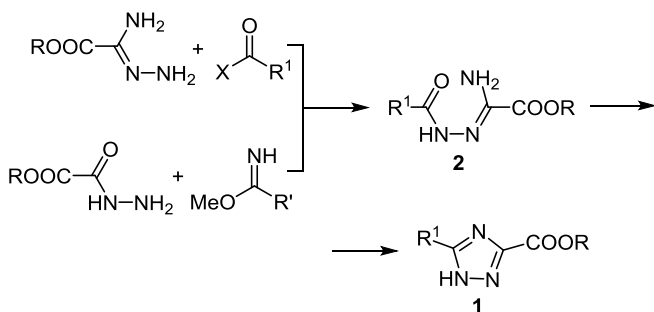


Предложен мягкий универсальный метод синтеза производных 5-замещенных 1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот из единого предшественника – этил-β-*N*-Вос-оксаламидазона. Метод применен для параллельного синтеза библиотеки амидов 1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот с гетероциклическими заместителями в положении 5.

Ключевые слова: β-*N*-Вос-оксаламидазон, параллельный синтез, 1,2,4-триазол-3-карбоновые кислоты, 1,2,4-триазол-3-карбоксамид, циклизация.

1,2,4-Триазол – широко известный привилегированный фрагмент химической структуры многих классов фармакологически активных соединений, в том числе противовирусных¹ и противоопухолевых.^{2,3} Существует ряд стратегий синтеза 3,5-дизамещенного 1,2,4-триазольного цикла,^{4,5} приводящих к удовлетворительным результатам в тех случаях, когда в положении 3(5) нет электроноакцепторной группы, например карбоксильной. Основным же способом синтеза производных 5-замещенных 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот **1** является термическая циклизация β-ациламидазонов **2**^{6–11} (схема 1). Выходы продуктов обычно невысокие, особенно для лабильных β-ацильных групп (R¹ на

Схема 1



схеме 1), что неудивительно, так как температура циклизации, как правило, превышает 140 °С.

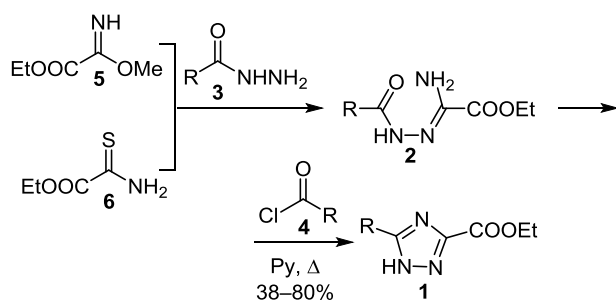
Одним из направлений работы нашей лаборатории является синтез аналогов противовирусного нуклеозидного препарата рибавирина, гетероциклическим основанием которого является 1,2,4-триазол-3-карбоксамид. Аналоги рибавирина, замещенные по положению 5 основания, являются перспективными противовирусными и противоопухолевыми агентами.^{12,13} Их можно получить двумя основными путями: 1) химическим^{14,15} или химико-ферментативным¹⁶ гликозилированием 1,2,4-триазольного основания, 2) замещением или присоединением к функциональной группе, предварительно введенной в положение 5 основания.^{17–24}

Для систематического исследования биологических свойств, установления параметров структура–активность, механизмов действия и метаболических путей зачастую необходимо синтезировать не только сами аналоги нуклеозидов, модифицированные по гетероциклическому основанию или по углеводному фрагменту, но и их гетероциклические основания. Основными синтетическими предшественниками гетероциклических оснований аналогов рибавирина являются эфиры 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот. Поэтому для исследования биологических свойств аналогов

нуклеозидов, содержащих 1,2,4-триазол-3-карбоксамидный фрагмент с лабильными заместителями в положении 5, нам потребовалось разработать мягкий универсальный метод синтеза производных 1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот.

Предложенный нами ранее подход²⁵ основывался на обработке β-ациламидразона **2**, полученного из гидразида карбоновой кислоты **3**, хлорангидридом этой же кислоты **4** в пиридине при 115 °С (схема 2).

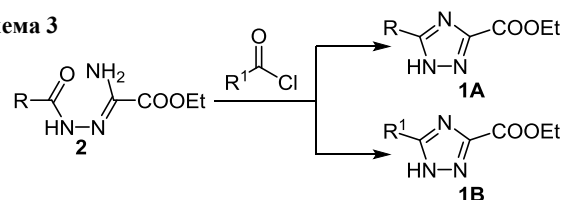
Схема 2



Такой подход позволил снизить температуру циклизации, но имел тот же недостаток, что и прочие описанные методы: необходимость индивидуального синтеза β-ациламидразонов **2** из лабильных предшественников – иминоэфира **5** или тиоамида **6** – и гидридов карбоновых кислот **3**. Таким образом, для параллельного синтеза целевых соединений он был непригоден. Адаптировать для решения нашей текущей задачи (изучения параметров структура–активность и оптимизации структуры нового противовирусного агента 5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид²⁶) методы, основанные на ацилировании единого предшественника, алкилгидразинил(оксо)ацетата,^{8–10} также не удалось главным образом из-за невоспроизводимости результатов. Для осуществления параллельного синтеза нужно было исключить стадию выделения индивидуальных β-ациламидразонов. Однако, вследствие малой стабильности исходного алкилгидразинил(оксо)ацетата и его таутомерии, реакционная смесь часто была загрязнена разнообразными продуктами с близкой хроматографической подвижностью, и во многих случаях выделить целевые эфиры 5-замещенных 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот **1** не удавалось. Поэтому перед нами встала задача поиска единого стабильного синтетического предшественника эфиров 5-замещенных 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот **1**. В соответствии с нашими предварительными исследованиями механизма циклизации β-ациламидразонов,²⁷ замыкание 1,2,4-триазольного цикла в условиях ацилирования может идти различными способами (схема 3), причем направление циклизации существенно зависит от стерического фактора.

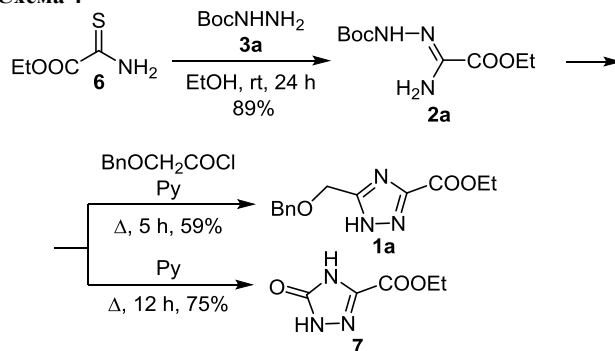
Соотношение выходов продуктов **1A** и **1B** зависит от размеров заместителей R и R¹ – больше образуется триазола с меньшим по объему заместителем. Таким образом, логичным общим стабильным предшественником в параллельном синтезе мог стать β-ацил-

Схема 3



амидразон, содержащий объемную легко уходящую группу в β-*N*-положении. Наш выбор мы остановили на *tert*-бутилоксикарбонильной группе (Boc). Этил-β-*N*-Вос-оксаламидразон (**2a**) был получен при взаимодействии Вос-гидразина **3a** с этиловым эфиром тиооксмамовой кислоты (**6**) в EtOH (схема 4).

Схема 4

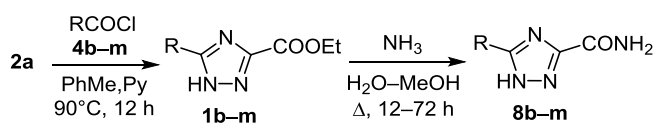


Этил-β-*N*-Вос-оксаламидразон (**2a**) стабилен при длительном хранении и удобен как исходное соединение для параллельного синтеза. Синтетическая процедура получения из амидразона **2a** этилового эфира 5-бензилоксиметил-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1a**) включала нагревание в абсолютном пиридине при 115 °С в течение 5 ч с двукратным мольным избытком хлорангидрида бензилоксиуксусной кислоты.²⁴ Выход продукта **1a** составил 59% после хроматографической очистки. Основным побочным продуктом в реакции, как и предполагалось, был этиловый эфир 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**7**), образующийся при термической циклизации соединения **2a**. Побочный продукт **7** сравнительно легко удалялся посредством флеш-хроматографии.

Этот метод был опробован нами для параллельного синтеза небольшой библиотеки амидов 5-замещенных 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот **8b–m** с изостерическими заменами тетрагидрофуранильного фрагмента 5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид **8b** (схема 5). Задача оптимизации выходов в данном случае не ставилась, так как основной целью работы была проверка пригодности метода для введения различных по структуре гетероциклических заместителей, в том числе лабильных. Нам удалось снизить температуру реакции до 90 °С и получить ряд ранее недоступных аналогов, хотя выходы на стадии циклизации колебались от средних до низких (табл. 1).

Оптимальное время и температура циклизации определялись по конверсии соединения **2a** методом ТСХ. Хлорангидриды, применявшиеся в качестве

Схема 5

Таблица 1. Выходы соединений **1b–m** и **8b–m**

R	Соединение (выход, %)	R	Соединение (выход, %)
	1b (46) 8b (59)		1h (38) 8h (89)
	1c (40) 8c (77)		1i (8) 8i (77)
	1d (22) 8d (56)		1j (19) 8j (57)
	1e (25) 8e (45)		1k (10) 8k (53)
	1f (8) 8f (67)		1l (31) 8l (53)
	1g (10) 8g (53)		1m (14) 8m (61)

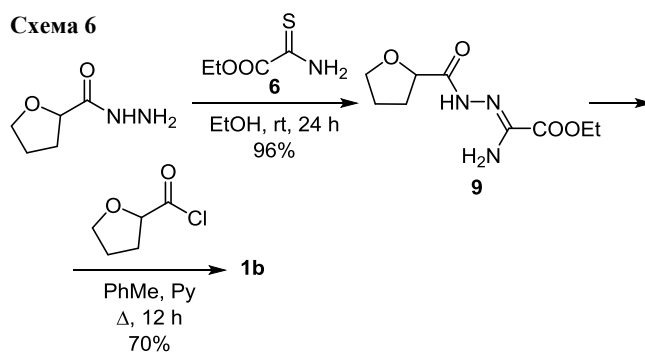
ацилирующих агентов на первой стадии, получали из коммерчески доступных карбоновых кислот обработкой SOCl_2 и использовали без дополнительной очистки. В случае тиофенкарбоновых кислот это приводило к снижению выходов, и при флеш-хроматографической очистке соединения **1i–k** были выделены в незначительных количествах. Малые выходы также наблюдались в случае относительно объемных заместителей R. Проведение реакции при температурах выше $100\text{ }^\circ\text{C}$ и увеличение времени реакции свыше 12 ч значительно ухудшали результаты вследствие образования триазолона **7** и распада лабильных продуктов. При температуре ниже $90\text{ }^\circ\text{C}$ циклизация обычно не протекала.

Соединение **1b** также было получено с применением разработанного ранее подхода.²⁶ Из гидрида тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и тиамида **6** был получен этил- β -*N*-(тетрагидрофуран-2-карбонил)оксаламидразон (**9**). Из последнего под действием хлорангидрида тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты при нагревании в PhMe ($90\text{ }^\circ\text{C}$) в присутствии пиридина с выходом 70% был синтезирован эфир **1b** (схема 6).

Выделенные флеш-хроматографией эфиры **1b–m** были превращены в целевые амиды **8b–m** аммонолизом в растворе $\text{H}_2\text{O–MeOH}$ в соответствии с ранее разработанной процедурой²⁶ (схема 5).

Таким образом, предложенный способ позволил методом параллельного синтеза получить необходимый набор соединений для исследования параметров

Схема 6



структура–активность аналогов изучаемого противовирусного агента. Несмотря на относительно низкие выходы, можно считать такой способ синтеза производных 1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот универсальным и пригодным для параллельного синтеза, так как возможно получение триазолкарбоновых кислот с лабильными заместителями. При необходимости наработки конкретного соединения в значительных количествах можно прибегнуть к ранее опубликованному нами способу, дающему более высокие выходы, но менее стандартизованному.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц соответственно). Внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителей (CDCl_3 : 7.25 м. д. для ядер ^1H , 77.2 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMCO-}d_6$: 2.49 м. д. для ядер ^1H , 39.5 м. д. ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Orbitrap Elite, ионизация электрораспылением (3.5 кВ). Температуры плавления определены на приборе ПТП(М). Контроль за ходом реакции осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (Россия). Визуализация – в УФ свете (254 нм), также в фосфорномобденной кислоте, нингидрине, иоде, реактиве Драгендорфа. Для колоночной хроматографии использован силикагель Kieselgel 60 (Merck).

Этил- β -*N*-Вос-оксаламидразон (2a). Смесь 18.23 г (137 ммоль) этилового эфира тиаоксамовой кислоты **6** и 18.10 г (137 ммоль) Вос-гидразина **3a** растворяют в 80 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл EtOH и сушат на воздухе. Выход 28.25 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. $178\text{–}180\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.22 (1H, с, NH); 6.21 (2H, с, NHNH); 4.19 (2H, к, *J* = 7.1, CH_2CH_3); 1.43 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.23 (3H, т, *J* = 7.1, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 162.0; 152.5; 136.7; 79.1; 61.3; 28.0; 13.9. Найдено, *m/z*: 232.1291 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, *m/z*: 232.1300.

Этиловый эфир 5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (7). В 10 мл абсолютного пиридина суспендируют 0.62 г (2.7 ммоль) этил- β -*N*-Вос-оксаламидразона (**2a**). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при температуре $115\text{ }^\circ\text{C}$. После окончания реакции (контроль методом ТСХ, система 3% MeOH в CHCl_3) образующийся осадок отфильтро-

ываают, промывают 3 мл PhMe и сушат на воздухе. Выход 0.32 г (75%), белые кристаллы, т. пл. 202–204 °С (т. пл. 198–200 °С (Me₂CO)²⁸). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 12.29 (1H, с, NH); 12.20 (1H, с, NH); 4.28 (2H, к, J = 7.1, CH₂CH₃); 1.26 (3H, т, J = 7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 168.8; 162.2; 140.3; 77.0; 68.7; 61.6; 29.8; 25.1; 14.0. Найдено, m/z: 158.0556 [M+H]⁺. C₅H₈N₃O₃. Вычислено, m/z: 158.0566.

Этил-β-N-(тетрагидрофуран-2-карбонил)оксаламидразон (9). Смесь 1.28 г (9.6 ммоль) этилового эфира 2-тиооксамовой кислоты **6** и 1.13 г (8.7 ммоль) гидразида тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты растворяют в 10 мл EtOH. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают 3 мл EtOH и сушат на воздухе. Выход 1.21 г (60%), желтые кристаллы, т. пл. 154–156 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 9.28, 9.64, 6.65, 6.42 (0.3H, 0.7H, 1.5H, 0.5H, все с, NH амидразон); 4.31–4.16 (3H, м, CH₂CH₃, OCH); 3.92–3.72 (2H, м, CH₂O); 2.22–2.03 (1H, м, OCHCH₂), 1.96–1.72 (3H, м, OCHCH₂CH₂); 1.24 (3H, т, J = 7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 168.5; 162.2; 140.3; 77.0; 68.7; 61.6; 29.8; 25.1; 14.0. Найдено, m/z: 230.1130 [M+H]⁺. C₉H₁₆N₃O₄. Вычислено, m/z: 230.1141.

Получение этиловых эфиров 5-замещенных 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот 1b–m (общая методика). К суспензии этил-β-N-Вос-оксаламидразона (**2a**) в абсолютном PhMe добавляют 3 экв. абсолютного пиридина и по каплям 2.15 экв. абсолютного хлорангидридов карбоновых кислот **4b–m**. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при температуре 90 °С. После окончания реакции (полная конверсия соединения **2a**, контроль методом ТСХ, система 2% MeOH в CHCl₃) удаляют растворитель на вакуумном роторном испарителе. Затем добавляют 5–15 мл H₂O и экстрагируют EtOAc (3 × 10–30 мл). Органические фазы объединяют и сушат над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляют на вакуумном роторном испарителе. Продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент PhMe–Me₂CO, градиент Me₂CO от 0 до 15%.

Этиловый эфир 5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1b) получают по общей методике из 1.17 г (8.7 ммоль) хлорангидрида тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (**4b**), 3.39 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 0.95 г (41 ммоль) этил-β-N-Вос-оксаламидразона (**2a**). Выход 0.41 г (46%).

Получение из соединения **9**. К суспензии 0.30 г (1.3 ммоль) этил-β-N-(тетрагидрофуран-2-карбонил)оксаламидразона (**9**) в 5 мл абсолютного PhMe добавляют 0.32 мл абсолютного пиридина и по каплям 0.38 г (2.8 ммоль) хлорангидрида тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при температуре 90 °С. После окончания реакции (полная конверсия соединения **9**, контроль методом ТСХ, система 3% MeOH в CHCl₃) удаляют растворитель на вакуумном роторном испарителе. Продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент CHCl₃–MeOH, градиент

MeOH от 0 до 5%. Выход 193 мг (70%), белые кристаллы, т. пл. 88–90 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 5.19–5.17 (1H, м, OCHCH₂); 4.47 (2H, д, к, ¹J = 7.2, ²J = 7.1, CH₂CH₃); 4.07–3.90 (2H, м, CH₂O); 2.52–2.40 (1H, м, CH₂CH₂O); 2.29–2.17 (1H, м, OCHCH₂); 2.10–1.90 (2H, м, CH₂CH₂CH); 1.41 (3H, т, J = 7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 160.4; 159.7; 154.5; 73.8; 69.4; 62.1; 31.8; 25.6; 14.2. Найдено, m/z: 212.1026 [M+H]⁺. C₉H₁₄N₃O₃. Вычислено, m/z: 212.1035.

Этиловый эфир 5-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1c) получают из 3.48 г (26 ммоль) хлорангидрида тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (**4c**), 3.39 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 2.80 г (12 ммоль) этил-β-N-Вос-оксаламидразона (**2a**). Выход 1.03 г (40%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 100–103 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 4.47 (2H, к, J = 7.1, CH₂CH₃); 4.12–4.00 (3H, м, CH₂, OCH₂); 3.96–3.88 (1H, м, OCH₂); 3.81–3.72 (1H, м, OCH₂CH); 2.48–2.23 (2H, м, CHCH₂); 1.41 (3H, т, J = 7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 161.9; 159.4; 152.6; 72.1; 67.9; 62.4; 37.4; 31.9; 14.2. Найдено, m/z: 212.2023 [M+H]⁺. C₉H₁₄N₃O₃. Вычислено, m/z: 212.1035.

Этиловый эфир 5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1d) получают из 3.48 г (27 ммоль) хлорангидрида фуран-2-карбоновой кислоты (**4d**), 3.39 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 3.00 г (13 ммоль) этил-β-N-Вос-оксаламидразона (**2a**). Выход 0.62 г (22%), бежевые кристаллы, т. пл. 120–133 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 7.49–7.48 (1H, м, CHO); 7.16 (1H, д, J = 3.5, OCHCH); 6.52–6.51 (1H, м, CHCHO); 4.45 (2H, к, J = 7.1, CH₂CH₃); 1.36 (3H, т, J = 7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 159.1; 153.0; 150.9; 144.4; 142.9; 112.1; 62.4; 14.1. Найдено, m/z: 208.0717 [M+H]⁺. C₉H₁₀N₃O₃. Вычислено, m/z: 208.0722.

Этиловый эфир 5-(фуран-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1e) получают из 3.90 г (30 ммоль) хлорангидрида фуран-3-карбоновой кислоты (**4e**), 3.39 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 3.22 г (14 ммоль) этил-β-N-Вос-оксаламидразона (**2a**). Выход 0.72 г (25%), темно-серые кристаллы, т. пл. 140–142 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 8.14 (1H, с, CHO); 7.45 (1H, с, CHCHO); 6.89–6.88 (1H, д, J = 1.2, OCH); 4.44 (2H, к, J = 7.1, CH₂CH₃); 1.35 (3H, т, J = 7.1, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 159.5; 152.8; 144.2; 146.3; 143.1; 114.5; 108.6; 62.5; 14.1. Найдено, m/z: 208.0712 [M+H]⁺. C₉H₁₀N₃O₃. Вычислено, m/z: 208.0722.

Этиловый эфир 5-(тетрагидропиран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1f) получают из 2.81 г (19 ммоль) хлорангидрида тетрагидропиран-2-карбоновой кислоты (**4f**), 2.00 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 2.04 г (8.8 ммоль) этил-β-N-Вос-оксаламидразона (**2a**). Выход 0.15 г (8%), белые кристаллы, т. пл. 107–109 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 4.66–4.62 (1H, м, OCH); 4.46 (2H, к, J = 7.1, CH₂CH₃); 4.12 (1H, д, д, ¹J = 11.0, ²J = 2.4, CH₂O); 3.67–3.58 (1H, м, CH₂O); 2.27–2.20 (1H, м, OCHCH₂); 1.99–1.92 (1H, м, OCHCH₂); 1.70–1.53 (4H,

м, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 159.8; 159.6; 154.5; 73.2; 68.8; 62.0; 31.0; 25.4; 22.6; 14.2. Найдено, m/z : 226.1181 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 226.1192.

Этиловый эфир 5-(тетрагидропиран-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1g) получают из 1.40 г (9.5 ммоль) хлорангидрида тетрагидропиран-3-карбоновой кислоты (**4g**), 1.10 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 1.02 г (4.4 ммоль) этил- β -*N*-Вос-оксаламидазона (**2a**). Выход 0.11 г (10%), светло-серые кристаллы, т. пл. 179–180 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 4.48 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 3.99–3.94 (2H, м, OCH_2CH); 3.82–3.72 (2H, м, CH_2O); 3.33–3.26 (1H, м, OCH_2); 2.16–2.00 (2H, м, CHCH_2CH_2); 1.67–1.59 (2H, м, CHCH_2CH_2); 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 160.8; 159.7; 153.4; 70.0; 68.6; 62.2; 37.2; 34.3; 27.8; 23.5; 14.3. Найдено, m/z : 226.1185 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 226.1192.

Этиловый эфир 5-(тетрагидропиран-4-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1h) получают из 3.40 г (23 ммоль) хлорангидрида тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (**4h**), 9.00 мл абсолютного пиридина, 20 мл абсолютного PhMe, 2.54 г (11 ммоль) этил- β -*N*-Вос-оксаламидазона (**2a**). Выход 0.94 г (38%), белые кристаллы, т. пл. 118–120 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 4.48 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.08–4.02 (2H, м, CH_2OCH_2); 3.57–3.49 (2H, м, CH_2OCH_2); 3.24–3.11 (1H, м, CH); 2.02–1.91 (4H, м, CH_2CHCH_2); 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 163.9; 159.3; 152.1; 67.3; 62.3; 34.0; 30.9; 14.2. Найдено, m/z : 226.1180 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 226.1192.

Этиловый эфир 5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1i) получают из 2.29 г (16 ммоль) хлорангидрида тиофен-2-карбоновой кислоты (**4i**), 2.00 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 1.72 г (7 ммоль) этил- β -*N*-Вос-оксаламидазона (**2a**). Выход 0.13 г (8%), светло-желтые кристаллы, т. пл. >275 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.75 (1H, уш. с, CHS); 7.39 (1H, уш. с, SCCH); 7.04 (1H, уш. с, CHCHS); 4.42 (2H, неразреш. к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.31 (3H, неразреш. т, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 159.1; 154.4; 152.3; 129.3; 128.7; 128.2; 128.0; 62.5; 14.1. Найдено, m/z : 224.0484 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 224.0494.

Этиловый эфир 5-(тиофен-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1j) получают из 2.86 г (20 ммоль) хлорангидрида тиофен-3-карбоновой кислоты (**4j**), 2.00 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 2.15 г (9.3 ммоль) этил- β -*N*-Вос-оксаламидазона (**2a**). Выход 0.42 г (19%), бежевые кристаллы, т. пл. >275 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.10–8.09 (1H, м, CHS); 7.69–7.67 (1H, м, CHCHS); 7.37–7.34 (1H, м, SCH); 4.49 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 160.8; 155.4; 154.0; 130.2; 129.7; 126.6; 126.3; 62.4; 14.5. Найдено, m/z : 224.0486 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 224.0494.

Этиловый эфир 5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1k) получают из 2.86 г (20 ммоль) хлорангидрида пиридин-2-карбоновой кислоты **4k**, 2.00 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 2.15 г (9.3 ммоль) этил- β -*N*-Вос-оксаламидазона (**2a**). Выход 0.21 г (10%), бежевые кристаллы, т. пл. 164–166 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.76–8.73 (1H, м, Н-6 пиридин); 8.39–8.35 (1H, м, Н-3 пиридин); 7.94–7.89 (1H, м, Н-4 пиридин); 7.49–7.44 (1H, м, Н-5 пиридин); 4.52 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 159.9; 155.7; 155.4; 149.5; 145.2; 138.2; 125.8; 122.7; 62.2; 14.3. Найдено, m/z : 219.0872 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 219.0882.

Этиловый эфир 5-(пиридин-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1l) получают из 2.87 г (20 ммоль) хлорангидрида пиридин-3-карбоновой кислоты **4l**, 2.00 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 2.15 г (9.3 ммоль) этил- β -*N*-Вос-оксаламидазона (**2a**). Выход 0.61 г (31%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 161–163 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 9.47–9.46 (1H, м, Н-2 пиридин); 8.75–8.73 (1H, м, Н-6 пиридин); 8.55–8.51 (1H, м, Н-4 пиридин); 7.50–7.44 (1H, м, Н-5 пиридин); 4.49 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.40 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 158.5; 152.3; 150.6; 149.8; 146.9; 135.3; 125.9; 124.2; 62.7; 14.2. Найдено, m/z : 219.0875 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 219.0882.

Этиловый эфир 5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1m) получают из 3.45 г (24 ммоль) хлорангидрида пиридин-4-карбоновой кислоты (**4m**), 2.00 мл абсолютного пиридина, 15 мл абсолютного PhMe, 2.54 г (11 ммоль) этил- β -*N*-Вос-оксаламидазона (**2a**). Выход 0.35 г (14%), белые кристаллы, т. пл. 163–165 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 8.79 (2H, д, $J = 5.4$, Н-2,6 пиридин); 8.12 (2H, д, $J = 5.5$, Н-3,5 пиридин); 4.54 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 159.8; 157.5; 149.4; 149.0; 137.3; 120.7; 62.5; 13.8. Найдено, m/z : 219.0870 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 219.0882.

Получение амидов 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот 8b–m (общая методика). Этиловый эфир 5-замещенной 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты **1b–m** растворяют в 1.50 мл 10 М метанольного раствора NH_3 . Нагревают до температуры кипения в колбе с обратным холодильником, каждые 12 ч добавляют 0.50 мл 14 М водного раствора NH_3 . По окончании реакции (полная конверсия эфира, контроль методом ТСХ, элюент 5% MeOH в CHCl_3) растворитель удаляют на вакуумном роторном испарителе. Продукт суспендируют в безводном Me_2CO , отфильтровывают и сушат в эксикаторе при пониженном давлении над NaOH в течение 12 ч.

Амид 5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8b) получают из 200 мг (0.95 ммоль) этилового эфира 5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1b**) за 24 ч. Выход 105 мг (59%), бело-серые кристаллы, т. пл. 139–141 °С. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 7.83

(1H, уш. с, CONH₂); 7.71 (1H, уш. с, CONH₂); 4.97 (1H, т, *J* = 6.7, OCH); 3.93–3.74 (2H, м, CH₂O); 2.29–1.84 (4H, м, CHCH₂CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 160.7; 159.9; 154.1; 72.9; 68.0; 30.9; 25.3. Найдено, *m/z*: 183.0874 [M+H]⁺. C₇H₁₁N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 183.0882.

Амид 5-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8с) получают из 200 мг (0.95 ммоль) этилового эфира 5-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1с**) за 24 ч. Выход 133 мг (77%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 252–254 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.83 (1H, уш. с, CONH₂); 7.61 (1H, уш. с, CONH₂); 4.01 (1H, т, *J* = 7.9, OCH₂CH); 3.88–3.70 (3H, м, CH₂OCH₂); 3.59–3.49 (1H, м, OCH₂); 2.31–2.07 (2H, м, CHCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 161.1; 159.9; 153.6; 71.5; 67.4; 36.9; 31.3. Найдено, *m/z*: 183.0869 [M+H]⁺. C₇H₁₁N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 183.0882.

Амид 5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8d) получают из 200 мг (1 ммоль) этилового эфира 5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1d**) за 24 ч. Выход 108 мг (56%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 220–222 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 8.07 (1H, с, CONH₂); 7.80 (2H, с, CHO, CONH₂); 6.98 (1H, с, OCHCH); 6.61 (1H, с, CHCHO). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 159.5; 153.1; 152.3; 145.0; 142.6; 112.2; 110.4. Найдено, *m/z*: 179.0556 [M+H]⁺. C₇H₇N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 179.0569.

Амид 5-(фуран-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8е) получают из 200 мг (1 ммоль) этилового эфира 5-(фуран-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1е**) за 24 ч. Выход 85 мг (45%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 241–243 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 8.22 (1H, с, CHO); 8.01 (1H, уш. с, CONH₂); 7.82 (2H, с, CHCHO, CONH₂); 6.92 (1H, с, OCH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 159.6; 153.5; 152.2; 144.8; 142.1; 116.1; 108.8. Найдено, *m/z*: 179.0549 [M+H]⁺. C₇H₇N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 179.0569.

Амид 5-(тетрагидропиран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8f) получают из 200 мг (0.9 ммоль) этилового эфира 5-(тетрагидропиран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1f**) за 24 ч. Выход 123 мг (67%), белые кристаллы, т. пл. 192–194 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.83 (1H, уш. с, CONH₂); 7.58 (1H, уш. с, CONH₂); 4.52 (1H, д, *J* = 7.6, OCH); 3.94 (1H, д, *J* = 8.4, CH₂O); 3.53 (1H, с, CH₂O); 1.84–1.54 (6H, м, CHCH₂, CH₂CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 160.0; 159.8; 153.9; 72.3; 67.7; 30.1; 25.3; 22.4. Найдено, *m/z*: 197.1030 [M+H]⁺. C₈H₁₃N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 197.1039.

Амид 5-(тетрагидропиран-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8g) получают из 180 мг (0.8 ммоль) этилового эфира 5-(тетрагидропиран-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1g**) за 24 ч. Выход 84 мг (53%), белые кристаллы, т. пл. 197–199 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.80 (1H, уш. с, CONH₂); 7.62 (1H, уш. с, CONH₂); 3.99–3.95 (1H, м, OCH₂); 3.84–3.79 (1H, м, CH₂O); 3.51–3.32 (3H, м, CH₂OCH₂CH); 2.10–1.86 (1H, м, CHCH₂); 1.87–1.71 (1H, м, CHCH₂CH₂); 1.68–1.53 (2H, м, CHCH₂CH₂). Спектр

ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 160.9; 159.9; 150.3; 79.6; 70.5; 67.7; 35.2; 28.1; 25.2. Найдено, *m/z*: 197.1028 [M+H]⁺. C₈H₁₃N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 197.1039.

Амид 5-(тетрагидропиран-4-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8h) получают из 200 мг (0.9 ммоль) этилового эфира 5-(тетрагидропиран-4-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1h**) за 24 ч. Выход 167 мг (89%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 193–195 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.75 (1H, уш. с, CONH₂); 7.57 (1H, уш. с, CONH₂); 3.92–3.86 (2H, м, CH₂OCH₂); 3.47–3.39 (2H, м, CH₂OCH₂); 3.07–2.96 (1H, м, CH); 1.89–1.66 (4H, м, CH₂CHCH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 162.2; 160.2; 154.0; 66.5; 33.0; 30.8. Найдено, *m/z*: 197.1025 [M+H]⁺. C₈H₁₃N₄O₂. Вычислено, *m/z*: 197.1039.

Амид 5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8i) получают из 130 мг (0.6 ммоль) этилового эфира 5-(тиофен-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1i**) за 48 ч. Выход 93 мг (77%), светло-желтые кристаллы, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 8.06 (1H, уш. с, CONH₂); 7.83 (1H, уш. с, CONH₂); 7.67–7.66 (2H, м, CHSCCH); 7.19–7.16 (1H, м, SCCHCH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 159.0; 155.2; 152.6; 131.9; 128.1; 128.0; 126.6. Найдено, *m/z*: 195.0333 [M+H]⁺. C₇H₇N₄OS. Вычислено, *m/z*: 195.0341.

Амид 5-(тиофен-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8j) получают из 200 мг (0.8 ммоль) этилового эфира 5-(тиофен-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1j**) за 48 ч. Выход 106 мг (57%), бежевые кристаллы, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.10 (1H, д, д, ¹*J* = 2.8, ²*J* = 1.0, CHS); 8.00 (1H, уш. с, CONH₂); 7.76 (1H, уш. с, CONH₂); 7.71–7.68 (1H, м, SCH); 7.62 (1H, д, д, ¹*J* = 5.0, ²*J* = 1.0, CHCHS). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 159.7; 154.7; 153.6; 130.4; 127.8; 126.0; 125.1. Найдено, *m/z*: 195.0329 [M+H]⁺. C₇H₇N₄OS. Вычислено, *m/z*: 195.0341.

Амид 5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8k) получают из 190 мг (0.9 ммоль) этилового эфира 5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1k**) за 72 ч. Выход 91 мг (53%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 215–217 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 8.71 (1H, уш. с, Н-6 пиридин); 8.12–8.02 (2H, м, Н-3,4 пиридин); 7.85 (1H, уш. с, CONH₂); 7.59–7.52 (2H, м, Н-5 пиридин, CONH₂). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 160.0; 156.1; 155.6; 149.2; 146.3; 138.5; 125.3; 121.8. Найдено, *m/z*: 190.0719 [M+H]⁺. C₈H₈N₅O. Вычислено, *m/z*: 190.0729.

Амид 5-(пиридин-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8l) получают из 200 мг (0.9 ммоль) этилового эфира 5-(пиридин-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1l**) за 72 ч. Выход 93 мг (53%), серые кристаллы, т. пл. 276–278 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 9.20 (1H, уш. с, Н-2 пиридин); 8.65 (1H, уш. с, Н-6 пиридин); 8.33 (1H, уш. с, Н-4 пиридин); 8.13 (1H, уш. с, CONH₂); 7.91 (1H, уш. с, CONH₂); 7.54 (1H, уш. с, Н-5 пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 158.9; 150.5; 150.1; 147.1; 147.0; 133.5; 133.3; 124.1. Найдено, *m/z*: 190.0717 [M+H]⁺. C₈H₈N₅O. Вычислено, *m/z*: 190.0729.

Амид 5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (8m) получают из 150 мг (0.7 ммоль) этилового эфира 5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (**1m**) за 72 ч. Выход 84 мг (61%), светло-серые кристаллы, т. пл. 286–288 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.91 (2H, уш. с, Н-2,6 пиридин); 8.28 (3H, уш. с, Н-3,5 пиридин, CONH₂); 8.06 (1H, уш. с, CONH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 158.2; 157.4; 152.4; 146.3; 145.0; 121.8. Найдено, *m/z*: 190.0714 [M+H]⁺. C₈H₈N₅O. Вычислено, *m/z*: 190.0729.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90091.

Список литературы

- De Clercq, E.; Li, G. *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, 29, 695.
- Kaur, R.; Dwivedi, A. R.; Kumar, B.; Kumar, V. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2016**, 16, 465.
- Shelton, J.; Lu, X.; Hollenbaugh, J. A.; Cho, J. H.; Amblard, F.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 14379.
- Kaur, P.; Kaur, R.; Goswami, M. *Int. Res. J. Pharm.* **2018**, 9, 1.
- Moulin, A.; Bibian, M.; Blayo, A.-L.; El Habnoui, S.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1809.
- Dost, J.; Stein, J.; Heschel, M. *Z. Chem.* **1986**, 26, 203.
- Vemishetti, P.; Leiby, R. W.; Abushanab, E.; Panzica, R. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 651.
- Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csoeregh, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3112.
- Borg, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Terenius, L.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4331.
- Cesar, J.; Sollner, M. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 4147.
- Khomenko, D. M.; Doroschuk, R. O.; Lampeka, R. D. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2016**, 4, 28.
- Xia, Y.; Qu, F.; Peng, L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 806.
- Chudinov, M. V. *Fine Chem. Technol.* **2019**, 14(4), 7. [Чудинов, М. В. *Тонкие химические технологии* **2019**, 14(4), 7.]
- Prutkov, A. N.; Chudinov, M. V.; Matveev, A. V.; Grebenkina, L. E.; Berezovskaya, Y. V. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2019**, 38, 550.
- Chudinov, M. V.; Matveev, A. V.; Prutkov, A. N.; Konstantinova, I. D.; Fateev, I. V.; Prasolov, V. S.; Smirnova, O. A.; Ivanov, A. V.; Galegov, G. A.; Deryabin, P. G. *Mendeleev Commun.* **2016**, 26, 214.
- Konstantinova, I. D.; Chudinov, M. V.; Fateev, I. V.; Matveev, A. V.; Zhurilo, N. I.; Shvets, V. I.; Mirosnikov, A. I. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, 39, 53. [Биоорган. химия **2013**, 39, 61.]
- Wan, J.; Zhu, R.; Xia, Y.; Qu, F.; Wu, Q.; Yang, G.; Neyts, J.; Peng, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6727.
- Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Fan, Z.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1695.
- Li, W.; Fan, Y. T.; Xia, Y.; Rocchi, P.; Zhu, R. Z.; Qu, F. Q.; Neyts, J.; Iovanna, J. L.; Peng, L. *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1503.
- Fan, Y.; Xia, Y.; Tang, J.; Rocchi, P.; Qu, F.; Iovanna, J.; Peng, L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5712.
- Fan, Y.; Xia, Y.; Tang, J.; Ziarelli, F.; Qu, F.; Rocchi, P.; Iovanna, J. L.; Peng, L. *Chem.–Eur. J.* **2012**, 18, 2221.
- Cong, M.; Xia, Y.; Tang, J. J.; Borge, L.; Quelever, G.; Iovanna, J. L.; Rocchi, P.; Peng, L. *New J. Chem.* **2015**, 39, 3889.
- Tang, J.; Cong, M.; Xia, Y.; Quelever, G.; Fan, Y.; Qu, F.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 110.
- Chudinov, M. V.; Prutkov, A. N.; Matveev, A. V.; Grebenkina, L. E.; Konstantinova, I. D.; Berezovskaya, Y. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3223.
- Chudinov, M. V.; Matveev, A. V.; Zhurilo, N. I.; Prutkov, A. N.; Shvets, V. I. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 1273.
- Константинова, И. Д.; Чудинов, М. В.; Прутков, А. Н.; Матвеев, А. В.; Гребенкина, Л. Е.; Дорофеева, Е. В. Патент РФ 2624018, 26.09.2016.
- Чудинов, М. В.; Матвеев, А. В.; Простакова, В. В.; Швец, В. И. *Вестн. МИТХТ* **2011**, 6, 66.
- Gomez, E.; Avendano, C.; McKillop, A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2625.