

УДК 547.057-71.8

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2020.4.10

СИНТЕЗ 3-ТИОФЕНИЛИЗОКСАЗОЛОВ И ИХ СУЛЬФАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

© Л. А. Комшина^{1*}, В. В. Маргазова¹,
М. К. Корсаков^{1,2}, А. Д. Котов¹

¹Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского
Россия, 150000 г. Ярославль, ул. Республиканская, 108.

²Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина
(Технологии. Дизайн. Искусство)
Россия, 117997 г. Москва, ул. Садовническая, 33, стр.1.

Тел.: +7 (915) 975 76 54.

*Email: komshinala@mail.ru

Соединения с двумя гетероциклическими фрагментами и фармакофорными группами в своей структуре представляют значительный интерес для поиска новых лекарств. Статья посвящена разработке метода синтеза сульфамидных производных 3-тиофенилизоксазолов, содержащих сульфогруппу в изоксазольном кольце и / или во втором гетероциклическом кольце. Установлено, что при сульфонилхлорировании 3-тиофенил-5-N-ацетиламинопроизводных изоксазола в зависимости от условий проведения эксперимента образуются как моно-, так и дисульфонилхлориды. Предпочтительным направлением при этом для электрофильной атаки является тиофеновый цикл. При дисульфонилхлорировании N-[(3-тиофен-3-ил)-изоксазол-5-ил]ацетамида обнаружено протекание реакции гидролиза ацетамидной группы.

Ключевые слова: изоксазолы, сульфонилхлорирование, сульфониламиды, карбоксамиды, региоселективность.

Введение

Соединения, включающие в свою структуру два гетероциклических фрагмента и фармакофорные группы, представляют значительный интерес с точки зрения поиска новых лекарственных средств¹⁻¹⁹. Нами предложена многостадийная схема синтеза формирования не описанных в литературе сульфопроизводных 5-амино-3-гетерилизоксазолов, содержащих сульфогруппу при изоксазольном ядре и/или при втором гетероциклическом ядре.

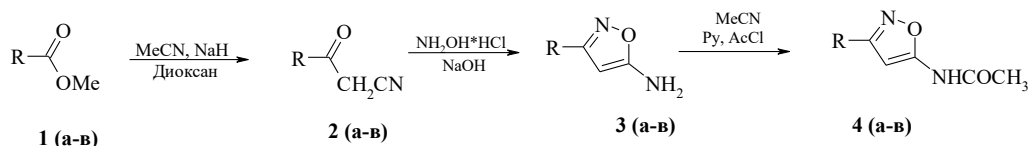
Результаты и их обсуждение

Синтез 5-N-ацетиламино-3-тиофенилизоксазолов осуществляли в три стадии. На первой стадии из метиловых эфиров гетероциклических карбоновых кислот **1** взаимодействием с ацетонитрилом в присутствии гидроксида натрия в диоксане получали соответствующие нитрилы **2**, которые на второй стадии реакцией с гидроксиламином в водно-щелочном растворе превращали в бициклические амины **3**. Ацилированием последних получали N-ацетиламины **4** (схема 1).

Сульфонилхлорирование соединений **4(а-в)** в зависимости от условий проведения эксперимента приводит к образованию моно- или дисульфонилхлоридов. Региоселективность реакции и строение продуктов было подтверждено данными ВЭЖХ и ЯМР спектроскопии. Предпочтительным направлением для электрофильной атаки является тиофеновый цикл, однако, использование большего избытка HSO_3Cl приводит к замещению по обоим ядрам бициклической системы.

Установлено, что реакция сульфонилхлорирования ацетамида **4(в)** (схема 2), проводимая в 10-кратном мольном избытке HSO_3Cl и без нагревания, преимущественно протекает в положение 2 и незначительно (1–2%) в положение 3 тиофенового фрагмента. В результате проведения синтеза, нами была выделена смесь изомерных продуктов, подвергнутая в дальнейшем хроматографическому разделению. При проведении синтеза в 20-кратном мольном избытке HSO_3Cl и нагревании в течение 3 ч при температуре выше 80 °С реакция сульфонилхлорирования протекает в положение 2 тиофенового цикла и в изоксазольный фрагмент с образованием дисульфонилхлорида **6(в)**.

• Схема 1



где:

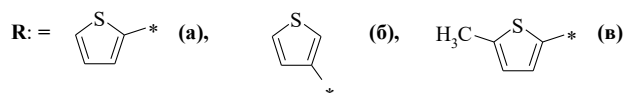


Схема 2

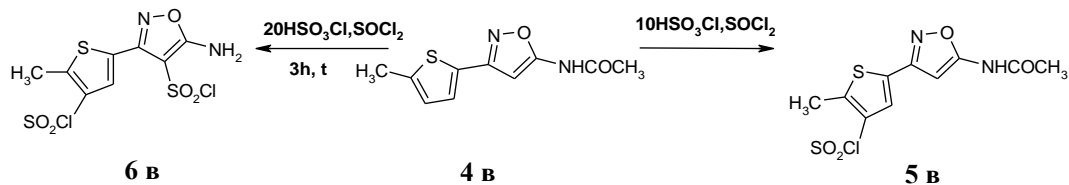


Схема 3

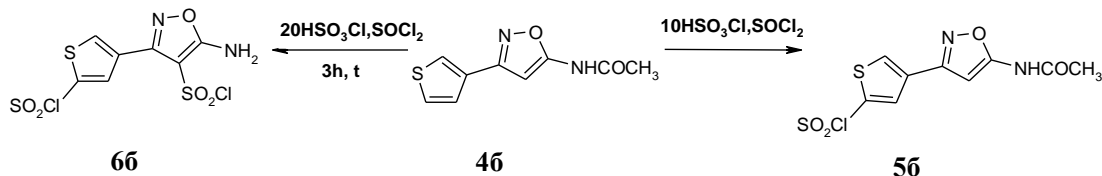
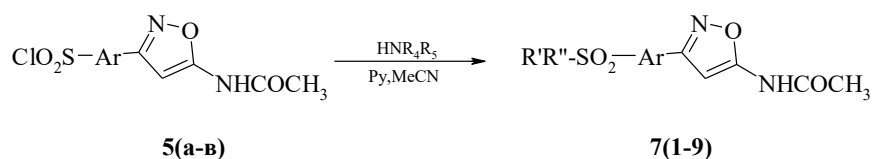
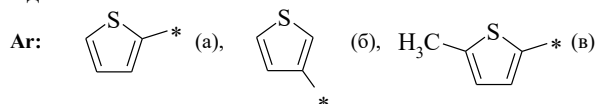


Схема 4

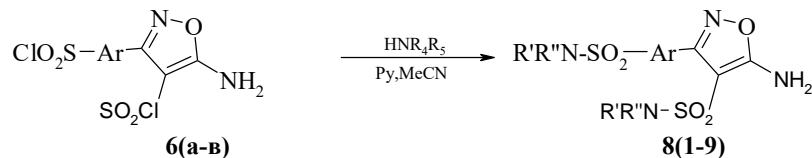


где:

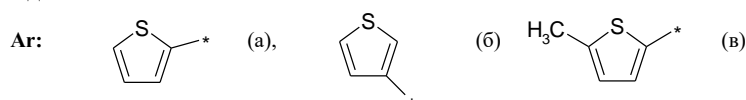


HNR'R": пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

Схема 5



где:



HNR'R": пирролидин, морфолин или 4-метоксианилин

При сульфони́лхлорировании *N*-(3-тиофен-3-ил-изоксазол-5-ил)-ацетамида **4(б)** (схема 3) в 10-кратном мольном избытке HSO_3Cl без нагревания в течение 14 ч замещение происходит в положение 5 тиофенового цикла с образованием моносulфонилхлорида **5(б)**. Проведение синтеза в 20-кратном мольном избытке HSO_3Cl и нагревании в течение 3 ч при 80 °С, реакция сульфони́лхлорирования протекает в положение 3 тиофенового цикла и в изоксазольный фрагмент с образованием дисульфони́лхлорида **6(б)** (схема 3). На спектрах полученных дисульфони́лхлоридов отсутствует сигнал протона изоксазольного цикла но имеется уширенный синглетный сигнал (δ 6.34 м.д.) соот-

ветствующий NH_2 -группе и свидетельствующий о протекании реакции деацелирования.

При получении продуктов моносulфонилхлорирования реакция деацелирования не происходит.

На основе полученных сульфони́лхлоридов **5-6** нами был синтезирован ряд сульфонамидов **7-8** (схемы 4–5).

Синтез сульфонамидов проводился в традиционных условиях, в присутствии пиридина (в качестве кислотосвязывающего реагента) в ацетонитриле и с использованием такого количества амина которое давало бы моно- и дисульфонамиды.

Экспериментальная часть

Общая методика получения аминоксозолов 3(а-в). К 15% раствору щелочи добавляли 0.028 моль кетонитрила **2(а-в)**, затем к реакционной смеси прибавляли 0,042 моль гидроксилamina и смесь кипятили при температуре 120 °С 24 ч., затем реакционную смесь охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

3-Тиофен-3-ил-изоксазол-5-иламин (3(а)). Выход 74%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 55...57 °С (изопропиловый спирт). ¹Н ЯМР (ДМСО-D6) δ, м. д. (J, Гц): 5.32 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.71 (2H, с, NH₂); 7.40 (1H, д.д., J₁=5.0, J₂=1.2, Н-5 тиофена); 7.62 (1H, д.д., J₁=5.0, J₂=2.9, Н-4 тиофена); 7.94 (1H, д.д., J₁=2.9, J₂=1.2, Н-2-тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 166 [M]⁺ (84), 150 (35), 138 (36), 125 (11), 123 (12), 122 (50), 111 (25), 108 (16), 96 (28), 69 (16), 45 (98).

3-(5-Метил-тиофен-2-ил)-изоксазол-5-иламин (3(б)). Выход 71%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 108...110 °С (изопропиловый спирт). ¹Н ЯМР (ДМСО-D6) δ, м. д. (J, Гц): 2.45 (3H, с, CH₃); 5.29 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.75 (2H, с, NH₂); 6.82 (1H, д.д., J₁=1.1, J₂=1.3, Н-3-тиофена); 7.29 (1H, д, J=3.3, Н-4 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 180 [M]⁺ (94), 151 (10), 139 (27), 137 (11), 136 (48), 125 (36), 124 (41), 122 (30), 113 (49), 112 (29), 97 (57), 80 (24), 69 (100), 65 (18).

3-(4-Бром-фенил)-изоксазол-5-иламин (3(в)). Выход 77%, белые кристаллы, т. пл. 146...148 °С (изопропиловый спирт). ¹Н ЯМР (ДМСО-D6) δ, м. д. (J, Гц): 5.41 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.82 (2H, с, NH₂); 7.66 (4H, д.д., J₁=8.6, J₂=9.3, 4H-Ar). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 239 [M]⁺ (11), 238 (70), 224 (43), 222 (43), 210 (20), 199 (11), 196 (26), 194 (26), 183 (10), 182 (21), 171 (30), 155 (39), 131 (85), 75 (92).

Общая методика получения N-ациламиноизоксазолов 4(а-в). В смесь 50 мл ацетонитрила, 0.016 моль аминоксозолов **3** и 0.032 моль пиридина, на ледяной бане при интенсивном перемешивании порциями приливали 0.0192 моль ацитилхлорида, далее реакционную смесь кипятили при температуре 120 °С в течение 5 ч. Раствор охлаждали, заливали 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали.

N-(3-тиофен-2-ил-изоксазол-5-ил)-ацетамид (4(а)). Выход 84%, белые кристаллы, т. пл. 132...134 °С (изопропиловый спирт). ¹Н ЯМР (ДМСО-D6) δ, м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH₃); 6.67 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.19 (1H, д.д., J₁=5.1, J₂=3.6, Н-4 тиофена); 7.72 (2H, м, Н-3,5 тиофена). 11.70 (1H, с, NH).

Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 208 [M]⁺ (25), 166 (24), 125 (7), 122 (7), 108 (17), 99 (29), 69 (15), 45 (19), 43 (100).

N-(3-тиофен-3-ил-изоксазол-5-ил)-ацетамид (4(б)). Выход 83%, светло-коричневые кристаллы,

т. пл. 78...80 °С. ¹Н ЯМР (ДМСО-D6) δ, м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH₃); 6.66 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.52 (1H, д.д., J₁=5.0, J₂=1.1, Н-5-тиофена); 7.68 (1H, д.д., J₁=5.0, J₂=2.8, Н-4-тиофена); 8.19 (1H, д.д., J₁=2.8, J₂=1.1, Н-2-тиофена); 11.65 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 208 [M]⁺ (33), 166 (31), 150 (12), 138 (24), 122 (11), 108 (19), 99 (11), 45 (30), 43 (100), 39 (24).

N-[3-(5-метил-тиофен-2-ил)-изоксазол-5-ил]-ацетамид (4(в)). Выход 84%, белые кристаллы, т. пл. 185...187 °С (изопропиловый спирт). ¹Н ЯМР (ДМСО-D6) δ, м. д. (J, Гц): 2.11 (3H, с, CH₃); 2.48 (3H, с, CH₃); 6.61 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.87 (1H, д.д., J₁=3.5, J₂=1.1, Н-4-тиофена); 7.51 (1H, д, J=3.5, Н-2-тиофена); 11.67 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 222 [M]⁺ (18), 180 (11), 122 (16), 113 (29), 80 (7), 69 (16), 45 (12), 43 (100).

Общая методика получения моно сульфонилахлоридов 5(а-в). К охлажденной в ледяной бане смеси 0.15 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.0165 моль тионилхлорида, при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0.015 моль соответствующего карбоксиамида **4(а-в)**. Смесь выдерживают при охлаждении до полного растворения осадка, затем без нагревания при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в смесь льда с 50 мл хлороформа. Органический слой отделяют, промывают 50 мл 5% раствора соды, сушат сульфатом натрия. Раствор флеш-хроматографируют на силикагеле, растворитель упаривают.

5-(5-Ацетиламин-изоксазол-3-ил)-тиофен-2-сульфонил хлорид (5(а)). Выход 74%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 104...106 °С (хлороформ). Найдено, %: С 35.16; Н 2.30; N 9.18; S 20.95. C₉H₇ClN₂O₄S₂. Вычислено, %: С 35.24; Н 2.30; N 9.13; S 20.90. ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.30 (3H, с, CH₃); 6.74 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.49 (1H, д, J=4.3, Н-3-тиофена); 7.88 (1H, д, J=4.3, Н-4 тиофена); 11.66 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 306 [M]⁺ (14), 290 (22), 125 (26), 123 (18), 122 (23), 110 (16), 99 (23), 83 (10), 43 (21).

4-(5-Ацетиламин-изоксазол-3-ил)-тиофен-2-сульфонил хлорид (5(б)). Выход 80%, коричневые кристаллы, т. пл. 136...138 °С (хлороформ). Найдено, %: С 35.16; Н 2.30; N 9.18; S 20.95. C₉H₇ClN₂O₄S₂. Вычислено, %: С 35.24; Н 2.30; N 9.13; S 20.90. ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.26 (3H, с, CH₃); 6.66 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.58 (1H, с, Н-3-тиофена); 7.98 (1H, с, Н-5-тиофена) 11.50 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), *m/z* (*I*_{отн} (%)): 306 [M]⁺ (14), 264 (13), 137 (15), 82 (11), 69 (10), 45 (18), 44 (14), 43 (100).

5-(5-Ацетиламин-изоксазол-3-ил)-2-метил-тиофен-3-сульфонил хлорид (5(в)). Выход 77%, оранжевые кристаллы, т. пл. 89...91 °С (хлороформ). Найдено, %: С 37.35; Н 2.83; N 8.78; S 20.03. C₁₀H₉ClN₂O₄S₂. Вычислено, %: С 37.44; Н 2.83; N 8.73; S 19.99. ¹Н ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.26

(3H, с, CH₃); 2.29 (3H, с, CH₃); 6.67 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.74 (1H, с, Н-4-тиофена); 8.36 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 320 [M]⁺ (10), 249 (22), 170 (16), 122 (18), 96 (30), 95 (30).

Общая методика получения дисульфонила хлоридов. К охлажденной в ледяной бане смеси 0.30 моль хлорсульфоновой кислоты и 0.0165 моль тионилхлорида, при интенсивном перемешивании порциями прибавляли 0.015 моль соответствующего карбоксамида **4**. Смесь выдерживают при охлаждении до полного растворения осадка, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, после гревают при 80 °С в течение 4 ч. Смесь выливают в смесь льда. Органический слой отделяют, промывают 78 мл 5% раствора соды, сушат сульфатом натрия. Раствор флеш-хроматографируют на силикогеле, растворитель упаривают.

5-Амино-3-(5-хлорсульфонил-тиофен-2-ил)-изоксазол-4-сульфонилхлорид (5а). Выход 80%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 209...211 °С (хлороформ). Найдено, %: С 23.08; Н 1.11; N 7.75; S 26.53. C₇H₄Cl₂N₂O₅S₃. Вычислено, %: С 23.15; Н 1.11; N 7.71; S 26.48. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 6.36 (2H, с, NH₂); 7.92 (1H, д, J=4.1, Н-3 тиофена); 7.99 (1H, д, J=4.1, Н-5 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 363 [M]⁺ (7), 323 (25), 288 (35), 270 (12), 243 (23), 172 (11), 116 (30), 115 (10), 89 (21).

5-Амино-3-(5-хлорсульфонил-тиофен-3-ил)-изоксазол-4-сульфонилхлорид (5б). Выход 69%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 77...79 °С (хлороформ). Найдено, %: С 23.08; Н 1.11; N 7.75; S 26.53. C₇H₄Cl₂N₂O₅S₃. Вычислено, %: С 23.15; Н 1.11; N 7.71; S 26.48.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 6.30 (2H, с, NH₂); 8.02 (1H, с, Н-3 тиофена); 8.59 (1H, с, Н-5 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 363 [M]⁺ (9), 264 (20), 137 (15), 122 (18), 112 (29), 82 (11), 45 (12), 43 (23).

5-Амино-3-(4-хлорсульфонил-5-метил-тиофен-2-ил)-изоксазол-4-сульфонил хлорид (5в). Выход 79%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 85...87 °С (хлороформ). Найдено, %: С 25.39; Н 1.60; N 7.46; S 25.55. C₈H₆Cl₂N₂O₅S₃. Вычислено, %: С 25.47; Н 1.60; N 7.43; S 25.50. ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.69 (3H, с, CH₃); 6.30 (2H, с, NH₂); 7.85 (1H, с, Н-4 тиофена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 377 [M]⁺ (26), 341 (17), 249 (25), 170 (16), 131 (9), 122 (6), 96 (30), 95 (30), 69 (43), 64 (27), 59 (37).

Общая методика синтеза моно сульфониламинов 7(1-9), 8(1-9). К смеси 0.001 моль сульфонила хлорида **5а,б, 2.23в,г** и 0.002 моль пиридина в 5 мл ацетонитрила прибавляли 0.001 моль соответствующего амина (пирролидин, морфолин, 4-метокси-фениламин). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Добавляли 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

N-{3-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (7(1)). Выход 76%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 146...148 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 45.60; Н 4.43; N 12.37; S 18.82. C₁₃H₁₅N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 45.73; Н 4.43; N 12.31; S 18.78. ¹H ЯМР (DMCO-D6) δ, м. д. (J, Гц): 1.70 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.14 (3H, с, CH₃); 3.23 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 6.84 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.73 (1H, д, J=3.9, Н-3 тиофена); 7.91 (1H, д, J=3.9, Н-4 тиофена); 11.80 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 341 [M]⁺ (32), 299 (45), 166 (10), 138 (9), 70 (46), 44 (9), 43 (100).

N-{3-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (7(2)). Выход 78%, розовые кристаллы, т. пл. 169...171 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 43.56; Н 4.23; N 11.82; S 17.98. C₁₃H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 43.69; Н 4.23; N 11.76; S 17.94. ¹H ЯМР (DMCO-D6) δ, м. д. (J, Гц): 2.14 (3H, с, CH₃); 2.98 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.66 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 6.86 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.71 (1H, д, J=3.9, Н-3 тиофена); 7.96 (1H, д, J=3.9, Н-4 тиофена); 11.80 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 357 [M]⁺ (22), 315 (36), 165 (10), 137 (16), 86 (54), 57 (11), 43 (87).

N-{3-[5-(4-метокси-фенилсульфамоил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (7(3)). Выход 72%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 155...157 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 48.70; Н 3.85; N 10.73; S 16.33. C₁₆H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 48.85; Н 3.84; N 10.68; S 16.30. ¹H ЯМР (DMCO-D6) δ, м. д. (J, Гц): 2.14 (3H, с, CH₃); 3.68 (3H, с, OCH₃); 6.84 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.86 (2H, д, J=9.0, Н-2 Аг); 7.05 (2H, д, J=9.0, Н-2 Аг); 7.73 (1H, д, J=3.9, Н-3 тиофена); 7.98 (1H, д, J=3.9, Н-4 тиофена); 10.17 (1H, с, NH); 11.79 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 393 [M]⁺ (12), 123 (12), 122 (100), 95 (30), 52 (6), 44 (21), 43 (9).

N-{3-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (7(4)). Выход 84%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 180...182 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 45.60; Н 4.43; N 12.37; S 18.82. C₁₃H₁₅N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 45.73; Н 4.43; N 12.31; S 18.78. ¹H ЯМР (DMCO-D6) δ, м. д. (J, Гц): 1.70 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.13 (3H, с, CH₃); 3.23 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 6.81 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.02 (1H, с, Н-5 тиофена); 8.59 (1H, с, Н-3 тиофена); 11.73 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 341 [M]⁺ (37), 300 (10), 299 (62), 166 (13), 138 (13), 137 (26), 70 (67), 44 (10), 43 (100).

N-{3-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (7(5)). Выход 82%, фиолетовые кристаллы, т. пл. 127...129 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 43.56; Н 4.23; N 11.82; S 17.98. C₁₃H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 43.69; Н 4.23; N 11.76; S 17.94. ¹H ЯМР (DMCO-D6) δ,

м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 2.97 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.68 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 6.81 (1H, с, Н-4 изоксазола); 8.01 (1H, с, Н-5 тиафена); 8.66 (1H, с, Н-3 тиафена); 11.74 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 357 [M]⁺ (36), 315 (41), 165 (9), 137 (18), 86 (79), 57 (11), 56 (87), 43 (100).

N-{3-[5-(4-метокси-фенилсульфамонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (7(6)). Выход 84%, темно-синие кристаллы, т. пл. 96...98 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 48.70; Н 3.85; N 10.73; S 16.33. C₁₆H₁₅N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 48.85; Н 3.84; N 10.68; S 16.30. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.70 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.86 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.05 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.76 (1H, д, J=1.5, Н-3 тиафена); 8.49 (1H, д, J=1.5, Н-5 тиафена); 10.17 (1H, с, NH); 11.71 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 393 [M]⁺ (10), 123 (11), 122 (100), 95 (13), 52 (14), 44 (16), 43 (30).

N-{3-[5-метил-4-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (7(7)). Выход 81%, коричневые кристаллы, т. пл. 118...120 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 47.17; Н 4.83; N 11.88; S 18.08. C₁₄H₁₇N₃O₄S₂. Вычислено, %: С 47.31; Н 4.82; N 11.82; S 18.04. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.73 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.13 (3H, с, CH₃); 2.70 (3H, с, CH₃); 3.22 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 6.89 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.92 (1H, с, Н-4 тиафена); 11.71 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 355 [M]⁺ (25), 299 (10), 299 (25), 185 (10), 137 (24), 70 (32), 44 (9), 43 (53).

N-{3-[5-метил-4-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (7(8)). Выход 76%, красные кристаллы, т. пл. 112...114 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 45.14; Н 4.62; N 11.37; S 17.30. C₁₄H₁₇N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 45.27; Н 4.61; N 11.31; S 17.26. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 2.69 (3H, с, CH₃); 3.00 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.65 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 6.86 (1H, с, Н-4 изоксазола); 7.85 (1H, с, Н-4 тиафена); 11.74 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 371 [M]⁺ (9), 315 (23), 165 (9), 137 (13), 86 (36), 57 (11), 43 (67).

N-{3-[4-метокси-фениламин]-5-метил-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-ил}-ацетамид (7(9)). Выход 74%, темно-синие кристаллы, т. пл. 87...89 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 59.28; Н 5.00; N 12.30; S 9.35. C₁₇H₁₇N₃O₃S. Вычислено, %: С 59.46; Н 4.99; N 12.24; S 9.34. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH₃); 3.68 (3H, с, OCH₃); 6.64 (1H, с, Н-4 изоксазола); 6.84 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.01 (2H, д, J=9.0, Н-2 Ar); 7.68 (1H, с, Н-4 тиафена); 11.75 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 343 [M]⁺ (24), 123 (18), 122 (100), 95 (9), 52 (14), 43 (30).

Общая методика синтеза дисульфониламинидов 8(1-9). К смеси 0.001 моль сульфониламинидов

6(а-в) и 0.002 моль пиридина в 5 мл ацетонитрила прибавляют 0.002 моль соответствующего амина (пирролидин, морфолин, 4-метокси-фениламин). Реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 2 ч. Добавляют 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают.

4-(Пирролидин-1-сульфонил)-3-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-иламин (8(1)). Выход 80%, оранжевые кристаллы, т. пл. 169...171 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 41.53; Н 4.67; N 13.02; S 22.28. C₁₅H₂₀N₄O₅S₃. Вычислено, %: С 41.65; Н 4.66; N 12.95; S 22.24. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.69 (8H, м, 4CH₂ пирролидина); 3.01 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 3.22 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.76 (1H, с, J=3.9, Н-3 тиафена); 7.88 (1H, д, J=3.9, Н-5 тиафена); 7.98 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 432 [M]⁺ (8), 299 (17), 166 (9), 134 (8), 70 (100), 69 (14), 64 (16), 43 (32).

4-(Морфолин-4-сульфонил)-3-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-изоксазол-5-иламин (8(2)). Выход 78%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 219...221 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 38.67; Н 4.34; N 12.12; S 20.75. C₁₅H₂₀N₄O₇S₃. Вычислено, %: С 38.78; Н 4.34; N 12.06; S 20.70. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.90 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 2.95 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.52 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 3.67 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.39 (1H, д, J=4.2, Н-3 тиафена); 7.88 (1H, д, J=4.2, Н-4 тиафена); 8.09 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 464 [M]⁺ (100), 356 (14), 315 (20), 86 (57), 56 (63), 41 (40), 40 (13).

5-Амино-3-[5-(4-метоксифенилсульфамонил)-тиофен-2-ил]-4-метоксифениламинидизоксазол-4-сульфокислота (8(3)). Выход 74%, красные кристаллы, т. пл. 61...63 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 46.86; Н 3.76; N 10.49; S 17.96. C₂₁H₂₀N₄O₇S₃. Вычислено, %: С 47.01; Н 3.76; N 10.44; S 17.92. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.67 (3H, с, OCH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.73 (2H, д, J=8.6, Н-2,5 Ar₂); 6.78 (2H, д, J=9.0, 2H-3,4 Ar₂); 6.86 (2H, д, J=8.1, 2H-2,5 Ar₁); 7.06 (2H, д, J=8.8, 2H-3,4 Ar₁); 7.47 (1H, д, J=3.9, Н-3 тиафена); 7.72 (1H, д, J=3.9, Н-4 тиафена); 7.86 (2H, с, NH₂); 9.86 (1H, с, NH); 10.24 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 536 [M]⁺ (16), 308 (8), 123 (10), 122 (30), 111 (6), 108 (9), 95 (7), 83 (6), 79 (25), 64 (86), 50 (21), 43 (100).

4-(Пирролидин-1-сульфонил)-3-[5-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-5-иламин (8(4)). Выход 80 %, оранжевые кристаллы, т. пл. 170...172 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 41.53; Н 4.67; N 13.02; S 22.28. C₁₅H₂₀N₄O₅S₃. Вычислено, %: С 41.65; Н 4.66; N 12.95; S 22.24. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.67 (8H, м, 4CH₂ пирролидина); 2.98 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 3.20 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.88 (1H, д, J=1.1, Н-3 тиафена); 8.56 (1H, д,

$J=1.1$, H-5 тиафена) 7.98 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 432 [M]⁺ (23), 299 (11), 190 (14), 122 (16), 69 (19), 43 (40).

4-(Морфолин-4-сульфонил)-3-[5-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-5-иламин (8(5)). Выход 76%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 220...222 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 38.67; Н 4.34; N 12.12; S 20.75. C₁₅H₂₀N₄O₇S₃. Вычислено, %: С 38.78; Н 4.34; N 12.06; S 20.70. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.89 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 2.93 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.50 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 3.65 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 7.92 (1H, д, J=1.1, H-3 тиафена); 8.61 (1H, д, J=1.1, H-5 тиафена) 8.09 (2H, с, NH₂). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 464 [M]⁺ (46), 357 (16), 122 (23), 86 (23), 70 (12), 45 (16), 43 (18).

4-(4-Метокси-бензолсульфонил)-3-[5-(4-метокси-бензолсульфонил)-тиофен-3-ил]-изоксазол-5-иламин (8(6)). Выход 68%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 158...160 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 49.64; Н 3.59; N 5.56; S 19.02. C₂₁H₁₈N₂O₇S₃. Вычислено, %: С 49.79; Н 3.58; N 5.53; S 18.99. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 3.66 (3H, с, OCH₃); 3.69 (3H, с, OCH₃); 6.73 (2H, д, J=8.6, H-2,5 Ar₂); 6.78 (2H, д, J=9.0, 2H-3,4 Ar₂); 6.84 (2H, д, J=8.1, 2H-2,5 Ar₁); 7.02 (2H, д, J=8.8, 2H-3,4 Ar₁); 7.89 (1H, д, J=1.1, H-3 тиафена); 8.48 (1H, д, J=1.1, H-5 тиафена) 7.86 (2H, с, NH₂); 9.86 (1H, с, NH); 10.24 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 536 [M]⁺ (25), 308 (12), 123 (22), 122 (18), 111 (9), 95 (11), 83 (24), 79 (21), 64 (56), 50 (16), 43 (24).

3-[5-Метил-4-(пирролидин-1-сульфонил)-тиофен-2-ил]-4-(пирролидин-1-сульфонил)-изоксазол-5-иламин (8(7)). Выход 78%, темно-коричневые кристаллы, т. пл. 85...87 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 42.91; Н 4.97; N 12.61; S 21.58. C₁₆H₂₂N₄O₅S₃. Вычислено, %: С 43.03; Н 4.97; N 12.55; S 21.54. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 1.72 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 1.75 (4H, м, 2CH₂ пирролидина); 2.50 (3H, с, CH₃); 3.06 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 3.19 (4H, м, 2CH₂N пирролидина); 7.93 (2H, с, NH₂); 7.96 (1H, с, H-3 тиафена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 446 [M]⁺ (26), 299 (17), 166 (9), 132 (9), 70 (27), 42 (11).

3-[5-Метил-4-(морфолин-4-сульфонил)-тиофен-2-ил]-4-(морфолин-4-сульфонил)-изоксазол-5-иламин (8(8)). Выход 79%, темно-коричневые кристаллы, т. пл. 188..190 °С (изопропиловый спирт). Найдено, %: С 40.04; Н 4.64; N 11.77; S 20.14. C₁₆H₂₂N₄O₇S₃. Вычислено, %: С 40.16; Н 4.63; N 11.71; S 20.10. ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.70 (3H, с, CH₃); 2.92 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 2.97 (4H, м, 2CH₂N морфолина); 3.55 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 3.65 (4H, м, 2CH₂O морфолина); 8.02 (2H, с, NH₂); 7.84 (1H, с, H-3 тиафена). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 478 [M]⁺ (14), 356 (13), 189 (9), 87 (18), 69 (23), 57 (13).

5-Амино-3[4-(4-метокси-фенилсульфамоил)-5-метил-тиофен-2-ил]-изоксазол-4-сульфокислота (4-метокси-фенил)-амид (8(9)). Выход 80%, коричневые кристаллы, т. пл. 148...150 °С (изопропиловый спирт). ¹H ЯМР (ДМСО-D₆) δ, м. д. (J, Гц): 2.12 (3H, с, CH₃); 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.70 (3H, с, OCH₃); 6.72 (2H, д, J=8.6, H-2,5 Ar₂); 6.76 (2H, д, J=9.0, 2H-3,4 Ar₂); 6.84 (2H, д, J=9.0, H-2,5 Ar₁); 7.01 (2H, д, J=9.0, H-3,4 Ar₁); 7.68 (1H, с, H-4 тиафена); 7.86 (2H, с, NH₂); 9.86 (1H, с, NH); 11.75 (1H, с, NH). Масс-спектр (ЭУ, 150 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 550 [M]⁺ (26), 308 (9), 249 (25), 132 (11), 122 (6), 95 (30), 64 (23), 59 (17).

Выводы

1. Разработана многостадийная схема синтеза получения не описанных в литературе продуктов моно и дисульфонилахлорирования 3-тиофенилизоксазолов.

2. Установлен факт гидролиза ацетамидной группы в процессе сульфонилахлорирования 3-тиофенилизоксазолов, идущего по изоксазольному циклу.

ЛИТЕРАТУРА

- Dean T. R., Chen H. H., May J. A. Thiophene sulfonamides useful as carbonic anhydrase inhibitors / Alcon Laboratories, Inc. // EP 0527801; JP 1993508832; US 5153192; US 5240923; WO 9115486.
- Шумилова Л. А. Синтез новых бифункциональных двуядерных изоксазол содержащих молекулярных систем / Л. А. Шумилова, М. К. Корсаков, М. В. Дорогов и др. // Ярославский пед. вестник. 2013. Т. III (Естественные науки). №4. С. 231–235.
- Kotov A. D. ANTHRANILS (2,1-BENZISOXAZOLES) AS AMINATING AGENTS (MICROREVIEW) / A. D. Kotov, I. K. Proskurina // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2019. Т. 55. №8. С. 698–700.
- Kurumurthy N. Synthesis of novel 5-substituted isoxazole-3-carboxamide derivatives and cytotoxicity studies on lung cancer cell line. / Kurumurthy N., Sambasiva R., Santhosh K. et al. // Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 51. No. 9. P. 1369–1375.
- Galenko A. V. Recent advances in isoxazoles chemistry / A. V. Galenko, A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov et al. // Russ. Chem. Rev. 2015. Vol. 84. №4. P. 335–377.
- Magar B. K. Synthesis and Antimicrobial Activity of Isoxazoles / B. K. Magar, V. N. Bhosale, B. N. Berard // Der Chemica Sinica. 2011. №5. P. 147–151.
- Pinho e Melo T. M. V. Recent Advances on the Synthesis and Reactivity of Isoxazoles / T. M. V. Pinho e Melo // Curr. Org. Chem. 2005. Vol. 9. P. 925–95.
- Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T., Baykov S., Kalinin S., Nocentini A., Sharoyko V., Poli G., Tuccinardi T., Presnukhina S., Tennikova T. B., Supuran C. T. Continued exploration of 1,2,4-oxadiazole periphery for carbonic anhydrase-targeting primary arene sulfonamides: discovery of subnanomolar inhibitors of membrane-bound hCA IX isoform that selectively kill cancer cells in hypoxic environment / M. Krasavin, A. Shetnev, T. Sharonova, S. Baykov et al // Eur. J. Med. Chem. 2019. 164. С. 92–105.
- Михердов А. С., Получение и свойства C,N-хелатных карбеновых комплексов палладия(II) с 2-аминобензо[Д]тиазольным фрагментом / А. С. Михердов, С. В. Байков, И. К. Проскурина и др. // Журнал общей химии. 2019. 89. 10. С. 1572–1579.
- Shetnev A. 1,3,4-Oxadiazol-2-ylbenzenesulfonamides as privileged structures for the inhibition of monoamine oxidase /

- B. A. Shetnev, R. Shlenev, Julia Efimova et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. 29. 126677. С. 1–6.
11. Shetnev A. 1,2,4-Oxadiazole/2-Imidazoline Hybrids: Multi-target-directed Compounds for the Treatment of Infectious Diseases and Cancer / A. Shetnev, S. Baykov, S. Kalinin, A. Belova et al. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(7). P. 1699.
 12. Krasavin M., Supuran C. T. Pyridazinone-substituted benzenesulfonamides display potent inhibition of membrane-bound human carbonic anhydrase IX and promising antiproliferative activity against cancer cell lines / Krasavin M., Shetnev A., Baykov S. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. 168. P. 301–314.
 13. Panova V. A. Synthesis of substituted 5-hydroxypyrazolo[1,5-a]quinoxalin-4-ones / V. A. Panova, M. K. Korsakov, Shetnev A. A. et al. // *Mendeleev Communications*. 2019. Vol. 29. Issue 1. P. 114–115.
 14. Shetnev A. Novel monoamine oxidase inhibitors based on the privileged 2-imidazoline molecular framework / A. Shetnev, A. Osipyan, S. Baykov et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. 29(1). P. 40–46.
 15. Шетнев А. А. Синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и альдегидов в суперосновной среде NaOH/DMCO / А. А. Шетнев, В. Е. Панкратьева, А. С. Куничкина и др. // *Журнал органической химии*, 2020. Т. 56. №7. С. 1064–1070.
 16. Котов А. Д., Синтез азотсодержащих гетероциклов из нитроаренов / А. Д. Котов, М. А. Проказников, Е. А. Антонова и др. // *Химия гетероциклических соединений*. 2014. №5. С. 704–715.
 17. Орлов В. Ю. Синтез нитроакридинонов из производных 2,1-бензизоксазола / В. В. Ганжа, В. Г. Соколов, А. Д. Котов // *Журн. орг. химии*. 2007. №10. С. 1509–1513.
 18. A Ruzozolo[1,5-A]pyrimidine compound: пат. WO2008/4698 Междунар. патент. №WO2007-JP63762; заявл. 04.07.2007; опубл. 1-01.2008.
 19. Комшина Л. А. Синтез 3-арилизоксазолов и их сульфамидных производных / Л. А. Комшина, В. В. Мартазова, И. К. Проскурина и др. // *Бутлеровские сообщения*. 2020. Т. 63. №9. С. 10–18.

Поступила в редакцию 29.10.2020 г.

После доработки – 16.12.2020 г.

**SYNTHESIS OF 3-THIOPHENYLISOXAZOLES
AND THEIR SULFAMIDE DERIVATIVES**© L. A. Komshina^{1*}, V. V. Martazova¹, M. K. Korsakov^{1,2}, A. D. Kotov¹¹*Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky
108 Respublikanskaya Street, 150000 Yaroslavl, Russia.*²*Russian State University named after A.N. Kosygin
Building 1, 33 Sadovnicheskaya Street, 117997 Moscow, Russia.*

Phone: +7 (915) 975 76 54.

*Email: komshinala@mail.ru

Compounds with two heterocyclic fragments and pharmacophore groups in their structure are of considerable interest for the search for new drugs. This article is devoted to the development of a method for the synthesis of 3-thiophenylisoxazoles and their sulfamide derivatives from simple and accessible products of organic synthesis. The authors proposed a multistage scheme for the synthesis target products containing a sulfo group at the isoxazole ring and/or at the second heterocyclic ring. The synthesis of 5-N-acetylamino-3-thiophenylisoxazoles involves the sequential conversion of methyl esters of heterocyclic carboxylic acids to the corresponding nitriles. At the second stage, nitriles were converted into bicyclic amines by reaction with hydroxylamine in an aqueous-alkaline solution, which were then acylated. It was found that the sulfonylchlorination of 3-thiophenyl-5-N-acylamino derivatives of isoxazole, depending on the experimental conditions, forms both mono- and disulfonylchlorides. The preferred direction for the electrophilic attack is the thiophene ring. The use of a 20-fold excess of HSO₃Cl leads to substitution at both heterocycles of the bicyclic system. The regioselectivity of the sulfochlorination reaction of the synthesized bicyclic systems was proved by ¹H NMR spectroscopy. During the disulfonylchlorination of *N*-[(3-thiophen-3-yl)-isoxazol-5-yl]acetamide, a hydrolysis reaction of the acetamide group was found. The ¹H NMR spectra of the obtained disulfonylchlorides lack the signal of the proton of the isoxazole ring, but there is a broadened singlet signal corresponding to two protons of the amino group. When the products of monosulfonylchlorination are obtained, the deacylation reaction does not occur. On the basis of the obtained sulfonyl chlorides, a number of sulfonamides were synthesized.

Keywords: isoxazoles, sulfonylchlorination, sulfonamides, carboxamides, regioselectivity.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Dean T. R., Chen H. H., May J. A. EP 0527801; JP 1993508832; US 5153192; US 5240923; WO 9115486.
2. Shumilova L. A. Yaroslavl'skii ped. vestnik. 2013. T. III (Estestvennye nauki). No. 4. Pp. 231–235.
3. Kotov A. D. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2019. Vol. 55. No. 8. Pp. 698–700.
4. Kurumurthy N. Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 51. No. 9. Pp. 1369–1375.
5. Galenko A. V. Russ. Chem. Rev. 2015. Vol. 84. No. 4. Pp. 335–377.
6. Magar B. K. Der Chemica Sinica. 2011. No. 5. Pp. 147–151.
7. Pinho e Melo T. M. V. Curr. Org. Chem. 2005. Vol. 9. Pp. 925–95.
8. Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T., Baykov S., Kali-nin S., Nocentini A., Sharoyko V., Poli G., Tuccinardi T., Presnukhina S., Tennikova T. B., Supuran C. T. Eur. J. Med. Chem. 2019. 164. Pp. 92–105.
9. Mikherdov A. S. Zhurnal obshchei khimii. 2019. 89. 10. Pp. 1572–1579.
10. Shetnev A. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2019. 29. 126677. Pp. 1–6.
11. Shetnev A. Int. J. Mol. Sci. 2019. 20(7). Pp. 1699.
12. Krasavin M., Supuran C. T. Eur. J. Med. Chem. 2019. 168. Pp. 301–314.
13. Panova V. A. Mendeleev Communications. 2019. Vol. 29. Issue 1. Pp. 114–115.
14. Shetnev A. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2019. 29(1). Pp. 40–46.
15. Shetnev A. A. Zhurnal organicheskoi khimii, 2020. Vol. 56. No. 7. Pp. 1064–1070.
16. Kotov A. D. Khimiya geterotsiklicheskih soedinenii. 2014. No. 5. Pp. 704–715.
17. Orlov V. Yu. Zhurn. org. khimii. 2007. No. 10. Pp. 1509–1513.
18. A Pyrazolo[1,5-A]pyrimidine compound: pat. WO2008/4698 Mezhdunar. patent. No. WO2007-JP63762; zayavl. 04.07.2007; opubl. 1.-01.2008.
19. Komshina L. A. Butlerovskie soobshcheniya. 2020. Vol. 63. No. 9. Pp. 10–18.

Received 29.10.2020.

Revised 16.12.2020.