

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-3-60-69>

УДК 547.789

## **Синтез и определение антитромботической активности производных (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-тиазол- 5-илметилсульфанил]фенокси)уксусной кислоты**

**Д.В. Минин<sup>@</sup>, С.В. Попков, М.А. Бурдейный, В.М. Гончаров, С.В. Василевский**

*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва  
125047, Россия*

*<sup>@</sup>Автор для переписки, e-mail: minin30@mail.ru*

*Предложен подход к получению производных гетарилметилтиоарилоксиалкановых PPAR $\delta$ / $\beta$ -агонистов, содержащих в своей структуре (в линкере) фрагменты сульфоксида и сульфона, исходным соединением для синтеза которых является GSK-516 – (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-тиазол-5-илметилсульфанил]фенокси)уксусная кислота, полученная в результате последовательного S- и O-алкилирования меркаптокрезола тиазолилметилхлоридом и этилбромацетатом на ключевых стадиях. Впервые синтезированы производные GSK-516, сульфоксид и сульфон, окислением ациклической серы мета-хлорпербензойной кислотой. Структуры синтезированных соединений подтверждены методами ВЭЖХ-МС, <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР и элементным анализом. Проведено сравнение спектральных характеристик целевых соединений методом ЯМР. Выявлено, что при переходе от сульфида к сульфоксиду и далее к сульфону сдвиг метиленовой группы, связывающей тиазольное кольцо с атомом серы, смещается в область слабого поля. Исследована антитромботическая активность полученных соединений путем измерения агрегации тромбоцитов в обогащенной тромбоцитами плазме турбидиметрическим методом Борна. Установлено, что самой высокой антитромботической активностью обладает сульфоное производное GSK-516.*

**Ключевые слова:** *агонисты PPAR, антитромботическая активность, арилоксиуксусная кислота, рецепторы пролиферации пероксисом, тиазолы, GSK-516, PPAR $\delta$ / $\beta$ .*

## **Synthesis and Antithrombotic Activity Determination of (2-Methyl-4-[4-methyl- 2-(4-trifluoromethylphenyl)-thiazole-5-ylmethylsulfanyl]phenoxy)acetic Acid Derivatives**

**Dmitry V. Minin<sup>@</sup>, Sergey V. Popkov, Maxim L. Burdeyny,  
Valery M. Goncharov, Sergey V. Vasilevsky**

*D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow 125047, Russia*

*<sup>@</sup>Corresponding author e-mail: minin30@mail.ru*



The article proposes an approach for obtaining the derivatives of hetarylmethylthioaryloxyalcanone PPAR $\delta/\beta$  agonists containing sulfoxide and sulfone fragments in the linker, the parent compound for the synthesis being GSK-516 – (2-methyl-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)-thiazole-5-ylmethylsulfanyl]phenoxy)acetic acid obtained as a result of sequential S- and O-alkylation of mercaptocresol by thiazolyl methyl chloride and ethyl bromacetate at key stages. Derivatives of GSK-516, as well as sulfoxide and sulfone were synthesized for the first time by oxidating acyclic sulfur with meta-chloroperbenzoic acid. The structures of the synthesized compounds were confirmed by HPLC-MS, elemental analysis and  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR. The spectral characteristics of target compounds were compared by NMR. When passing from sulfide to sulfoxide and further to sulfone, it was found that the shift of the methylene group connecting the thiazole ring with the sulfur atom is moved to the weaker field. The antithrombotic activity of the obtained compounds was investigated by measuring platelet aggregation in platelet-rich plasma by the Bourne turbidimetric method. It was stated that sulfonic derivative GSK-516 has the highest antithrombotic activity.

**Keywords:** PPAR agonists, antithrombotic activity, aryloxyacetic acid, peroxisome proliferation receptors, thiazoles, GSK-516, PPAR $\delta/\beta$

Рецепторы пролиферации пероксисом (PPAR) представляют собой лиганд-активируемые факторы транскрипции, принадлежащие к семейству ядерных рецепторов [1]. У млекопитающих известно три подтипа PPAR: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  и PPAR $\delta/\beta$  [2]. Эти транскрипционные факторы участвуют во многих физиологических процессах, таких как репродукция, рост, дифференциация, развитие, энергетический метаболизм и гомеостаз [3]. Нарушение функционирования PPAR приводит к развитию ожирения, диабета 2 типа и различным хроническим воспалительным процессам [4].

На сегодняшний день некоторые агонисты PPAR являются основными действующими веществами ряда лекарственных средств (ЛС). К группе PPAR $\alpha$ -агонистов относятся фибраты: фенофибрат, безафибрат, гемфиброзил, клофибрат (I, рис. 1), которые обладают гиполипидемическим эффектом.

PPAR $\gamma$  является мишенью для класса гипогликемических препаратов группы тиазолидиндионов: росиглитазона (II, рис. 1), троглитазона, пиоглитазона.

В группе PPAR $\delta/\beta$ -агонистов только одно соединение – транс-ретиноевая кислота (III, рис. 1) входит в состав ЛС для лечения острого промиелоцитарного лейкоза [5] и заболеваний кожи [6].

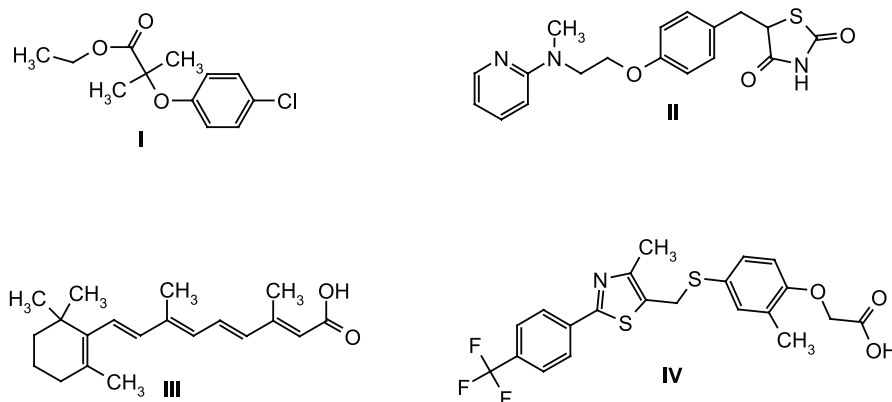


Рис. 1. Структурные формулы агонистов PPAR.

Открытый в конце XX века сильный агонист PPAR $\delta/\beta$  GSK-516 (IV, рис. 1) относится к замещенным гетарилметилтиоарилоксиалканоновым кислотам [7]. Данное соединение было успешно использовано на II стадии клинических исследований при лечении больных, страдающих ожирением, сахарным диабетом 2 типа и атеросклерозом [8]. В литературе описаны два основных метаболита GSK-516, обнаруженные в моче доброволь-

цев, которые образуются в результате окисления ациклической серы как до промежуточного сульфоксида, так и до конечного сульфона [9, 10]. Оба соединения охарактеризованы только данными масс-спектрометрии. В связи с этим целью данной работы является синтез указанных метаболитов – сульфоксида и сульфона GSK-516 с последующим сравнительным исследованием их антитромботической активности.

## Результаты и их обсуждение

В результате изучения литературных данных [11–15] установлено, что ключевой эфир получают двухступенчатым алкилированием 4-меркапто-2-метилфенола 5-(хлорметил)-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазолом, а затем этилбромацетатом с выходом 70–98%. Полученный таким образом эфир феноксиуксусной кислоты подвергают щелочному гидролизу с образованием GSK-516 с выходом 96–98%.

Основным способом получения сульфонов является реакция окисления соответствующего сульфида *m*-хлорпербензойной кислотой (mCPBA) [16]. Близкий аналог GSK-516, в котором сера в тиазольном цикле заменена на селен, был получен с выходом 92% при окислении селенида mCPBA.

Аналогичным образом в условиях окисления сульфида эквимолярным количеством mCPBA образуется сульфоксид, а при избытке mCPBA – сульфон.

Синтез GSK-516 и его окисленных производных условно был разделен на несколько этапов. На первом этапе получали хлорметильное производное способом Шнайдемана [14]. В качестве исходного соединения использовали более дешевый 4-трифторметилбензонитрил (**1**) вместо 4-(трифторметилфенил)тиобензамида (**2**). В результате реакции конденсации нитрила **1** с гидросульфидом натрия получали тиобензамид **2** с выходом 78%. Циклоконденсация амида **2** с этил-2-хлорацетацетатом приводила к образованию соответствующего этилтиазолкарбоксилата **3** (53%), восстановлением которого алюмогидридом лития получали тиазолилметанол **4** (91%). При взаимодействии тиазолилметанола **4** с метансульфохлоридом образуется 5-(хлорметил)-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол (**5**) с выходом 95% (схема 1).

Синтез 4-меркапто-2-метилфенола (**6**) проводили в две стадии, аналогично схеме, предложенной в работе Вея [13]. Конденсация *o*-крезола с роданидом натрия в присутствии брома приводит к соответствующему фенилтиоцианату с выходом 97%. Восстановление последнего алюмогидридом лития позволяет получить меркаптокрезол **6** с общим выходом 95%, что выше приведенного в литературе на 9%. В результате последовательного S- и O-алкилирования меркаптокрезола **6** тиазолилметилхлоридом **5** и последующим алкилированием *in situ* этилбромацетатом получали этиловый эфир **7** с выходом 46%. Щелочной гидролиз этилового эфира **7** в водно-спиртовом растворе приводил к соответствующей кислоте GSK-516 (**8**) с выходом 70% (схема 2).

На последнем этапе в результате окисления целевого продукта **8** *m*-хлорпербензойной кислотой в соотношениях 1:1 и 1:3 получены соответственно сульфоксид **9** и сульфон **10** – производные GSK-516 – с выходами 81 и 83% (схема 2).

Структуры синтезированных соединений были подтверждены методами ВЭЖХ-МС, <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР и элементным анализом.

По данным <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров при переходе от сульфида к сульфоксиду и далее к сульфону сдвиг метиленовой группы, связывающей тиазольное кольцо с атомом серы, смещается в область слабого поля: от 4.34 через 4.55 до 4.97 м. д. При этом стоит отметить, что протоны метиленовой группы в сульфоксиде, содержащем четыре разных заместителя, неэквивалентны и наблюдаются в виде двух дуплетов с константой спин-спиновой взаимодействия 14.3 Гц. В то же время по данным <sup>13</sup>C-ЯМР-спектроскопии при переходе от сульфида к сульфоксиду химический сдвиг атомов углерода

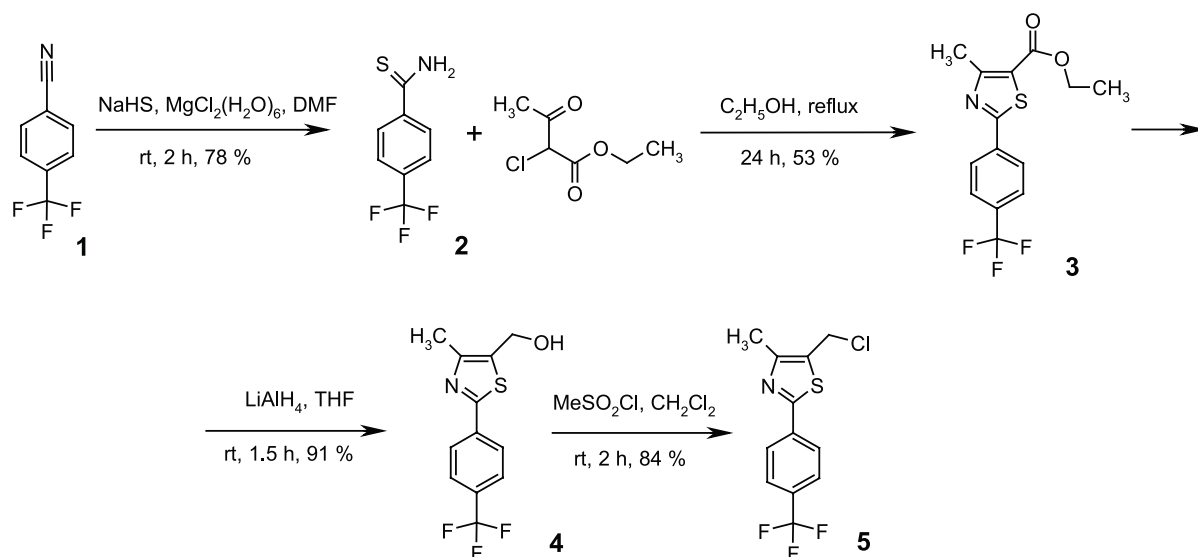
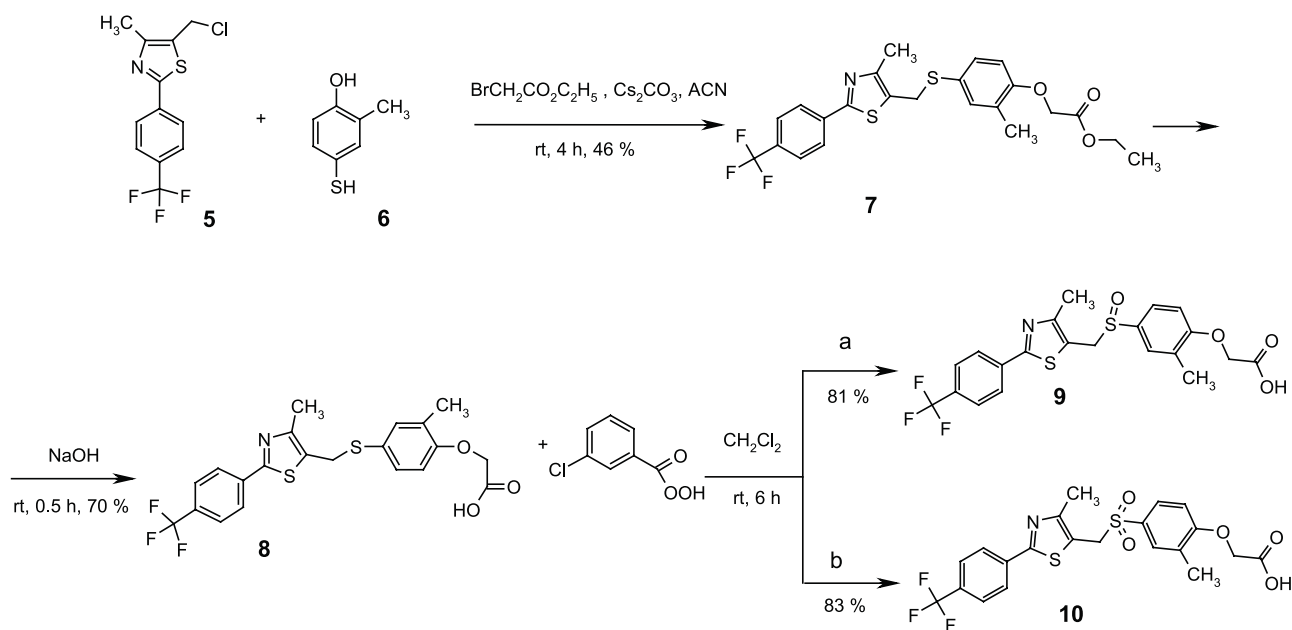


Схема 1



Примечание: соотношение 8 : мСРВА, ммоль/ммоль: a = 1:1, b = 1:3.

Схема 2

метиленовой группы резко смещается в область слабого поля: с 31.03 до 52.82 м.д, а затем незначительно – при переходе к сульфону – до 52.99 м. д.

Известно, что активность агонистов PPAR $\delta/\beta$  определяют несколькими способами, как *in vivo*, так и *in vitro*:

- проводят исследование экспрессии генов самих ядерных PPA-рецепторов [17, 18];
- создают модель ожирения [19] с последующим изучением динамики биохимических показателей, таких как глюкоза, липопротеины низкой и высокой плотности, триглицериды, общий холестерин [20];
- используют линии лабораторных животных с наследственной индуцируемой стрессом гипертензией [21];
- исследуют метаболизм <sup>14</sup>C-изотопномеченных жирных кислот в культуре клеток [20].

Все перечисленные модели являются сложными, время- (от 2 недель до 2-3 месяцев) и трудозатратными.

Мы использовали для скрининга агонистов PPAR $\delta/\beta$  методику оценки их влияния на агрегацию тромбоцитов, предложенную в работе Ферхана [22]. Авторы связывают антитромботический ответ соединений данного ряда со способностью активизировать PPAR $\delta/\beta$ .

Максимальные значения светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы после инкубации исследуемых образцов (концентрация соединений в плазме  $1 \times 10^{-3}$  M)

| C <sub>АДФ</sub> , M | Максимальные значения светопропускания плазмы, % |                  |                     |                   |
|----------------------|--|------------------|---------------------|-------------------|
|                      | Контроль   | Сульфид <b>8</b> | Сульфоксид <b>9</b> | Сульфон <b>10</b> |
| $1 \times 10^{-7}$   | 12.2 $\pm$ 1.6                                   | 10.7 $\pm$ 1.5   | 11.8 $\pm$ 1.8      | 12.7 $\pm$ 1.9    |
| $1 \times 10^{-6}$   | 72.0 $\pm$ 9.2                                   | 18.8 $\pm$ 2.3   | 36.9 $\pm$ 4.8      | 14.2 $\pm$ 1.9    |
| $5 \times 10^{-6}$   | 75.7 $\pm$ 6.8                                   | 52.6 $\pm$ 5.7   | 58.7 $\pm$ 5.4      | 46.4 $\pm$ 5.0    |

Агрегацию тромбоцитов изучали с использованием агрегометра «Биола» турбидиметрическим методом Борна [23]. При формировании агрегатов тромбоцитов повышается прозрачность плазмы и увеличивается поток проходящего через кювету света. Степень агрегации определяется как максимальное приращение светопропускания и измеряется в процентах. Значения максимального светопропускания плазмы в образцах при различных концентрациях исследуемых соединений и индуктора агрегации аденозиндифосфата (АДФ) представлены в таблице. В каждой точке измерения проводили не менее, чем в трех повторах. Статистическую обработку осуществляли при помощи статистического модуля программы Excel. Достоверность полученных различий оценивали при помощи расчета критерия Стьюдента при P = 0.95 ( $\alpha = 0.05$ ).

На основании данных таблицы построена гистограмма антитромботической активности при использовании инициатора агрегации АДФ в количестве  $1 \times 10^{-6}$  M и концентрации исследуемых образцов  $1 \times 10^{-3}$  M (рис. 2).

Установлено, что самую высокую антитромботическую активность проявляет сульфоновое производное **10** GSK-516.

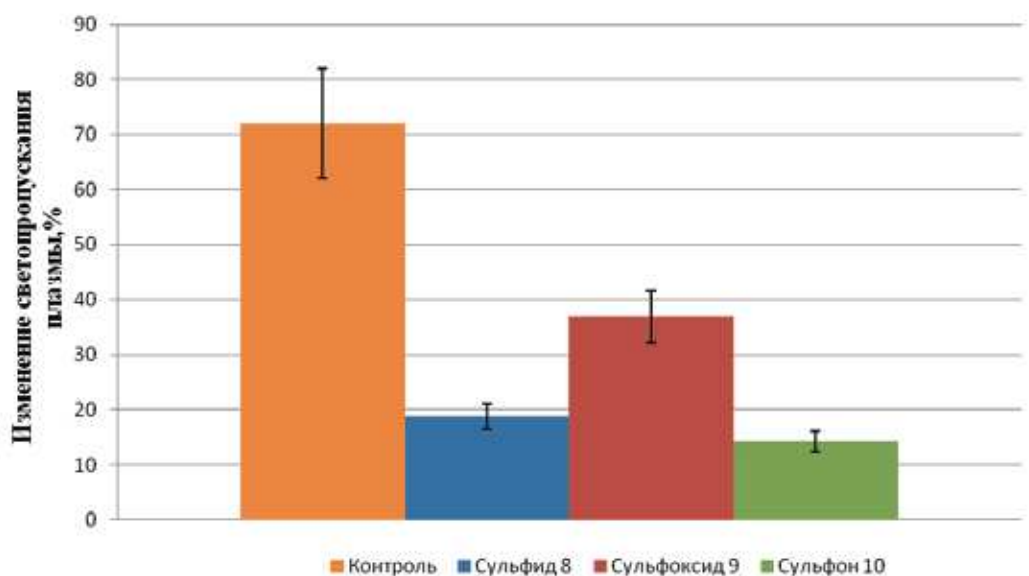


Рис. 2. Антитромботическая активность образцов (концентрация образца в плазме  $1 \times 10^{-3}$  М, содержание АДФ  $1 \times 10^{-6}$  М).

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на импульсном широкополосном спектрометре магнитного резонанса Bruker AVHD 600 МГц в ДМСО- $d_6$ . Масс-спектры получены на жидкостном хроматографе с масс-спектрометром высокого разрешения Q Exactive «Thermo Scientific» в режиме электрораспылительной ионизации при атмосферном давлении. Колонка HYPERSIL Gold aQ длиной 150 мм, внутренним диаметром 2.1 мм, подвижная фаза ацетонитрил–вода–муравьиная кислота, напряжение на капилляре 4000 В, в режиме полного ионного тока при регистрации положительных ионов в диапазоне 80–750 Да с разрешением 35 000. Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Perkin Elmer 2400-II. Температуру плавления определяли капиллярным методом.

**4-(Трифторметилфенил)тиобензамид (2).** К смеси 1.9 г (33.9 ммоль) NaHS, 2.43 г (12.0 ммоль)  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в 25 мл ДМФА добавляют в один прием 2 г (11.6 ммоль) нитрила **1**, перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, выливают в 200 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и суспендируют в 100 мл 1 N раствора HCl, перемешивают 30 мин, фильтруют и сушат. Получают 1.86 г (78%) 4-(трифторметилфенил)тиобензамида.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м. д.): 7.75 д (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.0$  Гц), 8.00 д (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.0$  Гц). Найдено,  $m/z$ : 206.0255  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Вычислено,  $m/z$ : 206.0251  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Этил-4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-карбоксилат (3).** К суспензии 1.86 г (9.07 ммоль) 4-трифторметилфенилтиобензамида (**2**) в 10 мл этанола при комнатной температуре добавляют 1.2 мл (1.43 г, 8.68 ммоль) этил-2-хлорацетата, кипятят в течение 24 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают этанолом. Получают 1.5 г (53%)

этил-4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-карбоксилата.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м. д.): 1.39 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.1$  Гц), 2.80 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 кв (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.1$  Гц), 7.71 д (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.3$  Гц), 8.08 д (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.3$  Гц). Найдено,  $m/z$ : 316.0622  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Вычислено,  $m/z$ : 316.0619  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**4-Метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-ил-метанол (4).** К суспензии 0.205 г (5.3 ммоль)  $\text{LiAlH}_4$  в 10 мл ТГФ добавляют по каплям при 0 °С раствор 1.5 г (4.80 ммоль) этил-4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-карбоксилата (**3**) в 10 мл ТГФ, перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Далее к реакционной массе аккуратно добавляют по каплям 3 мл воды, 0.2 мл 1 M раствора NaOH и еще 4 мл воды, осадок отфильтровывают и промывают ТГФ ( $2 \times 10$  мл). Маточный раствор упаривают на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 10 мл гексана и полученный осадок отфильтровывают. Получают 1.2 г (91%) 4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметанола с т. пл. 120–122 °С, ср. лит. [16] т. пл. 121 °С.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м. д.): 2.47 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.85 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.67 д (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.3$  Гц), 8.01 д (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J = 8.3$  Гц). Найдено,  $m/z$ : 274.0510  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Вычислено,  $m/z$ : 274.0513  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**5-Хлорметил-4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол (5).** К охлажденному до 0 °С раствору 0.837 г (3.07 ммоль) 4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметанола (**4**) в 50 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 0.36 мл (0.532 г, 4.65 ммоль) MsCl, перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляют 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывают 50 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , 50 мл воды, сушат, удаля-

ют растворитель на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса, остаток смешивают с 35 мл гексана, декантируют со смолы, и растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса. Получают 0.748 г (84%) 5-хлорметил-4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазола, который сразу же используют на следующей стадии. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м. д.): 2.52 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.79 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.69 д (2H, CH<sub>аром</sub>, J = 7.9 Гц), 8.03 д (2H, CH<sub>аром</sub>, J = 7.9 Гц). Найдено, m/z: 292.0171 [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено, m/z: 292.0174 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-Метил-4-тиоцианофенол.** К раствору 21.6 г (0.2 ммоль) *o*-крезола и 5 г (0.64 ммоль) NaSCN в 140 мл метанола при 0 °С добавляют по каплям раствор 20.6 г (0.2 ммоль) NaBr и 10.3 мл (0.2 ммоль) Br<sub>2</sub> в 200 мл CH<sub>3</sub>OH. Перемешивают при комнатной температуре 3 ч, разбавляют 300 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, органический слой отделяют, водный экстрагируют 300 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические порции сушат MgSO<sub>4</sub>, растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса, остаток оставляют на ночь при 0 °С. К кристаллическому продукту добавляют 100 мл CCl<sub>4</sub>, остаток отфильтровывают, получают 32 г (97%) 2-метил-4-тиоцианофенола с т. пл. 69-70 °С, ср. лит. [14] т. пл. 70.5-71 °С. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м. д.): 2.13 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.89 д (1H, CH<sub>аром</sub>, J = 8.4 Гц), 7.30 дд (1H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>β</sup> = 8.4 Гц, J<sup>γ</sup> = 2.3 Гц), 7.37 д (1H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>γ</sup> = 2.1 Гц), 9.95 с (1H, OH). Найдено, m/z: 166.0325 [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено, m/z: 166.0327 [M+H]<sup>+</sup>.

**4-Меркапто-2-метилфенол (6).** К суспензии 0.70 г (18.0 ммоль) LiAlH<sub>4</sub> в 100 мл ТГФ добавляют по каплям при 0 °С раствор 3.0 г (18.0 ммоль) 2-метил-4-тиоцианофенола в 50 мл ТГФ, перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Далее к реакционной массе аккуратно добавляют по каплям 10 мл воды, 5.0 мл 1 М раствора NaOH, экстрагируют AcOEt (3×50 мл), сушат органическую фазу MgSO<sub>4</sub>, растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Остаток растворяют в гексане, декантируют с оставшейся смолы, растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса. Получают 2.4 г (95%) 4-меркапто-2-метилфенола в виде масла. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м. д.): 2.21 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.31 с (1H, SH), 6.66 д (1H, CH<sub>аром</sub>, J = 8.3 Гц), 7.06 дд (1H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>β</sup> = 8.3 Гц, J<sup>γ</sup> = 2.1 Гц), 7.12 д (1H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>γ</sup> = 1.7 Гц). Найдено, m/z: 141.0371 [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено, m/z: 141.0374 [M+H]<sup>+</sup>.

**Этил-(2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфанил]фенокси)ацетат (7).** К раствору 0.334 г (2.39 ммоль) 4-меркапто-2-метилфенола (6) в 20 мл CH<sub>3</sub>CN добавляют 0.778 г (2.39 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и сразу же после этого добавляют 0.746 г (2.13 ммоль) 4-(хлорметил)-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазола (5), далее реакционную массу перемешивают при

комнатной температуре 4 ч, после чего добавляют еще 1.169 г (3.59 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и после этого 0.35 мл (0.519 г, 3.1 ммоль) этилбромацетата. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, добавляют к реакционной массе 40 мл AcOEt и 40 мл воды, органический слой отделяют, водный экстрагируют AcOEt (2×30 мл). Объединенный органический экстракт сушат MgSO<sub>4</sub>, растворитель удаляют на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса. Получают 0.250 г (46%) этил-(2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфанил]фенокси)ацетата. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м. д.): 1.28 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.1 Гц), 2.23 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.12 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.25 кв (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.1 Гц), 4.69 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.62 д (1H, CH<sub>аром</sub>, J = 8.3 Гц), 7.15 дд (1H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>β</sup> = 7.9 Гц, J<sup>γ</sup> = 1.7 Гц), 7.21 д (1H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>γ</sup> = 1.5 Гц), 7.66 д (2H, CH<sub>аром</sub>, J = 8.3 Гц), 8.03 д (2H, CH<sub>аром</sub>, J = 8.3 Гц). Найдено, m/z: 482.1082 [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено, m/z: 482.1071 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2-Метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфанил]фенокси)уксусная кислота (8).** К раствору 0.250 г (0.519 ммоль) (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфанил]фенокси)ацетата (7) в 10 мл C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH добавляют 1.75 мл 3 N водного раствора NaOH (содержащего 5.25 ммоль NaOH), перемешивают 30 мин при комнатной температуре, затем подкисляют 1 N раствором HCl до pH 2, удаляют растворитель в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 20 мл воды и экстрагируют AcOEt (2×20 мл), органический слой сушат MgSO<sub>4</sub>, растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса, остаток разделяют колоночной хроматографией (элюент хлороформ-метанол, 10:1). Получают 0.160 г (70%) (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфанил]фенокси)уксусной кислоты с т. пл. 131-133 °С, ср. лит. [13] т. пл. 133-134 °С. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м. д.): 2.14 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.34 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.69 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.79 д (1H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>β</sup> = 8.52 Гц), 7.17 дд (1H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>β</sup> = 2.07 Гц, J<sup>γ</sup> = 8.52 Гц), 7.23 д (1H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>γ</sup> = 1.62 Гц), 7.82 д (2H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>β</sup> = 8.22), 8.04 д (2H, CH<sub>аром</sub>, J<sup>β</sup> = 8.1 Гц), 13.03 с (1H, OH). <sup>13</sup>C-ЯМР-спектр (δ, м. д.): 15.12 (CH<sub>3</sub>), 16.36 (CH<sub>3</sub>), 31.03 (CH<sub>2</sub>S), 65.23 (CH<sub>2</sub>O), 112.42 (CH<sub>аром</sub>), 123.61 (C<sub>аром</sub>), 124.85 (C<sub>аром</sub>), 125.41 (2CH<sub>аром</sub>), 126.62 (C<sub>аром</sub>-CH<sub>3</sub>), 126.85 (C-F), 127.49 (2CH<sub>аром</sub>), 131.28 (C<sub>аром</sub>), 132.10 (CH<sub>аром</sub>), 134.80 (CH<sub>аром</sub>), 137.02 (C<sub>аром</sub>), 151.57 (C<sub>аром</sub>-CH<sub>3</sub>), 156.27 (C<sub>аром</sub>), 162.19 (S-C=N), 170.58 (COOH). Найдено, m/z: 454.0761 [M+H]<sup>+</sup>. Вычислено, m/z: 454.0758 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 55.58; H 4.09; N 3.05; S 14.08. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 55.62; H 4.00; N 3.09; S 14.14.

**(2-Метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфинил]фенокси)уксусная кислота (9).** К раствору 0.095 г (0.203 ммоль) (2-ме-

тил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфанил]феноксидуксусной кислоты (**8**) в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляют 0.035 г (0.203 ммоль) мСРВА, перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Далее растворитель отгоняют на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса, остаток разделяют колоночной хроматографией (элюент: хлороформ–метанол, 10:1). Получают 0.077 г (81%) (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфинил]феноксидуксусной кислоты с т. пл. 192–195 °С.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м. д.): 2.03 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.40 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J^f = 14.28$  Гц), 4.55 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J^f = 14.34$  Гц), 4.78 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.99 д (1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^b = 8.64$  Гц), 7.28 дд (1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^b = 2.07$  Гц,  $J^f = 8.49$  Гц), 7.33 д (1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^b = 1.44$  Гц), 7.84 д (2H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^b = 8.28$  Гц), 8.07 д (2H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^b = 8.10$  Гц), 13.05 с (1H, OH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м. д.): 15.13 ( $\text{CH}_3$ ), 16.52 ( $\text{CH}_3$ ), 52.82 ( $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ ), 65.28 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 112.07 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 121.36 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 123.59 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 124.22 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 125.40 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 126.68 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 126.70 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 126.92 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{CH}_3$ ), 127.64 (C-F), 130.08 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 130.29 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 133.62 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 136.93 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 154.17 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{CH}_3$ ), 158.77 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 163.50 (S-C=N), 170.33 (COOH). Найдено,  $m/z$ : 470.0696  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Вычислено,  $m/z$ : 470.0708  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 53.65; H 3.95; N 3.92; S 13.55.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 53.72; H 3.86; N 2.98; S 13.66.

**(2-Метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)тиазол-5-илметилсульфонил]феноксидуксусная кислота (10).** Получают аналогично соединению **9** при использовании 0.104 г (0.230 ммоль) соединения **8** и 0.122 г (0.663 ммоль) мСРВА с выходом 0.097 г (83%). Т. пл. 119–121 °С.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м. д.): 2.08 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.22 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.86 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.97 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.04 д (1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^b = 8.76$  Гц), 7.53 дд

(1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^b = 8.56$  Гц,  $J^f = 2.40$  Гц), 7.61 д (1H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^f = 2.4$  Гц), 7.85 д (2H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^b = 8.28$  Гц), 8.10 д (2H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ,  $J^b = 8.1$  Гц), 13.16 с (1H, OH).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м. д.): 14.62 ( $\text{CH}_3$ ), 15.90 ( $\text{CH}_3$ ), 52.99 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 64.90 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 111.54 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 120.22 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 125.78 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 126.23 ( $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 126.58 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{CH}_3$ ), 127.31 (C-F), 128.09 ( $2\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 129.29 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 130.19 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 130.27 ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 136.25 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 154.62 ( $\text{C}_{\text{аром}}-\text{CH}_3$ ), 160.29 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 164.06 (S-C=N), 169.55 (COOH). Найдено,  $m/z$ : 486.0651  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Вычислено,  $m/z$ : 486.0657  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 51.80; H 3.82; N 2.85; S 13.13.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 51.95; H 3.74; N 2.89; S 13.21.

**Агрегацию тромбоцитов** изучали с использованием агрегометра «Биола» турбидиметрическим методом Борна [23] по методике, описанной в работах [22, 24].

### Заключение

В работе предложен подход к получению производных гетарилметилтиоарилоксиалкановых PPAR $\delta$ / $\beta$ -агонистов, содержащих в своей структуре (в линкере) фрагменты сульфида, сульфоксида или сульфона. Окислением ациклической серы *мета*-хлорпербензойной кислотой впервые синтезированы производные GSK-516 – сульфоксид и сульфон, структуры которых подтверждены методами ВЭЖХ-МС, ЯМР и элементным анализом. Исследована антитромботическая активность полученных соединений. Выявлено, что самой высокой антитромботической активностью обладает сульфоновое производное GSK-516.

Предложенный в работе подход может быть использован при синтезе новых PPAR $\delta$ / $\beta$ -агонистов, перспективных при дизайне новых мультитаргетных лекарственных препаратов.

### Список литературы:

1. Mangelsdorf D.J., Evans R.M. The RXR heterodimers and orphan receptors // *Cell*. 1995. V. 83. P. 841–850. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90200-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90200-7)
2. Issemann I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators // *Nature*. 1990. V. 347. P. 645–650. <https://doi.org/10.1038/347645a0>
3. Gronemeyer H., Gustafsson J.A., Laudet V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily // *Nat. Rev. Drug Discov*. 2004. V. 3. P. 950–964. <https://doi.org/10.1038/nrd1551>
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2010. № 1. С. 4–13.
5. Karthick T., Tandon P., Singh S. Evaluation of structural isomers molecular interactions reactivity descriptors and vibrational analysis of tretinoin // *Anal. Sci*. 2017. V. 33. P. 83–87. <https://doi.org/10.2116/analsci.33.83>

### References:

1. Mangelsdorf D.J., Evans R.M. The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell*. 1995; 83: 841-850. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90200-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90200-7)
2. Issemann I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 1990; 347:645-650. <https://doi.org/10.1038/347645a0>
3. Gronemeyer H., Gustafsson J.A., Laudet V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2004; 3:950-964. <https://doi.org/10.1038/nrd1551>
4. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology] 2010; (1):4-13. (in Russ.)
5. Karthick T., Tandon P., Singh S. Evaluation of structural isomers molecular interactions reactivity descriptors and vibrational analysis of tretinoin. *Anal. Sci*. 2017; 33:83-87. <https://doi.org/10.2116/analsci.33.83>

6. Thacher S.M., Vasudevan J., Chandraratna R.A. Therapeutic applications for ligands of retinoid receptors // *Curr. Pharm. Des.* 2000. V. 6. P. 25–58. <https://doi.org/10.2174/1381612003401415>
7. Li Y., Lambert M.H., Xu H.E. Activation of nuclear receptors: A perspective from structural genomics // *Structure.* 2003. V. 11. P. 741–746. [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(03\)00133-3](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(03)00133-3)
8. Ахметов И.И., Астратенкова И.В., Рогозкин В.А. Ассоциация полиморфизма гена PPAR с физической деятельностью человека // *Молек. биол.* 2007. Т. 41. № 5. С. 852–857.
9. Thevis M., Moler I., Thomas A., Beuck S., Rodchenkov G., Bornatsch W., Geyer H., Schanzer W. Characterization of two major urinary metabolites of the PPAR delta-agonist GW1516 and implementation of the drug in routine doping controls // *Anal. Bioanal. Chem.* 2010. V. 396. P. 2479–2491. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3283-x>
10. Sobolevsky T., Dikunets M., Sukhanova I., Virus E., Rodchencov G. Detection of PPAR  $\delta$  agonists GW1516 and GW0742 and their metabolites in human urine // *Drug Test. Anal.* 2012. V. 4. P. 754–760. <https://doi.org/10.1002/dta.1413>
11. Ham J., Kang H. A highly efficient synthesis of antiobestic ligand GW501516 for the peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  through in situ protection of the phenol group by reaction with a Grignard reagent // *Tetrahedron Lett.* 2005. V. 46. P. 6683–6686. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.07.145>
12. Pereira R., Gaudon C., Iglesias B., Germain P., Gronemeyer H., de Lera A.R. Synthesis of the PPAR $\beta/\delta$ -selective agonist GW501516 and C4-thiazole-substituted analogs // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 16. P. 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.09.060>
13. Wei Z.L., Kozikowski A.P. A short and efficient synthesis of the pharmacological research tool GW501516 for the peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  // *J. Org. Chem.* 2003. V. 68. P. 9116–1918. <https://doi.org/10.1021/jo035140g>
14. Sznajdman M.L., Haffner C.D., Maloney P.R., Fivush A., Chao E., Goreham D., Sierra M.L., LeGrumelec C., Xu H.E. Novel selective small molecule agonists for peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  (PPAR $\delta$ ) – synthesis and biological activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13. P. 1517–1521. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00207-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00207-5)
15. Murugesan D., Mital A., Kaiser M., Shackelford D.M., Morizzi J., Katneni K., Campbell M., Hudson A., Charman S.A., Yeates C., Gilbert I.H. Discovery and structure-activity relationships of pyrrolone antimalarials // *J. Med. Chem.* 2013. V. 56. P. 2975–2990. <https://doi.org/10.1021/jm400009c>
16. Kang H., Chin J., Lee J. Selenazole derivative having ligand which activates peroxisome proliferator activated receptor (PPAR), preparing method thereof and usage of the chemical compounds: Pat. US 2012316346A1. № US13/579,295. proir. 25.02.2010; publ. 13.12.2012.
17. Bovee T.F.H., Blokland M., Kersten S., Hamers A.R.M., Heskamp H.H., Essers M.L., Nielen M.W.F., Ginkel L.A. Bioactivity screening and mass spectrometric confirmation for the detection of PPAR $\delta$  agonists that increase type 1 muscle fibres // *Anal. Bioanal. Chem.* 2014. V. 406. P. 705–713. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7520-y>
18. Tachibana K., Ishimoto K., Takahashi R., Kadono H., Awaji T., Yuzuriha T., Tanaka T., Hamakubo T., Sakai J., Kodama T., Aoki S. and Doi T. Development of a ligand screening tool using full-length human peroxisome proliferator-activated receptor-expressing cell lines to ameliorate metabolic syndrome // *Chem. Pharm. Bull.* 2019. V.67. P. 199–202. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00627>
6. Thacher S.M., Vasudevan J., Chandraratna R.A. Therapeutic applications for ligands of retinoid receptors. *Curr. Pharm. Des.* 2000; 6:25-58. <https://doi.org/10.2174/1381612003401415>
7. Li Y., Lambert M.H., Xu H.E. Activation of nuclear receptors: A perspective from structural genomics. *Structure.* 2003; 11:741-746. [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(03\)00133-3](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(03)00133-3)
8. Ahmetov I.I., Astratenkova I.V., Rogozkin V.A. Association of a PPAR polymorphism with human physical performance. *Molecular Biology.* 2007; 41(5):776-780.
9. Thevis M., Moler I., Thomas A., Beuck S., Rodchenkov G., Bornatsch W., Geyer H., Schanzer W. Characterization of two major urinary metabolites of the PPAR delta-agonist GW1516 and implementation of the drug in routine doping controls. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010; 396:2479-2491. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3283-x>
10. Sobolevsky T., Dikunets M., Sukhanova I., Virus E., Rodchencov G. Detection of PPAR $\delta$  agonists GW1516 and GW0742 and their metabolites in human urine. *Drug Test. Anal.* 2012; 4:754-760. <https://doi.org/10.1002/dta.1413>
11. Ham J., Kang H. A highly efficient synthesis of antiobestic ligand GW501516 for the peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  through in situ protection of the phenol group by reaction with a Grignard reagent. *Tetrahedron Lett.* 2005; 46:6683-6686. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.07.145>
12. Pereira R., Gaudon C., Iglesias B., Germain P., Gronemeyer H., de Lera A.R. Synthesis of the PPAR $\beta/\delta$ -selective agonist GW501516 and C4-thiazole-substituted analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006; 16:49-54. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.09.060>
13. Wei Z.L., Kozikowski A.P. A short and efficient synthesis of the pharmacological research tool GW501516 for the peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ . *J. Org. Chem.* 2003; 68:9116-1918. <https://doi.org/10.1021/jo035140g>
14. Sznajdman M.L., Haffner C.D., Maloney P.R., Fivush A., Chao E., Goreham D., Sierra M.L., LeGrumelec C., Xu H. E. Novel selective small molecule agonists for peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  (PPAR $\delta$ ) – synthesis and biological activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003; 13:1517-1521. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00207-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00207-5)
15. Murugesan D., Mital A., Kaiser M., Shackelford D.M., Morizzi J., Katneni K., Campbell M., Hudson A., Charman S. A., Yeates C., Gilbert I.H. Discovery and structure-activity relationships of pyrrolone antimalarials. *J. Med. Chem.* 2013; 56:2975-2990. <https://doi.org/10.1021/jm400009c>
16. Kang H., Chin J., Lee J. Selenazole derivative having ligand which activates peroxisome proliferator activated receptor (PPAR), preparing method thereof and usage of the chemical compounds: Pat. US 2012316346A1. No US13/579,295. proir. 02/25/2010; publ. 12/13/2012.
17. Bovee T.F.H., Blokland M., Kersten S., Hamers A.R.M., Heskamp H.H., Essers M.L., Nielen M.W.F., Ginkel L.A. Bioactivity screening and mass spectrometric confirmation for the detection of PPAR $\delta$  agonists that increase type 1 muscle fibres. *Anal. Bioanal. Chem.* 2014; 406:705-713. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7520-y>
18. Tachibana K., Ishimoto K., Takahashi R., Kadono H., Awaji T., Yuzuriha T., Tanaka T., Hamakubo T., Sakai J., Kodama T., Aoki S., Doi T. Development of a ligand screening tool using full-length human peroxisome proliferator-activated receptor-expressing cell lines to ameliorate metabolic syndrome. *Chem. Pharm. Bull.* 2019; 67:199-202. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00627>



19. Пивоварова Е.Н., Душкин М.И., Перепечаева М.Л., Кобзев В.Ф., Труфакин В.А. и Маркель А.Л. Все признаки метаболического синдрома у гипертензивной линии крыс НИСАГ ассоциируются с повышенной активностью факторов транскрипции PPAR, LXR, PXR и CARr в печени // Биомед. химия. 2011. Т. 57. № 4. С. 435–445.

20. Wensaas A.J., Rustan A., Lovstedt K., Kull B., Wikstrom S., Drevon C., Hallen S. Cell-based multiwell assays for the detection of substrate accumulation and oxidation // *J. Lipid Res.* 2007. V. 48. P. 961–967. <https://doi.org/10.1194/jlr.D600047-JLR200>

21. Bojic L.A., Burke A.C., Chhoker S.S., Telford D.E., Sutherland B.G., Edwards J.Y., Sawyez C.G., Tirona R.G., Yin H., Pickering J.G., Huff M.W. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  agonist GW1516 attenuates diet-induced aortic inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. V. 34. P. 52–60. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301830>

22. Ferhana Y.A., Matthew G.H., Desvergne B., Warner T.D., Mitchell J.A. PPARbeta/delta agonists modulate platelet function via a mechanism involving PPAR receptors and specific association/repression of PKCalpha - brief report // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. V. 29. P. 1871–1873. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.193367>

23. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature.* 1962. V. 194. P. 927–929.

24. Минин Д.В., Попков С.В., Бурдейный М.Л., Мантров С.Н., Гончаров В.М., Василевский С.В. Определение антитромботической активности метилтиазол- и триазол-содержащих PPAR дельта/бета агонистов // *Medline.* 2018. T. 19. С. 117–130.

19. Pivovarova E.N., Dushkin M.I., Perepechaeva M.L., Kobzev V.F., Trufakin V.A., Markel A.L. All signs of metabolic syndrome in the hypertensive isiah rats are associated with increased activity of transcription factors PPAR, LXR, PXR, and CARr in the liver. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry]. 2011; 57(4):435-445. (in Russ.)

20. Wensaas A.J., Rustan A., Lovstedt K., Kull B., Wikstrom S., Drevon C., Hallen S. Cell-based multiwell assays for the detection of substrate accumulation and oxidation. *J. Lipid Res.* 2007; 48:961-967. <https://doi.org/10.1194/jlr.D600047-JLR200>

21. Bojic L.A., Burke A.C., Chhoker S.S., Telford D.E., Sutherland B.G., Edwards J.Y., Sawyez C.G., Tirona R.G., Yin H., Pickering J.G., Huff M.W. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  agonist GW1516 attenuates diet-induced aortic inflammation, insulin resistance, and atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34:52-60. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301830>

22. Ferhana Y.A., Matthew G.H., Desvergne B., Warner T.D., Mitchell J.A. PPARbeta/delta agonists modulate platelet function via a mechanism involving PPAR receptors and specific association/repression of PKCalpha - brief report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29:1871-1873. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.193367>

23. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962; 194:927-929.

24. Minin D.V., Popkov S.V., Burdeinyi M.L., Mantrov S.N., Goncharov V.M., Vasilevsky S.V. Determination of antithrombotic activity of methylthiazole-and triazole-containing PPAR delta/beta agonists. *Medline.* 2018; 19:117-130. (in Russ.)

#### Об авторах:

**Минин Дмитрий Вячеславович**, аспирант кафедры химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). <https://orcid.org/0000-0002-0072-8451>

**Попков Сергей Владимирович**, кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). Scopus Author ID 11940635000, ResearcherID A-5014-2016, <https://orcid.org/0000-0002-7699-9637>

**Бурдейный Максим Леонидович**, ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). Scopus Author ID 36457454700, ResearcherID T-1483-2019, <https://orcid.org/0000-0001-9798-8403>

**Гончаров Валерий Михайлович**, доктор химических наук, доцент кафедры химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). <https://orcid.org/0000-0003-1764-8199>

**Василевский Сергей Валерьевич**, кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). <https://orcid.org/0000-0001-9096-6001>

**About the authors:**

**Dmitry V. Minin**, Postgraduate Student of the Chair of Chemistry and Technology of Organic Synthesis, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya sq., Moscow 125047, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-0072-8451>

**Sergey V. Popkov**, Ph.D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Chair of Chemistry and Technology of Organic Synthesis, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya sq., Moscow 125047, Russia). Scopus Author ID 11940635000, ResearcherID A-5014-2016, <https://orcid.org/0000-0002-7699-9637>

**Maxim L. Burdeyny**, Assistant of Professor of the Chair of Chemistry and Technology of Organic Synthesis, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya sq., Moscow 125047, Russia). Scopus Author ID 36457454700, ResearcherID T-1483-2019, <https://orcid.org/0000-0001-9798-8403>

**Valery M. Goncharov**, D.Sc. (Chemistry), Associate Professor of the Chair of Chemistry and Technology of Organic Synthesis, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya sq., Moscow 125047, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-1764-8199>

**Sergey V. Vasilevsky**, Ph.D. (Chemistry), Associate Professor of the Chair of Chemistry and Technology of Organic Synthesis, D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya sq., Moscow 125047, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-9096-6001>

**Для цитирования:** Минин Д.В., Попков С.В., Бурдейный М.Л., Гончаров В.М., Василевский С.В. Синтез и определение антитромботической активности производных (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-тиазол-5-илметилсульфанил]-фенокси)уксусной кислоты. 2019. Т. 14. № 3. С. 60–69. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-3-60-69

**For citation:** Minin D.V., Popkov S.V., Burdeyny M.L., Goncharov V.M., Vasilevsky S.V. Synthesis and antithrombotic activity determination of (2-methyl-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)-thiazole-5-ylmethylsulfanyl]phenoxy)acetic acid derivatives. *Tonkie Khim. Tekhnol. = Fine Chemical Technologies*. 2019; 14(3):60-69. (in Russ.). DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-3-60-69