

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения  
Российской академии наук

*На правах рукописи*



АГАФОНОВА Наталья Анатольевна

**СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ ПОЛИФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИХ  
ПИРАЗОЛОВ**

1.4.3 – Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

**Научный руководитель:**

доктор химических наук,  
старший научный сотрудник,  
Бургарт Янина Валерьевна

Екатеринбург – 2021

## Оглавление

Введение .....	2
Глава 1. Аналитический обзор литературы .....	4
1.1. Синтез полифторалкилсодержащих пиразолов .....	10
1.2. Методы химической модификации полифторалкилпиразолов .....	20
1.2.1. Методы синтеза N-, O- и C-алкилпроизводных полифторалкилпиразолов .....	20
1.2.2. Методы синтеза полифторалкилсодержащих 4-нитрозо- и 4-нитропиразолов .....	29
1.2.3. Методы синтеза 4-аминопиразолов .....	31
1.3. Биологическая активность производных пиразолов .....	39
1.3.1. Анальгетическая и противовоспалительная активность .....	39
1.3.2. Антимикробная активность .....	42
1.3.3. Цитотоксическая активность .....	48
1.3.4 Другие виды биологической активности .....	49
Глава 2. Результаты и обсуждения .....	56
2.1. Синтез 3-полифторалкилпиразол-5-олов и исследование их строения .....	56
2.2. Синтез аналогов антипирина и целебрекса на основе 3-полифторалкилпиразол-5-олов .....	61
2.2.1 Алкилирование 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов .....	61
2.2.2 Метилирование 3-трифторметилпиразол-5-ола .....	67
2.3 Синтез полифторалкилсодержащих 4-гидроксиимино, 4-нитрозо-, 4-нитро- и 4-аминопиразолов .....	77
2.3.1 Синтез 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов .....	77
2.3.2 Синтез полифторалкилсодержащих 4-нитрозопиразолов и 4-гидроксииминопиразолинов .....	82
2.3.2.1 Синтез полифторалкилсодержащих 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов и их гидратов .....	82
2.3.2.2 Циклизация 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов и их гидратов для получения 4-нитрозопиразолов (Метод А) .....	85
2.3.2.3 Однореакторная реакция 1,3-дикетонов с нитритом натрия и гидразинами для синтеза 4-нитрозопиразолов (Метод Б) .....	87
2.3.2.4 Строение полифторалкилсодержащих 4-нитрозопиразолов и 4-гидроксииминопиразолинов .....	90
2.3.3 Нитрование 2-арил-1-метил-5-трифторметил-3-онов .....	93
2.3.4 Синтез 3-полифторалкил-4-аминопиразолов их гидрохлоридов .....	94

2.3.5 Синтез производных 4-амино-3-трифторметилпиразолов .....	97
2.4 Биологическая активность синтезированных соединений .....	98
2.4.1 Острая токсичность, анальгетическая и противовоспалительная активность.....	98
2.4.1.1 Исследование острой токсичности соединений .....	98
2.4.1.2 Исследование анальгетической активности .....	105
2.4.4 Исследование противовоспалительной активности .....	108
2.4.2 Дополнительные испытания для соединений 2.4a,b,g, 2.5g .....	110
2.4.2.1 Оценка способности веществ проходить через искусственные мембраны путем пассивной диффузии (РАМРА) .....	110
2.4.2.2 Тест механической гипералгезии при воспалении .....	111
2.4.2.3 Тест отдергивания хвоста от теплового излучения (tail-flick) .....	112
2.4.2.4 Тест “Открытое поле” .....	112
2.4.2.5 Изучение жаропонижающей активности .....	113
2.4.2.6 Возможный механизм действия трифторметилантипирина 2.4a по отношению к выбранным биологическим мишеням.....	114
2.4.3 Антибактериальная и антимикотическая активность синтезированных соединений .....	117
2.4.4 Цитотоксическая активность 4-нитрозопиразолов .....	120
2.4.5 Антиоксидантная активность полифторалкилсодержащих 4-гидроксиимино, 4-нитрозо- и 4-аминопиразолов .....	129
Глава 3. Экспериментальная часть .....	169
Заключение .....	170
Перечень условных обозначений и сокращений.....	173
Список литературы.....	175

## Введение

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Несмотря на долгую историю развития химии пиразолов, к данному классу соединений сохраняется огромный интерес, о чем свидетельствует опубликование за последние 5 лет несколько десятков обзоров на тему синтеза, свойств и практических приложений пиразолов. Традиционной областью ожидаемого практического использования производных пиразола является создание на их основе биоактивных соединений. Ярким подтверждением этому является длительное применение целого класса анальгетиков-антипиретиков пиразолонового ряда. Первым из них был *феназон* (*антипирин*) (рисунок 1а), который до сих пор входит в состав некоторых комбинированных препаратов, например, в ушные капли *отипакс*, а его 4-аминопроизводное, *анальгин*, широко применяется для купирования болевого синдрома. В конце 20 века в ряду пиразолов найдены антагонисты каннабиноидных рецепторов, которые применялись для лечения ожирения. В 2010 г. было сообщено о создании на основе 4-аминопиразола препарата для лечения смертельно опасной африканской сонной болезни. В 2015 г. на фармацевтическом рынке появился ноотропный препарат *эдаравон* (рисунок 1б), имеющий структуру предшественника *антипирина*, 1-фенил-3-метил-5-пиразолона, который действует как акцептор свободных радикалов и применяется для лечения последствий ишемического инсульта и бокового амиотрофического склероза. Таким образом, функционализация пиразольного остова позволяет получать соединения, способные по-разному связываться с биологическими мишенями, что приводит к различной фармакологической активности.

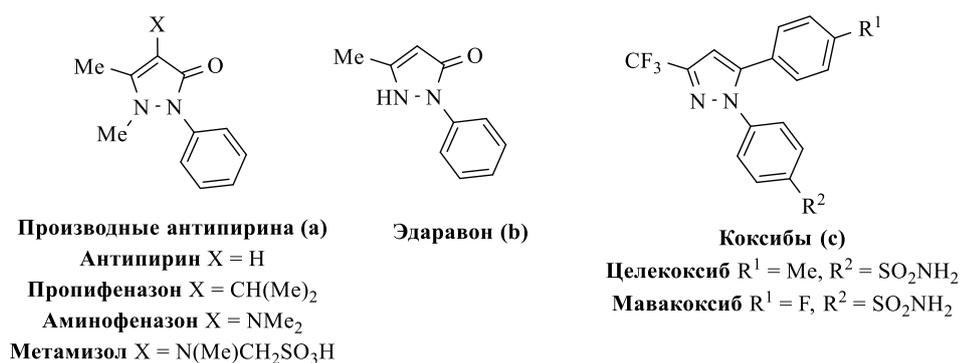


Рисунок 1 – Антипирин и его производные (а), эдаравон (б), коксибы (с)

В последнее время большое внимание уделяется фторсодержащим пиразолам, что обусловлено перспективностью их применения в фармацевтической и агрохимической отраслях. Так, многие медицинские препараты и агрохимикаты содержат в своей структуре трифторметил-пиразольный фрагмент. В этом ряду можно выделить

противовоспалительные препараты ряда селективных ингибиторов ЦОГ-2, *целекоксиб* и *мавакоксиб* (рисунок 1с), антикоагулянт *разаксабан* (ингибитор фактора Ха свертывания крови), а также препараты SC-560 (против рака легких) и AS-136A (против вируса кори), находящиеся на стадии клинических исследований. Это свидетельствует о том, что модификация фторсодержащих пиразолов является перспективным путем создания новых лекарственных препаратов, причем с разными фармакологическими эффектами.

В литературе мы не нашли данных об обезболивающем или противовоспалительном действии полифторалкилсодержащих аналогов *антипирина*. Это может быть обусловлено отсутствием удобного метода синтеза фторированных производных. Мы полагали, что замена метильного заместителя на полифторалкильный остаток приведет к изменению эффективности и токсичности анальгетиков пиразолонового ряда. Для получения аналогов *аминофеназона* и *анальгина*, а, следовательно, и потенциальных антиноцицептивных препаратов большой потенциал имеют полифторалкилсодержащие 4-аминопиразолы, а также их предшественники: 4-гидроксиимино-, 4-нитрозо- и 4-нитрозамещенные пиразолы. Кроме того, хемотип 4-аминопиразола присутствует в соединениях с различными видами биологического действия. Данные о синтезе и биологической активности трифторметилзамещенных 4-гидроксиимино-, 4-нитрозо-, 4-нитро- и 4-аминопиразолов были ограничены несколькими публикациями.

**Целью работы** является разработка методов синтеза и модификации полифторалкилсодержащих пиразолов для получения новых производных с различными типами биологического действия.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка методов региоселективного *N*- и *O*-алкилирования 3-полифторалкилпиразол-5-олов для синтеза аналогов *антипирина* и *целекоксиба* как потенциальных анальгезирующих агентов.

2. Разработка на основе полифторалкилсодержащих 4-гидроксиимино-, 4-нитрозо- и 4-нитропиразолов подходов к получению 4-аминопиразолов, обладающих различной биоактивностью.

3. Изучение биологического действия синтезированных соединений. Оценка их анальгетической, противовоспалительной, туберкулостатической, антибактериальной, антимикотической, противоопухолевой, антирадикальной активности, а также острой токсичности.

**Научная новизна и теоретическая значимость исследования.** Установлено таутомерное строение 3-полифторалкилпиразол-5-олов и изучена их реакционная

способность в процессах метилирования и аминометилидирования. Выявлены различия в структуре и реакционной способности трифторметил- и метилпиразол-5-олов. Разработаны методы региоспецифичного синтеза MeO- и MeN-производных 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов, что позволило синтезировать аналоги *целекоксиба* и *антипирина*. Показано, что в основных условиях под действием алкилирующего реагента происходит *O*-алкилирование, тогда как при проведении реакции в безосновных условиях в избытке диметилсульфата реализуется *N*-метилирование. Найдены условия селективного метилирования 3-трифторметил-1*H*-пиразол-5-ола, в результате чего получены моно-Me-замещенные N<sup>1</sup>-и *O*-изомеры, а также ди-Me-замещенные N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-, N<sup>1</sup>,*O*- и N<sup>2</sup>,*O*-изомеры. С помощью квантово-химических расчетов предложены механизмы метилирования в основных и безосновных условиях.

Предложены альтернативные подходы, включая однореакторные, к синтезу 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов и 4-нитрозо-3-полифторалкилпиразолов, установлено их региоизомерное и таутомерное строение. Показаны пути *C*-нитрования полифторалкилсодержащих антипиринов в зависимости от строения *N*-арильного заместителя. Разработаны способы восстановления гидроксиимино-, нитрозо- и нитропиразолов с использованием различных восстановительных систем до 4-амино-3-полифторалкилпиразолов и/или их гидрохлоридов. Исследованы возможности модификации аминогруппы в синтезированных пиразолах, в т.ч. для получения аналогов *аминофеназона*.

Для синтезированных производных получены и проанализированы данные по оценке острой токсичности, анальгетической и противовоспалительной активности в экспериментах *in vivo*, антирадикального, антибактериального, антимикотического, туберкулостатического и цитотоксического действия в тестах *in vitro*.

**Практическая значимость.** Разработаны эффективные методики получения полифторалкилсодержащих *O*-алкилированных и *N*-метилированных производных пиразолов, а также 4-нитрозо-, 4-гидроксиимино-, 4-нитро- и 4-аминопиразолов, которые могут быть использованы для дальнейших модификаций с получением биоактивных соединений.

В ряду синтезированных пиразолов найдены соединения с высокой анальгетической, противовоспалительной, антирадикальной, противоопухолевой, противотуберкулезной, антибактериальной и антимикотической активностью. Для наиболее активных соединений – CF<sub>3</sub>-антипиринов проведены расширенные испытания, показавшие их перспективность для более глубоких биологических исследований.

**Методология и методы диссертационного исследования основаны** на анализе литературных источников и направленном органическом синтезе. Строение полученных соединений доказано с использованием комплексных методов физико-химического анализа (элементный анализ, ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопия, ГХ-МС, РСА). Для анализа полученных соединений было использовано оборудование Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений». Для исследования механизма некоторых реакций и изучения таутомерного строения исходных соединений были привлечены квантово-химические расчеты.

**Степень достоверности результатов** обеспечена применением современного высокоточного оборудования и методик обработки результатов экспериментов, воспроизводимостью экспериментальных результатов.

**Положения, выносимые на защиту:**

- Результаты, полученные при алкилировании конкурентных N-, O- и C-центров 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов и метилировании N<sup>1</sup>-, N<sup>2</sup>-, O- и C-центров 3-трифторметилпиразол-5-ола.
- Подходы к получению полифторалкилсодержащих 4-гидроксииминопиразол-5-онов, 4-нитрозопиразолов, 4-гидроксииминопиразолинов, 4-нитропиразол-5-онов, 4-амино-3-полифторалкилпиразолов различного типа.
- Результаты биологических испытаний синтезированных производных.

**Личный вклад в работу** состоит в поиске и систематизации данных литературы по синтезу и алкилированию полифторалкилсодержащих пиразол-5-олов, 4-гидроксииминопиразол-5-онов, 4-нитрозопиразолов, 4-нитропиразол-5-онов и их восстановлению до 4-аминопроизводных. Проведены эксперименты по подбору оптимальных условий для региоспецифичного синтеза целевых соединений, реализована наработка соединений для биологических испытаний. Подготовлены публикации, на их основе написана диссертационная работа.

**Апробация работы.** Основные результаты научно-квалификационной работы доложены на XX Молодежной школе-конференции по органической химии (Казань, 2017), Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2018), V молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии»: (Пермь, 2018), 2-ой конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2018), III международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2019), Всероссийской междисциплинарной молодежной

научной конференции «VII Информационная школа молодого ученого» (Екатеринбург 2019), конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Пансионат МГУ Красновидово, 2020), Всероссийской междисциплинарной молодежной научной конференции «VIII Информационная школа молодого ученого» (Екатеринбург, 2020), IV международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2020), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», (Уфа, 2021).

Работа выполнена в рамках соглашения № 075-15-2020-777 от 01.10.2020 г. Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Публикации.** По материалам научно-квалификационной работы опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ, и 10 тезисных докладов на всероссийских и международных конференциях.

**Структура и объем диссертационной работы.** Работа общим объемом 194 страниц состоит из трех основных глав: литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 214 ссылок на литературные источники, 15 таблиц, 165 схем и 25 рисунков.

**Благодарность.** Автор выражает глубокую признательность и благодарность руководству ИОС УрО РАН академикам РАН Чарушину В.Н. и Чупахину О.Н., а также научному руководителю в.н.с., д.х.н. Бургарт Я.В. за чуткое руководство и регулярную поддержку в выполнении и написании работы, а также за помощь в планировании исследований, зав. лаб., член-корр. Салоутину В.И. за неоценимую помощь в проведении исследований и консультации, коллегам по работе: к.х.н. Щеголькову Е.В., д.х.н. Горбуновой Т.И., д.х.н. Запезалову А.Я., к.х.н. Худиной О.Г., к.х.н. Бажину Д.Н., к.х.н. Кудяковой Ю.С., к.х.н. Щербакову К.В., к.х.н. Горяевой М.В., к.х.н. Ивановой А.Е., Елькиной Н.А., Куц С.О. за ценные советы и дискуссии по работе; к.х.н. Кодессу М.И., Маточкиной Е.Г., Ежиковой М.А., к.х.н. Коряковой О.В., к.х.н. Жилиной Е.Ф., к.х.н. Валовой М.С., к.х.н. Первой М.Г., Саморуковой М.А., Щур И.В., Сомовой Л.М. за проведение физико-химических исследований, к.х.н. П.А. Слепухину за проведение рентгеноструктурного анализа. Автор также благодарит к.х.н. Красных О.П. (Пермский Национальный Исследовательский Политехнический Университет) за проведение испытаний *in vivo*; к.б.н. Кравченко М.А. (Уральский НИИ фтизиопульмонологии), д.м.н.

Евстигнееву Н.П., к.б.н. Герасимову Н.А. (Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии), к.б.н. Улитко М.В. (Уральский Федеральный Университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина), к.х.н. Махаеву Г.Ф. (Институт физиологически активных веществ РАН) за проведение биологических исследований *in vitro*; д.х.н. Хурсана С.Л., к.х.н. Борисевич С.С. (Уфимский институт химии РАН) за выполнение квантово-химических расчетов.

## Глава 1. Аналитический обзор литературы

Химия пиразолов в настоящее время является актуальным направлением для исследований среди химиков-органиков, поскольку наличие пиразольного структурного мотива наблюдается в молекулах, обладающих широким спектром агрохимической и фармацевтической активности. При этом трифторметилсодержащие пиразолы являются наиболее перспективными билдинг-блоками для создания новых биоактивных соединений, что подтверждается присутствием (трифторметил)пиразольного фрагмента в структуре многих медицинских препаратов и агрохимикатов [1,2]. Уникальность физико-химических и биологических свойств фторсодержащих молекул обусловлена влиянием электроноакцепторных атомов фтора на эти свойства [3–5].

Целью настоящего обзора является обобщение сведений о синтезе полифторалкилсодержащих пиразолов, их химических трансформациях по N- и O-центрам, получении 4-аминопиразолов и биологической активности производных.

### 1.1. Синтез полифторалкилсодержащих пиразолов

Одной из самых популярных стратегий для синтеза полифторалкилсодержащих пиразолов является циклоконденсация 1,3-дикарбонильных соединений (1,3-дикетонов и 3-оксоэфиров) с различными гидразинами (схема 1.1). При этом возможно образование двух 3-R<sup>F</sup>- и 5-R<sup>F</sup>-региоизомеров. Чаще эти реакции проводят в кислых условиях [6], этаноле [7] или смеси этанола и кислоты [8].

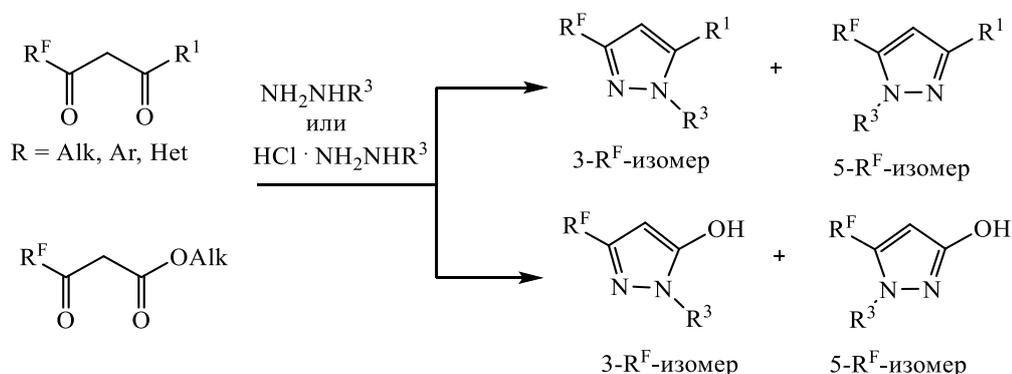


Схема 1.1

5-R<sup>F</sup>-Пиразолы в большинстве случаев выделяют в гидратированной форме. Так, 1-трифторметил-1,3-дикетоны **1.1** реагируют с тиосемикарбазидом, образуя смесь 1-тиокарбамоил-3-трифторметилпиразолов **1.2** и 5-гидрокси-1-тиокарбамоил-5-трифторметил-4,5-дигидропиразолов **1.3** с преобладанием последних [9], причем из реакций 1,3-дикетонов **1.1** с алкильными заместителями дигидропиразолы **1.3** выделены как единственные продукты (схема 1.2). выходы у заместителей

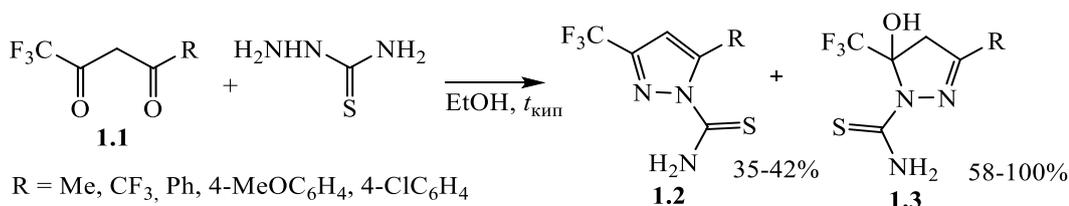


Схема 1.2

В работе [10] описано получение из реакции 4,4,4-трифтор-1-пиридин-2-ил-бутан-1,3-диона **1.4** с 2-гидроксиэтилгидразином в этаноле при комнатной температуре 1-(2-гидроксиэтил)-5-трифторметилпиразола **1.6** в смеси с его гидратированным интермедиатом **1.5** (схема 1.3). Остановить реакцию на стадии образования 5-гидрокси-5-трифторметил-4,5-дигидропиразола **1.5** авторам удалось при проведении реакции при 0°C.

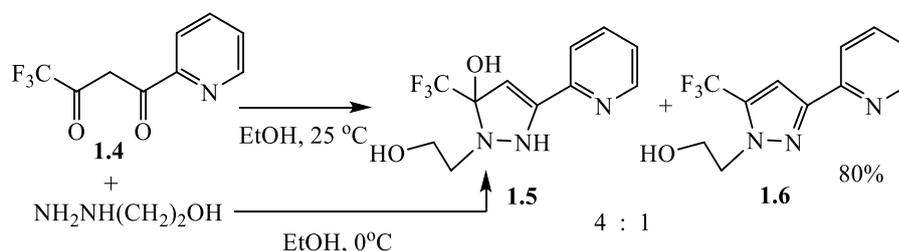


Схема 1.3

Взаимодействие трифторацетоуксусного эфира **1.7** с метилгидразином в водных условиях дает смесь 3-CF<sub>3</sub> и 5-CF<sub>3</sub>-изомеров **1.8** и **1.9** в соотношении примерно 4 : 1 (схема 1.4) [11].

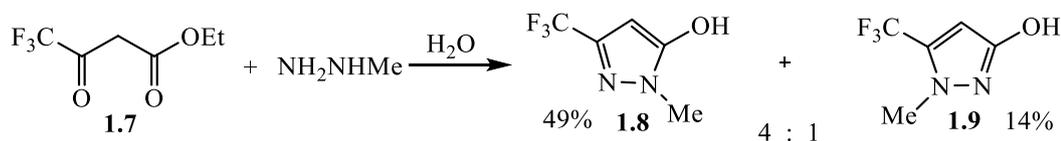


Схема 1.4

Однако циклоконденсация 3-оксоэфиров **1.10** с арил- и гетарилгидразинами **1.11** при нагревании в этаноле в присутствии гидроксида натрия (или в изопропанол в присутствии хлорида аммония) проходила с образованием только 3-R<sup>F</sup>-пиразол-5-олов **1.12** (схема 1.5) [12–14].

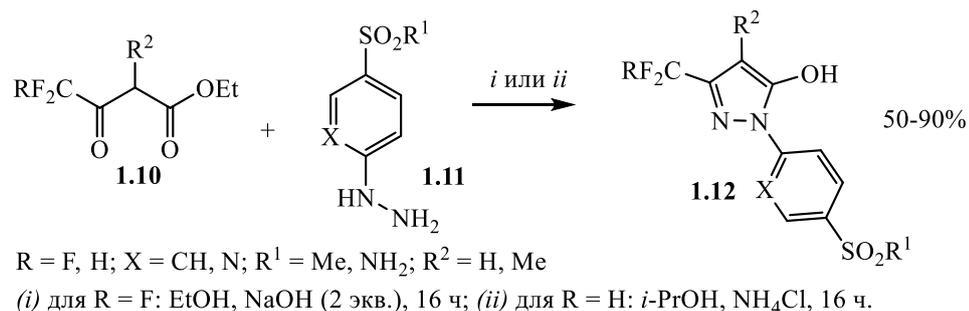


Схема 1.5

Отмечено образование 3-трифторметил-1-фенил-5-метокси-1*H*-пиразола **1.16** в качестве побочного продукта в синтезе 3-трифторметил-1-фенил-5-пиразолона **1.15** с применением хлорида железа(III) и силикагеля в метаноле при кипячении (схема 1.6) [15].

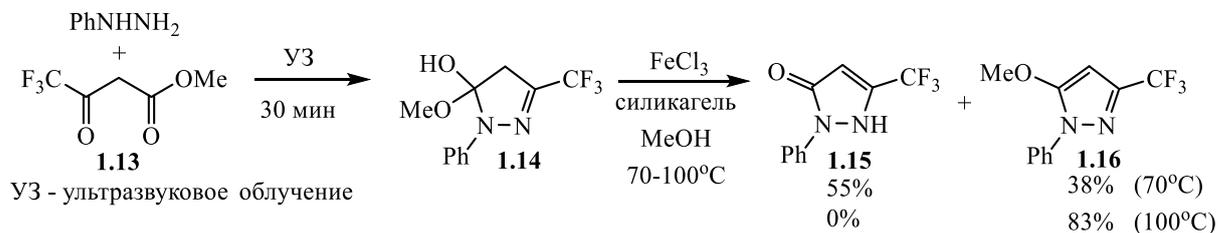


Схема 1.6

В отличие от фторсодержащего 3-оксоэфира **1.17**, нефторированные аналоги **1.17** способны образовывать 3-этоксипиразолы **1.18** при проведении циклоконденсации с гидроклоридом гидразина в кипящем спирте с более высокими выходами (схема 1.7) [16].

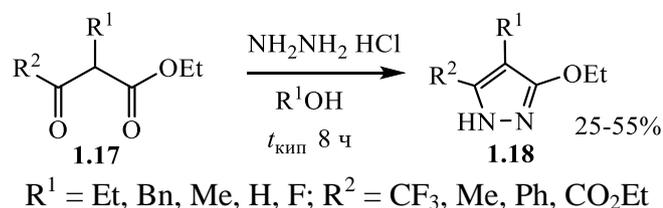


Схема 1.7

Трифторацетоуксусный эфир циклизуется с 1-метил-2-фенилгидразином, образуя 2-метил-3-трифторметил-1-фенилпиразол-5-он **1.19** (CF<sub>3</sub>-антипирин) (схема 1.8) [17]. Выход продукта авторами не указан.

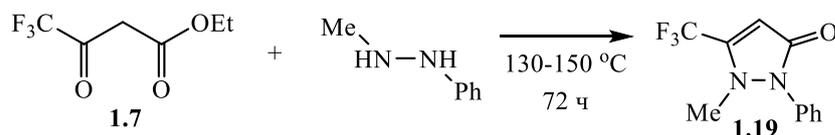


Схема 1.8

В последнее время большое внимание уделялось поиску условий для селективного получения региоизомеров в реакциях полифторалкил-1,3-дикетонов **1.20** с замещенными гидразинами. Хорошей селективности добились при использовании в качестве растворителя фторированных спиртов: трифторэтанола и, особенно, гексафторизопропанола, способствующего региоселективному образованию 3-R<sup>F</sup>-изомера **1.21** до 80–90% (схема 1.9) [18].

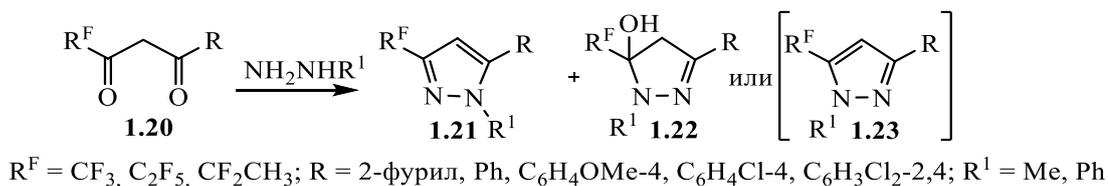


Схема 1.9

Для получения пиразолов с карбонилсодержащей функцией в положении С4 удобно использовать в качестве исходных реагентов полифторалкил-1,3-дикарбонильные соединения, имеющие *мезо*-ацильный, алкоксиметилиденовый или арилиденовый заместитель. При этом гетероциклизация с гидразинами происходит с участием этих групп и полифторацильного фрагмента. Так, на основе циклизаций полифторалкилсодержащих  $\beta,\beta'$ -трикетонов **1.24** с гидразинами по полифторалкил-1,3-дикетонному фрагменту реализован синтез 4-ацетил-3-полифторалкил-5-метилпиразолов **1.25** (схема 1.10) [19].

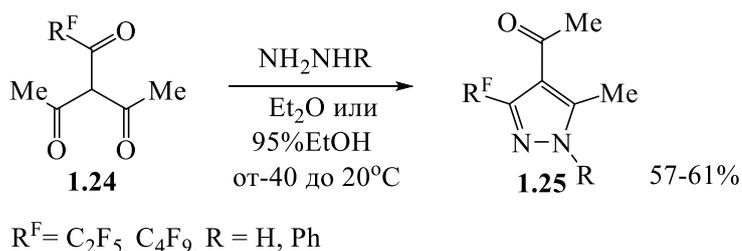


Схема 1.10

3-Ацетил-4-этокси-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он **1.26** ( $R = Me$ ) реагирует с метилгидразином, образуя 4-ацетил-1-метил-3-трифторметилпиразол **1.27** [20] (схема 1.11). 2-Этоксиметилидензамещенный трифторацетоуксусный эфир **1.26** ( $R = OEt$ ) циклизуется с водным гидразином региоспецифично по этоксивинил-ацильному фрагменту, давая этил-3-трифторметилпиразол-4-карбоксилат **1.28**. В реакциях с замещенными гидразинами наблюдается региоселективная циклоконденсация, приводящая к 1-(гет)арил-5-полифторалкил-4-этоксикарбонилпиразолам **1.29** [21,22].

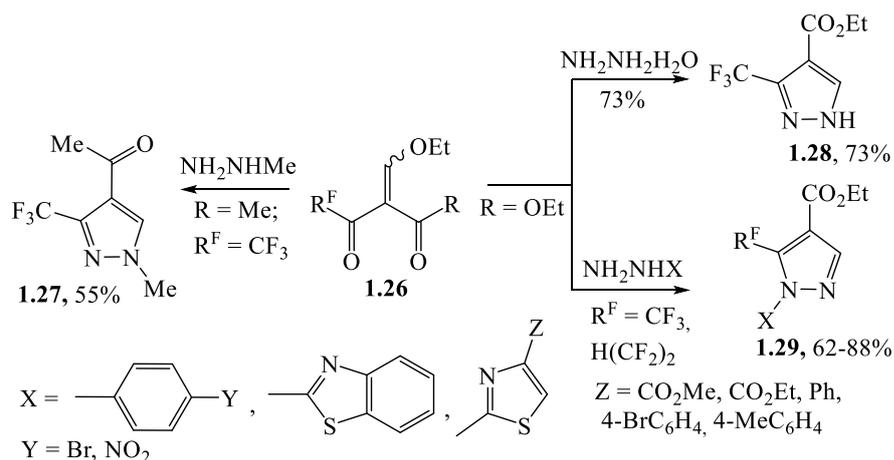


Схема 1.11

2-Аминотилиден-3-оксоэфир **1.31**, полученный реакцией 3-метиламино-2-бутеноата **1.30** с фторсодержащими уксусными ангидридами, взаимодействует с гидразинами, давая изомерные пиразол-4-карбоновые кислоты **1.34** и **1.35** (схема 1.12) [23].

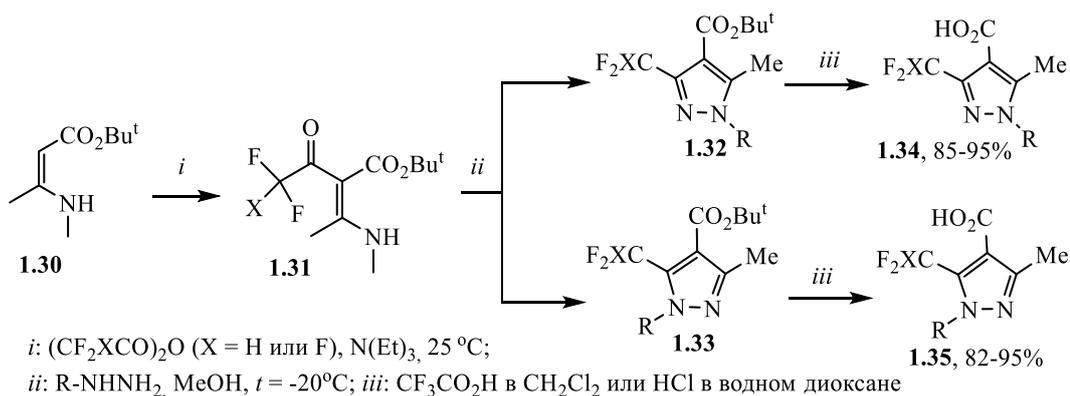
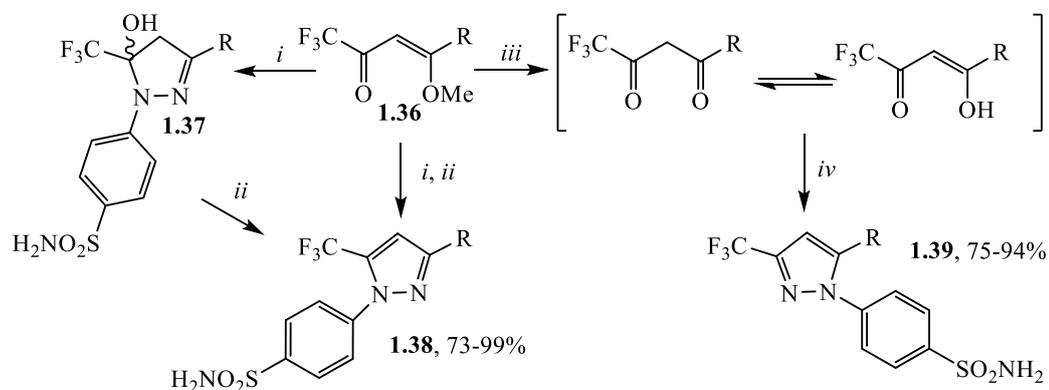


Схема 1.12

Разработаны способы региоселективного синтеза 3- и 5-трифторметилпиразолил-фенилсульфонамидов на основе циклизации 4-метокси-1,1,1-трифтор-4-арилбут-3-ен-2-онов **1.36** с 4-гидразинилбензолсульфонамидом в MeOH (схема 1.13). Для получения 5- $CF_3$ -изомеров **1.38** сначала были синтезированы в присутствии  $Na_2CO_3$  соответствующие 3-гидросипиразолины **1.37**, которые затем дегидратировали в HCl с получением целевых продуктов **1.38**. Для получения 3- $CF_3$ -изомеров **1.39** было эффективно перемешивание реагентов при комнатной температуре в смеси MeOH и HCl и последующим кипячением реакционной массы [24].



*i:* 4-гидразинбензолсульфамид гидрохлорид, MeOH,  $Na_2CO_3$ , 25 °C, 3 ч; *ii:* HCl,  $t_{кип}$ , 1 ч;

*iii:* MeOH, HCl, 25 °C, 1 ч; *iv:* 4-гидразинбензолсульфамид гидрохлорид,  $t_{кип}$ , 3 ч.

R = Ph, 2- $FC_6H_4$ , 3- $FC_6H_4$ , 4- $FC_6H_4$ , 2- $ClC_6H_4$ , 4- $ClC_6H_4$ , 2- $MeC_6H_4$ , 4- $MeC_6H_4$ , 4- $EtC_6H_4$ , 4- $CF_3C_6H_4$ , 4- $CNC_6H_4$ , 4- $MeSO_2C_6H_4$ , 4- $NHOCC_6H_4$ , 4- $CO_2HC_6H_4$ , 4- $NO_2C_6H_4$ , 4- $OH C_6H_4$ , 2- $MeOC_6H_4$ , 4- $MeOC_6H_4$ , 4- $EtOC_6H_4$ , 4- $MeSC_6H_4$ , 4- $NH_2C_6H_4$ , 2- $NHMeC_6H_4$ , 4- $NMe_2C_6H_4$ , 4- $CH_2OHC_6H_4$ , 3-F-4- $MeOC_6H_3$ , 3-Cl-4- $MeOC_6H_3$ , 3-Me-4- $MeOC_6H_3$ , 3-Et-4- $MeOC_6H_3$ , 3,4- $Me_2C_6H_3$ , 3-Me-4- $MeSC_6H_3$ , 3-F-4- $Me_2NC_6H_3$ , 3,5- $Cl_2$ -4- $MeOC_6H_2$ , 3,5- $F_2$ -4- $MeOC_6H_2$ , 3-Cl-4- $MeO$ -5- $MeC_6H_2$ , 3,4- $Cl_2C_6H_3$ , 2,4- $Cl_2C_6H_3$ , 2,4- $Me_2C_6H_3$ , 2,5- $Me_2C_6H_3$ , 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-Br-2-тиенил, 5-Cl-2-тиенил, 3-Ме-2-фурил, 3-бензотиенил, 2-бензофурил, 1-циклогексил,

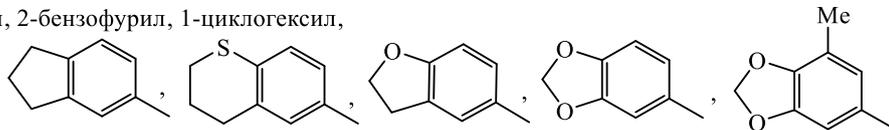


Схема 1.13

Помимо 1,3-дикарбонильных соединений в литературе описаны способы получения трифторметилпиразолов на основе других исходных реагентов, которые зачастую являются их синтетическими эквивалентами. Так, региоселективная циклизация трифторметилалкенонов **1.40** с тозилгидразином с применением ацетата натрия позволила синтезировать большой ряд 5-арил-3-трифторметилпиразолов **1.41** (схема 1.14) [25].

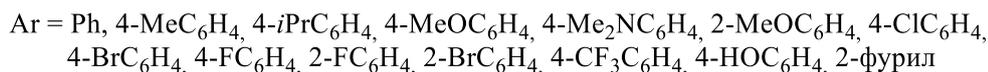
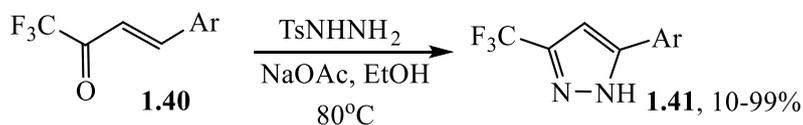


Схема 1.14

Взаимодействие 1,1,1-трифтор-4-фенилбут-3-ен-2-она **1.42** с фенилгидразином в уксусной кислоте дает 1,3-дифенил-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол **1.43** (схема 1.15) [26].

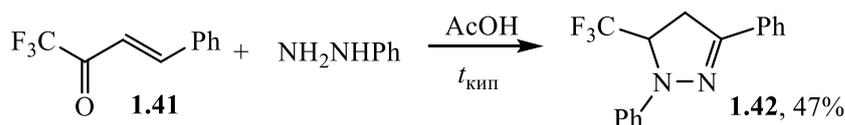


Схема 1.15

В реакции этил-4,4,4-трифторбут-2-еноата **1.43** с метилгидразином получена смесь изомерных пиразолинов **1.44** и **1.45**. Основной продукт, 1-метил-5-(трифторметил)пиразолидин-3-он **1.44**, подвергали превращению до 1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-3-ола **1.9** под действием хлорида железа (III) в EtOH (схема 1.16) [27]. Выход продукта **1.9** при использовании данного метода был низким (авторами не приводится) и очистка его была затруднена из-за наличия примесей солей железа (II).

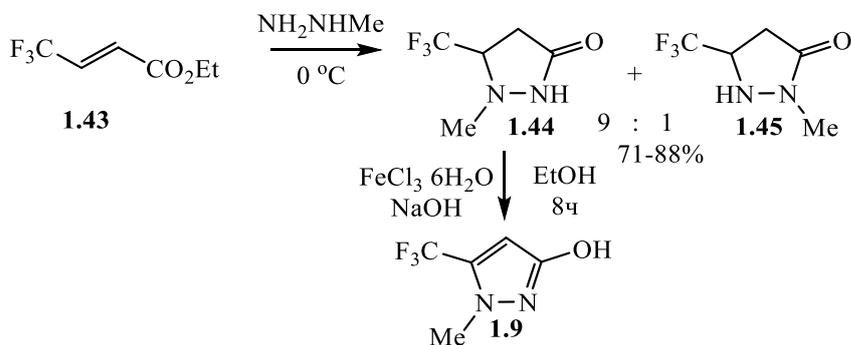


Схема 1.16

Циклоприсоединение *N*-бензил-2-диазоацетамида **1.46** к этил-4,4,4-трифторбут-2-еноату **1.43** проходит с образованием смеси этил-5-(бензилкарбамоил)-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоксилата **1.49** и этил-5-(бензилкарбамоил)-3-(трифторметил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-карбоксилата **1.50** в соотношении 9 : 1, из

которых были получены соответствующие пиразолы **1.51** и **1.52** под действием брома. Одностадийное получение смеси 5-бензилкарбомоилпиразолов **1.51** и **1.52** возможно реакцией диазоацетамида **1.46** с этил-4,4,4-трифторбутил-2-ноатом **1.48** или с этил-3-(трифторметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-карбоксилатом **1.47** (схема 1.17) [28,29]. Выходы изомерных продуктов авторы не приводят.

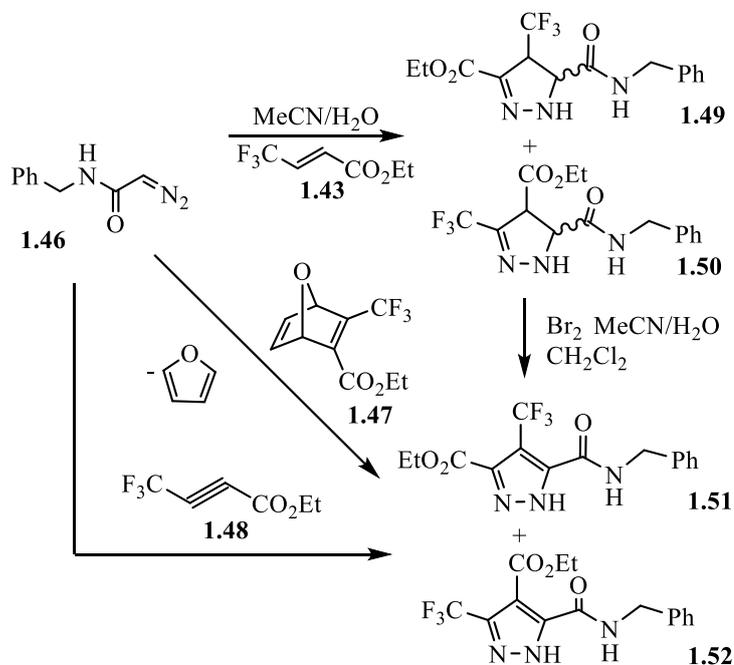


Схема 1.17

Описаны способы синтеза смеси трифторметилпиразололов **1.9** и **1.8** в реакции циклизации метилгидразина с функционализированными трифторметилсодержащими сложными эфирами: этил-3-амино-4,4,4-трифторбут-2-еноатом **1.53**, этил-4,4,4-трифтор-3-метоксибут-2-еноатом **1.54** и этил-2,3-дибром-4,4,4-трифторбутаноатом **1.55**. Реакция с бромкротонатом **1.56** проходила через образование промежуточных бромзамещенных трифторметилпиразолидинонов **1.57** и **1.58** (схема 1.18) [27].

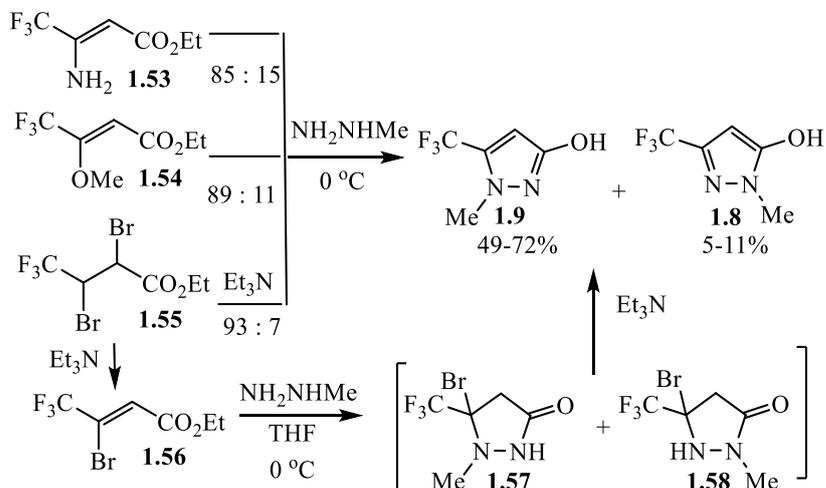


Схема 1.18

Взаимодействие метилгидразина с полифторалкилацетиленовыми эфирами **1.59** в смеси MeOH с водой при охлаждении приводит к региоизомерным 3- и 5-полифторалкилпиразололам **1.60** и **1.61** (схема 1.19) [30]. При этом, основными продуктами в реакциях были изомеры **1.60**.

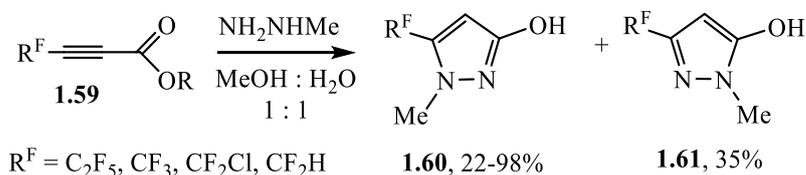


Схема 1.19

Описан метод получения бис(полифторалкил)пиразолов **1.65-1.67** с использованием фторалкиламинореагентов (ФАР) **1.63** и производных фторированных аминов **1.62**. Первоначально фторалкиленамины **1.62** реагируют с ФАР **1.63** в сухом ацетонитриле с образованием винамидиумного интермедиата **1.64**, обработка которого гидразин-гидратом или метилгидразином приводит к образованию пиразолов **1.65-1.67** (схема 1.20) [31].

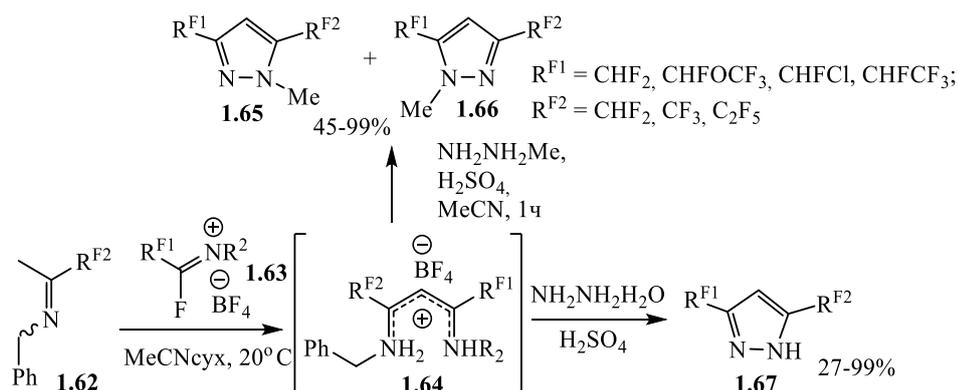


Схема 1.20

Полифторалкилсодержащие диазоэтаны **1.68** с нитроолефинами **1.69** образуют одностадийно 4-замещенные 3-полифторалкилпиразолы **1.70** (схема 1.21) [32].

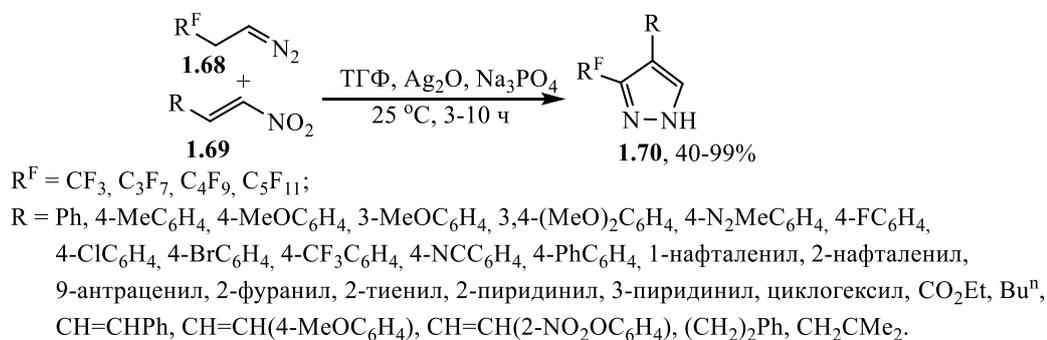


Схема 1.21

Производные пиразолов **1.77-1.81** получены [2+3]-циклоприсоединением полифторалкил-дiazометанов **1.71**, **1.72** к соединениям **1.43**, **1.73-1.76** (схема 1.22) [33].

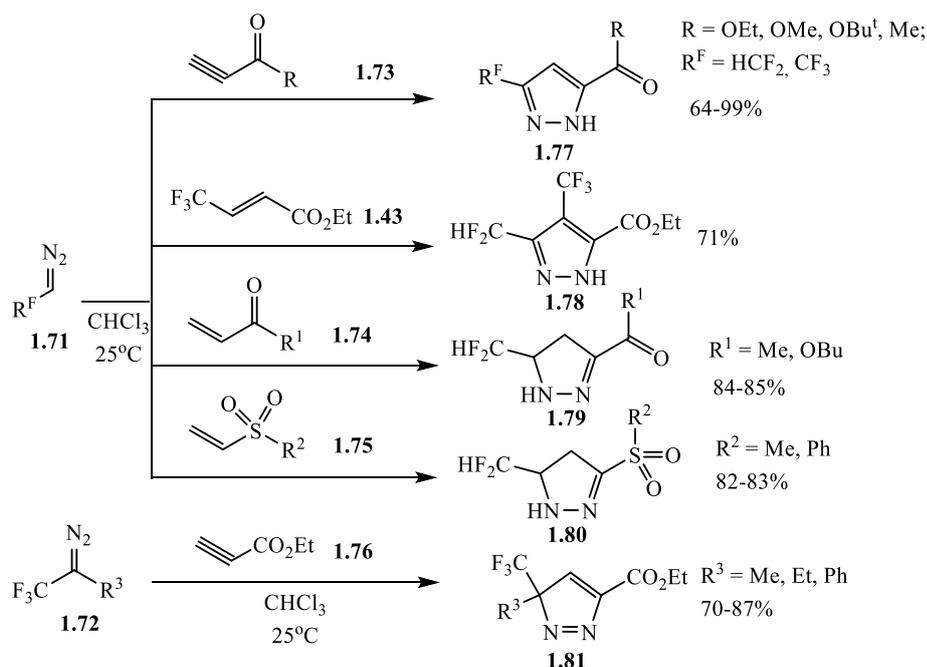
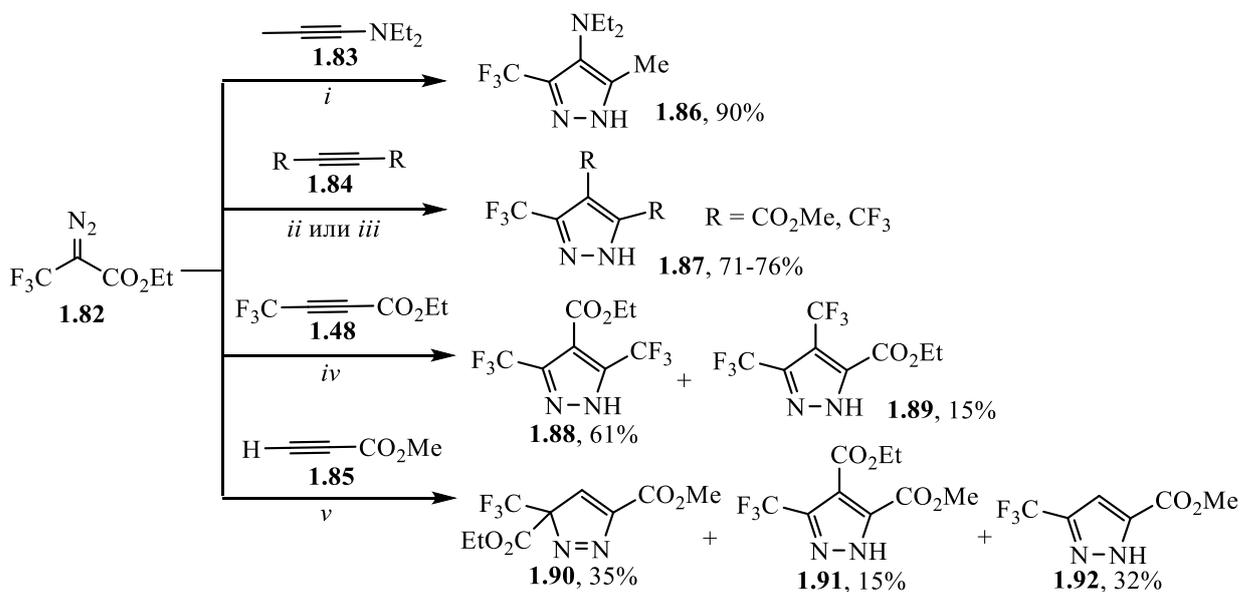


Схема 1.22

1,3-Диполярное циклоприсоединение этил-2-диазо-3,3,3-трифторпропионата **1.82** к алкинам **1.48**, **1.83-1.85** с последующей перегруппировкой Ван-Альфена-Хюттеля использовано для синтеза трифторметил-1*H*-пиразолов **1.86-1.92** (схема 1.23) [34].



*i*:  $\text{Et}_2\text{O}$ , 32 °C; толуол 110 °C; 240 °C;  $\text{Et}_2\text{NH}$ , 21 °C; *ii*: 80 °C, 24 ч; 180 °C, 3 ч;  $\text{HNEt}_2$ , 21 °C;  
*iii*:  $\text{Et}_2\text{O}$ , 80 °C;  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ , 21 °C; *iv*: 75 °C;  $\text{HNEt}_2$ , 21 °C; *v*: 80 °C.

Схема 1.23

При взаимодействии 2-хлоракрилонитрила **1.94** с 1-(4-нитрофенил)-2-(2,2,2-трифторэтилиден)гидразином **1.93** в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  получен 1-(4-нитрофенил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-карбонитрил **1.95** (схема 1.24) [35]. Выход продукта авторами не приводится.

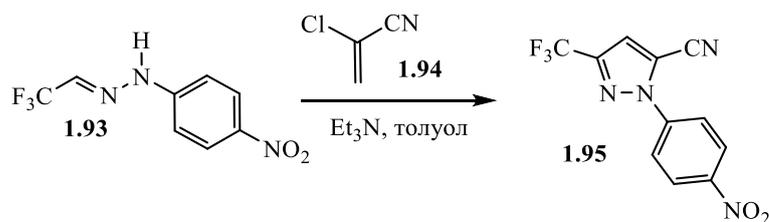
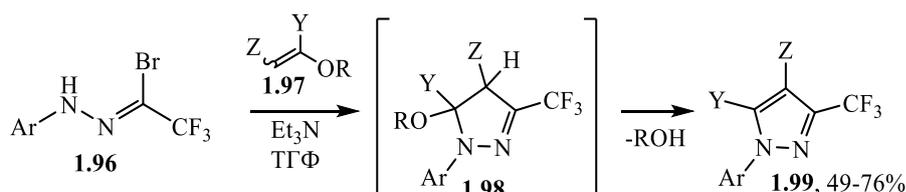


Схема 1.24

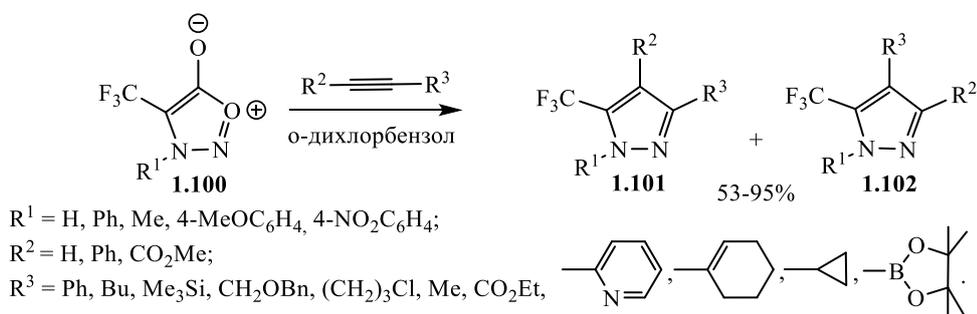
Циклоприсоединение гидразонилбромидов **1.96** к енольным эфирам **1.97** под действием  $\text{Et}_3\text{N}$  в ТГФ с последующим отщеплением молекулы спирта привело к образованию 3-трифторметилпиразолов **1.99** (схема 1.25) [36].



**1.99:** Ar = Tol, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ph, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
Z = H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; Y = Me, H, Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 1.25

Рециклизация трифторметилсиднонов **1.100** под действием ацетиленов использована для получения замещенных 5-CF<sub>3</sub>-пиразолов **1.101** и **1.102**, имеющих различную комбинацию заместителей в положениях C-3 и C-4 (схема 1.26) [37].



$\text{R}^1 = \text{H, Ph, Me, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ;

$\text{R}^2 = \text{H, Ph, CO}_2\text{Me}$ ;

$\text{R}^3 = \text{Ph, Bu, Me}_3\text{Si, CH}_2\text{OBn, (CH}_2\text{)}_3\text{Cl, Me, CO}_2\text{Et}$ ,

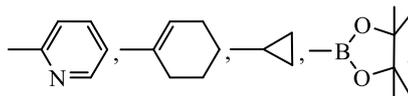
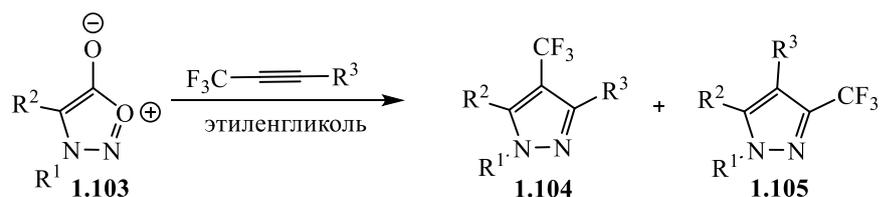


Схема 1.26

Описан также синтез 3- и 4-трифторметилпиразолов **1.104** и **1.105** за счет 1,3-диполярного циклоприсоединения нефторированных сиднонов **1.103** к трифторметилацетиленам (схема 1.27), при  $\text{R}^2 = \text{H}$  соотношение 4-CF<sub>3</sub>- и 3-CF<sub>3</sub>-изомеров примерно равно 9 : 1 [38]. Выходы продуктов авторами не указаны.



$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{CH}_2\text{Ph, Me}_3\text{C, Me}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H, 4-ClC}_6\text{H}_4, \text{Me, Br, MeS}$ ;

$\text{R}^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeSC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeSO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Схема 1.27

Найдено, что 3-трифтоацетил-2,3-дигидрооксазол-1-он **1.106** под действием гидразинов в ДМФА претерпевает раскрытие гетерокольца с последующей циклизацией с гидразингидратом или фенилгидразином в пиразолол **1.107** или пиразолидин **1.108** соответственно. Последний подвергали дегидратации с получением пиразолола **1.109** (схема 1.28) [39].

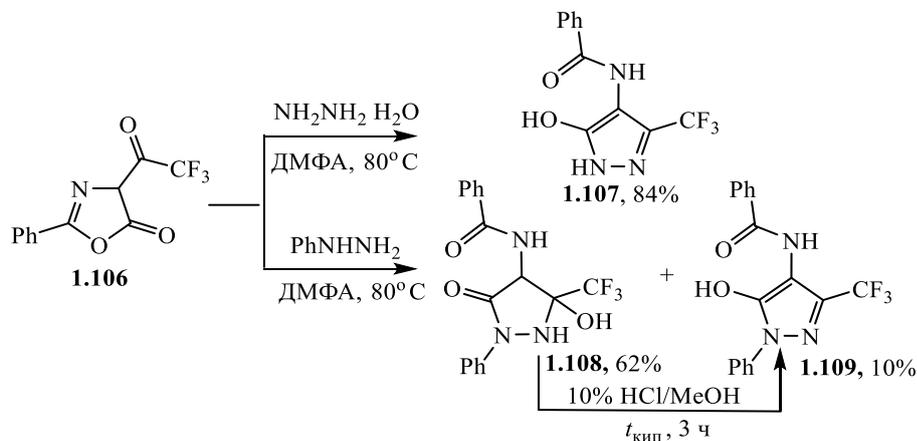


Схема 1.28

\*\*\*

Анализ литературы по методам синтеза полифторалкилсодержащих пиразолов показал, что наиболее простым и доступным является получение этих производных за счет хемоселективной конденсации 3-оксоэфиров или 1,3-дикетонов с гидразинами в смеси уксусной кислоты и этанола при кипячении. Данный способ выбран для дальнейшего синтеза пиразол-5-олов.

## 1.2. Методы химической модификации пиразолов

### 1.2.1. Методы синтеза полифторалкилсодержащих *N*-, *O*- и *C*-алкилпроизводных пиразолов

Синтез *N*-, *O*- и *C*-алкилпроизводных полифторалкилпиразолов может быть реализован в ходе их сборки из функционализированных 1,3-дикарбонильных соединений и замещенных гидразинов (см. часть 1.1). Однако модификация пиразольного остова возможна также за счет введения заместителей непосредственно в производные пиразолов в результате алкилирования его  $\text{N}^1$ -,  $\text{N}^2$ -, *O*- или *C*-нуклеофильных центров.

Для *N*-незамещенных трифторметилпиразолов наиболее характерными являются реакции по *NH*-группе. Для *N*-алкилирования и *N*-ариллирования чаще применяют соответственно алкил- и арилгалогениды. При этом в результате реакций *N*-замещения в несимметричных пиразолах возможно образование двух региоизомеров. На направление этого процесса оказывает влияние множество факторов: строение алкилирующих

реагентов, электронные и стерические эффекты их заместителей, основность среды, природа растворителя и др. [40]. Однако, в основном, реакции замещения проходят по атому азоту, удаленному от фторированного заместителя, с образованием 3-R<sup>F</sup>-изомера.

Теоретическая оценка реакционной способности нуклеофильных центров трифторметилпиразолов выполнена с помощью квантово-химических расчетов для двух таутомерных форм **1.110,I** и **1.110,II** (схема 1.29), наиболее термодинамически стабильной является таутомерная форма **I** [41].

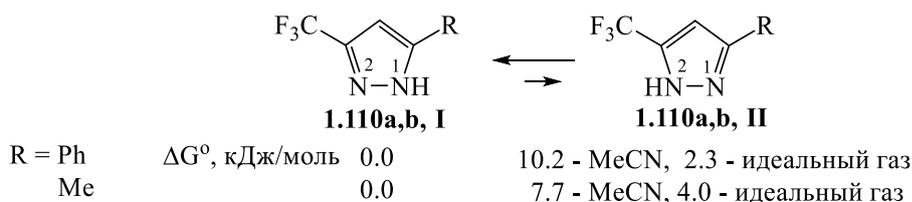
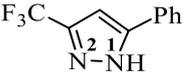
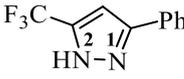
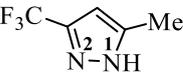
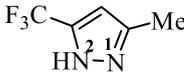


Схема 1.29

Оценка реакционных центров пиразолов **1.110** выполнена с помощью программного пакета GAUSSIAN09, расчеты функции Фукуи проведены в приближении идеального газа. Найдено, что реакционные центры N<sup>1</sup> обоих таутомеров **I** и **II** пиразолов **1.110a,b** характеризуются отрицательными значениями двойного дескриптора функции Фукуи ( $\Delta f$ ) (таблица 1.1), что свидетельствует об их бóльшей нуклеофильности по сравнению с конкурентными центрами N<sup>2</sup> [41].

Таблица 1.1. Значение двойного дескриптора функции Фукуи для центров пиразолов **1.110a,b**

Молекула	№	Атом	$\Delta f$	Молекула	№	Атом	$\Delta f$
	<b>1.110a,I</b>	N <sup>1</sup>	<b>-0.07</b>		<b>1.110a,II</b>	N <sup>1</sup>	<b>-0.09</b>
		N <sup>2</sup>	<b>0.05</b>			N <sup>2</sup>	<b>0.01</b>
	<b>1.110b,I</b>	N <sup>1</sup>	<b>-0.07</b>		<b>1.110b,II</b>	N <sup>1</sup>	<b>0</b>
		N <sup>2</sup>	<b>0.19</b>			N <sup>2</sup>	<b>0.07</b>

Введение метильного заместителя в молекулу органического соединения перспективно для моделирования их биологического действия [42]. Метилирование несимметричных полифторалкилпиразолов может приводить к смеси 3-R<sup>F</sup>- и 5-R<sup>F</sup>-изомеров. Однако метилирование йодистым метилом несимметричных 4-бром-3-трифторметилпиразолов и этил-3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксилата **1.111** в ацетоне или ДМФА проходило с образованием одного изомера - 1-метил-3-полифторалкилпиразолов **1.112** (схема 1.30) [33,43].

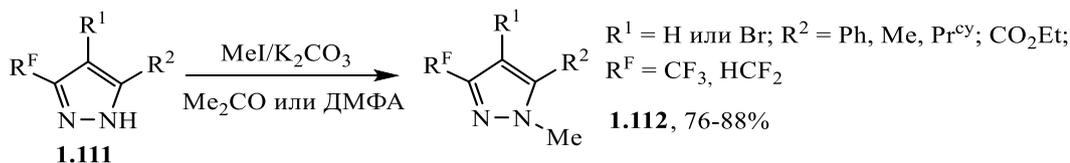


Схема 1.30

В статье [41] найдено, что в основных условиях независимо от метилирующего агента (йодистого метила или диметилсульфата) преимущественно формируются 3- $R^F$ -пиразолы **1.114**, тогда как использование диметилсульфата без основания приводит к региоселективному образованию 5- $R^F$ -пиразолов **1.115** без или с небольшой примесью 3- $R^F$ -изомера **1.114** (схема 1.31).

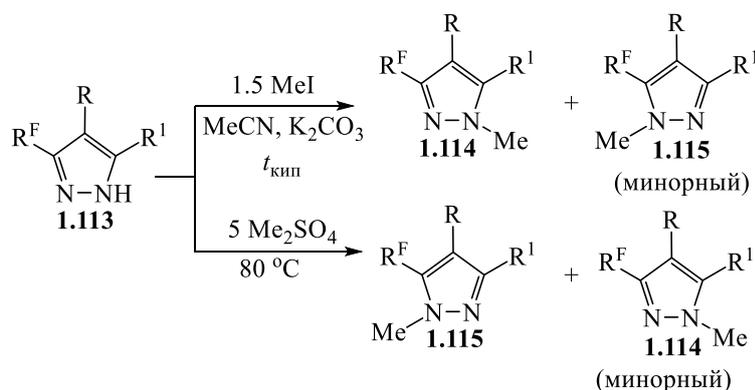


Схема 1.31

Метилирование симметричных бис(дифторметил)пиразолов **1.117** йодистым метилом в дихлорметане в присутствии триэтиламина проходит с умеренными или высокими выходами 52–99%. С помощью 3,4-дигидропирана (DHP) и катализатора *p*-толуолсульфоновой кислоты (TsOH) авторами введена 2-тетрагидропиранильная группа (THP) (схема 1.32) [31].

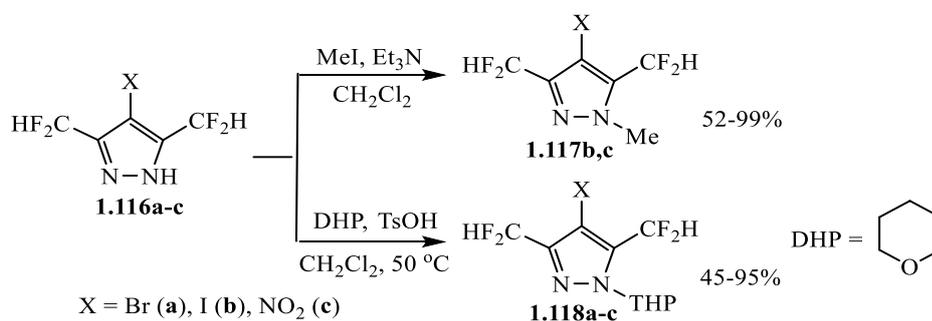


Схема 1.32

Описано *N*-метилирование 1-фенил-3-трифторметилпиразол-5-она **1.15** в избытке (4.7 экв.) диметилсульфата при нагревании до 110–120°C в течение 1.5 ч, приводящее к синтезу  $\text{CF}_3$ -антипирина **1.19** с выходом 72% (схема 1.33). Однако полученный  $\text{CF}_3$ -антипирин **1.19** не был охарактеризован авторами [17].

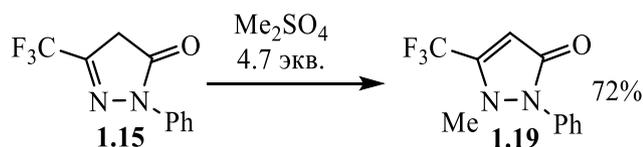


Схема 1.33

Для сравнения отметим, что для получения *антипирина* **1.120** в качестве алкилирующего реагента использовали йодистый метил и ацетонитрил в качестве растворителя (схема 1.34) [44,45]. Выходы продукта не указаны.

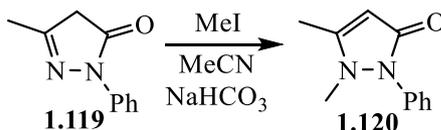


Схема 1.34

Кроме того, для получения 1-метил-2-арилпиразол-3-онов **1.122** описана возможность применения в качестве метилирующего реагента метил-*n*-толуолсульфоната (схема 1.35) [46].

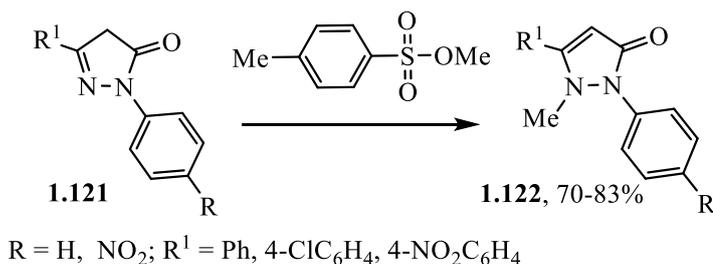


Схема 1.35

*N*-Алкилирование 5-метил-3-трифторметилпиразола **1.110b** алкилгалогенидами реализовано с использованием ионной жидкости, 1-бутил-3-метилимидазол тетрафторбората ([BMIM]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), в качестве катализатора, что привело к образованию смеси 3-CF<sub>3</sub>- и 5-CF<sub>3</sub>-изомеров **1.123** и **1.124** в соотношении 4-2 : 1 (схема 1.36) [43].

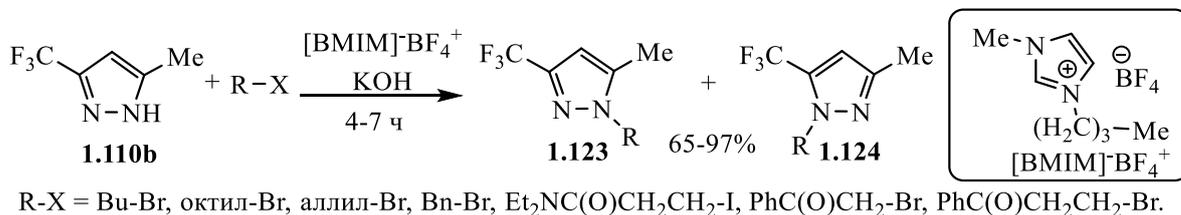


Схема 1.36

Найдено, что алкилирование 4-арилдiazенилпиразолов **1.125** (4-бромбутил)ацетатом в присутствии карбоната калия проходит с образованием смеси региоизомерных 1-(4-ацетоксибутил)-3- и 1-(4-ацетоксибутил)-5-фторалкилпиразолов **1.126** и **1.127** в соотношениях 4-9:1, тогда как сплавление с [(2-

ацетоксиэтоксиметил]ацетатом в присутствии хлорида цинка(II) дает 1-[(2-ацетоксиэтоксиметил]пиразолы **1.128** [47] (схема 1.37).

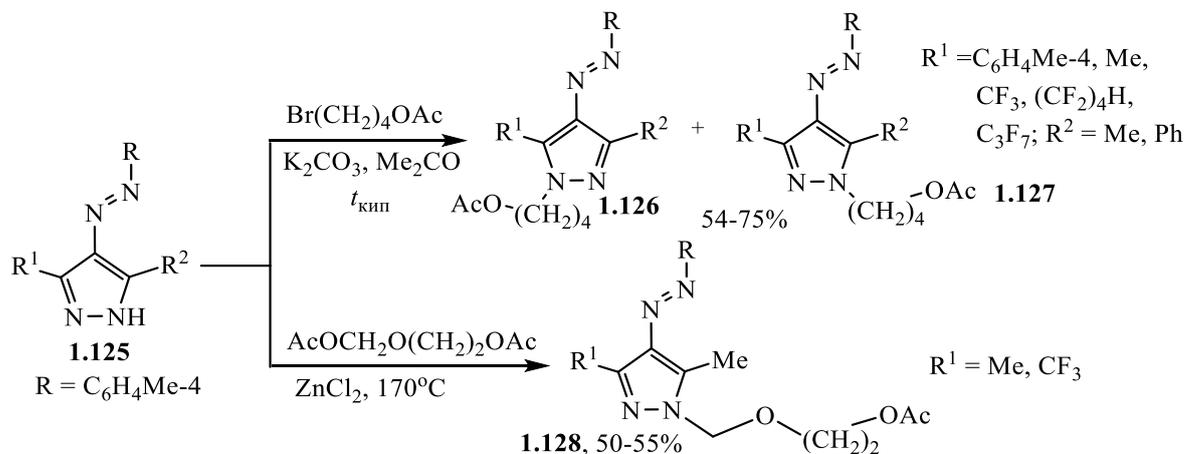


Схема 1.37

Предложен путь синтеза 1-гидрокси- и 1-алкоксиметил-3-полифторалкилпиразолов **1.130** и **1.131** посредством региоселективного *N*-гидрокси- и алкоксиметилирования *N*-незамещенных пиразолов **1.129** параформальдегидом. Алкоксиалкилирование полифторалкилпиразолов протекает в водно-спиртовой среде, в то время как гидроксиметилирование требует безводных условий (схема 1.38) [48].

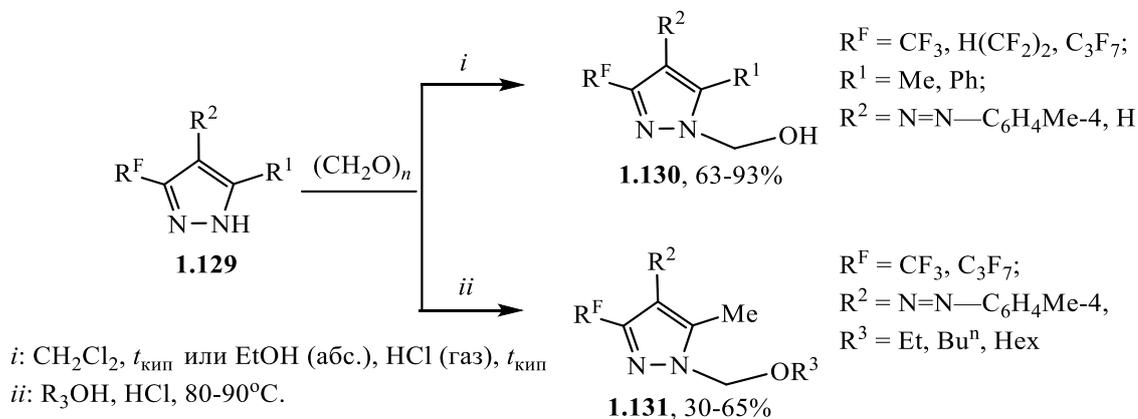


Схема 1.38

Под действием цинка в кислых условиях осуществлено регоселективное бензилирование 5-метил-4-нитро-3-(трифторметил)пиразола **1.132** с получением продукта **1.133** (схема 1.39) [49].

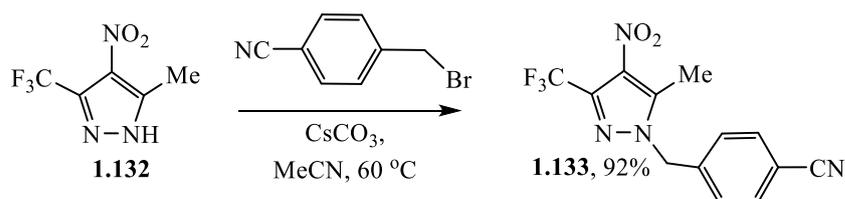


Схема 1.39

*N*-Алкилирование 3-трифторметил-4-хлорпиразола **1.134** 2-хлор-1-[4-(4-хлор-3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]этан-1-оном в присутствии карбоната калия в ДМФА также проходит по удаленному от CF<sub>3</sub>-группы атому азота, давая 1-[4-(4-хлор-3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-4-хлор-1*H*-пиразол-1-ил]этанон **1.135** (схема 1.40) [50].

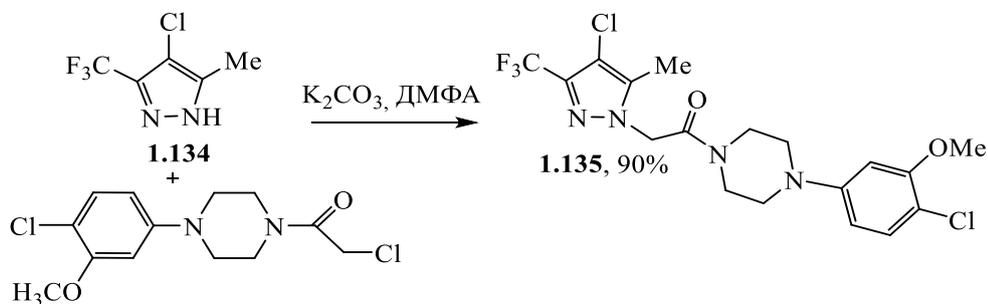


Схема 1.40

Проведено региоспецифичное рибозилирование 3-полифторалкил-5-фенилпиразолов **1.136** 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозой в безводных условиях в присутствии хлорида олова(IV) (схема 1.41) [51].

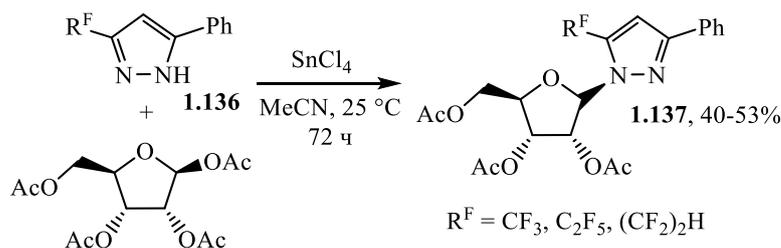
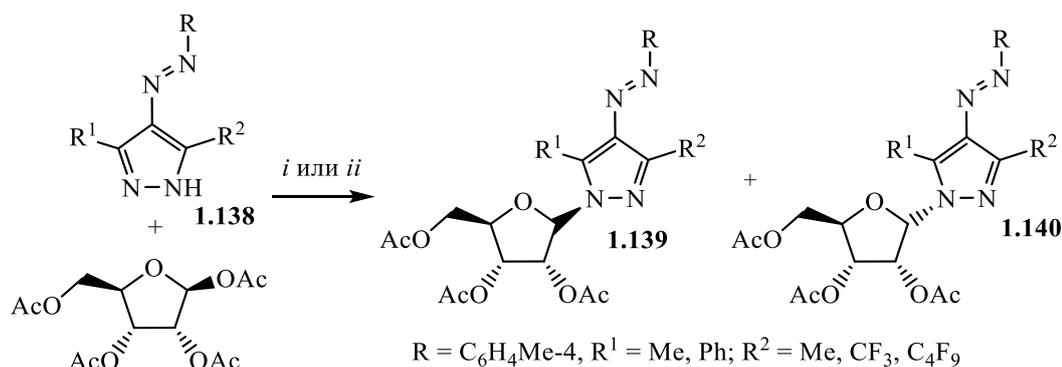


Схема 1.41

Рибозилирование 4-арилдiazенилпиразолов **1.138** с помощью 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозы в присутствии хлорида олова(IV) или бис(триметилсилил)-ацетамида (BSA) и триметилсилилтрифторметансульфоната (TMSOTf) дает α- и β-аномерные смесь *N*-(2,3,5-три-*O*-ацетилрибофуранозил)-замещенных производных **1.139** и **1.140** в соотношениях 5:1 или 1:1 и выходами 23-35% [52] (схема 1.42). Использование хлорида олова(IV) позволило повысить селективность синтеза и получить продукты **1.139** с выходами 52-59%.

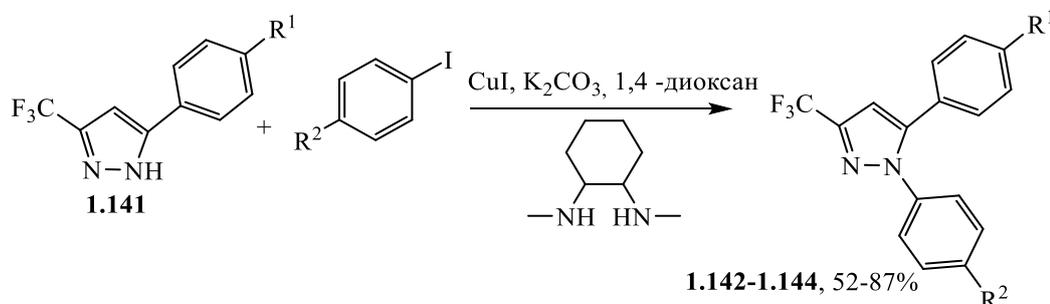


*i*: BSA, TMSOTf, MeCN, 25 °C; *ii*: SnCl<sub>4</sub>, MeCN, 25°C

BSA - бис(триметилсилил)ацетамид; TMSOTf - триметилсилилтрифторметансульфонат

Схема 1.42

Реакция *N*-ариллирования пиразолов **1.141** в присутствии иодида меди(I) использовалась для синтеза *целекоксиба* **1.142**, *мавакоксиба* **1.143** и *SC-560* **1.144** (схема 1.43) [25].



**1.142**: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H или Me; **1.143**: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; **1.144**: R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

Схема 1.43

Найдены условия для селективного *N*-ариллирования 5-этокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразола **1.145** фенолбороновой кислотой с использованием ацетата меди и пиридина. Последующее нагревание 5-этоксипиразола **1.146** в 48% растворе бромистоводородной кислоты позволило получить пиразолон **1.15** (схема 1.44) [53].

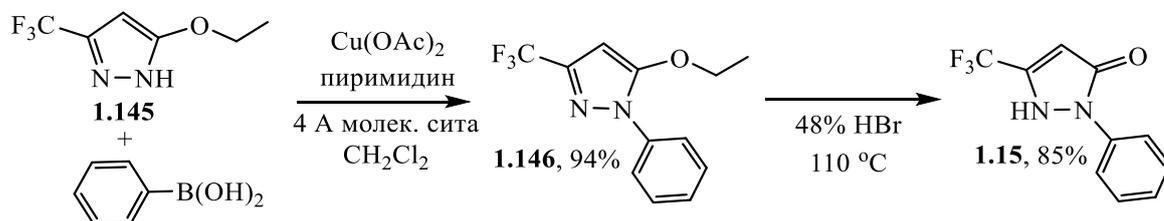
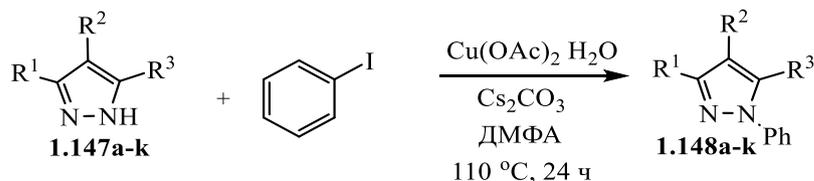


Схема 1.44

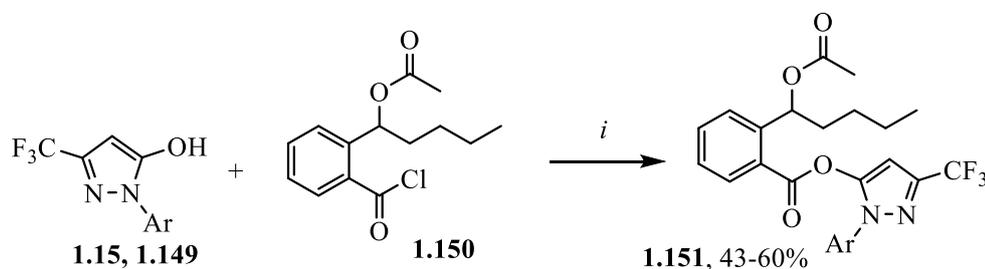
Ариллирование пиразолов **1.147a-k**, не содержащих фторалкильные группы, йодбензолом реализовано при катализе водным ацетатом меди в присутствии карбоната цезия (схема 1.45) [54].



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  (**a**);  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  (**b**);  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  (**c**);  
 $\text{R}^1 = \text{бифенил-4-ил}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  (**d**);  $\text{R}^1 = \text{нафталин-2-ил}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  (**e**);  
 $\text{R}^1 = \text{тиен-2-ил}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  (**f**);  $\text{R}^1 = p\text{-Tol}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$  (**g**);  
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$  (**h**);  $\text{R}^1 = \text{пиридин-3-ил}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  (**i**);  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$  (**j**);  
 $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Me}$  (**k**)

Схема 1.45

Описано ацилирование гидроксо-содержащего пиразола **1.15** и его арильных аналогов **1.149** в присутствии триэтиламина оксалильным производным 2-[1-(ацетилокси)пентил]бензойной кислоты **1.150** с генерированием 1-арил-3-(трифторметил)пиразол-5-ил-2-[1-(ацетилокси)пентил]-бензоата **1.151** (схема 1.46) [55].



$\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-4}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F-4}$   
*i*:  $\text{Et}_3\text{N}$ , сухой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ } ^\circ\text{C}$ –комн. *t.*, 4–6 ч

Схема 1.46

Проведено алкилирование 3-(трифторметил)-1-фенилпиразол-5-ола **1.15** трет-бутилзамещенными эфирами бромметилкетона аспарагиновой кислоты **1.152** в присутствии фторида калия в ДМФА для получения соединения **1.153** (схема 1.47) [56]. Выход продукта авторы не сообщают.

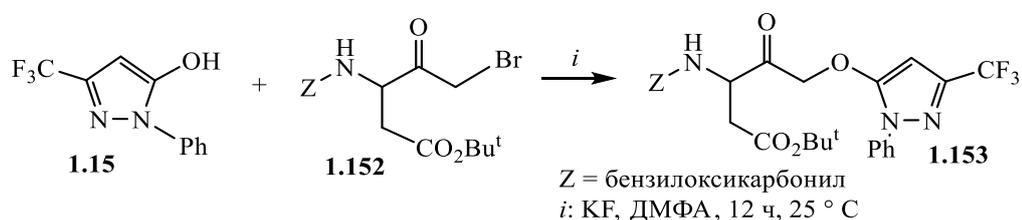
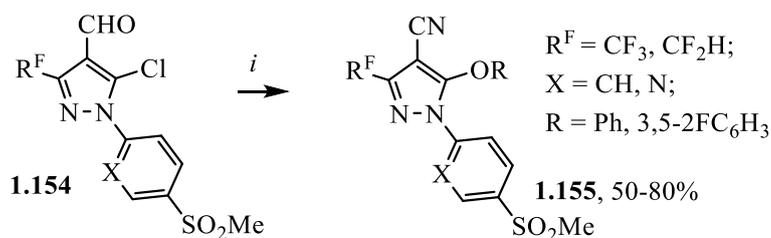


Схема 1.47

Возможен синтез 5-арил-4-цианопиразолов **1.155** в условиях реакции Сузуки-Мияуры из пиразолов **1.154** (схема 1.48) [57].



*i*: ArB(OH<sub>2</sub>), Pd(OAc)<sub>2</sub>, трис[2-(2-этоксиэтокси)этил]амин

Схема 1.48

Описаны модификации 3-(трифторметил)-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ола **1.15** по *O*- и *C*-положениям. Авторами проведены реакции с ортоэфирами, триэтилортоформиатом и диэтилазодикарбоксилатом с получением соответствующих алкоксиалкилиденовых производных **1.156**, димера **1.158** и 3-трифторметил-1-фенил-5-этокси-1*H*-пиразола **1.146** (схема 1.49) [58]. Последующая обработка соединений **1.156** 96%-ным этанолом с несколькими каплями HCl давала 4-ацил- или ароилпродукты **1.157**.

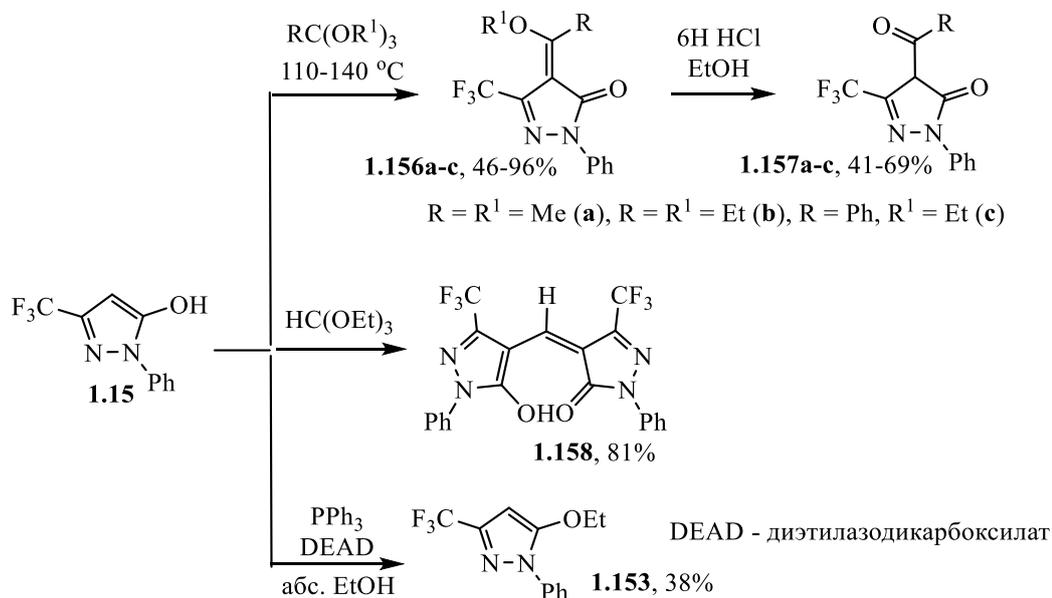


Схема 1.49

Данных о введении диметиламинометиленового заместителя в полифторалкилпиразолы не обнаружено, тогда как нефторированные 4-диметиламинометиленпиразолонны **1.160** получены при нагревании 1-арил-3-метилпиразол-5-онов **1.159** с димилацеталем диметилформаида (схема 1.50) [59].

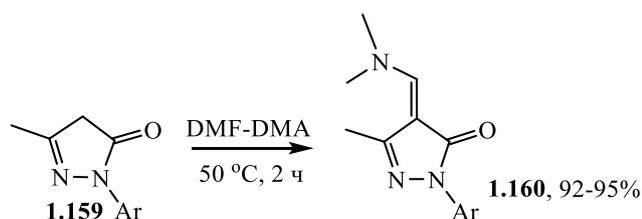


Схема 1.50

### 1.2.2. Методы синтеза полифторалкилсодержащих 4-нитрозо- и 4-нитропиразолов

Получение 3-полифторалкил-4-нитрозопиразолов **1.162** основано на циклоконденсации 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **1.161** с гидразинами (схема 1.51) [60].

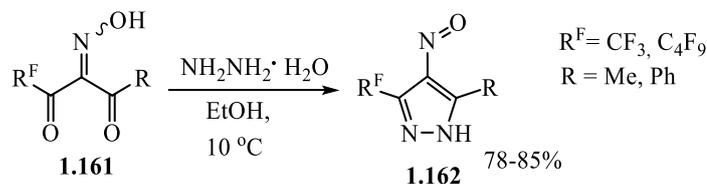


Схема 1.51

Предложен также одnoreакторный метод синтеза 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолинов **1.165** в результате последовательной обработки 1,3-дикетонов **1.20** нитритом натрия в присутствии кислотного катализатора, а затем гидразином и метилгидразином (схема 1.52). Однако в аналогичных реакциях с (гет)ароилгидразинами основными продуктами были 5- $\text{R}^{\text{F}}$ -пиразолины **1.164**. Для 3- $\text{R}^{\text{F}}$ -региоизомеров возможна дегидратация до 3-нитрозопиразолов **1.166** [60,61].

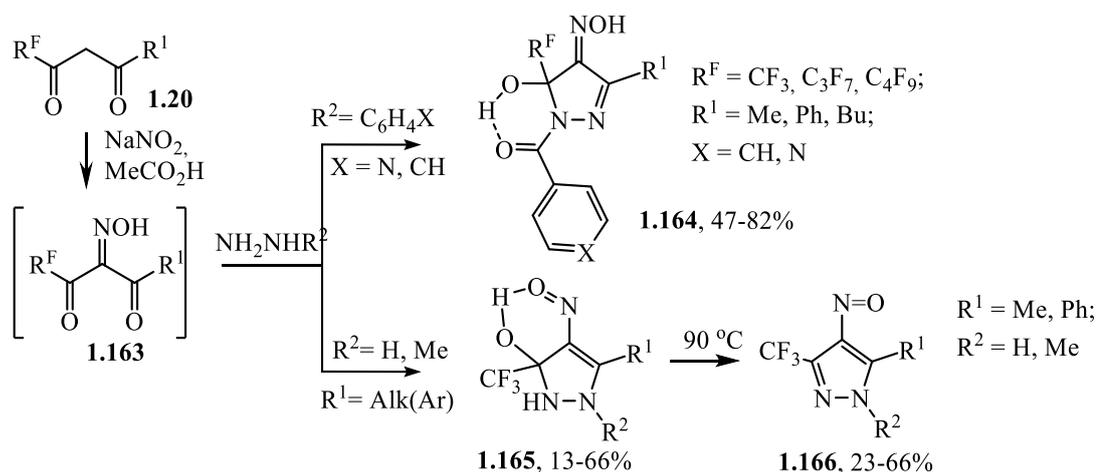


Схема 1.52

Взаимодействие 2-гидроксииминозамещенного ацетоуксусного эфира **1.167** ( $\text{R} = \text{Me}$ ) с гидразингидратом приводит к 4-гидроксииминопиразолону **1.168**. В отличие от этого синтез фторированного аналога **1.171** осложняется промежуточным выделением гидроксипиразолидонов **1.169** и побочным образованием гидратов **1.170** (схема 1.53) [62].

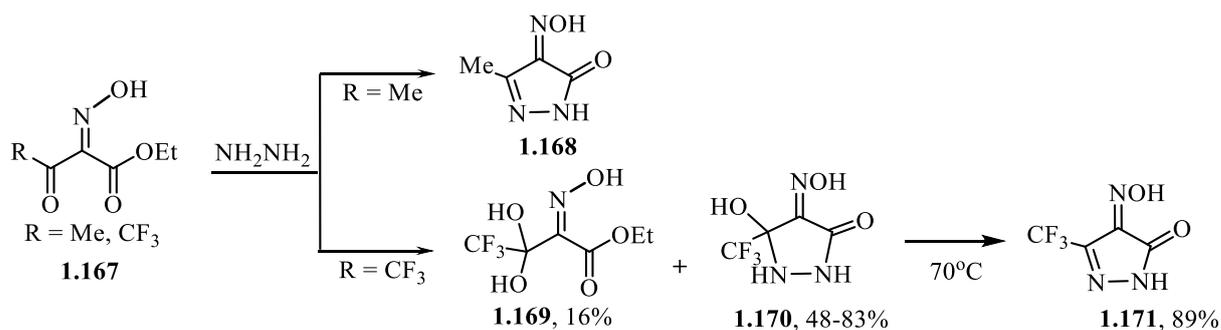


Схема 1.53

В литературе имеется единственная работа по нитрозированию фторсодержащих пиразолонов. Так, нитрозирование 2-(пентафторфенил)-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она **1.172** изоамилнитритом в ТГФ приводит к продукту **1.173**, который в растворах существует в виде смеси нитрозо- и гидроксиминного таутомеров (схема 1.54) [63].

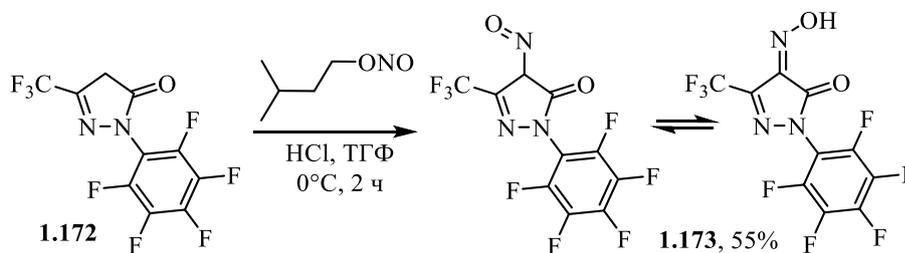


Схема 1.54

Для получения нефторированных 4-нитропиразолов такой подход широко используется. К примеру, 4-(5-гидрокси-3-метил-4-нитрозо-1*H*-пиразол-1-ил)бензилсульфоновая кислота **1.175** синтезирована обработкой исходного пиразол-5-ола **1.174** нитритом натрия в соляной кислоте (схема 1.55) [64]. При этом, по мнению авторов, продукт существует в виде нитрозо-таутомера. Выход продукта в статье не указан.

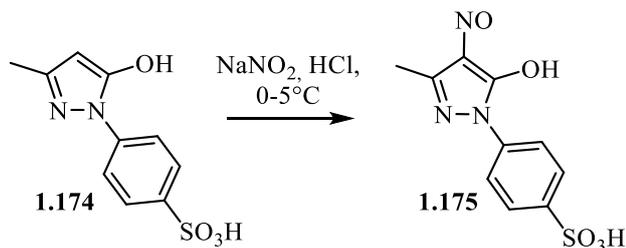


Схема 1.55

При нитрозировании пиразол-5-онов нитритом натрия возможно применение уксусной кислоты вместо соляной, как в синтезе 3-гептадек-8-енил-4-гидроксиимино-1*H*-пиразол-5-она **1.177** (схема 1.56) [65].

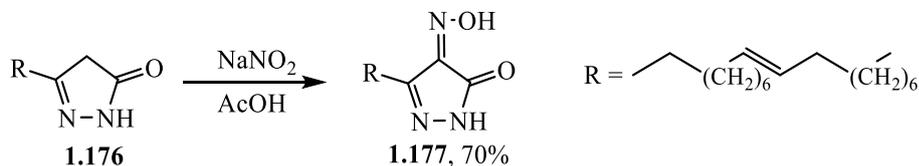


Схема 1.56

Одним из самых распространенных методов нитрования является обработка соединений смесью азотной и уксусной кислот при охлаждении с последующим нагреванием. Таким образом синтезирован 4-нитро-3,5-ди(трифторметил)пиразол **1.179** (схема 1.57) [66].

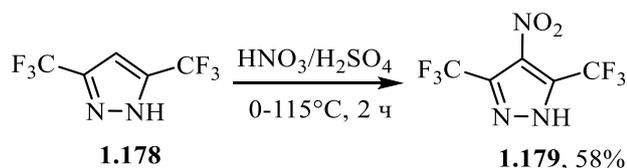


Схема 1.57

Нитрование смесью азотной и уксусной кислот при охлаждении с последующим нагреванием в хлорбензоле использовано для нитрования 5-арил-3-(трифторметил)-1H-пиразолов **1.181** (схема 1.58) [67,68].

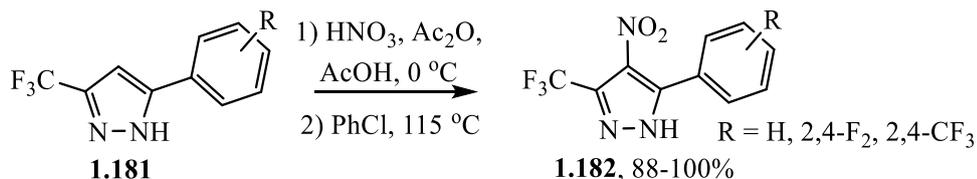


Схема 1.58

Для селективного нитрования 2-арил-1-метилпиразол-5-онов **1.183** предложено применять 55%-ный водный раствор азотной кислоты при охлаждении (схема 1.59) [46].

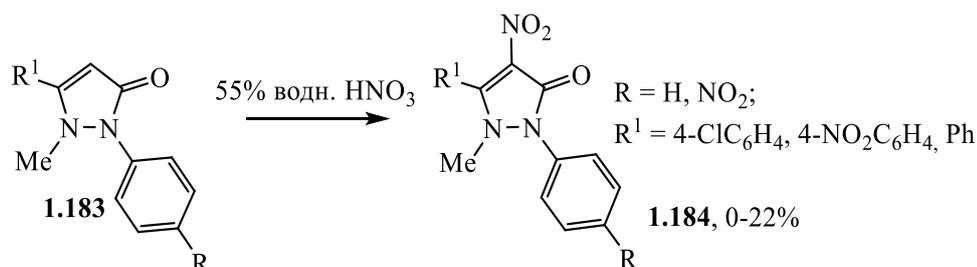


Схема 1.59

### 1.2.3. Методы синтеза 4-аминопиразолов

В литературе имеются ограниченные сведения по синтезу фторсодержащих 4-аминопиразолов. Преимущественно эти методы основаны на восстановлении 4-нитропиразолов.

Превращение 3,5-бис(трифторметил)-4-нитропиразола **1.179** в 4-аминопиразол **1.185** протекает в условиях каталитического гидрирования (при 8 атм) в смеси 4 : 1 (по объёму) EtOH-12N HCl в присутствии 10% Pd/C в течение 18 ч (схема 1.60) [66].

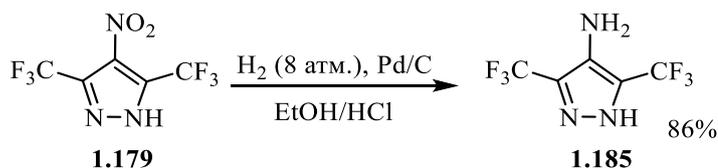


Схема 1.60

Трифторметилсодержащий 4-аминопиразол **1.186** получен восстановлением N-замещенного 4-нитропиразола **1.133** в более мягких условиях с использованием цинка в уксусной кислоте (схема 1.61) [49].

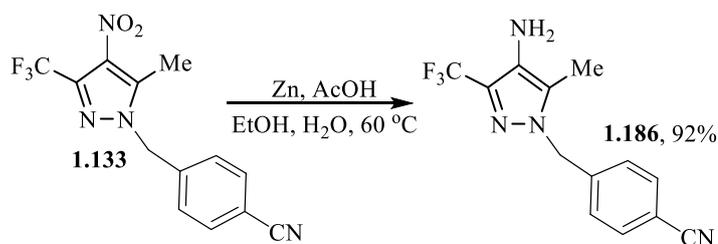


Схема 1.61

Авторы работы [69] опробовали восстановление трифторметилзамещенного 4-нитропиразола **1.187** боргидридом калия в присутствии хлорида меди(I) или хлорида олова(II) при кипячении. При этом выходы целевого 4-аминопиразола **1.188** были примерно одинаковыми около 70 % (схема 1.62).

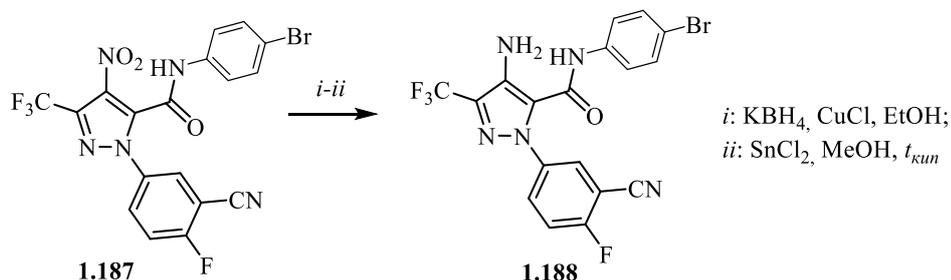


Схема 1.62

Запатентован однореакторный метод синтеза 4-амино-3-трифторметил-5-фенилпиразола **1.190** в результате последовательного нитрозирования 4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-диона **1.189** нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте при охлаждении и последующей обработкой 8 экв. гидразингидрата (схема 1.63) [70].

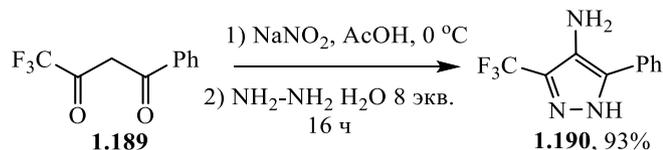
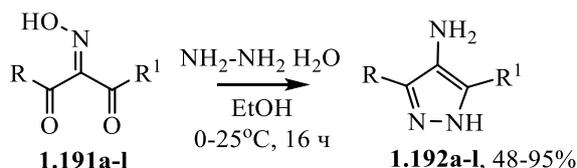


Схема 1.63

Для получения нефторированных 4-аминопиразолов использовано множество различных методик. Авторами описан синтез 4-аминопиразолов **1.192a-l** с применением 2-, 3- или 10-кратного избытка гидрата гидразина из оксимов 1,3-дикетонов **1.191a-l** в этаноле (схема 1.64) [71].



R = Me, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (**a**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-3 (**b**), фур-2-ил (**c**), тиофен-2-ил (**d**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4 (**e**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>-4 (**f**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>-3 (**g**), трет-бутил (**h**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OBn-3 (**i**); R<sup>1</sup> = Ph, R = Et (**j**), CHMe<sub>2</sub> (**k**), CO<sub>2</sub>Et (**l**)

Схема 1.64

4-Амино-N-адамантилалкилпиразолы **1.194** получены восстановлением соответствующих 4-нитрозопиразолов **1.193** гидразингидратом с использованием Pd/C в качестве катализатора (схема 1.65) [72].

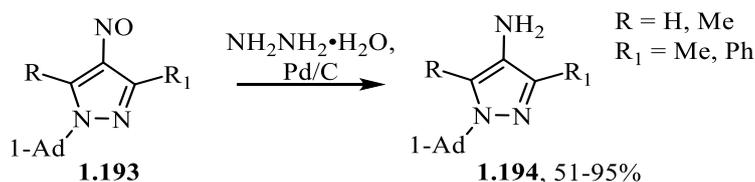


Схема 1.65

В работе [73] этил-4-амино-3-замещенные-пиразол-5-карбоксилаты **1.196** получены восстановлением 4-нитрозо-5-этоксикарбонилпиразолов **1.195** в присутствии индия в кислых условиях при комнатной температуре в водном ТГФ (схема 1.66).

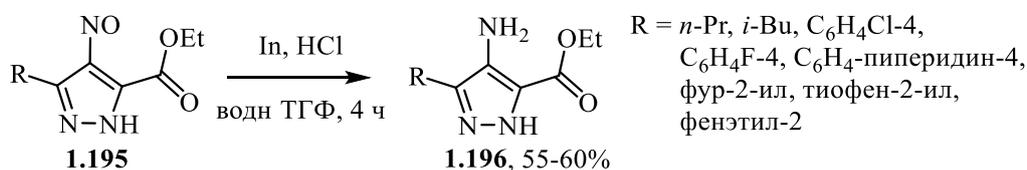


Схема 1.66

3-Метил-4-нитрозо-1-(4-сульфофенил)пиразол-5-ол **1.198** восстанавливали цинковой пылью при комнатной температуре в смеси уксусной и соляной кислот до 4-амино-3-метил-1-(4-сульфофенил)пиразол-5-ола **1.197** (схема 1.67) [64]. Выход продукта авторы не сообщают.

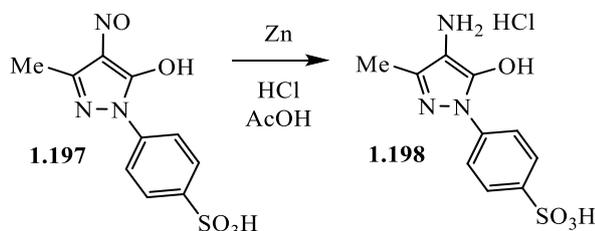
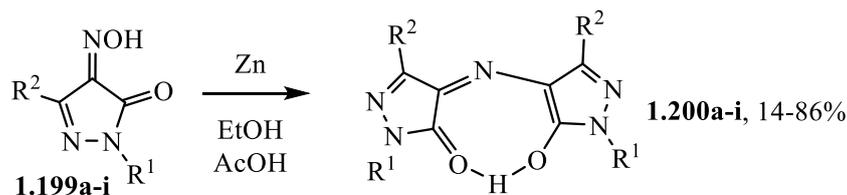


Схема 1.67

Однако при попытке восстановления 4-гидроксииминопиразол-5-онов **1.199a-i** цинковым порошком в уксусной кислоте наблюдалось образование бис[5-гидрокси-1-R-3-(R')-1*H*-пиразол-4-ил]иминов (рубазоновых кислот) **1.200a-i** (схема 1.68) [74].



R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H (a), Ph (b), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe-4 (c), Me (d), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-4 (e);

R<sup>2</sup> = Me, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me-4 (f), Me (g), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>-4 (h); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ph (i)

Схема 1.68

Известен способ восстановления нитро- и нитрозо-групп пиразолов **1.201a,b** в сухом эфире под действием алюмогидрида лития с последующим гидролизом насыщенным раствором хлорида аммония (схема 1.69) [75].

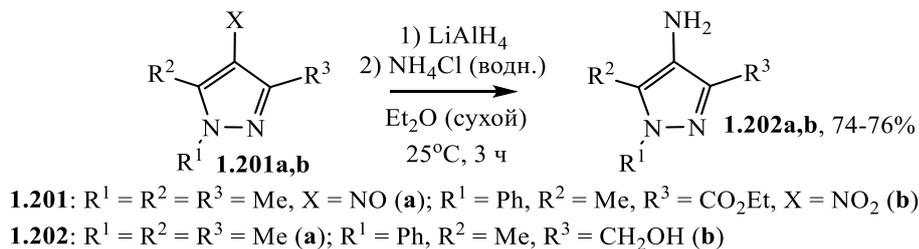


Схема 1.69

В качестве катализатора при восстановлении водородом 4-нитро-1-(арилсульфонил)-1*H*-пиразолов **1.203** использовали никель Ренея (схема 1.70) [76].

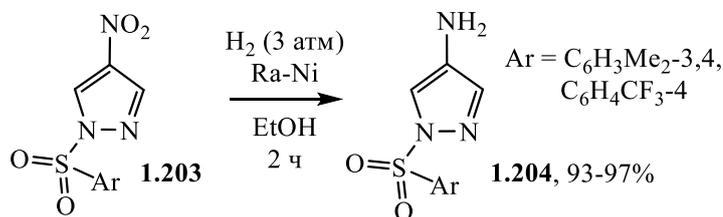


Схема 1.70

3-[(4-Амино-1*H*-пиразол-1-ил)метил]бензонитрил **1.206** восстановлением 3-((4-нитро-1*H*-пиразол-1-ил)метил)бензонитрила **1.205** в смеси этанола и воды 1:1 (по объему) в присутствии железа и хлорида аммония (схема 1.71) [77].

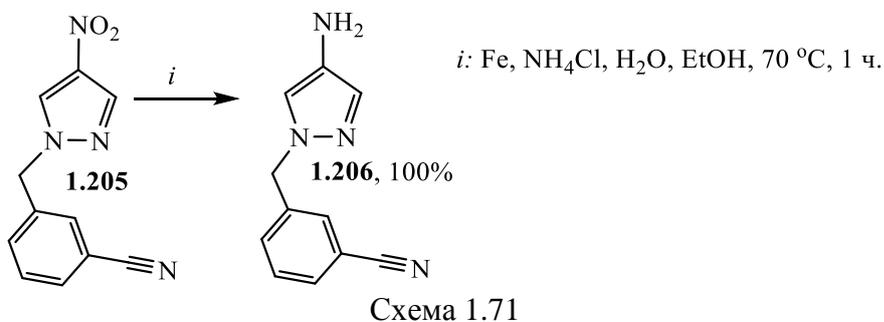
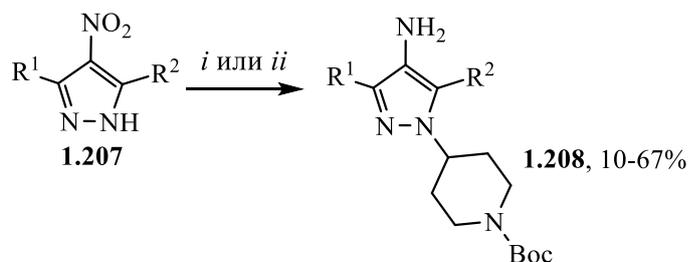


Схема 1.71

Предложен метод синтеза 4-аминопиразолов **1.208** при одnoreакторном алкилировании 4-нитропиразолов **1.207** *N*-Вос-4-(метилсульфонилокси)пиперидином в ДМФА с последующим восстановлением водородом под давлением 3.4 атм в присутствии оксида платины (схема 1.72) [78].



*i*: трет-бутил-4-[(метилсульфонил)окси]-пиперидин-1-карбоксилат,  
 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ДМФА, 120-140 °C, 2-3 ч;

*ii*:  $\text{H}_2$ ,  $\text{PtO}_2$ , EtOAc/EtOH, 3.4 атм.

Схема 1.72

Для восстановления нитро-группы в пиразоле **1.209** использован хлорид олова(II) в соляной кислоте (схема 1.73) [79].

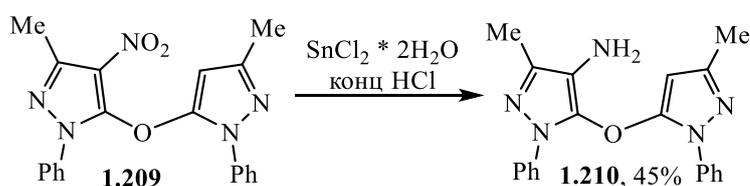


Схема 1.73

4-Амино-1-метил-3-пропил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид **1.212** был также получен восстановлением с помощью хлористого олова(II), но при кипячении в этаноле без применения соляной кислоты (схема 1.74) [80]. Данные о выходе продукта в источнике отсутствуют.

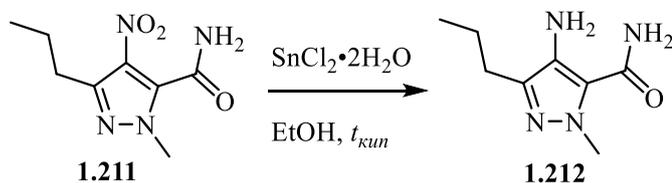


Схема 1.74

Для восстановления 1-этил-3-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты **1.213** использовали последовательную обработку эфирным раствором диазметана и железом в соляной кислоте, что позволило получить гидрохлорид 4-аминопиразола **1.214** (схема 1.75) [81].

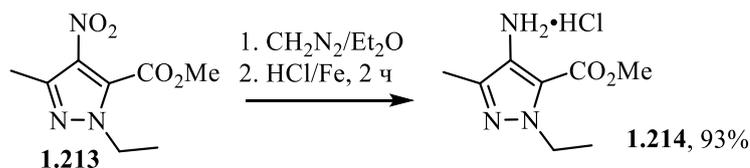


Схема 1.75

Восстановление 1-арил-2-метил-4-нитропиразол-5-онов **1.215** реализовано под действием водорода в присутствии Pd/C (схема 1.76) [46].

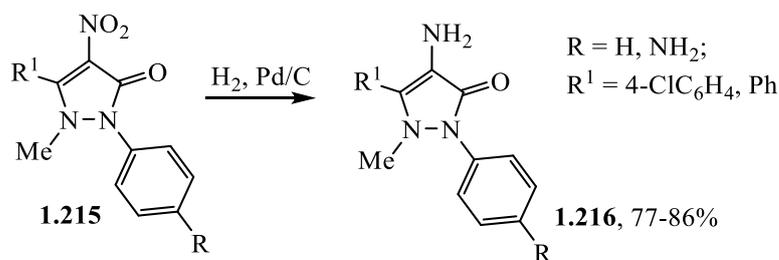


Схема 1.76

Гидрохлориды 4-аминопиразол-5-олов **1.219** получены гидролизом соответствующих 4-бензамидопиразол-5-олов **1.217** при кипячении в смеси HCl и этанола. Однако для синтеза пиразолов с фенильным и трифторметильным заместителями наиболее подходящим оказался способ, основанный на методике Мацумото: кипячение в 3N HCl 5-трифторметил- или 5-фенил-1,3-оксазол-4-карбогидрида **1.218** (схема 1.77) [82].

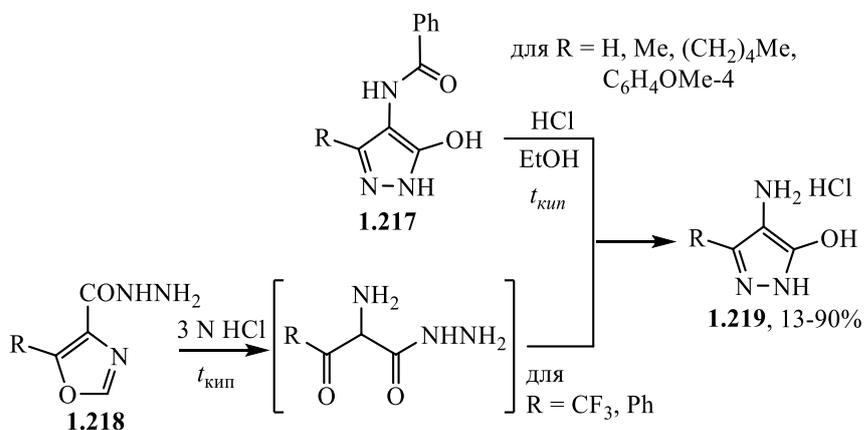


Схема 1.77

Помимо 4-нитро- и 4-нитропиразолов для восстановления в аминопроизводные были использованы 4-арилазосодержащие соединения. Так, 4-аминопиразол **1.221** получен за счет восстановительного расщепления N=N связи в соединении **1.220** цинком в уксусной кислоте (схема 1.78) [83].

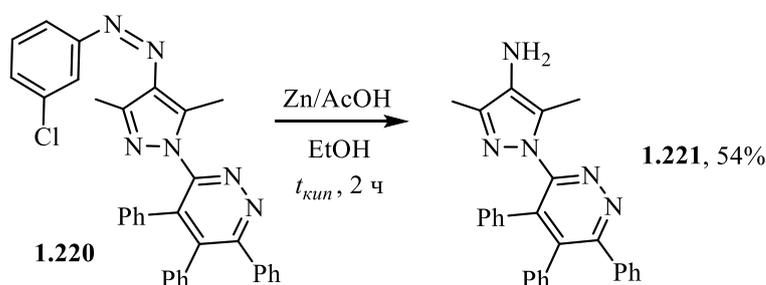


Схема 1.78

Другим подходом к синтезу 4-аминопиразолов является циклизация гидразонилнитрилов с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями или хлорацетонитрилов по реакции Торпа-Циглера, однако этот метод требует использования труднодоступных

исходных реагентов. Производные гидразонитрилов **1.222** циклизируются под действием этилбромацетата и фенацилбромида при нагревании в уксусной кислоте в присутствии каталитического количества ацетата натрия с образованием соответствующих производных 4-аминопиразола **1.223** (схема 1.79) [84].

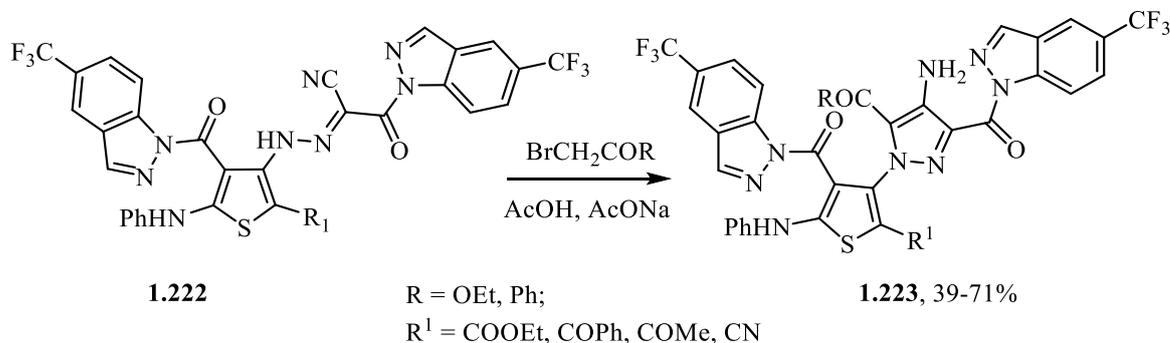


Схема 1.79

Реакция 1-(2-бензотиазолил)-1-циано-3-хлорацетона **1.224** с арилгидразономалонитрилами при кипячении в ДМФА в присутствии триэтиламина дает 4-амино-1-арил-5-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-цианоацетил)-1H-пиразол-3-карбонитрилы **1.226** (схема 1.80) [85].

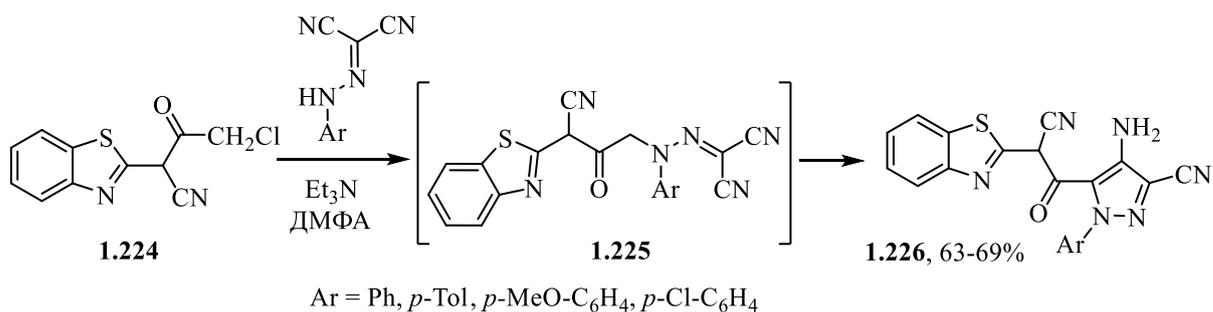


Схема 1.80

Предложен одностадийный метод синтеза метил 4-амино-5-ацетил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилата **1.228** при взаимодействии метил (2E)-циано[2-(2,2,2-трифторэтил)гидразилен]этанойата **1.227** с хлорацетоном в основных условиях (схема 1.81) [86].

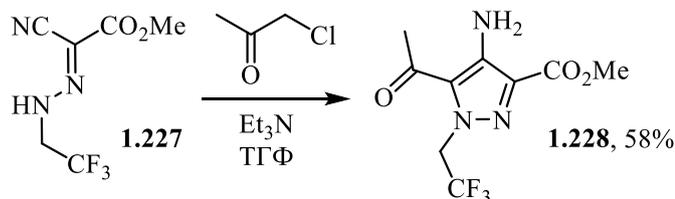


Схема 1.81

2-Арилгидразонитрилы **1.229** взаимодействуют как с этилбромацетатом, так и с 4-бромбензилбромидом в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  при  $80^\circ\text{C}$  с образованием 4-аминопиразолов **1.230** (схема 1.82) [87].

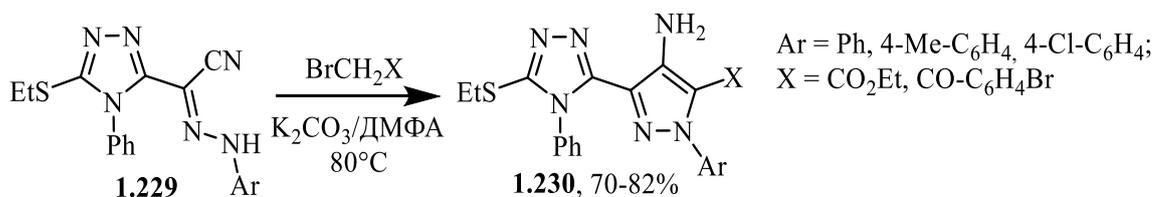


Схема 1.82

Для синтеза 4-амино-1-арил-3,5-замещенных-1*H*-пиразолов **1.232** использованы условия межфазного переноса в реакции циклизации Торпа-Циглера между арилгидразонитрилами **1.231** и α-бромкетонами или сложными эфирами (схема 1.83) [88]. При этом высокие выходы (до 94%) и уменьшение времени реакции достигалось при применении 18-крауна-6 (метод 1) в качестве катализатора.

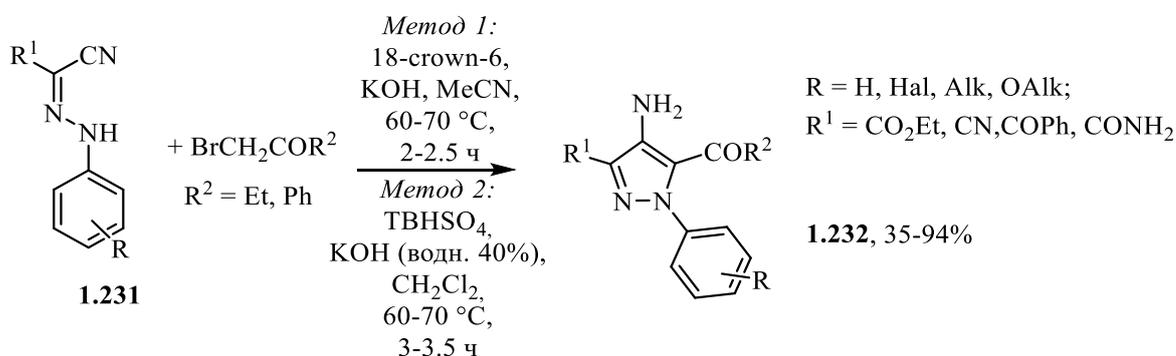


Схема 1.83

Описан оригинальный метод синтеза 4-аминопиразолов **1.234**, основанный на циклизации енаминонов **1.233a,b** с тетрафторборатом диазония в присутствии ацетата натрия (схема 1.84) [89,90].

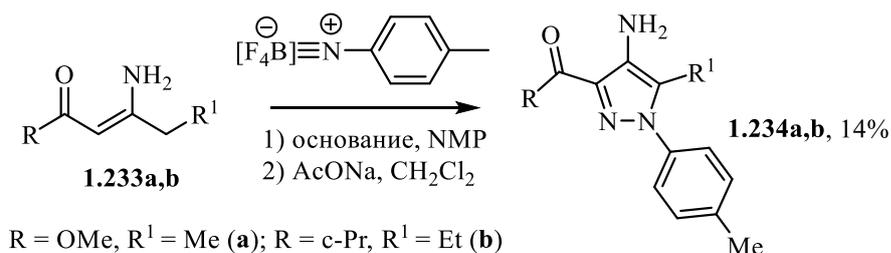


Схема 1.84

\*\*\*

Обзор литературных данных о модификации полифторалкилпиразолов показал, что в настоящее время отсутствует удобные методы региоспецифичного N- и O-метилирования пиразол-5-олов. Хотя синтез трифторметилантипирина в избытке диметилсульфата был описан ранее, само соединение было охарактеризовано только элементным анализом. Синтез других полифторалкилсодержащих аналогов антипирина до наших работ не был реализован. Для синтеза O-алкилированных производных пиразол-

5-олов выбран уже ранее использованный в нашей исследовательской группе метод с применением  $K_2CO_3$  в кипящем MeCN.

Для синтеза 4-гидроксиимино- и 4-нитропиразолов в качестве оптимальных выбраны методы, включающие одnoreакторное нитрозирование 1,3-дикарбонильных соединений и циклоконденсацию с гидразинами. Нитрование полифторалкилсодержащих аналогов *антипирина* в литературе не описано. Восстановление 4-нитро-, 4-гидроксиимино- и 4-нитро-групп таких пиразолов встречается лишь в нескольких публикациях, поэтому нами были выбраны наиболее доступные условия для синтеза 4-аминопиразолов на примере нефторированных аналогов.

### 1.3. Биологическая активность производных пиразолов

На сегодняшний день существует множество лекарственных препаратов, содержащих в своей структуре пиразольный остов. Это свидетельствует о том, что функционализация пиразольного остова является ожидаемым путем получения новых биоактивных соединений, причем с разными фармакологическими эффектами.

Самыми известными на фармацевтическом рынке препаратами, имеющими пиразольный структурный мотив, являются анальгетики-антипиретики. Среди современных НПВП достойное место занимают производные (трифторметил)пиразола, такие как целекоксиб и мавакоксиб. В связи с этим наиболее перспективным является поиск анальгетических и противовоспалительных свойств в ряду трифторметилпиразолов. Следует отметить, что введение фторсодержащих заместителей является известной стратегией в медицинской химии, которая позволяет улучшать как фармакокинетические параметры соединений, так и их показатели целевого фармакологического эффекта *in vivo*.

#### 1.3.1. Анальгетическая и противовоспалительная активность

Наиболее перспективным направлением возможного практического использования пиразолов является создание на их основе соединений с анальгетической и противовоспалительной активностью, поскольку среди них найдено целое семейство селективных ингибиторов ЦОГ-2. Самый эффективный препарат этого ряда *целекоксиб* **1.235** имеет структурное ядро трифторметилзамещенного пиразола [91]. Отметим, что нефторированные аналоги либо не активны, либо ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 (рисунок 1.1). Применение НПВП, селективных к ЦОГ-2, более безопасно с точки зрения влияния на желудочно-кишечный тракт, чем использование неселективных препаратов.

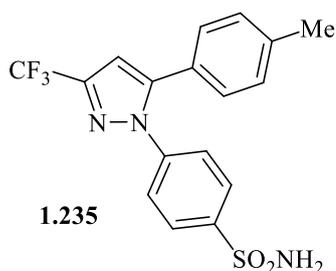


Рисунок 1.1

Умеренную противовоспалительную активность проявила серия 1-бензотиазолил-3-трифторметилпиразолов **1.236** (рисунок 1.2) [92].

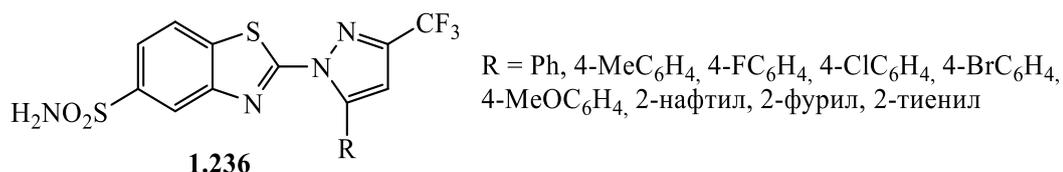


Рисунок 1.2

В ряду 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-, фенилкарботиоамид- и бензонитрилзамещенных 3-трифторметилпиразолов **1.237** отмечена высокая противовоспалительная активность, немного уступающая действию *целекоксиба* (рисунок 1.3) [93,94].

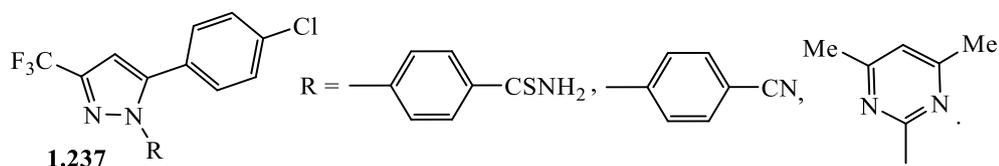


Рисунок 1.3

1-{4-[3-(Трифторметил)-5-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-1-ил]бензил}-1*H*-1,2,4-триазол **1.238** обнаружил не только противовоспалительную активность, но и антимикробное действие (рисунок 1.4) [95].

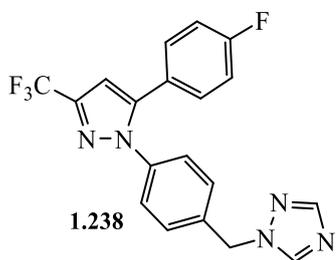


Рисунок 1.4

5-Гидрокси-5-(трифторметил)-1-(4-фенилсульфонамид)дигидропиразолы **1.37** обладает анальгезирующими свойствами, снижая гипералгезию (рисунок 1.5) [24].

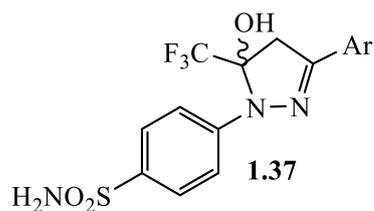


Рисунок 1.5

N-(4-(3,5-бис(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид **1.239** воздействует на симптомы аллергического воспаления (рисунок 1.6) [96].

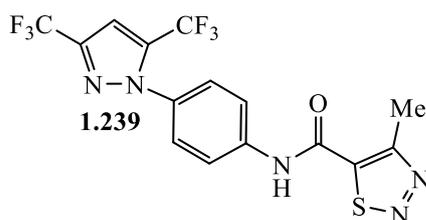


Рисунок 1.6

Аналоги *целекоксиба*, содержащие атом йода вместо метильной группы в фенильном заместителе **1.240** или полярные группы в фенилсульфонамидном остатке **1.241**, также обнаружили селективное ингибиторное действие по отношению к ЦОГ-2 (рисунок 1.7) [97,98].

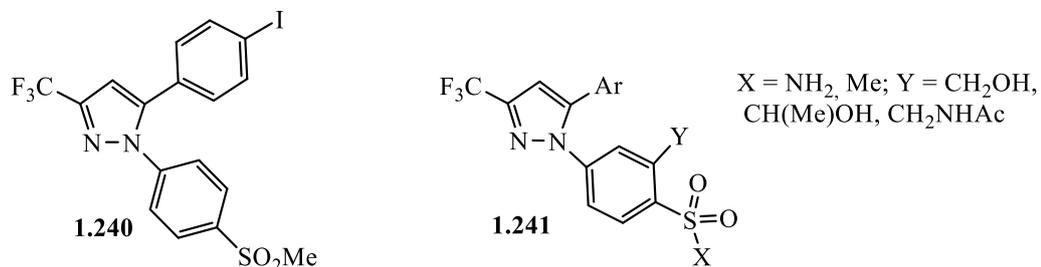


Рисунок 1.7

Соединения **1.242** проявили значительную анальгетическую и противовоспалительную активность в тестах *in vivo* (рисунок 1.8) [55].

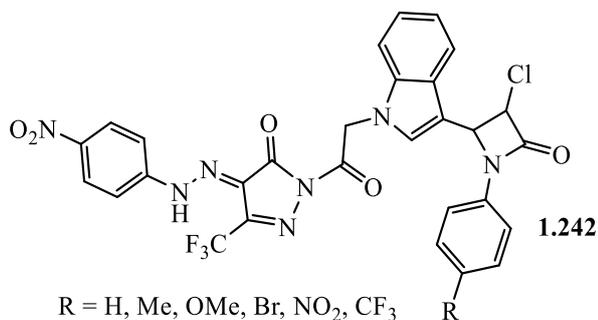


Рисунок 1.8

3-Ди- и трифторметилзамещенные 1-(5-метилсульфонилпирид-2-ил)-5-алкилпиразолы и 4-нитрилпиразолы **1.243** обнаружили способность к ингибированию COX-2 в крови собак (рисунок 1.9) [99,100].

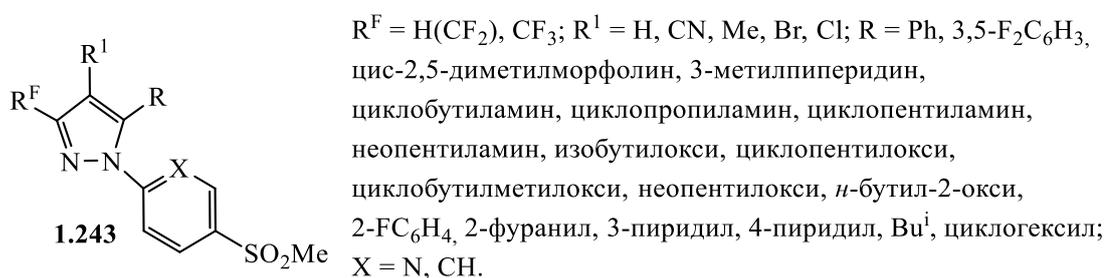


Рисунок 1.9

Также селективными ингибиторами ЦОГ-2 у собак являются различные 4-циано-производные пиразолов **1.244**, имеющие в 5 положении такие заместители, как арил-, арилокси-, алкилокси-, арилтио-, алкилтио-, алкил- и ариламины (рисунок 1.10) [12,13,99].

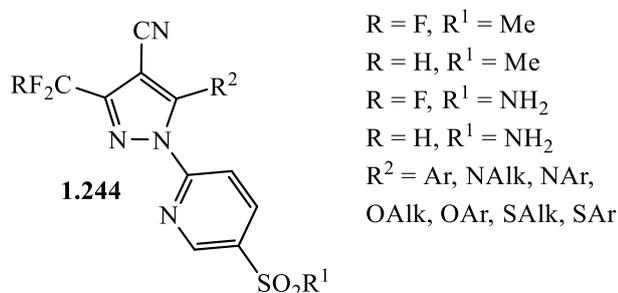


Рисунок 1.10

### 1.3.2. Антимикробная активность

Производные пиразолов показали также большую перспективность в качестве антимикробных агентов. Установлено, что пиразолы **1.245** проявляют умеренное ингибирующее действие в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*, грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, грибковых штаммов *Aspergillus fumigatus*, *Syncephalastrum racemosum*, *Geotricum candidum* и *Candida albicans* (рисунок 1.11) [101].

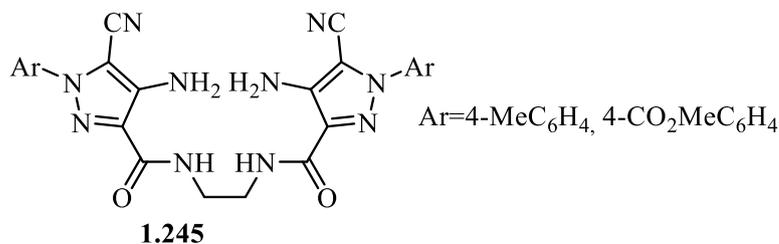


Рисунок 1.11

4-(Арил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-N-(5-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)ацетамиды обладают антибактериальной активностью в отношении *Mycobacterium*

*smegmatis* [102]. Наиболее перспективные туберкулостатические свойства проявили 3-трифторметил-5-фенилпиразолы **1.245**, **1.246**, содержащие триазаацетамидный фрагмент в положении 2, подавляющие штаммы МБТ при МИК 0.15 – 0.16 мкг/мл (рисунок 1.12).

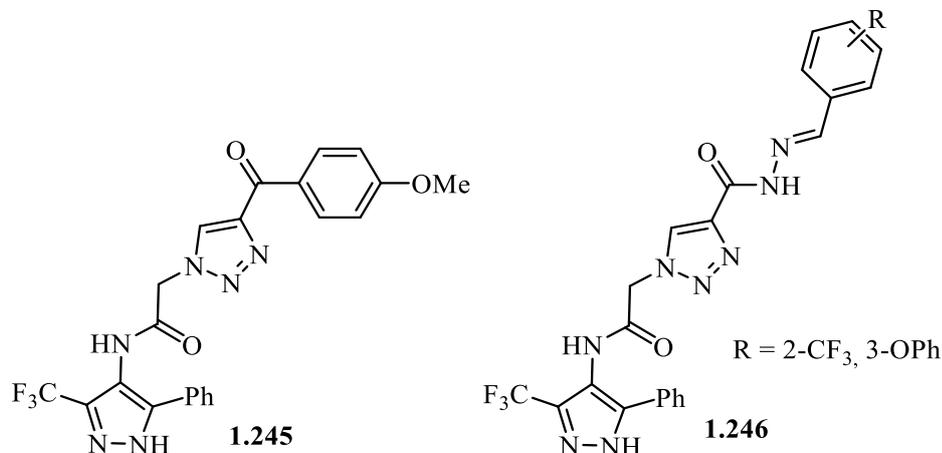


Рисунок 1.12

Антибактериальную активность против штаммов бактерий *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Syncephalastrum racemosum* *Candida albicans* проявили гликозид-производные 4-арилгидразонопиразолов **1.247**, **1.248** (рисунок 1.13) [103].

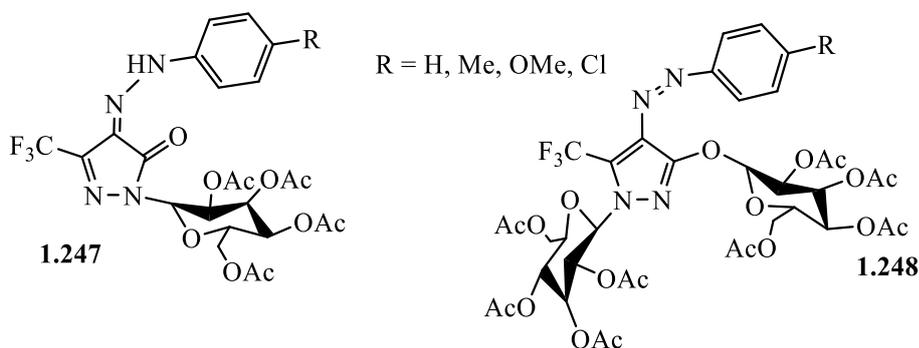


Рисунок 1.13

Пиразолы **1.249** способны ингибировать рост грибковых культур *Gibberella zeae*, *Alternaria solani*, *Physalospora piricola*, *Cercospora rachidicola* и *Cladosporium cucumerium* (рисунок 1.14) [104].

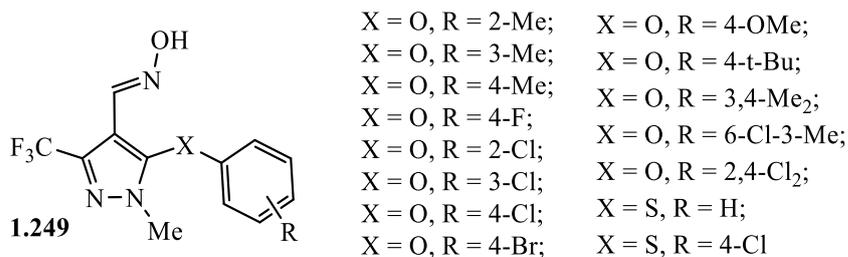


Рисунок 1.14

Аналоги *седаксана* **1.250a,b**, **1.251** проявили противогрибковую активность в отношении *Saccharomyces cerevisiae* наряду с умеренной цитотоксичностью (*in vitro*). Соединение **1.250a** показало наилучший антимикотический профиль (рисунок 1.15) [105].

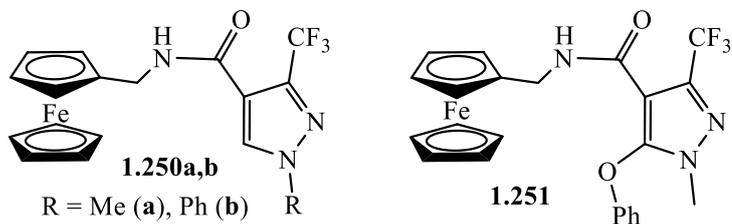


Рисунок 1.15

*N*-Карбониламинотиазольные производные 5-метил-3-трифторметилпиразолов **1.252** показали хорошую фунгицидную активность в концентрации 50 мг/мл (рисунок 1.16) [106].

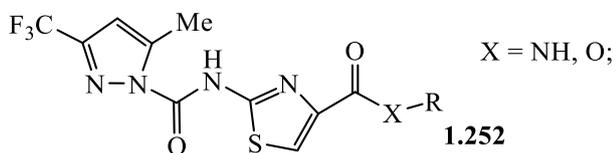


Рисунок 1.16

Хорошее фунгицидное действие относительно штаммов *Plasmopara viticola*, *Phytophthora infestans*, *Pythium ultimum* проявили *N*-триазол-4-илсалициламиды **1.253**, имеющие в своем строении трифторметилпиразольный фрагмент (рисунок 1.17) [107].

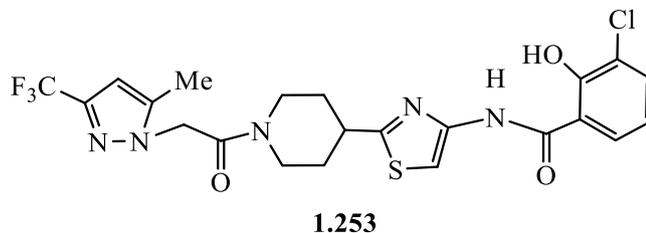


Рисунок 1.17

Найдено, что пиразолон **1.254** проявил хорошую ингибирующую активность против бактерии *Legionella pneumophila* (рисунок 1.18) [108].

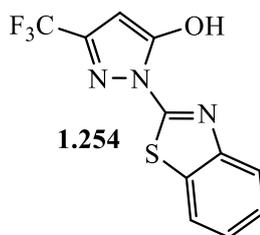


Рисунок 1.18

5-Гидрокси-5-трифторметил-3-замещенные-4,5-дигидропиразол-1-тиокарбоксамиды **1.3** обнаружили слабую антибактериальную активность при МИК 400–500 мкг/мл (рисунок 1.19) [9].

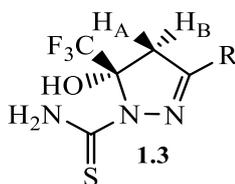


Рисунок 1.19

5-[6-Оксадиазол-2-ил]пиридин-3-ил]-4-(пиразол-1-ил)-1*H*-пиролло[2,3-*b*]пиридин **1.255** оказался активен в отношении бактериальных штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* в наномолярных концентрациях (рисунок 1.20) [109].

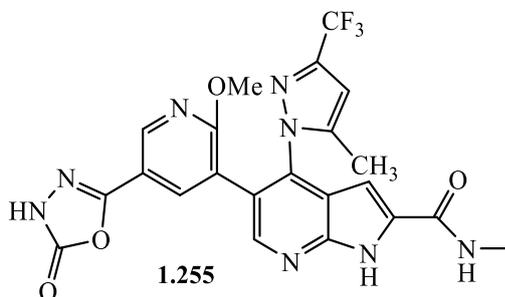


Рисунок 1.20

У 4-арилметиленпроизводных 3-трифторметил-1-фенилпиразол-5-она **1.256** и **1.257** отмечена антибактериальная активность против штаммов gram-ve *Escherichia coli* и gram+ve *Streptomyces albus*, а также противогрибковая активность в отношении *Aspergillus niger* (рисунок 1.21) [110].

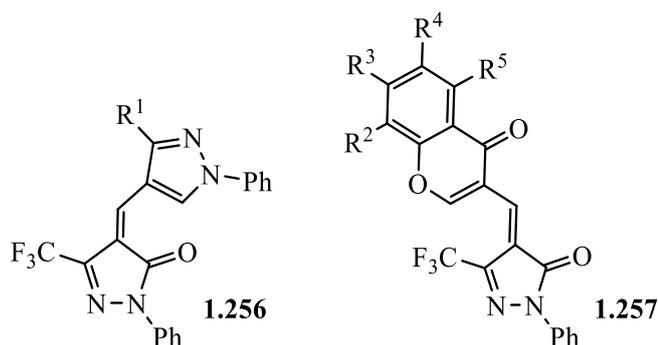


Рисунок 1.21

Среди 4-аридметиленпроизводных 3-трифторметил-1-арилпиразол-5-онов **1.258** и **1.259** обнаружены соединения, проявляющие ингибирующую активность против бактериальной гликозилтрансферазы LgtC (рисунок 1.22) [111].

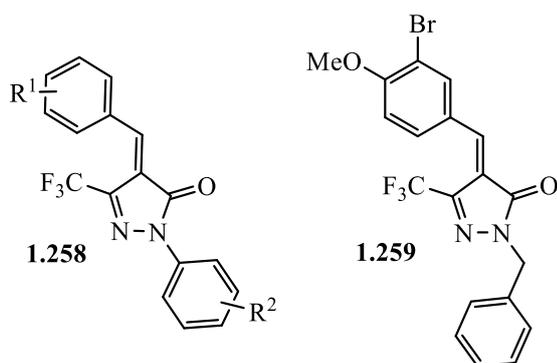


Рисунок 1.22

Высокую противомикробную активность в испытаниях *in vitro* проявили производные 2-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазолов **1.260** в отношении грамположительных бактерий *Bacillus licheniformis*, *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* и *Pseudomonas aeruginosa* [112]. Данные производные также проявили противогрибковую активность в отношении штаммов *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* и *Fusarium solani* (рисунок 1.23).

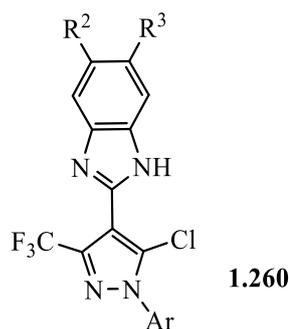


Рисунок 1.23

4,4-Арил- или алкилметилден-бис(1*H*-пиразол-5-олы) **1.261** выявили значительное антибактериальное действие *in vitro* против двух грамотрицательных бактериальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Xanthomonas protophormiae* и двух грамположительных бактерий *Bacillus licheniformis* и *Staphylococcus aureus* (рисунок 1.24) [113].

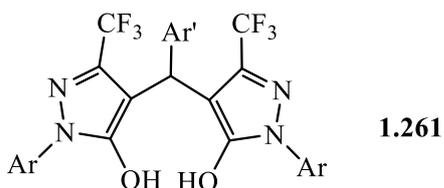


Рисунок 1.24

Пиразолоны **1.262a,b** и **1.263a,b** проявили противогрибковую активность от хороших до высоких значений против *Candida albicans* по сравнению с противогрибковым средством *гризеофульвин* (рисунок 1.25) [114].

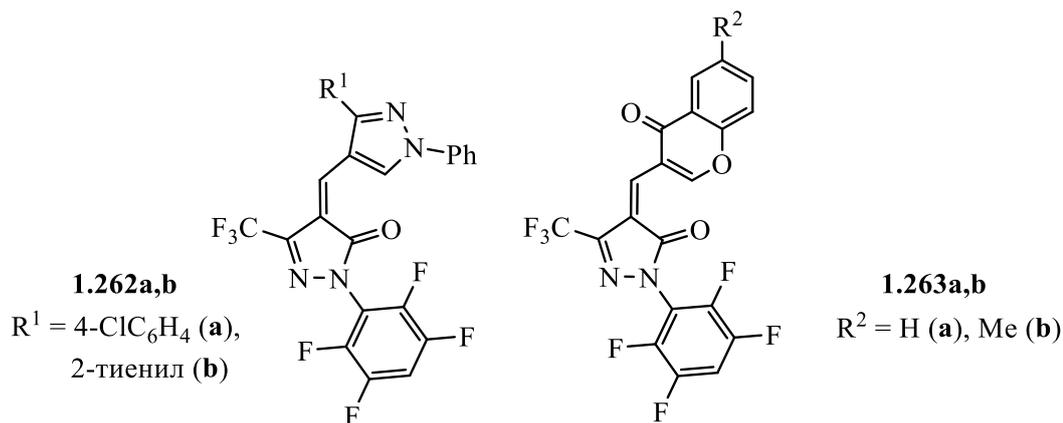


Рисунок 1.25

Антибактериальную активность показал 5-амино-3-(5-хлор-1-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)изоксазол-4-карбоксамид **1.264** в отношении штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella Pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus subtilis* (рисунок 1.26) [115].

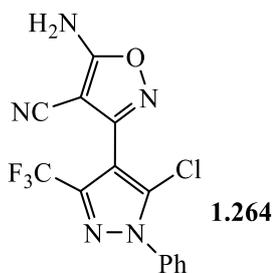


Рисунок 1.26

Обнаружена способность 4-нитрозо-3-трифторметил-5-фенил-1*H*-пиразола **1.166** ингибировать лабораторный штамм микобактерий туберкулеза (МБТ) H<sub>37</sub>Rv при МИК 0.36 мкг/мл (у изониазида МИК 0.15 мкг/мл) (рисунок 1.27) [61].

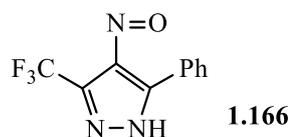


Рисунок 1.27

Замещенные 1-сульфонилфенил-3-трифторметилпиразолы **1.265** показали существенное антибактериальное действие в отношении штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* [116]. 1-Тиокарбамоил(аллилтиокарбамоил)-3-трифторметил-4-(фенилазо)пиразолы **1.266** также оказались активны в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и дополнительно *Salmonella typhi* (рисунок 1.28) [117].



X = H, Br; R = Me, фурил;

R<sup>1</sup> = H, CSNHCH<sub>2</sub>Ph, CSNHPh-4-Cl.

R = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

R<sup>1</sup> = H, аллил.

Рисунок 1.28

### 1.3.3. Цитотоксическая активность

Пиразольный фрагмент присутствует также в соединениях, проявляющих цитотоксические свойства. При этом можно отметить наличие в таких структурах аминогруппы. Так, установлено, что соединение **1.226** обладает высокой цитотоксической активностью против двух линий человеческих раковых клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG-2 и молочной железы MCF-7, сравнимой с эталонным лекарственным средством *5-фторурацилом* (рисунок 1.29) [85].

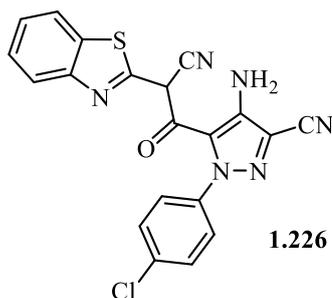


Рисунок 1.29

4-{5-Хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-2-пиримидинил}амино}-1-пиперидинил-1*H*-пиразол **1.267** обладает хорошей ингибирующей активностью в отношении рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 типа, участвующего в ключевых клеточных процессах, контролирующих пролиферацию и апоптоз (рисунок 1.30) [78].

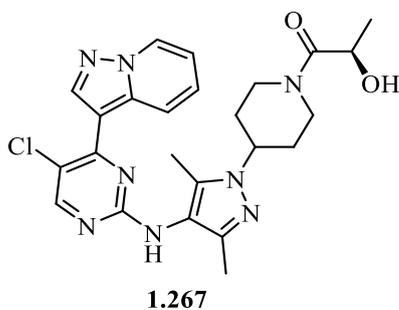


Рисунок 1.30

Среди трифторметилпиразол-содержащих цитостатиков можно отметить производные бензоилмочевины **1.268**, которые проявили более высокую противоопухолевую активность в тестах *in vitro* по сравнению с известным препаратом *цисплатином* в отношении пяти различных клеточных линий: А-549 (карцинома легких), SKOV-3 (злокачественный асцит яичника), SK-MEL-2 (злокачественная меланома), XF-498 (опухоль ЦНС) и НСТ-15 (аденокарцинома толстой кишки) (рисунок 1.31) [118].

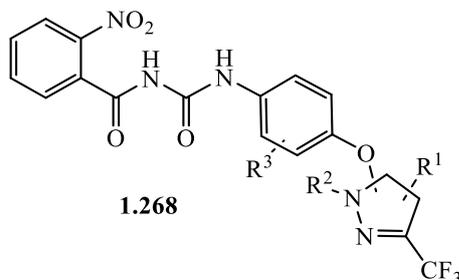


Рисунок 1.31

N-Гликозид-производные 4-арилгидразоно-5-трифторметилпиразолонов **1.269** оказались активными против размножения раковых клеток человека HL60 и мышей EL4 (рисунок 1.32) [119].

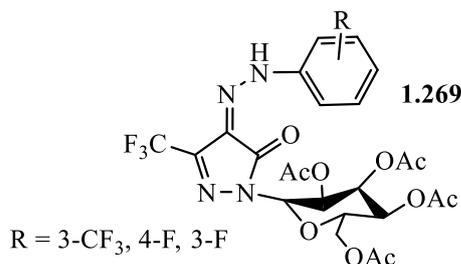


Рисунок 1.32

### 1.3.4. Другие виды биологической активности

Трифторметилсодержащий пиразольный мотив прослеживается во многих соединениях с другими видами биологического действия. Так, трифторметилпиразолкарбоксанилиды **1.270** оказались антагонистами ионов кальция (рисунок 1.33) [120].

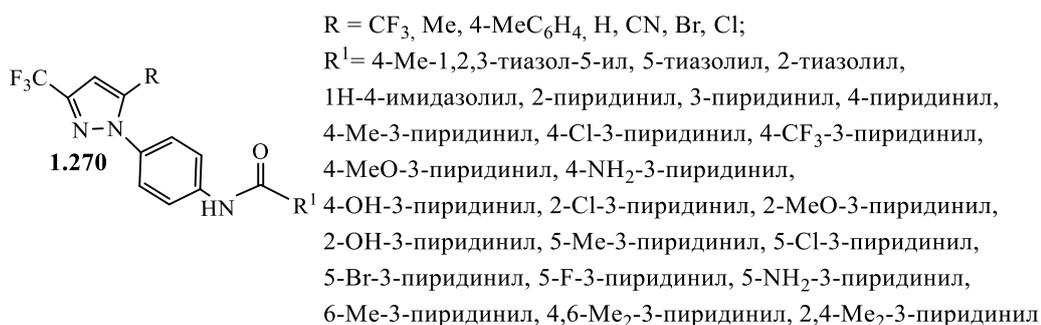


Рисунок 1.33

Соединение **1.271** показало хорошее ингибирование секреции  $\text{Ca}^{2+}$  и клеток Джуркат (рисунок 1.34) [121].

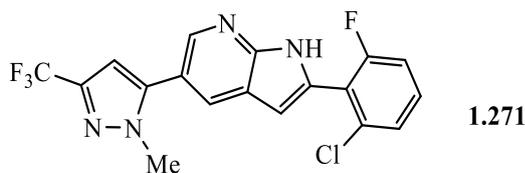


Рисунок 1.34

Кроме того, эффективными ингибиторами кальциевых каналов являются 2'-хлор-5-(1-метил-3-трифторметил-1*H*-пиразол-5-ил)тиофен-2-карбоксанилид **1.272** и 4'-хлор-5-(1-метил-3-трифторметил-1*H*-пиразол-5-ил)фенил-2-карбоксанилид **1.273** (рисунок 1.35) [8,122].

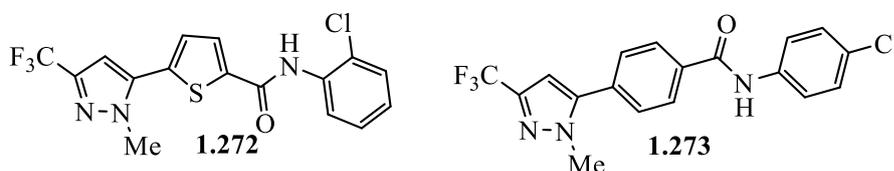


Рисунок 1.35

**BAY-876** ( $\text{N}^4$ -[5-метил-3-(трифторметил)-1-(4-цианобензил)-1*H*-пиразол-4-ил]-7-фторхинолин-2,4-дикарбоксамид) **1.274** является селективным ингибитором ГЛЮТ-1 (глюкозный транспортер тип 1) (рисунок 1.36) [49].

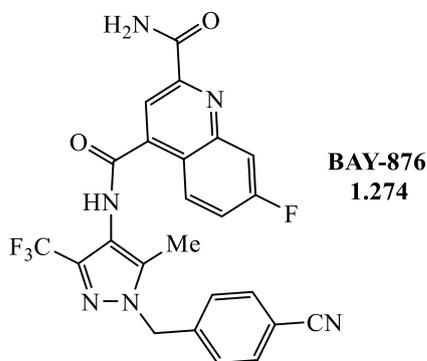


Рисунок 1.36

Производные (3-трифторметил-5-*R*-пиразол-1-ил) бензолсульфонилмочевины **1.275** показали гипогликемическую активность, выше чем у *фенформина* (рисунок 1.37) [116].

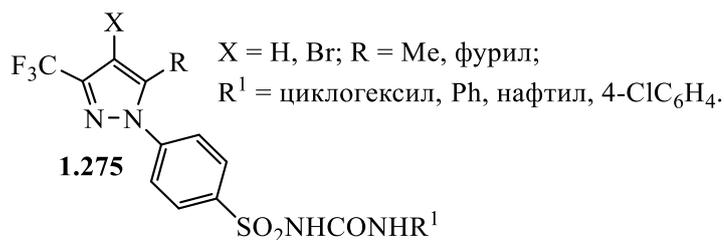


Рисунок 1.37

3-Трифторметил-4-нитро-5-(2,4-динитрофенил)пиразол **1.276** является антагонистом АТФ-чувствительных калий каналов, при этом их активность в 100 раз лучше, чем у *диазоксид* (рисунок 1.38) [123].

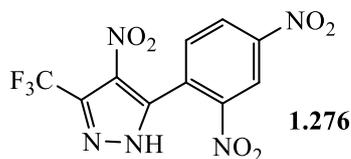


Рисунок 1.38

*O*-Глюкозид пиразола **1.277** является мощным ингибитором глюкозонатриевых котранспортеров SGLT в почечных BBMV (мембранные везикулы щеточной каймы) у крыс в тестах *in vivo*, увеличивая экскрецию сахара в крови. Этот факт делает данное соединение перспективным кандидатом в качестве антидиабетического средства (рисунок 1.39) [124]. *O*-Гликозидзамещенный пиразол **1.278** является селективным ингибитором натрий-глюкозных котранспортеров 2 (SGLT2), что также перспективно для борьбы с сахарным диабетом [125].

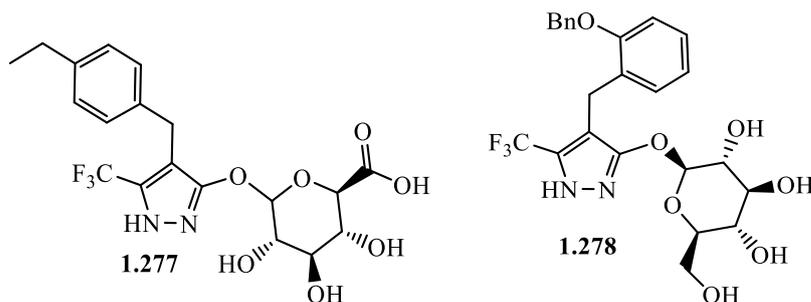


Рисунок 1.39

1-Нитро-3-трифторметилпиразол **1.279** способен улучшать функции сетчатки глаза после ишемического инсульта [126]. Соединения **1.151** оказались эффективными против ишемического инсульта (рисунок 1.40) [55].

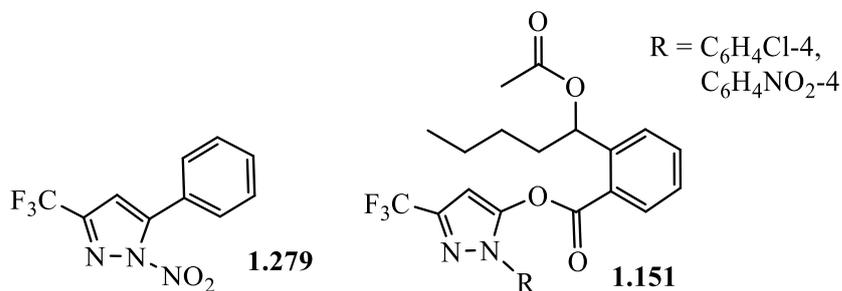


Рисунок 1.40

Пиразолбензолные кислоты **1.280** проявили хорошую ингибирующую активность против нейринамидазы H5N1 (рисунок 1.41) [39].

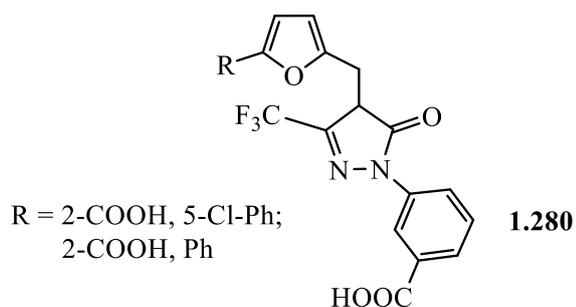


Рисунок 1.41

Высокую ингибирующую активность против интегразы ВИЧ-1 в тестах *in vitro* проявили соединения **1.281** (рисунок 1.42) [127].

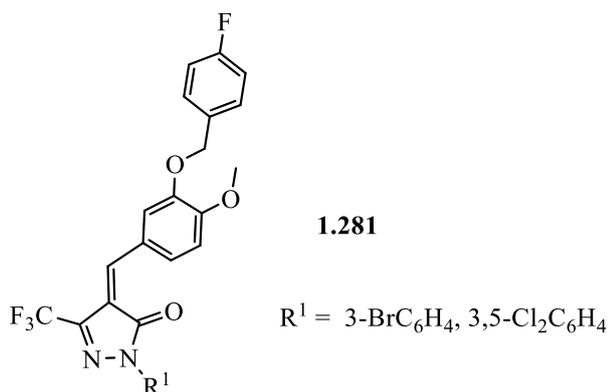


Рисунок 1.42

Соединения **1.282** и **1.283** проявили хорошую ингибирующую активность против штамма малярии *Plasmodium falciparum* (рисунок 1.43) [128].

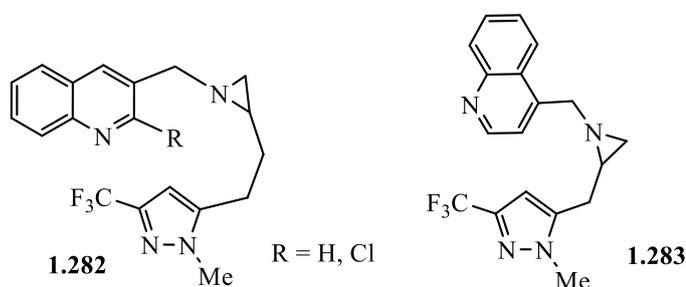


Рисунок 1.43

Производные аминов **1.284a-c** проявили действие инактивации TMV (вируса табачной мозаики). Активность некоторых соединений оказалась выше существующих препаратов *нинганмицин* и *виразол* (рисунок 1.44) [129].

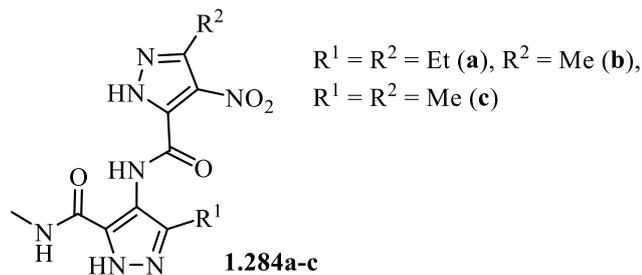


Рисунок 1.44

Производные 5-((1*H*-пиразол-4-ил)метил)-2-тиоксатиазолидинонов **1.285** показали высокое ингибирующее действие по отношению к ADAMTS-5 (агреканза-2) (рисунок 1.45) [130].

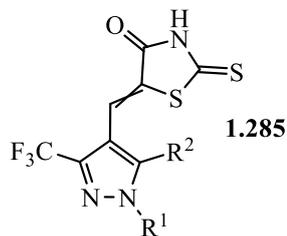


Рисунок 1.45

(4-(4-(3-Трифторметилпиразолил)-3-метоксифенил)пиперазинил)этанон **1.286** проявил свойства антагониста CCR1 (С-С-рецептор хемокина 1) (рисунок 1.46) [50].

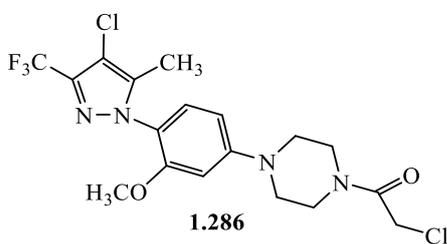


Рисунок 1.46

3-Трифторметил-*N*-{3-фтор-2`-(аминосульфонил)[1,1`-бифенил]-4-ил}-1*H*-пиразол-5-карбоксамид **1.287** является потенциальным селективным ингибитором Ха фактора (рисунок 1.47) [6,131].

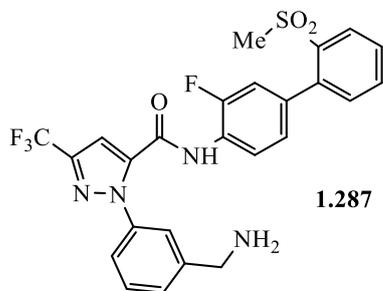


Рисунок 1.47

Обнаружено, что ряд 1-арил-3-трифторметилпиразолов **1.288** является новым ингибитором продуцирования цитокинов, превышая по активности препараты *циклоспорин* FK506 в отношении продуцирования IL-2 (рисунок 1.48) [35].

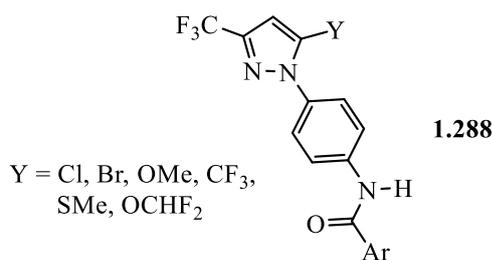


Рисунок 1.48

Ингибирующая активность *non-substrate-like* соединений **1.289** в отношении  $\alpha$ -1,4-галактозилтрансферазы LgtC сопоставима с наиболее мощными *substrate-based* ингибиторами этого фермента (рисунок 1.49) [132].

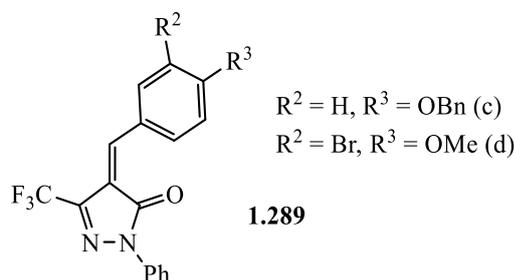


Рисунок 1.49

Найдено, что 3-трифторметил-1-фенилпиразол-5-он **1.15** способен ингибировать накопление протеазоустойчивого прионного протеина (PrP-res) в клетках ScN2a и F3 (рисунок 1.50). Кроме того, данное соединение является фторированным аналогом *эдаравона*, обладающего высокой антирадикальной активностью [33,79]. Однако оно проявило меньшую антирадикальную активность по сравнению с *эдаравоном* [133–135].

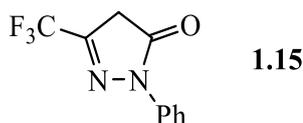


Рисунок 1.50

Высокую ингибирующую активность против агрегации амилоид- $\beta_{1-42}$  и в отношении MAO-A и MAO-B (моноаминоксидаз) проявили соединения **1.290**, по сравнению с существующими препаратами DL-NBP и *эдаравоном*. Кроме того, данные соединения оказались хорошими антиоксидантами (рисунок 1.51) [136].

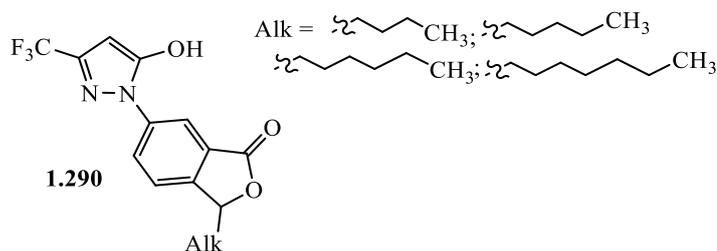


Рисунок 1.51

7-(2,4-Дихлорфенил)-2-метил-4-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]-6,7-дигидро-5H-пиролло[2,3-d]пиримидин **1.291** обнаружил свойства антагониста кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ), подавляющего чувство тревоги и депрессии (рисунок 1.52) [137].

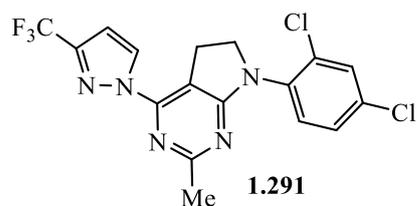


Рисунок 1.52

(1*R*,2*R*)-2-(7-((5-Хлор-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)-5-оксо-2-(трифторметил)-5*H*-тиазоло[3.2-а]пиримидин-3-ил)циклопропанкарбонитрил **1.292** является мощным GluN2A-селективным положительным аллостерическим модулятором N-метил-D-аспартат рецепторов, дисфункция которых может привести к неврологическим расстройствам, шизофрении, депрессии (рисунок 1.53) [138].

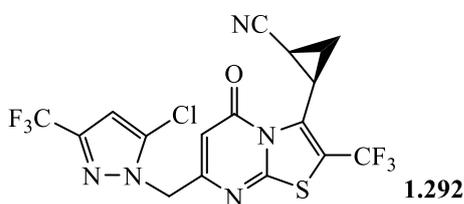


Рисунок 1.53

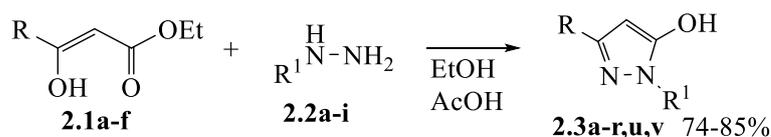
\*\*\*

На основании данного литературного обзора можно сделать вывод, что поиск биоактивных соединений, особенно с анальгетической, противомикробной и противоопухолевой активностью, в ряду производных полифторалкилпиразолов является перспективным направлением.

## Глава 2. Результаты и обсуждения

### 2.1. Синтез 3-полифторалкилпиразол-5-олов и исследование их строения

Для запланированных в работе исследований в качестве исходных реагентов синтезированы 3-полифторалкилпиразол-5-олы **2.3a-r** и их нефторированные аналоги **2.3u,v** в результате регио- и хемоселективной циклоконденсации 3-оксоэфиров **2.1a-f** с гидразинами **2.2a-i**. Благодаря введению в реакцию большого круга полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1a-e** и гидразинов **2.2a-i** был значительно расширен ряд 3-пиразол-5-олов **2.3a-r**, в которых варьировались полифторалкильный остаток и заместитель при атоме N<sup>1</sup> (схема 2.1).



- 2.1:** R = CF<sub>3</sub> (**a**), C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> (**b**), C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (**c**), H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**d**), C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> (**e**), Me (**f**);  
**2.2:** R<sup>1</sup> = Ph (**a**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**b**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-3 (**c**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4 (**d**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-3 (**e**),  
 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>-3 (**f**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Me-4 (**g**), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**h**), H (**i**);  
**2.3:** R<sup>1</sup> = Ph, R = CF<sub>3</sub> (**a**), C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> (**b**), C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (**c**), C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> (**d**), Me (**u**);  
 R = CF<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**e**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**f**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4 (**g**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-3 (**h**),  
 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>-3 (**i**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Me-4 (**j**); C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-3 (**k**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-2 (**l**);  
 R = C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4 (**m**);  
 R<sup>1</sup> = H, R = CF<sub>3</sub> (**n**), C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> (**o**), H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (**p**), C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (**q**), C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> (**r**); Me (**v**)

Схема 2.1 - Синтез 3-полифторалкилпиразол-5-олов **2.3a-r** и 5-метилпиразол-3-онов **2.3u,v**

Для изучения региоспецифичности реакции метилирования 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов **2.3a-r** необходимо было определить их строение, так как они могут существовать в трех таутомерных формах. Пример такой таутомерии представлен на схеме 2.2 для 3-трифторметил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ола **2.3a**. Поэтому нами было тщательно изучено строение пиразола **2.3a** с привлечением квантово-химических расчетов, РСА и спектральных методов.

В ранее опубликованной статье [139] авторы пришли к выводу, что соединение **2.3a** в кристаллах существует в форме NH-пиразолона **II**. Однако этот вывод вызывает ряд обоснованных возражений. Во-первых, записанный нами ИК-спектр **2.3a** в твердом состоянии не имеет полосы поглощения карбонильной группы в характерной для нее области. Во-вторых, геометрические параметры пиразольного цикла в [139] указывают на значительное сокращение длин связей N2—C3 и C4—C5, что не соответствует валентной схеме NH-пиразолона **II**. Эти аргументы побудили нас повторно исследовать кристаллическую структуру соединения **2.3a**. С помощью данных РСА мы выяснили, что соединение **2.3a** имеет структуру пиразол-5-ола **I** (рисунок 2.1), стабилизированную межмолекулярными водородными связями между OH и N= группами двух молекул с

расстоянием 1,68(3) Å. Следует отметить, что нефторированный аналог, пиразол **2.3u**, существует в кристаллах в двух таутомерных формах 5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (NH-форма) и 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ола (ОН-форма), связанных межмолекулярными водородными связями O—H...O и N—H...N [140,141].

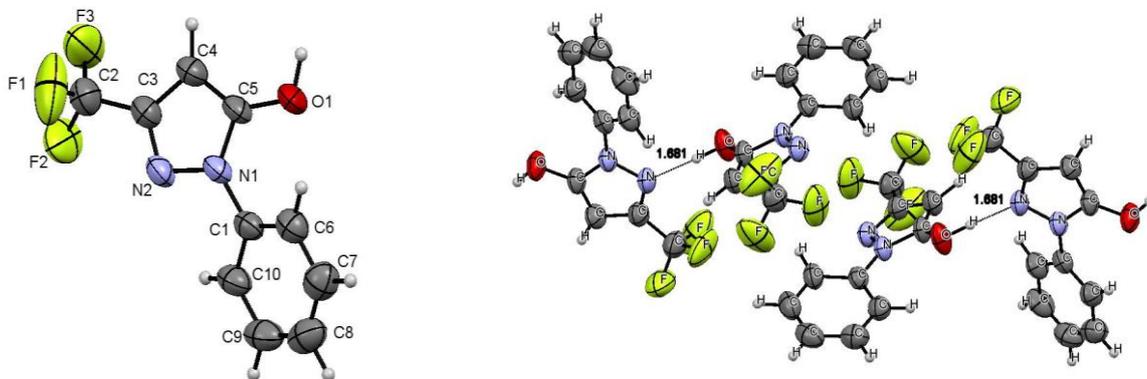


Рисунок 2.1 - Общий вид и кристаллическая упаковка молекулы пиразола **2.3a**

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  пиразола **2.3a** в  $\text{CD}_3\text{CN}$  и  $\text{DMCO-}d_6$  имели один набор сигналов, а его ИК-спектр в  $\text{MeCN}$  не содержал полосы поглощения карбонильной группы. Следовательно, гетероцикл **2.3a** существует в этих растворах в виде таутомера **I**. Отметим, что авторами работы [58] при исследовании структуры пиразола **2.3a** методом ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  в  $\text{DMCO-}d_6$  предпочтение также было отдано таутомеру **I**. Однако нами найдено, что спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  в  $\text{CDCl}_3$  содержат набор сигналов всех таутомеров **I** : **II** : **III** в соотношении 43 : 21 : 36. Такие различия в таутомерном составе соединения **2.3a**, по-видимому, обусловлены разными свойствами используемых растворителей [142]. В отличие от трифторметилпиразола **2.3a**, метилсодержащий аналог существует в апротонном полярном растворителе ( $\text{CD}_3\text{CN}$  и  $\text{DMCO-}d_6$ ) в виде смеси всех трех таутомеров, а в неполярных и низкополярных растворителях в виде ОН-таутомера [141].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ) пиразолов **2.3a-r** резонирование протонов наблюдается в области 5.66–5.99 и 12.33–13.05 м.д., что указывает на наличие групп СН и ОН в структуре соответственно. Кроме того, их ИК спектры не содержат полосы колебаний карбонильной функции. Отсюда был сделан вывод о преимущественном существовании полифторалкилсодержащих пиразолов **2.3a-r** в виде гидроксильного таутомера.

Для пиразола **2.3a** мы рассчитали свободные энергии Гиббса в газовой фазе и в трех растворителях ( $\text{MeCN}$ ,  $\text{Me}_2\text{SO}$  и  $\text{CHCl}_3$ ) для оценки соотношения таутомеров **I–III** с использованием приближения TPSSTPSS/6-311G(d,p) + IEFPCM (схема 2.2).

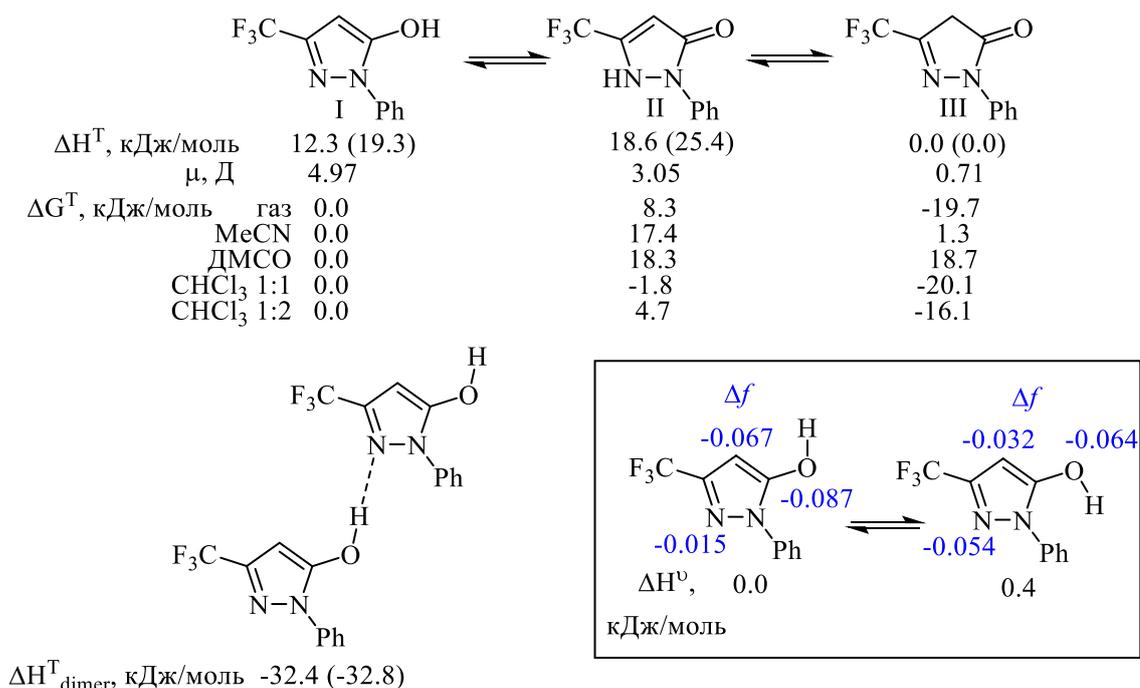


Схема 2.2 – Структура 3-трифторметил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ола **2.3a**

Согласно квантово-химическим расчетам (КХР), структура **III** является более стабильной формой в газовой фазе. Однако это контрастирует с экспериментальными данными, в которых предпочтение отдается таутомеру **I**. Стабильность таутомера **I** в кристаллах, по-видимому, связана со способностью к димеризации с энтальпией  $-32,4$  кДж/моль (схема 2.2). Данные РСА также указывают на связывание молекул пиразола **2.3a** в цепочки за счет образования межмолекулярных водородных связей (рисунок 2.1).

Выбирая сольватную модель для расчетов, мы учли, что MeCN и ДМСО являются растворителями-акцепторами водородных связей, способными образовывать прочную водородную связь, тогда как слабополярный CHCl<sub>3</sub> способен сдвинуть равновесие в пользу свободных или менее связанных частиц [142]. Для учета специфики взаимодействия **2.3a** с растворителем использовали монотельватный комплекс с MeCN и ДМСО, а также комплексы **2.3a** с CHCl<sub>3</sub> в соотношениях 1 : 1 и 1 : 2.

Было обнаружено, что таутомер **III** является более термодинамически стабильной формой **2.3a** без растворителя. Однако инверсия стабильности таутомеров **I** и **III** наблюдалась в MeCN и ДМСО. Существует два фактора, способствующих экстрастабилизации таутомера **I**. Во-первых, наличие гидроксильной группы, которая способна эффективно взаимодействовать с MeCN и ДМСО (MeCN $\cdots$ HO- и Me<sub>2</sub>S=O $\cdots$ HO-), а водородные связи -NH $\cdots$ Solv (таутомер **II**) и -CH $\cdots$ Solv (таутомер **III**) в меньшей степени стабилизируют соответствующий таутомер. Во-вторых, большая полярность таутомера **I**, количественно характеризуемая величиной дипольного момента молекулы. В полярных растворителях MeCN ( $\epsilon = 35.7$ ) и ДМСО ( $\epsilon = 46.8$ ) неспецифическая электростатическая

стабилизация таутомера **I** ( $\mu = 4.98$  D) значительно более эффективна по сравнению с низкополярным таутомером **III** ( $\mu = 0.71$  D). Совместное действие этих факторов обуславливает преимущественное присутствие таутомерной формы **I** пиразолола **2.3a** в MeCN и ДМСО.

Напротив,  $\text{CHCl}_3$  ( $\epsilon = 4.71$ ) менее полярен и способствует смещению таутомерного равновесия в сторону неполярного таутомера **III**. Специфическая координация  $\text{CHCl}_3$  может происходить по нескольким центрам **2.3a**, включая электроотрицательные атомы F, N, O и  $\pi$ -систему фенила. Это усложняет выбор сольватной модели, поэтому рассматривались простейшие моно- и би-сольватные комплексы с координацией растворителя по атому кислорода и полю связывания N-C-CF<sub>3</sub>. Таутомер **III** оказался термодинамически более устойчивым в сольватной модели с составом 1 : 1. Добавление второй молекулы  $\text{CHCl}_3$  привело к сближению свободных энергий Гиббса таутомеров. Очевидно, что увеличением количества молекул  $\text{CHCl}_3$  в сольватном комплексе приведет к выравниванию энергий таутомеров **I-III**, что и наблюдается в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F, измеренных в CDCl<sub>3</sub>.

Мы также изучили строение исходного пиразола **2.3n**, так как не обнаружили достоверных сведений об его структуре. Для этого гетероцикла может быть характерна амидо-имидная и имино-енаминная таутомерия, в связи с чем он может существовать в виде пяти таутомеров **2.3n,I – 2.3n,V** (схема 2.3).

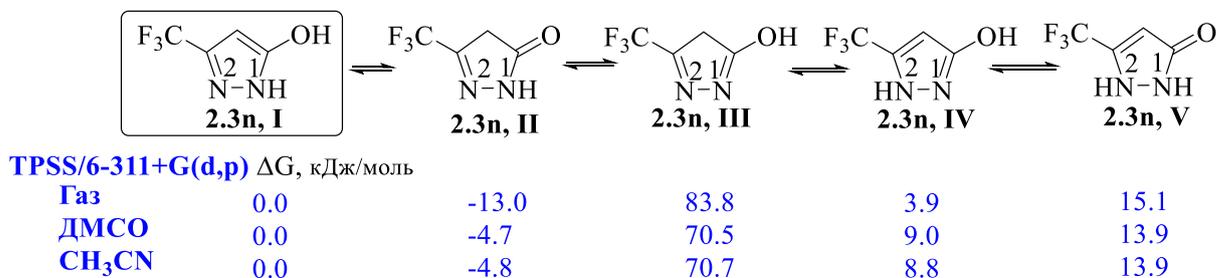


Схема 2.3 – Расчет стабильности возможных таутомеров 3-трифторметил-1H-пиразол-5-ола **2.3a**

По данным РСА в кристаллах этот гетероцикл существует в виде N<sup>1</sup>H,OH-формы **I** (рисунок 2.2a), стабилизация которой осуществляется за счет межмолекулярных водородных связей. Так, две молекулы связаны в димеры за счет двух H-связей между атомом кислорода гидроксигруппы и протоном N<sup>1</sup>H группы с расстоянием 1.96(5) Å (рисунок 2.2b). Кроме того, каждая из молекул связывает еще две молекулы пиразола за счет образования H-связей между протоном гидроксильного заместителя и атомом азота N<sup>2</sup> с расстоянием 1.57(0) Å.

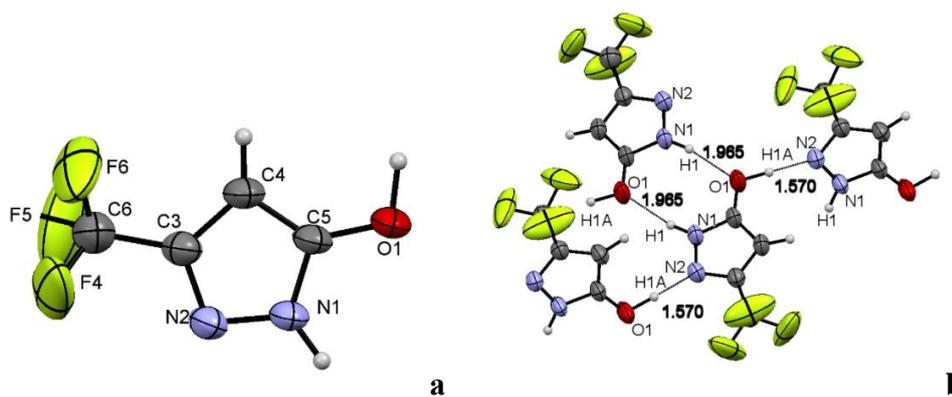


Рисунок 2.2 - Общий вид (a) и фрагмент кристаллической упаковки 3-трифторметил-1H-пиразол-5-ола **2.3n** (b)

Его ИК спектры, записанные в растворе MeCN и в твердом виде, не содержат полосы колебаний карбонильной функции, а спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ , (DMCO- $d_6$ , CD $_3$ CN) характеризуются одним набором сигналов, причем сигналы CF $_3$ -группы наблюдаются в этих растворителях при одинаковых значениях. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в (CD $_3$ ) $_2$ SO присутствуют сигналы метинового протона ( $\delta$  5.66 м.д.) и два слабopольных сигнала OH и NH-групп ( $\delta$  11.23, 12.82 м.д. соответственно). Все это свидетельствует о существовании пиразола **2.3n** в той же форме, что и в твердом виде. Пиразол **2.3n** плохо растворяется в хлороформе, что затруднило исследование его ИК спектра в этом растворителе. Однако, спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ , записанные в CDCl $_3$  содержат сигналы двух таутомеров в соотношении 1 : 0.6, при этом в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют сигналы метинового ( $\delta$  8.06 м.д.) и метиленового ( $\delta$  4.68 м.д.) протонов предположительно таутомеров **I** и **II**.

В отличие от фторированного аналога **2.3n**, 3-метилпиразол-5-он по данным PCA существует в виде N $^1$ H,N $^2$ H-формы **V** (схема 2.3) как в кристаллах [143,144], так и в растворе [145].

Согласно КХР в приближении идеального газа и с учетом модели неспецифической сольватации, таутомер **II** является наиболее термодинамически устойчивой формой пиразола **2.3n**. Однако это не согласуется с данными экспериментов. В этом случае метод поляризованного континуума для моделирования сольватационных эффектов (неявных) исследуемых **I-V** пиразола **2.3n**, по-видимому, приводит к неверным результатам при оценке свободной энергии Гиббса таутомеров **I** и **II** (схема 2.3). В используемом подходе не учитываются специфические взаимодействия таутомеров и растворителей, влияющие на их термодинамическую стабильность. Аналогичный 3-трифторметил-1-фенилпиразол-5-ол **2.3a** образует сольватационные комплексы с растворителем за счет внутримолекулярных водородных связей. Слабopольные химические сдвиги протонов OH и NH в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$  и CD $_3$ CN) пиразола **2.3n** подтверждают

существование таких взаимодействий. Это заставляет нас использовать подход специфической сольватации (явный) при расчетах в экспериментальных условиях с учетом строения сольватных комплексов. Наиболее выгодные моно- и дикомплексы таутомеров **I** и **II** с MeCN и ДМСО представлены на схеме 2.4. Расчетные данные показывают, что сольватные комплексы таутомера **I** в ДМСО более стабильны по сравнению с аналогичными комплексами таутомера **II**, поэтому пиразол **2.3n** существует в форме **I** в полярных растворителях. Кроме того, таутомер **I** ( $\mu = 6.5$  D) более полярен, чем форма **II** ( $\mu = 0.4$  D), а полярные молекулы, как известно, более стабильны в полярных растворителях.

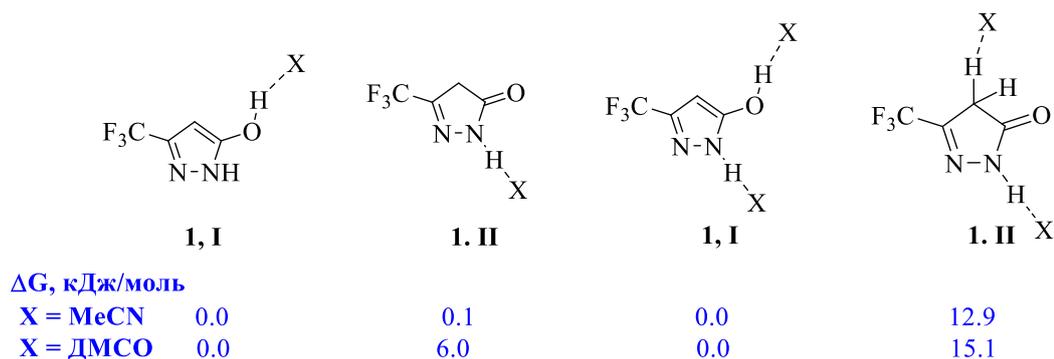


Схема 2.4 - Термодинамически предпочтительные комплексы пиразола **2.3n** с растворителем

## 2.2. Синтез аналогов антипирина и целебрекса на основе

### 3-полифторалкилпиразол-5-олов

#### 2.2.1 Алкилирование 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов

В литературе имеется лишь краткое сообщение о синтезе трифторметилантипирина без приведения его физико-химических свойств [17], поэтому нами было проведено исследование реакций метилирования 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов [146].

Для определения оптимальных условий для хемоселективного N- и O-метилирования 3-трифторметил-1-фенилпиразол-5-ола **2.3a**, нами тщательно изучена эта реакция с использованием различных метилирующих агентов (MeI - метилиодид, Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - диметилсульфат, N,N-диметилформамид диметилацеталь (DMF-DMA), (MeO)<sub>2</sub>CO - диметилкарбонат), растворителей (ацетонитрил - MeCN, метанол - MeOH, толуол) и оснований (карбонат калия - K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, гидроксид натрия - NaOH, карбонат цезия - Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

Нами в условиях региоселективного N-метилирования 3-метил-1-фенилпиразол-5-она **2.3u** [147] йодистым метилом при кипячении в ацетонитриле выделен исходный пиразол **2.3a** (таблица 2.1, № 1). Далее найдено, что в реакциях с йодистым метилом в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> во всех случаях преобладающим продуктом являлся O-изомер **2.5a** (таблица 2.1, № 2–5), причем использование протондонорного метанола приводило к

снижению доли этого изомера в отличие от реакций в ацетонитриле (№ 2, 3, 5). Применение пятикратного избытка MeI привело к существенному повышению его содержания.

Таблица 2.1. Условия метилирования пиразола **2.3a** и соотношение **2.3a : 2.4a : 2.5a**\*

№	Условия реакции, <i>i</i>	Соотношение <b>2.3a : 2.4a : 2.5a</b> , %
1	MeI (2 экв.), MeCN	100 : 0 : 0 (не реагирует)
2	MeI (1 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), MeCN	11 : 3 : 86
3	MeI (1.5 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 экв.), MeCN	0 : 12 : 78
4	MeI (1 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), MeOH	1 : 27 : 72
5	MeI (5 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,5 экв.), MeCN	0 : 3 : 97
6	<b>Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 экв.), MeCN</b>	<b>0 : 0 : 100</b>
7	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), MeOH	0 : 7 : 93
8	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), NaOH (1 экв.), MeOH	0 : 9 : 91
9	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), MeOH	4 : 12 : 84
10	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 экв.), MeCN	1 : 47 : 52
11	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), MeCN	21 : 72 : 6
12	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2 экв.), толуол	44 : 53 : 3
13	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2 экв.), MeOH	27 : 50 : 23
14	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2 экв.), MeCN	4 : 96 : 0
15	<b>Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 экв.), 120-130 °C</b>	<b>0 : 100 : 0</b>
16	(MeO) <sub>2</sub> CO (2 экв.), MeCN	100 : 0 : 0 (не реагирует)
17	(MeO) <sub>2</sub> CO (1 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 экв.), MeCN	23 : 0 : 77
18	(MeO) <sub>2</sub> CO (1 экв.), NaOH (1.5 экв.), MeCN	20 : 0 : 80
19	DMF-DMA (1 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 экв.), MeCN	трудноразделимая смесь
20	<b>DMF-DMA (2 экв.), MeCN</b>	<b>2.6a</b>

\* Соотношение продуктов было определено с помощью спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>) после нагревания в течение 6-7 ч исходного пиразола **2.3a** в соответствующих условиях.

Опыты по метилированию пиразола **2.3a** диметилсульфатом в присутствии различных неорганических оснований в эквивалентном соотношении также показали неселективное прохождение реакции с преимущественным образованием O-метилированного продукта **2.5a** (№ 7-9). При этом 100%-ное его образование получено при использовании 1 экв.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , 1.5 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и ацетонитрила как растворителя, тогда как увеличение количества метилирующего реагента до 5 экв. привело к снижению его доли (№ 10).

При метилировании эквимольным количеством  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  без основания наблюдалось увеличение количества N-метилизомера **2.4a** (№ 11). Однако с 2 экв.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  полной конверсии исходного пиразола **2.3a** не происходило (№ 14), тогда как пятикратный избыток  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  без основания оказался эффективным для региоселективного образования N-метилизомера **2.5a** (№ 15). Очевидно, что диметилсульфат, используемый в большом избытке, играет роль не только реагента, но и полярного растворителя. При использовании неполярного толуола реакция за то же самое время проходит только на половину (№ 12), а в протондонорном метаноле реакция становится менее региоселективной (№ 13).

При использовании диметилкарбоната в качестве метилирующего агента в отсутствие основания реакция не проходит (№ 16), по-видимому, из-за того, что он является более слабым метилирующим агентом [148]. При проведении реакции пиразола **2.3a** с 1 экв.  $(\text{MeO})_2\text{CO}$  в присутствии 1.5 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или  $\text{NaOH}$  не удается достичь его полной конверсии, хотя при этом образуется только O-метил-изомер **2.5a** (№ 17-18).

Взаимодействие пиразола **2.3a** с DMF-DMA в присутствии основания приводит к трудноразделимой смеси продуктов (№ 19). Однако из его реакции с DMF-DMA в кипящем ацетонитриле (№ 20) вместо ожидаемых продуктов **2.4a** и **2.5a** выделено соединение **2.6a** (№ 5). Очевидно, что продукт **2.6a** образуется в результате аминометилирования пиразола **2.3a** под действием DMF-DMA по СН-центру аналогично нефторированным аналогам [59].

После серии экспериментов мы выявили оптимальные условия для региоспецифического синтеза N-метилпиразолона **2.4a** (нагревание с 5 экв.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , № 15), O-метилпиразола **2.5a** (кипячение в ацетонитриле с 1 экв.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  и 1,5 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , № 6). Применение таких условий позволяет проводить региоспецифическое N- и O-метилирование пиразолов **2.3b-m**, содержащих более длинные полифторалкильные заместители и различные арильные заместители у атома азота, с образованием продуктов **2.4b-m** и **2.5b-j** (схема 2.5). Подобно пиразолу **2.3a** его нафтафторбутилсодержащий аналог

**2.3d** под действием DMF-DMA давал 4-диметиламинометилензамещенный продукт **2.6d**.

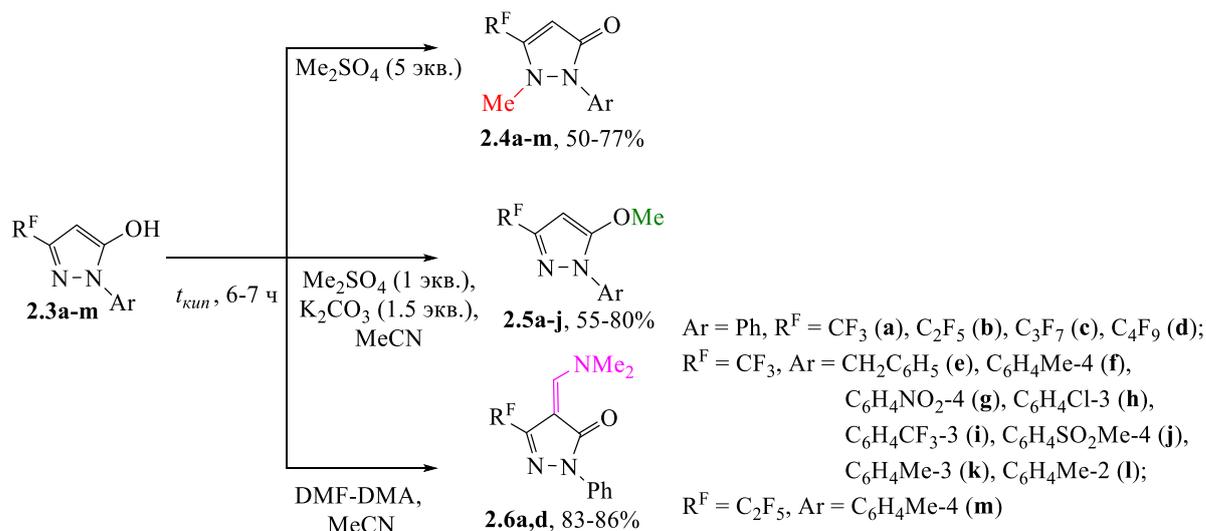


Схема 2.5 - Метилирование и аминометилирование 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов **2.3a-m**

Для установления изомерного строения соединений **2.5** и **2.6** нами использованы данные ИК и ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии. Так, в отличие от *O*-метилированных пиразолов **2.5** ИК спектры *N*-метилзамещенных пиразолонов **2.4** содержат полосу поглощения колебаний карбонильной функции в области 1660–1680 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, измеренных в CDCl<sub>3</sub>, резонирование протонов и ядер углерода *O*-Me группы пиразолов **2.5** наблюдается в более слабopольной области ( $\delta_{\text{H}}$  3.97–3.98,  $\delta_{\text{C}}$  ~ 59.23 м.д.) по сравнению с аналогичными сигналами *N*-Me группы пиразолонов **2.4** ( $\delta_{\text{H}}$  3.22,  $\delta_{\text{C}}$  36.7–37.6). Для *N*-Me пиразолонов **2.4a** (рисунок 2.3a), **2.4f** (рисунок 2.3b) и *O*-Me пиразола **2.5d** проведено рентгеноструктурное исследование (рисунок 2.4), что однозначно подтвердило строение пиразолов **2.4** и **2.5**.

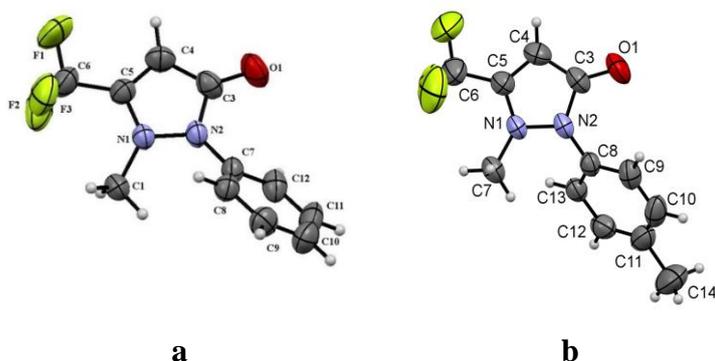


Рисунок 2.3 - Общий вид молекул *N*-Me пиразолонов **2.4a** (a) и **2.4f** (b)

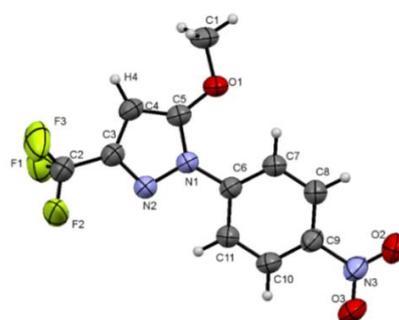


Рисунок 2.4 - Общий вид молекулы соединения **2.5g**

4-Аминометилиден-замещенный пиразолон **2.6a** в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> существует в виде одного из возможных геометрических изомеров, поскольку его ЯМР спектры

содержат один набор сигналов. Судя по данным РСА (рисунок 2.5), соединение **2.6a** имеет строение *Z*-изомера.

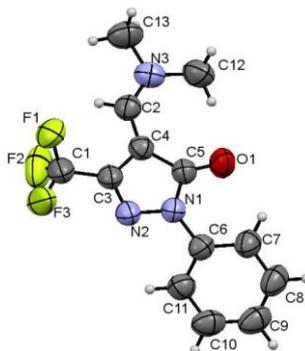


Рисунок 2.5 - Общий вид молекулы соединения **2.6a**

С помощью КХР объяснена зависимость направления реакций N- и O-метилирования на примере превращений пиразола **2.3a** (схема 2.6). Отрицательные значения двойного дескриптора индексов Фукуи ( $\Delta f$ ) всех трех N-, O- и C-центров таутомера **I** пиразола **2.3a** указывают на их нуклеофильный характер (схема 2.2). Это позволяет рассматривать их как конкурентные центры электрофильной атаки.

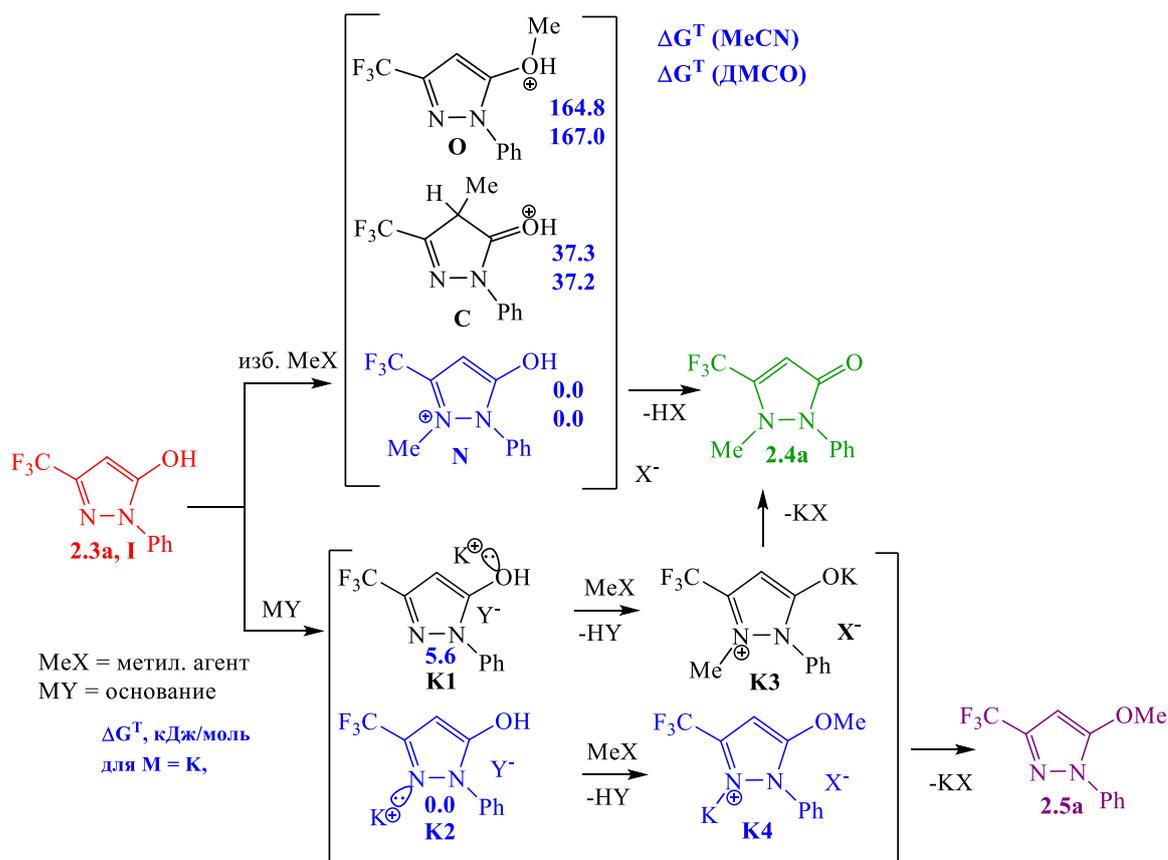


Схема 2.6 – Преимущественные направления реакции метилирования пиразола **2.3a**

Поскольку наиболее селективный синтез N- и O-изомеров **2.4a** и **2.5a** реализуется в полярном растворителе (MeCN или Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), можно предположить, что в реакцию вступает форма **2.3a,I**. Очевидно, что в бесосновных условиях атака метилирующего

реагента происходит по пиридиновому атому азота пиразолола **2.3a** с образованием промежуточной соли **N**, обработка которой раствором  $\text{NaHCO}_3$  приводит к выделению  $\text{MeN}$ -изомера **2.4a**. Катион **N** наиболее термодинамически стабилен, в отличие от альтернативно возможных катионов **C** и **O**, которые могли бы образовываться в результате метилирования конкурентных  $\text{C}$ - и  $\text{O}$ -центров. Этот факт подтверждает селективное образование продукта **2.4a** без основания (таблица 2.1, № 15).

В основных условиях, реализуются другие превращения, в которых катион металла, вероятно, блокирует нуклеофильные центры пиразолола **2.3a** с возможным образованием солей **K1** и **K2**. Согласно расчетным данным, образование соли **K2** с участием пиридинового атома азота термодинамически более выгодно по сравнению с образованием соли **K1** (присоединение  $\text{K}^+$  к неподеленной паре атома кислорода). Разница свободных энергий Гиббса составляет 5,6 кДж/моль. Последующая атака метилирующего агента происходит по свободному атому азота соли **K1** с промежуточным образованием **K3** или по атому кислорода соли **K2** с образованием **K4**. Стабилизация интермедиатов **K3** и **K4** через отщепление соли **KX** завершает конкурентное формирование продуктов **2.4a** и **2.5a**, что мы и наблюдали экспериментально при метилировании в основных условиях. Преимущественность образования продукта **2.5a** в этих условиях обусловлена энергетической предпочтительностью интермедиата **K2** на первой стадии реакции.

Отдельного внимания заслуживает реакция аминометилирования. Как известно [149], DMF-DMA может диссоциировать в растворе с образованием иминиевого катиона и метанолят аниона, способного выступать в качестве основания. Под его действием происходит отщепление протона гидроксигруппы пиразололов **2.3a,d**, приводящее к интермедиату **C1**. Последний выступает в качестве  $\text{C}$ -нуклеофила по отношению к катиону **A**, давая интермедиат **C2**. Последний стабилизируется за счет отщепления метанола с получением продуктов **2.6a,d** (схема 2.7).

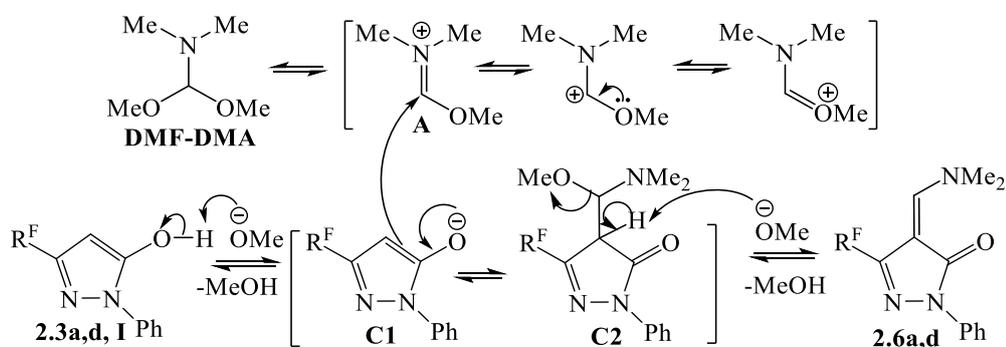


Схема 2.7 - Возможный механизм взаимодействия пиразололов **2.3a,d** с DMF-DMA.

С целью поиска анальгетиков среди  $\text{O}$ -замещенных производных 3-трифтометилпиразол-5-олов нами также были синтезированы аналоги *целекоксиба* в

результате взаимодействия 3-трифторметил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ола **2.3a** с различными алкилирующими реагентами: бромбутилацетатом, бутилхлоридом, диэтилсульфатом и бромэтанолом в присутствии  $K_2CO_3$  в MeCN с получением *O*-алкилированных производных **2.7a-d** (схема 2.8). 4-{[3-(Трифторметил)-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ил]окси}бутан-1-ол **2.7e** был получен в результате гидролиза продукта **2.7a** с применением раствора метилата натрия. Отметим, что продукт **2.7a** образуется при введении небольшого избытка (1.2–1.5 экв.) бромбутилацетата, а при использовании его эквивалентного количества наблюдалось образование 1,4-бис((1-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил)окси)бутана **2.8**. Строение продукта **2.8** подтверждено данными РСА (рисунок 2.6).

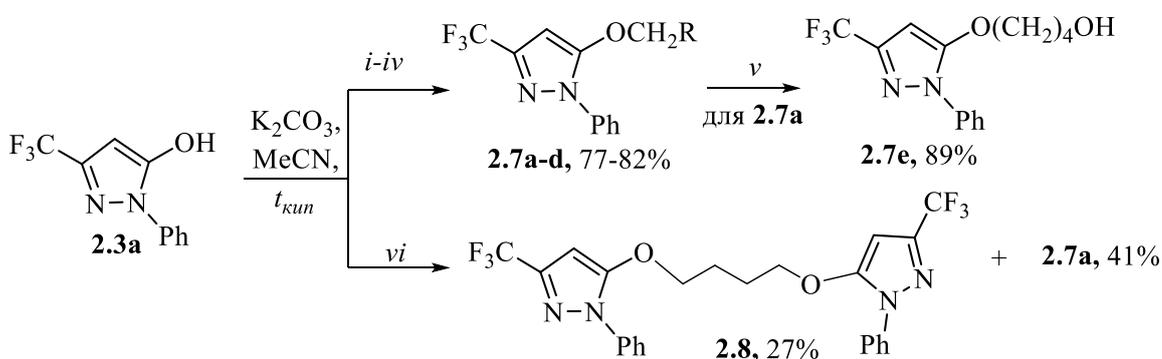


Схема 2.8 – Синтез *O*-алкилированных 3-трифторметил-1-фенилпиразолов **2.7a-e**, **2.8**

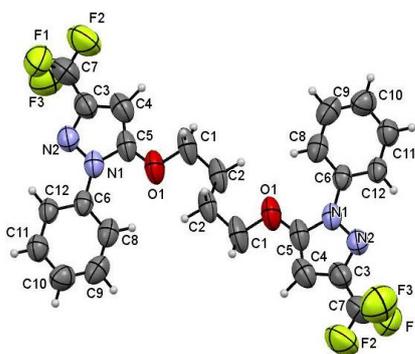


Рисунок 2.6 - Общий вид молекулы соединения **2.8**

Образование *O*-алкилированных пиразолов **2.7a-d**, а не *N*-изомерных продуктов подтверждено их ИК спектрами, в которых отсутствует полоса поглощения, характерная для карбонильной функции. Кроме того, в спектрах ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  присутствуют сигналы, характерные для метиновой группы при  $\delta_H$  5.92-5.97,  $\delta_C$  84.50-85.11 м.д., а не метилинового фрагмента изомера.

### 2.2.2 Метилирование 3-трифторметилпиразол-5-ола

Следующей задачей было изучение реакции метилирования 3-трифторметил-5-гидроксипиразола **2.3n**, который имеет уже три альтернативных реакционных  $N^1$ ,  $N^2$  и O-центра, что создает возможность для получения трех  $N^1$ -,  $N^2$ - и O-изомерных продуктов монозамещения, наряду с образованием трех  $N^1,N^2$ -,  $N^1,O$ - и  $N^2,O$ -изомерных дизамещенных производных (схема 2.9). Отметим, что введение метильной группы имеет важное значение для регулирования биодоступности и метаболизма органических молекул, поскольку стереоэлектронные изменения, вызванные метильными группами, непосредственно участвуют во многих биологических процессах [42].

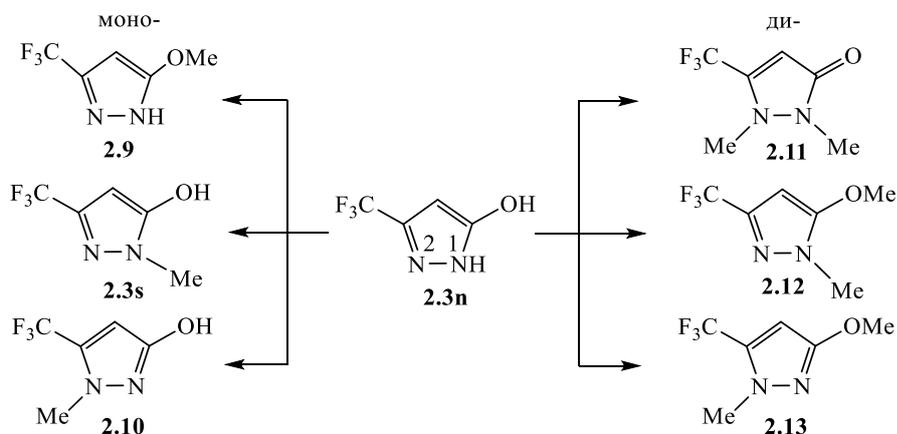


Схема 2.9 - Возможные пути метилирования 3-трифторметил-1H-5-гидроксипиразола **2.3n**

Расчет двойных дескрипторов индексов Фукуи реакционных центров таутомера **I** пиразола **2.3k** показал, что наибольшей нуклеофильностью обладает центр  $N_2$ , а далее центры O и  $C_4$  (рисунок 2.7).

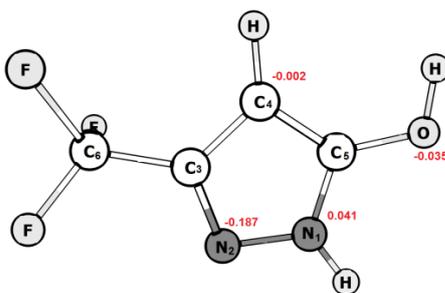


Рисунок 2.7 - Двойные дескрипторы индексов Фукуи ( $\Delta f$ ) реакционных центров таутомера **I** пиразола **2.3n**

Мы провели серию экспериментов, чтобы подобрать условия для хемоселективного синтеза предполагаемых изомеров [150]. Изменение условий метилирования пиразола **2.3n** позволило нам найти селективные методы синтеза монозамещенного MeO-пиразола **2.9** [ $K_2CO_3$  (1,5 экв.), MeI (1,5 экв.), MeCN (таблица 2.2, № 2)], MeN<sup>2</sup>-пиразола **2.10** [ $Me_2SO_4$  (1 экв.), толуол (№ 11)] и Me<sub>2</sub>-N, N-пиразола **2.11** [ $Me_2SO_4$  (5 экв.) (таблица 2.2,

№ 1)] (схема 2.10). Следует отметить, что MeN<sub>2</sub>-пиразол (5-CF<sub>3</sub>-пиразол) **2.10** ранее был выделен в качестве побочного продукта с выходом 9% при кипячении трифторацетоуксусного эфира **2.1a** с водным метилгидразином [11], поэтому метилирование может быть использовано для селективного получения такого изомера.

Таблица 2.2 - Условия метилирования пиразола **2.3n** и соотношение продуктов **2.3s**, **2.9-2.11**<sup>a</sup>

№	Условия реакции	Соединения				
		<b>2.3n</b>	<b>2.9</b>	<b>2.3s</b>	<b>2.10</b>	<b>2.11</b>
<b>1</b>	<b>Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 экв.)</b>	-	-	-	-	<b>100</b>
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), MeOH	-	89	-	4	7
<b>3</b>	<b>MeI (1.5 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 экв.), MeCN</b>	-	<b>95</b>	-	-	<b>5</b>
4	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 экв.), MeCN	-	91	-	7	2
5	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 экв.), MeCN, r.t.		57		43	
6	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), MeCN	-	-	11	89	-
7	Me <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 экв.), MeCN	100	-	-	-	-
8	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 экв.), MeCN	-	90	-	7	3
9	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), NaOH (1.5 экв.), MeCN	-	70	-	30	-
10	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (2 экв.), MeCN	-	-	-	65	35
11	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), MeOH	28	-	26	46	-
<b>12</b>	<b>Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 экв.), толуол</b>	-	-	<b>2</b>	<b>97</b>	<b>1</b>
13	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 экв.), диоксан	3	-	46	51	-
14	MeI (1 экв.), MeCN	91		9		

<sup>a</sup>Соотношение продуктов установлено с помощью ЯМР спектроскопии <sup>19</sup>F (DMCO-d<sub>6</sub>) после нагревания пиразола **2.3n** в течение 6-7 ч при соответствующих условиях

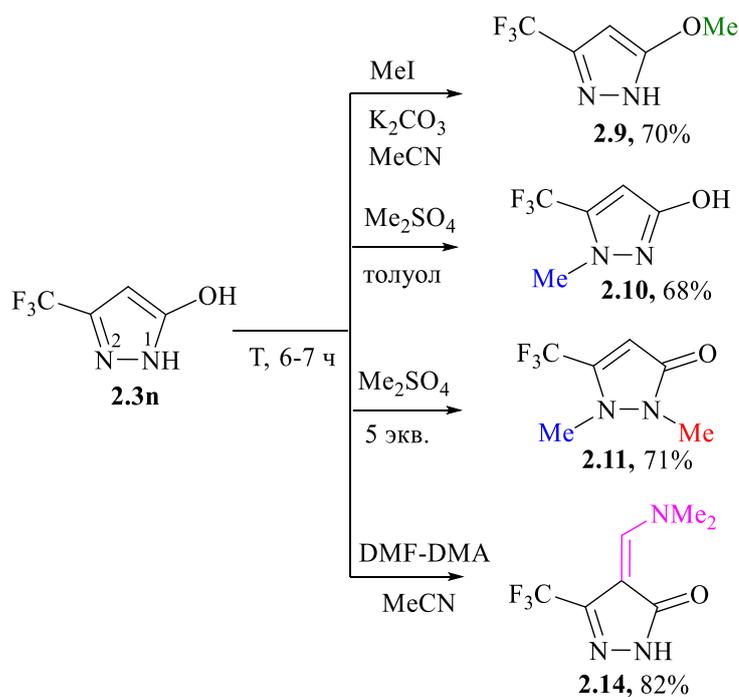


Схема 2.10 – Метилирование 3-трифторметил-1*H*-5-гидроксипиразола **2.3n**

Подобрать оптимальные условия для селективного получения моно-MeN<sup>1</sup>- (или 3-(CF<sub>3</sub>)-замещенного пиразола **2.3s** не удалось, хотя образование этого продукта как побочного зафиксировано с помощью методов ГХ-МС-спектрометрии и спектроскопии ЯМР при метилировании пиразола **2.3n** Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в метаноле, ацетонитриле и диоксане (таблица 2.2, № 6, 11-13), основным же продуктом в этих реакциях был пиразол **2.10**. При использовании MeI замечено небольшое образование изомера **2.3s** при слабой конверсии исходного пиразола **2.3n** даже после длительного нагревания (таблица 2.2, № 14). Для синтеза MeN<sup>1</sup>-пиразола **2.3s** более эффективным методом оказалась ранее предложенная в нашей исследовательской группе конденсация трифторацетоуксусного эфира **2.1a** с метилгидразином в этаноле при кипячении [151]. Кроме того, это соединение было получено из трифторметилацетиленового эфира [30] и 4,4-диэтокси-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-он [152].

Интересно, что образование N,O-дизамещенных пиразолов **2.12** и **2.13** при метилировании пиразола **2.3n** не происходит.

Образование продуктов C-метилирования мы не наблюдали, но при использовании в качестве метилирующего реагента димилацеталь диметилформаида (DMF-DMA) получен 4-диметиламинометилиденпиразолон **2.14**.

Сравнивая поведение в реакциях метилирования трифторметилпиразол-5-ола **2.3n** с метильными аналогами, следует сказать, что мы не нашли данных о реакциях нефторированных пиразоло-5-онов с метилирующим реагентом по O-центру. Так, 4-этоксикарбонил-3-метилпиразолин-5-он реагирует с диметилсульфатом в зависимости от

условий с образованием  $N^1$ - и  $N^2$ -монометил,  $N^1, N^2$ -диметилзамещенных производных [145]. Для синтеза 3-метокси-5-метилпиразола предлагалось сначала проводить ацилирование для защиты  $N^2$ -центра, и только затем метилирование метилйодидом в основных условиях [153]. Различие в реакционной способности 3-трифторметилпиразол-5-ола и 3-метилпиразол-5-онов может быть объяснено существованием их в различных таутомерных формах. Стабилизация гидрокси-таутомера в случае трифторметильного пиразола обусловлена большей кислотностью гидроксильного протона. Более кислая природа фторированных спиртов хорошо известна [154].

С привлечением КХР ранее был предложен механизм метилирования 3-трифторметил-1-фенилпиразол-5-ола **2.3a** [146], имеющего два конкурентных атома азота как реакционных центра. Было показано, что в основных условиях реакция происходит через промежуточные анионные соли, что приводит к предпочтительному формированию 3- $R^F$ -пиразолов. Однако, в отсутствие основания реакция проходит с образованием преимущественно 5- $R^F$ -пиразолов через катионные промежуточные соединения, которые образуются за счет присоединения метильной группы к пиридиновому атому азота.

Согласно результатам теоретического моделирования, как в приближении газовой фазы, так и с учетом влияния неспецифической сольватации растворителей (толуол и ДМСО), при метилировании пиразола **2.3n** в отсутствие основания термодинамически выгоднее образование катиона **N2**, образующегося за счет присоединения метилирующего агента по пиридиновому атому азота. Дальнейшее депротонирование соли **N2** приводит к образованию продукта **2.10** (схема 2.11), что и наблюдается при проведении эксперимента (№ 5, 9, 11 таблицы 2.2).

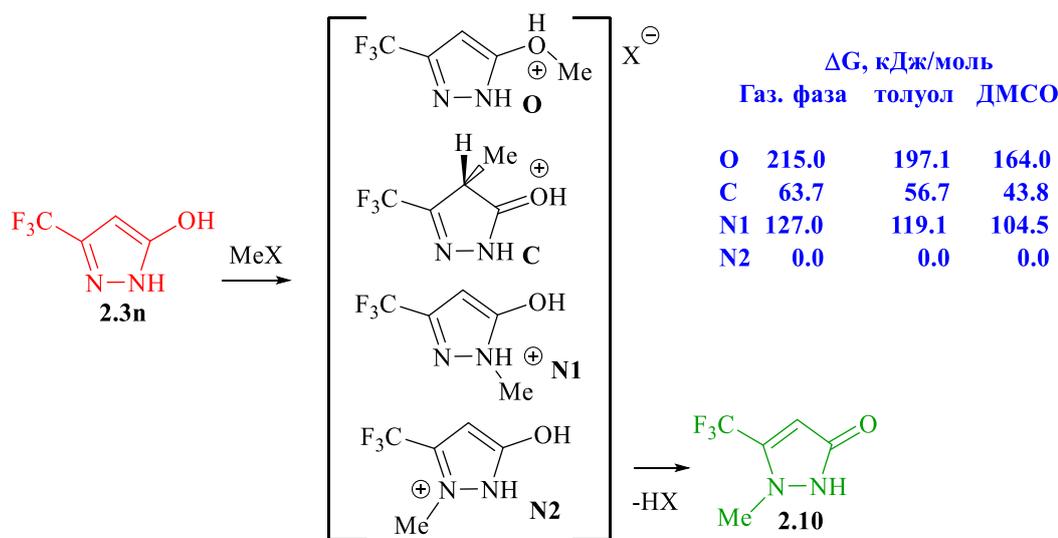


Схема 2.11 – Предполагаемый механизм реакции метилирования пиразола **2.3n** диметилсульфатом в отсутствие основания

В присутствии основания в реакции метилирования возможно первоначальное образование солей трех типов **KO**, **KN<sup>1</sup>** и **KN<sup>2</sup>** (схема 2.12) с локализацией иона калия у различных центров. Согласно значениям двойных дескрипторов индексов Фукуи, наиболее реакционным центром для электрофильной атаки катионом калия является пиридиновый атом азота N<sup>2</sup>, что отражается на термодинамической стабильности образующегося интермедиата **KN<sup>2</sup>**, который согласно расчетным данным более чем на 11 кДж/моль стабильнее **KO**. Ввиду меньшей стабильности соли **KO**, продукт **2.10** в условиях эксперимента образуется как побочный (таблица 2.2, № 2-5, 8, 9). Попытки локализовать положение калия рядом с протонированным азотом (катион **KN<sup>1</sup>**) были безуспешными, очевидно, из-за того, что пиррольный атом азота N<sup>1</sup> является центром нуклеофильной атаки, поэтому он не может участвовать в координации с ионом калия.

$\Delta G$ , кДж/моль (MeCN, T = 354.6)

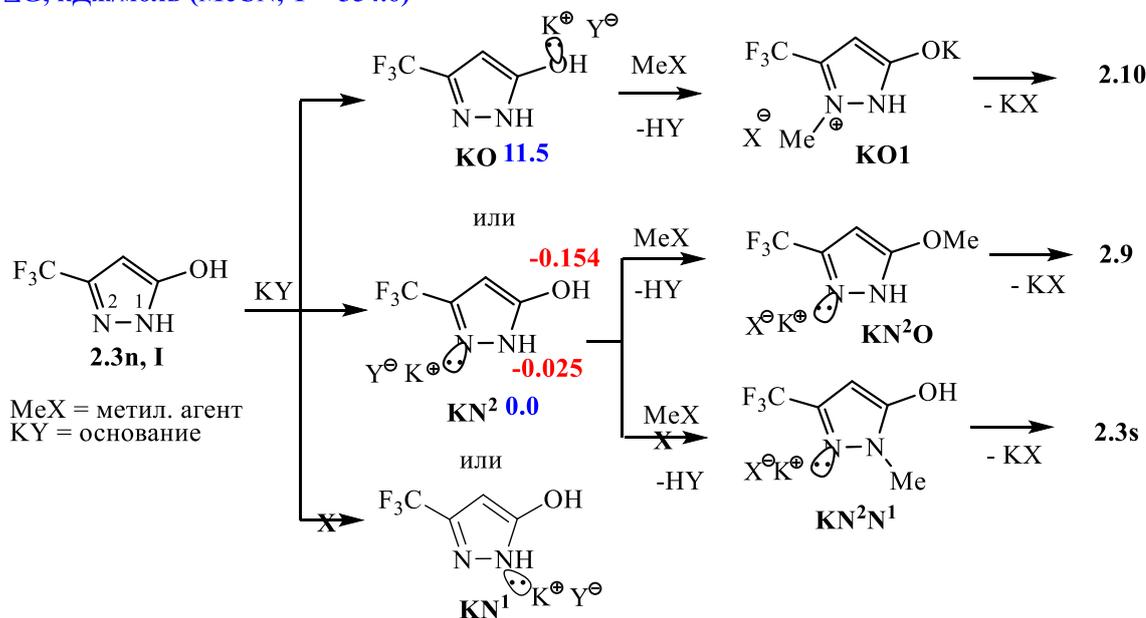


Схема 2.12 – Предполагаемые пути реакции метилирования пиразола **2.3n** диметилсульфатом в основных условиях

Метилирование соли **KN<sup>2</sup>** с последующим депротонированием может проходить по атому кислорода с образованием катиона **KN<sup>2</sup>O** или по атому азота N<sup>1</sup> с образованием интермедиата **KN<sup>2</sup>N<sup>1</sup>**, разложение которых должно привести соответственно к продуктам **2.9** и **2.3s**. По расчетным данным **KN<sup>2</sup>N<sup>1</sup>** более термодинамически стабилен по сравнению с катионом **KN<sup>2</sup>O**. Однако образования продукта **2.3s** экспериментально не наблюдалось. Можно предположить, что атака метилирующего реагента по пиррольному атому азота N<sup>1</sup> соли **KN<sup>2</sup>** не происходит из-за отталкивания положительно заряженных катионов метилирующего реагента и калия. Кроме того, согласно значению двойных дескрипторов

Фукуи на атомах соли  $\mathbf{KN}^2$ , атом кислорода характеризуется наиболее отрицательным зарядом, что делает его наиболее привлекательным для атаки метилирующего реагента.

Для метилсодержащих пиразолов **2.9**, **2.3s** может быть характерна имино-енаминная таутомерия, а N-Me изомеры **2.3s**, **2.10** могут претерпевать амидо-имидную таутомерию. В связи с этим, для каждого типа гетероциклов возможно существование двух или трех таутомерных форм (схема 2.13).

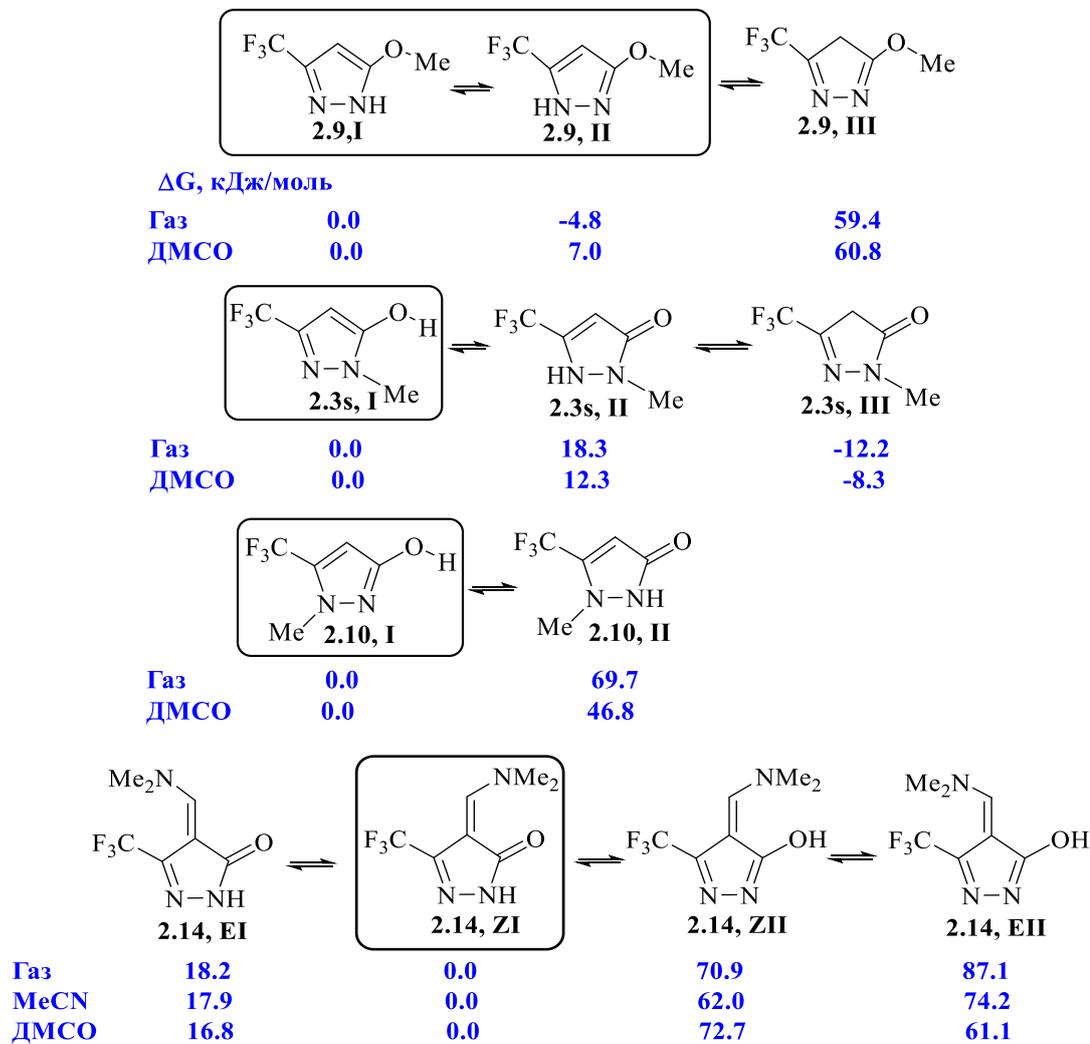


Схема 2.13 – Возможное таутомерное строение соединений **2.9**, **2.3s**, **2.10**, **2.16**

Строение всех продуктов установлено с привлечением методов спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Для пиразолов **2.9** и **2.10** выполнен РСА (рисунки 2.8 и 2.9), кристаллическое строение изомера **2.3s** исследовано ранее [152].

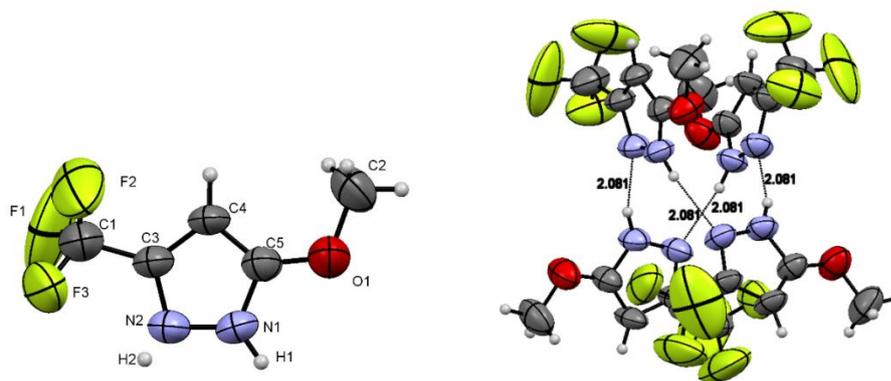


Рисунок 2.8 – Общий вид молекулы соединения **2.9** по данным РСА

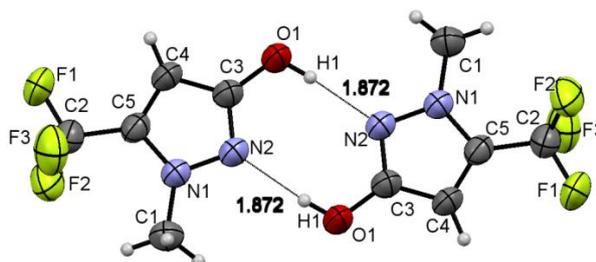


Рисунок 2.9 – Кристаллическое строение соединения **2.10** по данным РСА

Кристаллическая структура пиразола **2.9** характеризуется наличием двух таутомерных форм **I** и **II** (рисунок 2.8), поскольку в его РСА помимо основного протона Н1 3-СF<sub>3</sub>-изомера **I** присутствует разупорядоченный протон Н2 5-СF<sub>3</sub>-изомера **II**. Это может быть обусловлено близкими значениями энергии Гиббса таутомеров **I** и **II** (схема 2.13), оцененные как в приближении идеального газа, так и с учетом влияния растворителя методами специфической и неспецифической сольватации. В кристаллах этого гетероцикла реализуется межмолекулярные водородные связи между NH...N= группами (2.081 Å), в результате чего четыре молекулы пиразола **2.9** связаны в ансамбль, в котором молекулы попарно антинаправлены, а их восемь атомов азота образуют седловидную полость.

По данным ЯМР спектроскопии <sup>19</sup>F соединение **2.9** существует в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> также в виде смеси двух таутомеров **I** и **II** в соотношении 82 : 19. Так, химический сдвиг трифторметильной группы 3-СF<sub>3</sub>-таутомера **I** наблюдается при δ 101.2 м.д., тогда как аналогичный сдвиг 5-СF<sub>3</sub>-таутомера **II** - при δ 103.1 м.д.

Таким образом, пиразол **2.9** существует как в кристаллах, так и в полярных растворителях в виде двух таутомерных форм **I** и **II** в отличие от других пиразолов. Следует отметить, что фиксирование двух NH-таутомеров в молекуле пиразола в обычных условиях методами ЯМР спектроскопии и РСА является редким случаем.

Региоизомерное строение метил-N-замещенных пиразолов **2.3s** и **2.10** установлено на основании их спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  [11]. Однако таутомерное строение этих гетероциклов не изучалось. По ранее опубликованным данным [11,30,151] соединения **2.3s** и **2.10** в растворах полярных растворителей (ДМСО- $d_6$ , ацетон- $d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) существуют в виде одного таутомера, очевидно, гидрокси-формы **I**. Измерить спектры ЯМР в менее полярном  $\text{CDCl}_3$  не удалось из-за их плохой растворимости. Согласно РСА эти гетероциклы в кристаллах существуют также в виде гидроксильных таутомеров **I**, стабилизация которых происходит за счет межмолекулярных водородных связей  $\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{N}_2$  между двумя молекулами. Таким образом, положение метильной группы в пиразолах **2.3s** и **2.10** не оказывает влияние на их таутомерное строение. Однако 5- $\text{CF}_3$ -пиразолы **2.10** образуют димеры за счет двойного межмолекулярного Н-связывания (1.872 Å) (рисунок 2.9), тогда как 3- $\text{CF}_3$ -пиразолы **2.3s** образуют последовательную полимерную цепочку.

4-Аминометилензамещенному пиразолу **2.14** может быть свойственна не только амид-имидная таутомерия, но и *Z,E*-изомерия (схема 2.13). Однако его кристаллическая структура характеризуется присутствием одной формы *Z*-изомера амидного таутомера **I** (рисунок 2.10). Молекула пиразола **2.14** имеет плоское строение и образует димеры, связанные двойными межмолекулярными водородными связями  $\text{N} \cdots \text{H} \cdots \text{O}$  (1.926 Å). В ИК спектрах, измеренных для твердого состояния и для раствора в MeOH, присутствуют полосы поглощения карбонильной группы при 1676...1681  $\text{cm}^{-1}$ , что также отвечает амидной форме. В спектрах ЯМР соединения **2.14**, измеренных в ДМСО- $d_6$ , наблюдается один набор сигналов. Доказательством существования продукта **2.14** в амидной форме может служить химический сдвиг атома углерода карбонильной группы, наблюдаемый в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  при  $\delta$  163 м.д. Таким образом, совокупность данных физико-химического анализа позволяет сделать вывод, что пиразол **2.14** существует как в кристаллах, так и в растворах в виде (4*Z*)-4-[(диметиламино)метилен]-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она. Согласно расчетным данным структура **2.14,ZI** термодинамически устойчивее.

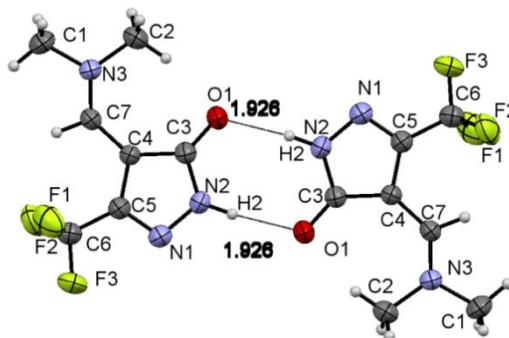
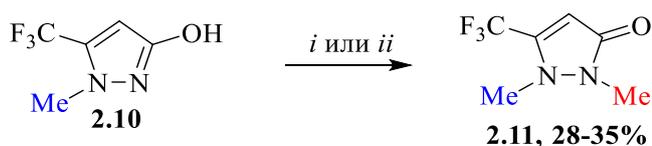


Рисунок 2.10 – Кристаллическое строение соединения **2.14** по данным РСА

Далее мы попробовали подобрать условия для получения диметилзамещенных пиразолов **2.12** и **2.13** путем метилирования моно-метилированных пиразолов **2.3s**, **2.9**, **2.10**. Метилирование пиразола **2.10**  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  в бесосновных и основных условиях приводит к образованию N,N-диметилированного пиразола **2.11** (схема 2.14), полученного ранее при метилировании пиразола **2.3n** в избытке метилирующего агента (схема 2.10). При этом в основных условиях в качестве побочного продукта образуется пиразол **2.12**. Проведение метилирования 1.5 экв. MeI в присутствии 1.5 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в MeCN приводит к преимущественному образованию пиразола **2.11**, а также изомеров **2.12** и **2.13** в небольших количествах при неполной конверсии исходного пиразола **2.3n**. Региомерное строение пиразола **2.11** доказано присутствием в ИК спектре полосы поглощения карбонильной функции ( $\nu$  1660  $\text{cm}^{-1}$ ), а также в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналов карбонильного атома углерода ( $\delta$  161.36 м.д.) и двух N-метильных атомов углерода в характерной области ( $\delta$  27.75 и 34.43 м.д.), причем метильный атом углерода, соседний с  $\text{CF}_3$ -группой, наблюдается в виде кватерта ( $J = 1.2$  Hz).



*i*: 5 экв.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , 80 °C

*ii*:  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , 1.5 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN,  $t_{\text{кун}}$

Схема 2.14 – Синтез N,N-диметилированного пиразола **2.11**

При метилировании пиразола **2.3s** 5 экв. или 1.5 экв.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  образуется диметил-N<sup>1</sup>,O-пиразол **2.12** (схема 2.15), причем направление метилирования не зависит от присутствия основания в отличие от региоселективных превращений 1-арил-3-трифторметилпиразол-5-олов **2.3a-m**. Хотя следует отметить большую эффективность основных условий (1.5 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в MeCN), поскольку без основания не происходит полной конверсии исходного пиразола **2.3s**. На образование N<sup>1</sup>,O-изомера **2.12** указывает отсутствие в его ИК спектре полосы поглощения карбонильной группы и наличие в

спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  синглетных сигналов метильных атомов углерода при атоме азота ( $\delta$  34.08 м.д.) и атоме кислорода ( $\delta$  59.35 м.д.).

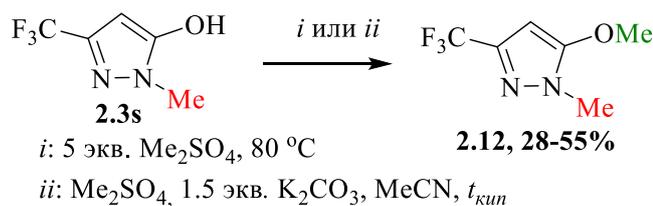


Схема 2.15 – Синтез диметил- $\text{N}^1$ , $\text{O}$ -пиразола **2.12**

Пиразол **2.13** не удалось селективно получить и выделить в индивидуальном виде. Его образование наблюдалось при метилировании пиразола **2.9** 5 экв. или 1.5 экв.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , но в смеси с дизамещенным пиразолом **2.12** (схема 2.16). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гетероцикла **2.12** отличает присутствие сигнала  $\text{N-Me}$  протонов в виде квартета при 3.79 м.д. из-за спин-спинового взаимодействия с соседней  $\text{CF}_3$ -группой, которая в спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  также резонирует в виде квартета при 103.8 м.д. Соотношение изомерных продуктов **2.12** и **2.13** определяли по интегральной интенсивности их сигналов в спектрах ЯМР.

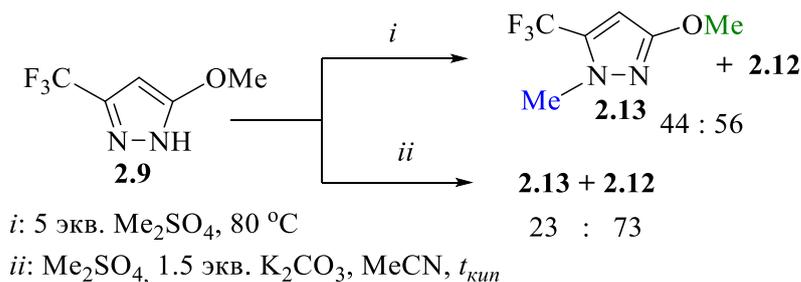


Схема 2.16 – Метилирование пиразола **2.9**

### 2.3 Синтез полифторалкилсодержащих 4-гидроксиимино, 4-нитрозо-, 4-нитро- и 4-аминопиразолов

Существует большое число программ дизайна лекарств, которые используют аминопиразолы в качестве универсальной основы, поэтому в работе уделено большое внимание разработке способов введения этой фармакофорной группы в полифторалкилсодержащие пиразолы различного типа. Анализ литературных данных показал, что для синтеза 4-аминопиразолов удобно использовать восстановление 4-нитрозо- или 4-гидроксииминопроизводных, поскольку восстановление этих групп осуществляется в мягких условиях, не затрагивая другие функциональные группы в молекуле. Другой подход, основанный на каталитическом восстановлении 4-нитропиразолов, требует предварительного нитрования пиразолов, проводимого в более жестких условиях.

### 2.3.1 Синтез 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов

Для синтеза 4-нитрозопиразол-5-онов используют нитрозирование готового пиразолонового остова  $\text{NaNO}_2$  в уксусной или соляной кислотах [155,156]. Ранее 4-гидроксиимино-5-трифторметилпиразол-3-он был получен циклизацией этил-2-гидроксиимино-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата с гидразин-гидратом через промежуточное выделение 5-гидрокси-4-гидроксиимино-5-трифторметилпиразолидин-3-она с побочным образованием гидратированного гидразида [157]. Однако синтез исходных полифторалкил-содержащих 2-гидроксиимино-3-оксоэфиров затруднителен из-за преимущественного их образования в виде гидратов по полифторацильному фрагменту [157,158].

Найдено, что последовательная обработка полифторалкилсодержащих 3-оксоэфиров **2.1a,e** нитритом натрия в уксусной кислоте и дальнейшая гетероциклизация промежуточно образующегося гидроксииминного производного с гидразинами дает целевые 4-гидроксииминопиразол-3-оны **2.15a,n,r,s** с низкими выходами (18-24%) (схема 2.17) [159]. Более эффективным способом оказалось нитрозирование готовых 3-полифторалкилпиразол-5-олов **2.3a,b,d,n-r** нитритом натрия в уксусной кислоте. Такой способ легко позволяет получать 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-оны **2.15a,b,d,n-r** с выходами до 85%. В литературе имеется единственная работа по нитрозированию 1-пентафторфенил-3-трифторметилпиразол-5-ола изоамилнитритом в ТГФ [63].

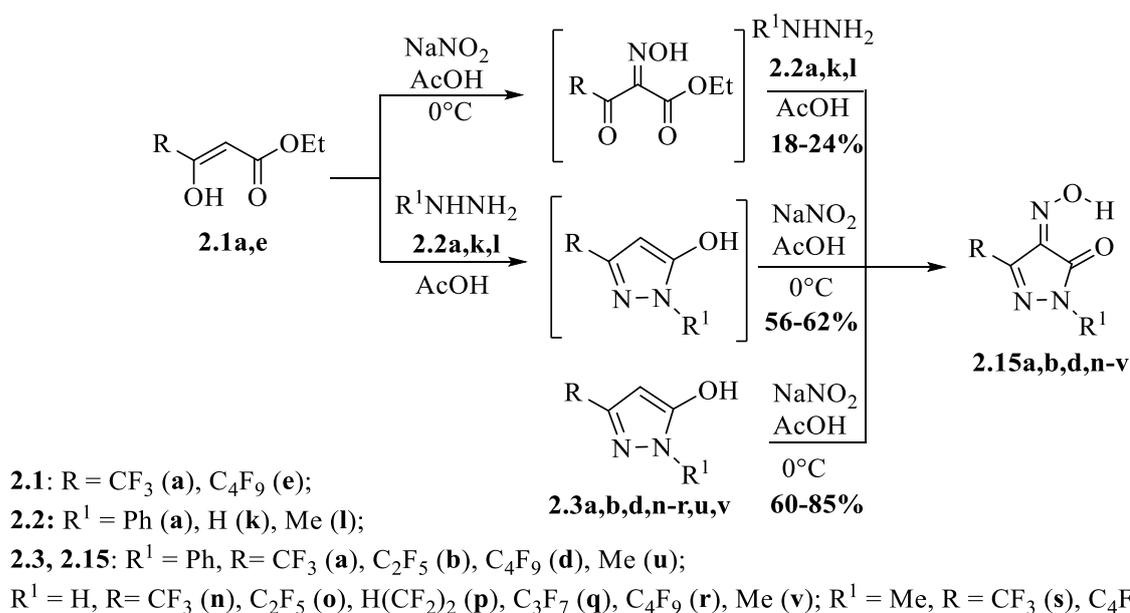


Схема 2.17 – Синтез 4-гидроксииминопиразол-3-онов **2.15a,b,d,n-r,u,v**

Далее для синтеза пиразолов **2.15** мы предложили реализовать one pot подход, заключающийся в однореакторном получении пиразолов **2.3a,n,r-t** *in situ* из 3-оксоэфиров

**2.1a,e** и гидразинов в уксусной кислоте и последующей обработке реакционной массы нитритом натрия. Оказалось, что в данных условиях целевые пиразолы **2.15a,n,r-t** получены с хорошими выходами (схема 2.17), что делает этот метод наиболее привлекательным для их синтеза, так как можно исключить стадию выделения пиразолов **2.3a,b,d,n-r**.

Для соединений **2.15a,b,d,n-r** может быть характерна нитрозо-оксимная и кето-енольная таутомерия, в связи с чем они могут существовать в виде нитрозо-формы или *Z,E*-изомеров гидроксиминового таутомера (схема 2.18).

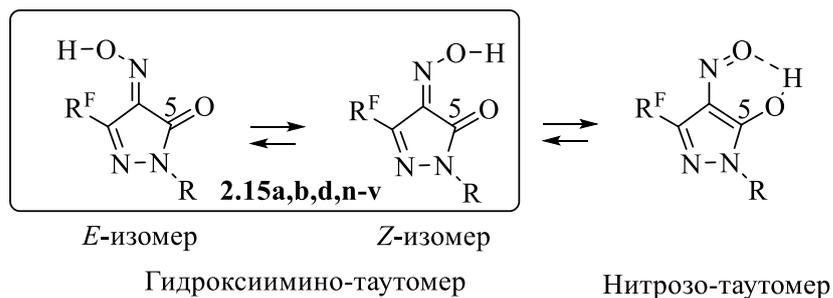


Схема 2.18 – Таутомерное строение пиразолов **2.15a,b,d,n-r**

Нами по известным методикам [160] были получены 4-гидроксиимино-5-метилпиразол-3-оны **2.15u,v** (схема 2.17) для синтеза на их основе аминопроводных **2.27u,v** с целью последующего изучения их антиоксидантной активности в сравнении с полифторалкил-содержащими аналогами.

ИК спектры соединений **2.15a,b,d,n-v**, измеренные для твердых состояний, содержат высокочастотную полосу поглощения при  $1704\text{--}1696\text{ см}^{-1}$ , что указывает на присутствие в структуре карбонильной группы. По данным РСА соединение **2.15t** в кристаллах при комнатной температуре существует в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров 4-гидроксииминопиразол-5-онного таутомера (рисунок 2.11). Это характеризуется удвоением атомов гидроксиминной группы (N3-N3A, O2-O2A, H2A-H2AA).

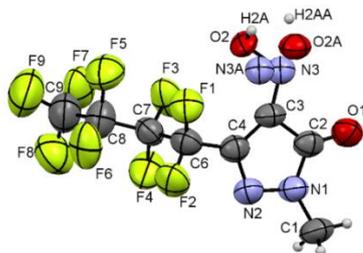


Рисунок 2.11 – Общий вид молекулы 4-гидроксиимино-1-метил-3-нонафторбутилпиразол-5-она **2.15t** по данным РСА.

Присутствие гидроксиминового заместителя установлено распределением хорошо определяемых двойных связей в пиразольном ядре (одна C=O и две C=N). Примечательно, что в молекуле не реализуется внутримолекулярная Н-связь между водородом

гидроксииминного заместителя и карбонильным кислородом. Вместо этого одна молекула пиразолонна **2.15t** соединена межмолекулярными Н-связями с двумя другими молекулами ( $C=O \dots HON = 2.474 \text{ \AA}$ ), образуя цепочки связанных пиразолов вдоль оси b (рисунок 2.12).

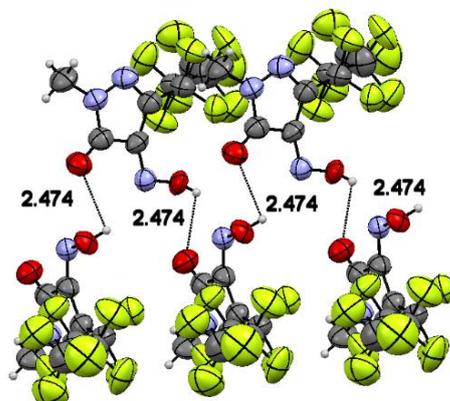


Рисунок 2.12 – Межмолекулярные взаимодействия в молекуле соединения **2.15t**

По данным спектроскопии ЯМР  $^1H$ ,  $^{19}F$  пиразолы **2.15a,b,d,n-r** в ДМСО- $d_6$  существуют в виде смеси двух изомеров (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Данные спектроскопии ЯМР  $^{19}F$  и  $^{13}C$  соединений **2.15a,b,d,n-r**, **2.16**.

Соединение	$R^F$	R	Изомерное соотношение $Z : E$	<i>E</i> -изомер		<i>Z</i> -изомер	
				$\delta \alpha-CF_3$ или $\alpha-CF_2$	$\delta C=O$	$\delta \alpha-CF_3$ или $\alpha-CF_2$	$\delta C=O$
<b>2.15n</b>	$CF_3$	H	1.5 : 1 ДМСО- $d_6$ 1 : 1 $(CD_3)_2CO$	97.1 97.2	162.4	98.3 98.3	153.8
<b>2.15a</b>	$CF_3$	Ph	1.3 : 1 ДМСО- $d_6$ 1.1 : 1 $CD_3CN$ 0.3 : 1 $CDCl_3$	97.1 97.0 95.0	159.2	98.5 98.3 96.8	150.3
<b>2.15o</b>	$C_2F_5$	H	1.4 : 1 ДМСО- $d_6$	49.0	162.1	51.9	153.6
<b>2.15b</b>	$C_2F_5$	Ph	1.6 : 1 ДМСО- $d_6$ 8.2 : 1 $CDCl_3$	49.0 46.8	158.9	51.6 49.3	150.2
<b>2.15p</b>	$C_2F_4H$	H	1 : 1 ДМСО- $d_6$	46.1	162.2	46.7	153.6
<b>2.15q</b>	$C_3F_7$	H	2.2 : 1 ДМСО- $d_6$	50.3	162.3	53.5	153.7
<b>2.15r</b>	$C_4F_9$	H	2.3 : 1 ДМСО- $d_6$ 2 : 1 $(CD_3)_2CO$	50.9 51.9	162.3	53.9 54.7	153.6
<b>2.15d</b>	$C_4F_9$	Ph	2.8 : 1 ДМСО- $d_6$	51.1	158.9	53.9	150.2
<b>2.15s</b>	$CF_3$	Me	1.3 : 1 ДМСО- $d_6$	97.3	160.5	98.6	151.8
<b>2.15t</b>	$C_4F_9$	Me	2.9 : 1 ДМСО- $d_6$ 13.2 : 1 $CDCl_3$	51.1 49.3	160.5	53.9 51.5	151.7
<b>2.16</b>	$CF_3$	Ph	1.7 : 1 ДМСО- $d_6$ 1.7 : 1 $CDCl_3$	98.4 96.6	158.9	96.9 94.9	150.5

Измерение спектров ЯМР соединений **2.15a,b** в  $CD_3CN$  и  $CDCl_3$  показало, что соотношение изомеров зависит от природы растворителя, причем в неполярном  $CDCl_3$

наблюдается тенденция к преобладанию одного из изомеров. ИК спектры гетероцикла **2.15a** в растворах MeCN и CHCl<sub>3</sub> сохраняют высокочастотные полосы в области  $\nu$  1735 и 1743 см<sup>-1</sup> соответственно, отвечающие колебаниям карбонильной функции, что говорит об одинаковом характере их строения в твердых и растворенных состояниях.

В работе [161] с помощью квантово-химических расчетов и экспериментальных данных была показана предпочтительность существования 5-алкил(фенил)пиразол-3-онов в виде гидроксиминного таутомера с доминированием *E*-формы. Расчет энергетических характеристик различных изомеров и моделирование их спектров ЯМР <sup>13</sup>C с помощью метода GIAO- $\omega$ b97xD/6-31G(d)//M06-2X/6-311++G(d,p) позволило спрогнозировать область резонирования карбонильных атомов *Z*- и *E*-изомеров ( $\delta_Z$  153–150 м.д и  $\delta_E$  159–150 м.д. соответственно) с верификацией их экспериментально [160].

Принимая в учет эту тенденцию, нами выполнено отнесение изомеров соединений **2.15a,b,d,n-r** на основании спектров ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), в которых изомеры различаются химическими сдвигами ядер карбонильного атому углерода C<sup>5</sup>. Так, сигнал при  $\delta \sim 159$ -162 м.д. был отнесен к карбонильному атому C<sup>5</sup> преобладающего в DMCO-*d*<sub>6</sub> *E*-изомера, а сигнал при  $\delta$  150-153 м.д. – к атому C<sup>5</sup> *Z*-формы (схема 2.17). Закономерностью является резонирование сигналов  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> или  $\alpha$ -CF<sub>2</sub> полифторалкильных заместителей *E*-изомеров пиразолов **2.15a,b,d,n-r** в более сильном поле по сравнению с аналогичными сигналами *Z*-формы.

Метилирование пиразола **2.15a** диметилсульфатом в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeCN приводит к образованию *O*-метилированного продукта **2.16**, также существующего в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров (схема 2.19). Тот факт, что образуется один продукт, а не два изомерных продукта метилирования по двум разным атомам кислорода, подтвержден ГХ-МС, поскольку его спектрограмма содержит пик только одного соединения со временем удерживания 18.38 мин ( $m/z$  для [M] = 271 а.е.м.).

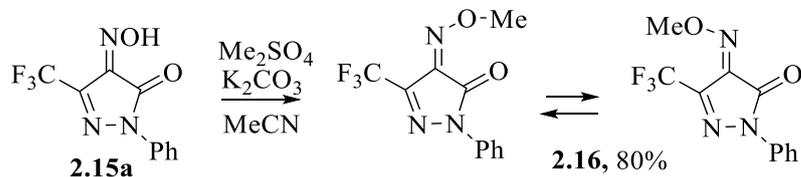


Схема 2.19 – Метилирование 4-гидроксиимино-3-трифторметил-1-фенилпиразол-5-она **2.15a**

Отметим, что карбонильные атомы углерода *Z*- и *E*-изомеров соединения **2.16** резонируют в тех же областях ( $\delta_E$  158 м.д. и  $\delta_Z$  150 м.д.), что и атомы углерода *Z*- и *E*-изомеров метил-незамещенного исходного пиразола **2.15a** (таблица 2.3). При этом соотношение изомеров не зависит от используемого растворителя (DMCO-*d*<sub>6</sub> или CDCl<sub>3</sub>),

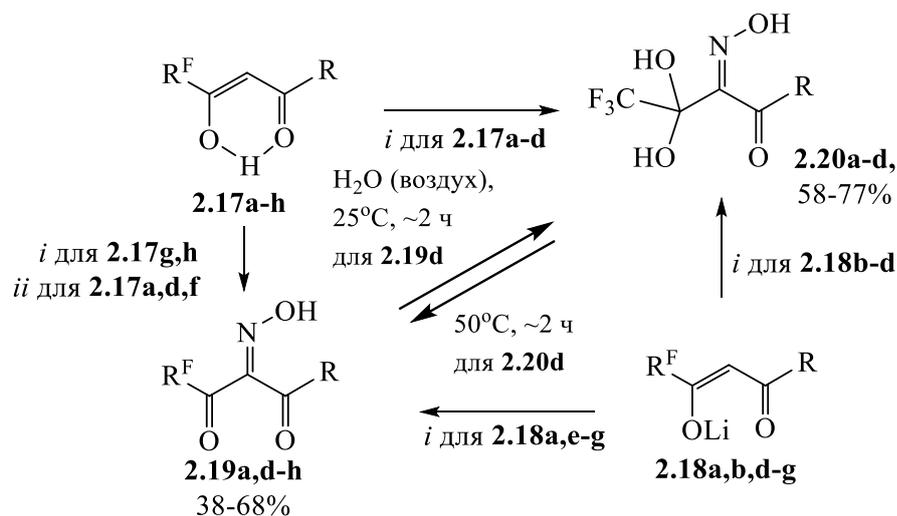
что, очевидно, обусловлено их большей стабильностью по сравнению с НО-содержащим исходным пиразолом **2.15a** из-за отсутствия межмолекулярных Н-связей MeO-продукта **2.16** с растворителем.

### 2.3.2 Синтез полифторалкилсодержащих 4-нитропиразолов и 4-гидроксииминопиразолинов

Полифторалкилсодержащие пиразолы не вступают в реакции С-нитрозирования, поэтому для синтеза их 4-нитрозо-производных используют подходы, основанные на циклизации 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов с гидразинами [162] или одnoreакторной последовательной обработке 1,3-дикетонов нитритом натрия и гидразинами [60,61,163]. В работе опробованы и сравнены оба метода.

#### 2.3.2.1 Синтез полифторалкилсодержащих 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов и их гидратов

Для получения 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов нами исследована реакция нитрозирования трифторметил-1,3-дикетонов **2.17a-d** нитритом натрия в кислых условиях, что привело к образованию 4,4,4-трифтор-3,3-дигидрокси-2-гидроксиимино-1-*R*-бутан-1-онов **2.20a-d** [158] (схема 2.20). Однако позже было описано получение 3-трифторметил-1-арил-2-гидроксииминопропан-1,3-дионов **2.19a,e** нитрозированием соответствующих 1,3-дикетонатов лития **2.18a,e** в этих же условиях [164]. Таким методом мы получили пентафторэтилзамещенный гидроксиимин **2.19g**, но попытки распространить этот способ на синтез гидроксииминов из трифторметил-1,3-дикетонатов лития **2.18b-d** с алкильными или гетарильными заместителями привели к образованию их гидратов **2.20b-d**. Тогда нитрозирование трифторметил-1,3-дикетонов **2.17a,d,f** было выполнено в безводных условиях в ацетонитриле под действием *трет*-бутилнитрита в присутствии лимонной кислоты, в результате чего получены целевые 2-гидроксиимино-1,3-дикетоны **2.19a,d,f**. 1,1,1-Трифтор-2-гидроксииминопентан-2,4-дион **2.19f** при стоянии в течение 1 недели полностью разлагается с образованием трудноидентифицируемой смеси. 2-Гидроксиимино-1,3-дикетон **2.19d** при стоянии на воздухе превращается в гидрат **2.20d**, который при нагревании до 50°C подвергается дегидратации, давая снова дикетон **2.19d**. 1-Арил-2-гидроксиимино-3-CF<sub>3</sub>-пропан-1,3-дионы **2.19a,e** оказались более стабильными соединениями.



$\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$ ,  $\text{R} = \text{Ph}$  (a), фур-2-ил (b), тиен-2-ил (c),  $\text{Bu}^{\text{t}}$  (d), *p*-Tol (e), Me (f);

$\text{R}^{\text{F}} = \text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{R} = \text{Ph}$  (g),  $\text{R}^{\text{F}} = \text{C}_4\text{F}_9$ ,  $\text{R} = \text{Me}$  (h);

*i*:  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; *ii*: *t*- $\text{BuNO}_2$ , лимонная кислота,  $\text{MeCN}$ ,  $0^\circ\text{C}$

Схема 2.20 – Синтез полифторалкил-2-гидроксиимино-бутан-1,3-дионов **2.19a,d-h** и их гидратов **2.20a-d**

Отнесение гидратной или кетоформы гидроксииминов **2.19** и **2.20** выполнено на основании данных спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ , поскольку  $\text{CF}_3$ - и  $\alpha\text{-CF}_2$ -группы, связанные с  $\text{sp}^3$ -гибридизованным атомом углерода, резонируют в более сильном поле по сравнению с этими же группами при карбонильном атоме углерода.

С помощью спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  обнаружено, что для трифторметилсодержащих 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19a,c,d** характерна склонность к гидратации трифторацетильного фрагмента в растворе  $\text{DMCO-}d_6$ . Так, измерение их спектров ЯМР  $^{19}\text{F}$  в  $\text{CDCl}_3$  показывает преимущественное присутствие кетоформы, тогда как в  $\text{DMCO-}d_6$  эта форма практически полностью переходит в гидратную. При этом непосредственно после растворения в  $\text{DMCO-}d_6$  кетоформа преобладает. Легкость присоединения воды к трифторацетильной группе в полярном  $\text{DMCO}$  ( $\epsilon$  49) можно объяснить большей поляризацией карбонильной группы в этом растворителе по сравнению со слабополярным хлороформом ( $\epsilon$  4.8).

Однако такие превращения не характерны для полифторалкилсодержащих 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19g,h**, которые были получены нитрозированием в стандартных водных условиях. Измерение спектров ЯМР  $^{19}\text{F}$  соединений **2.19g,h** в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-}d_6$  не выявило различия в их составе. Обнаруженная склонность трифторметилзамещенных 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.20a-f** к образованию гидратов в отличие от полифторалкилсодержащих аналогов **2.19g,h** может быть

обусловлена большей акцепторностью трифторметильного заместителя по сравнению с полифторалкильным.

С помощью РСА установлено, что 2-гидроксиимино-1,3-дикетон **2.19a** и его гидрат **2.20a** в кристаллах существуют в виде *E*-изомеров (рисунок 2.13a,b). При этом для 1,3-дикетона **2.19a** не характерна внутримолекулярная водородная связь между гидроксииминным фрагментом и одной из карбонильных групп. Молекулы этого соединения объединены в цепочки за счет межмолекулярных водородных связей (рисунок 2.13a). В случае гидрата **2.20a** реализуются более сложные межмолекулярные взаимодействия (рисунок 2.13b).

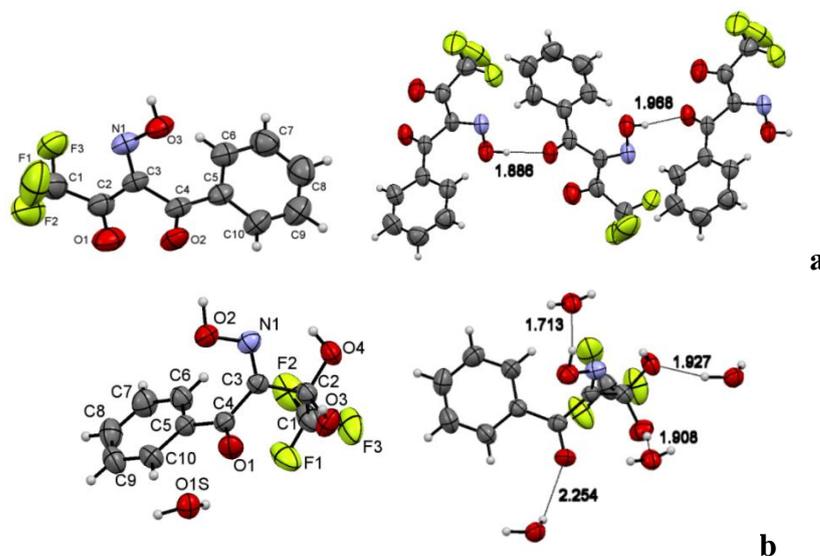


Рисунок 2.13 - Кристаллическое строение соединений **2.19a** (a) и **2.20a** (b) по данным РСА

По данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  соединение **2.19a** в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-}d_6$  существует преимущественно в виде одного, по-видимому, также *E*-изомера (таблица 2.4), поскольку его ИК спектры, записанные для твердого состояния и раствора в  $\text{CHCl}_3$ , имеют одинаковый характер. Для 4,4,5,5,5-пентафтор-2-(гидроксиимино)-1-фенилпентан-1,3-диона **2.19g** наблюдается присутствие следовых количеств второго *Z*-изомера. Однако доля *Z*-изомера становится существенной в случае *tert*-бутилзамещенного аналога **2.19d** и преобладающей для метильных производных **2.19f,h**.

Таблица 2.4 – Соотношение *Z*- и *E*-изомеров 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19** и их гидратов **2.20** по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$  спектроскопии

Соединение	$\text{R}^{\text{F}}$	R	Растворитель	Химические сдвиги $\text{CF}_3$ - или $\alpha\text{-CF}_2$ -групп, м.д.		
				<i>E</i> -изомер <b>2.19</b> , %	<i>Z</i> -изомер <b>2.19</b> , %	Гидрат <b>2.20</b> , %
<b>2.19a</b>	$\text{CF}_3$	Ph	$\text{CDCl}_3$	89.0 ( $\text{CF}_3$ ), 96	–	79.1 ( $\text{CF}_3$ ), 4
			ДМСО- $d_6$ *	91.5 ( $\text{CF}_3$ ), 7	–	81.0 ( $\text{CF}_3$ ), 93
<b>2.19d</b>	$\text{CF}_3$	$\text{Bu}^{\text{t}}$	$\text{CDCl}_3$	89.0 ( $\text{CF}_3$ ), 86	83.7 ( $\text{CF}_3$ ), 14	–
			ДМСО- $d_6$ **	91.3 ( $\text{CF}_3$ ), 80	84.9 ( $\text{CF}_3$ ), 10	81.3 ( $\text{CF}_3$ ), 10
			ДМСО- $d_6$ *	91.3 ( $\text{CF}_3$ ), 10	84.9 ( $\text{CF}_3$ ), 3	81.3 ( $\text{CF}_3$ ), 87
<b>2.19e</b>	$\text{CF}_3$	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	$\text{CDCl}_3$	89.1 ( $\text{CF}_3$ ), 90	–	79.1 ( $\text{CF}_3$ ), 10
			ДМСО- $d_6$ **	91.5 ( $\text{CF}_3$ ), 96	85.3 ( $\text{CF}_3$ ), 1	81.1 ( $\text{CF}_3$ ), 3
			ДМСО- $d_6$ *	91.5 ( $\text{CF}_3$ ), 18	–	81.1 ( $\text{CF}_3$ ), 82
<b>2.19f</b>	$\text{CF}_3$	Me	$\text{CDCl}_3$	89.2 ( $\text{CF}_3$ ), 30	83.5 ( $\text{CF}_3$ ), 65	78.5 ( $\text{CF}_3$ ), 5
<b>2.19g</b>	$\text{C}_2\text{F}_5$	Ph	$\text{CDCl}_3$	44.3 ( $\alpha\text{-CF}_2$ ), 98	39.8 ( $\alpha\text{-CF}_2$ ), 2	–
			ДМСО- $d_6$ *	46.0 ( $\alpha\text{-CF}_2$ ), 93	40.1 ( $\alpha\text{-CF}_2$ ), 7	–
<b>2.19h</b>	$\text{C}_4\text{F}_9$	Me	$\text{CDCl}_3$	47.8 ( $\alpha\text{-CF}_2$ ), 14	42.1 ( $\alpha\text{-CF}_2$ ), 86	–
			ДМСО- $d_6$	48.9 ( $\alpha\text{-CF}_2$ ), 16	43.4 ( $\alpha\text{-CF}_2$ ), 84	–

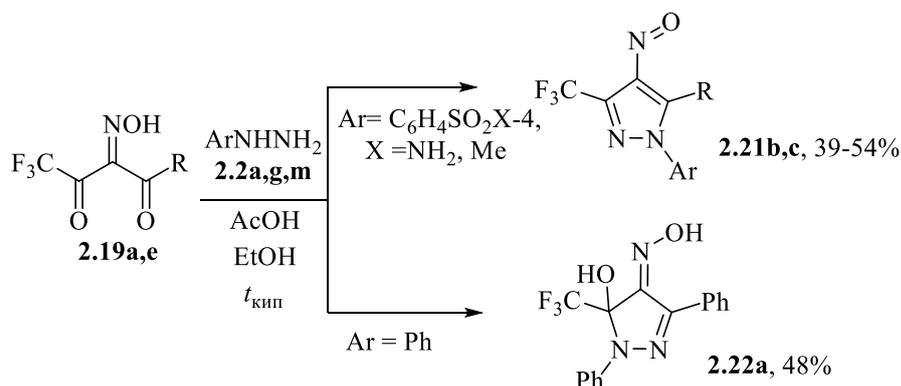
\* - измерение через 30 мин после растворения;

\*\* - измерение после немедленного растворения

### 2.3.2.2 Циклизация 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов и их гидратов с гидразинами для получения 4-нитропиразолов (Метод А)

Ранее было описано превращение 2-гидроксиимино- $\text{CF}_3$ -1,3-дикетона **2.19a** с гидразин-гидратом в 4-нитропиразол **2.21a** [157]. Однако региоселективность реакций полифторалкилсодержащих 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19** с замещенными гидразинами не была исследована.

Нами найдено, что 1-арил-2-гидроксиимино-1,3-дикетоны **2.19a,e** реагируют с арилгидразинами **2.2g,m** при кипячении в смеси этанола с уксусной кислотой, образуя *N*-арилзамещенные 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолы **2.21b,c** [165] (схема 2.21), причем соединение **2.21c** является 4-нитрозопроизводным *целекоксиба*. В отличие от этого реакция дикетона **2.19a** с фенилгидразином **2.2a** приводит к 4-гидроксиимино-5-гидрокси-5-трифторметил-1-фенилпиразолину **2.22a**.

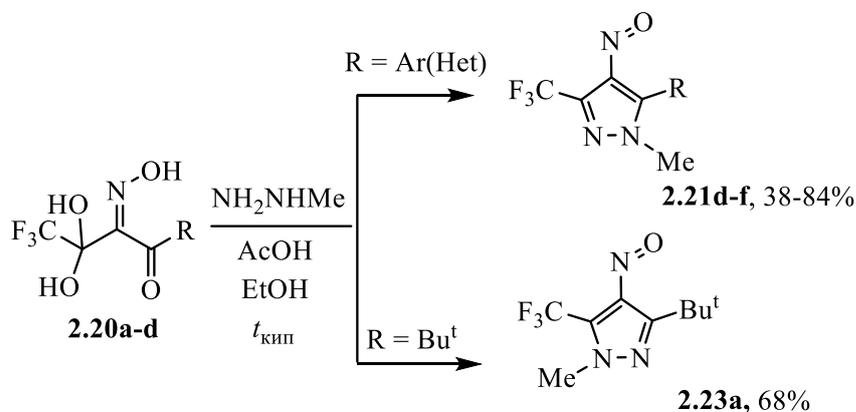


**2.2:** Ar = Ph (**a**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Me-4 (**g**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-4 (**m**); **2.19:** R = Ph (**a**), *p*-Tol (**e**);

**2.21:** R = Ph, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Me-4 (**b**); R = *p*-Tol, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-4 (**c**)

Схема 2.21 - Синтез 1,5-арил-4-нитрозо-3-трифторметилпиразолов **2.21b,c** и 5-гидрокси-4-гидроксиимино-5-трифторметил-1-арилпиразолина **2.22a**

Поскольку CF<sub>3</sub>-замещенные 2-гидроксиимино-1,3-дикетоны **2.19** имеют склонность к образованию гидратов **2.20** мы проверили возможность их использования в качестве реагентов для синтеза 4-нитрозопиразолов [166]. Оказалось, что циклизация 4,4,4-трифтор-3,3-дигидрокси-2-гидроксиимино-1-*R*-бутан-1-онов **2.20a-c**, имеющих (гет)арильные заместители, с метилгидразином **2.21** позволяет получить 4-нитрозо-3-CF<sub>3</sub>-пиразолы **2.21d-f** (схема 2.22).



**2.20:** R = Ph (**a**), фур-2-ил (**b**), тиен-2-ил (**c**), Bu<sup>t</sup> (**d**);

**2.21:** R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub>, R = Ph (**d**), фур-2-ил (**e**), тиен-2-ил (**f**)

Схема 2.22 - Синтез трифторметилсодержащих 4-нитрозо-1-метилпиразолов **2.21d-f**, **2.23a**

Исключением была реакция трифтор-5,5-дигидрокси-4-гидроксиимино-2,2-диметилгексан-3-она **2.20d** с метилгидразином **2.21**, из которой был выделен 5-CF<sub>3</sub>-4-нитрозопиразол **2.23a** (схема 2.22).

Аналогичные превращения полифторалкилсодержащих 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19g,h** приводят к 3-R<sup>F</sup>-пиразолам **2.21g,h** (схема 2.23).

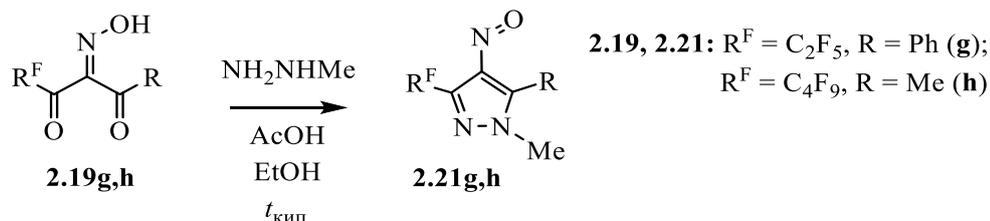
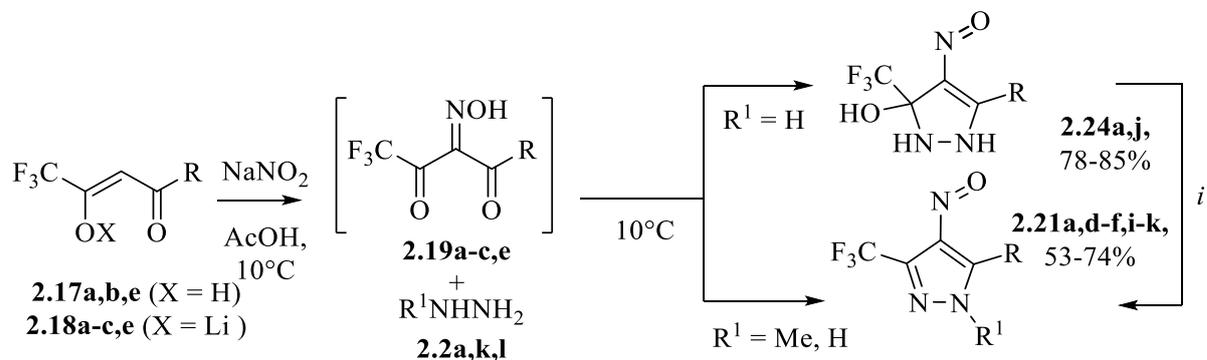


Схема 2.23 - Синтез 4-нитрозо-1-метил-3-полифторалкилпиразолов **2.21g,h**

### 2.3.2.3 Однореакторная реакция 1,3-дикетонатов с нитритом натрия и гидразинами для синтеза 4-нитрозопиразолов (Метод Б).

Хотя 2-гидроксиимино-1,3-дикетонаты **2.19** или их гидраты **2.20** могут быть использованы для синтеза 4-нитрозопиразолов более эффективным является ранее предложенный однореакторный подход [60,61,163], основанный на нитрозировании 1,3-дикетонатов **2.17** и последующей конденсации промежуточных 2-гидроксиимино-1,3-дикетонатов **2.19** с гидразинами **2.2**.

В данной работе помимо 1,3-дикетонатов **2.17** мы использовали их литиевые соли **2.18**, которые являются интермедиатами в синтезе 1,3-дикетонатов **2.17** [167]. Установлено, что фенил- и тиенил-1,3-дикетонаты лития **2.18a,c** в реакциях последовательного нитрозирования и циклизации с гидразингидратом **2.2k** сначала образуют 3-гидрокси-4-нитрозопиразолины **2.24a,j**, которые после дегидратации дают 4-нитрозопиразолы **2.21a,j** (схема 2.24). Причем дегидратацию соединения **2.24a** проводили при нагревании, а продукт **2.24j** дегидратировали на силикагеле во время флэш-хроматографии. В отличие от этого фуранил- и толил-1,3-дикетонаты **2.17b,e** и их литиевые соли **2.18b,e** сразу же давали 4-нитрозопиразолы **2.21i,k** (схема 2.24). Использование метилгидразина **2.2l** в однореакторном нитрозировании и циклизации 1,3-дикетонатов **2.17a,b** и литиевых солей **2.18a-c** приводило к образованию 3-CF<sub>3</sub>-4-нитрозопиразолов **2.21d-f**.



**2.2:** R<sup>1</sup> = H (**k**), Me (**l**); **2.17, 2.18, 2.19:** R = Ph (**a**), фур-2-ил (**b**), тиен-2-ил (**c**), *p*-Tol (**e**);

**2.24:** R<sup>1</sup> = H, R = Ph (**a**), тиен-2-ил (**j**); **2.21:** R<sup>1</sup> = H, R = Ph (**a**), фур-2-ил (**i**), тиен-2-ил (**j**), *p*-Tol (**k**);

R<sup>1</sup> = Me, R = Ph (**d**), фур-2-ил (**e**), тиен-2-ил (**f**);

*i*: нагрев 90 °C (**2.24a**) или флэш-хроматография (**2.24j**)

Схема 2.24 – Однореакторный синтез 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолов **2.21, 2.24**

Следует отметить, что продукты **2.24a** и **2.21a,d** полученные ранее аналогичным трехкомпонентным методом из 4-фенил-1,1,1-трифторбутан-2,4-диона **2.17a** [62], в настоящей работе синтезированы из дикетоната лития **2.18a**. Сравнение выходов этих пиразолов при использовании дикетона **2.17a** или его литиевой соли **2.18a** позволяет сделать вывод о большей эффективности последних (таблица 2.5).

1,1,1-Трифторпентан-2,4-дионат лития **2.18f** при одnoreакторном нитрозировании и циклизации с гидразин-гидратом **2.2k** сразу образует 4-нитропиразол **2.21l**, а в реакции с метилгидразином **2.2l** - 2 изомерных 3-CF<sub>3</sub>- и 5-CF<sub>3</sub>-4-нитропиразола **2.21m** и **2.23b** в соотношении ~ 2 : 1 (схема 2.25), которые были разделены с помощью колоночной хроматографии. Смесь изомеров была получена ранее на основе 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона **2.17f** [163], однако данные об их соотношении не были приведены.

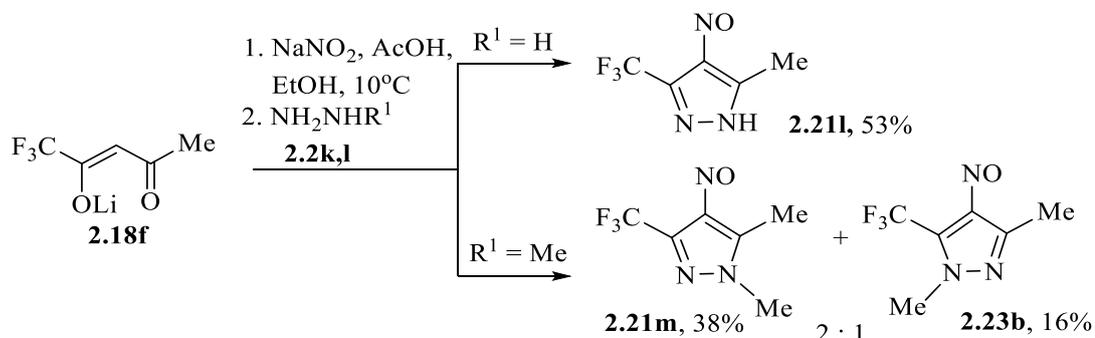


Схема 2.25 – Синтез метилзамещенных 5-трифторметилпиразолов

В результате одnoreакторного нитрозирования *tert*-бутил-содержащего 1,3-дикетона **2.17d** и конденсации с метилгидразином **2.2l** синтезирован только 4-нитро-5-трифторметилпиразол **2.23a** (схема 2.26) аналогичный ранее полученному из гидрата **2.20d** (схема 2.22). Таким образом, направление циклизации не изменилось при использовании одnoreакторного подхода.

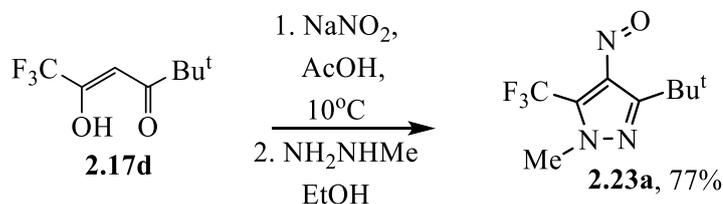


Схема 2.26 – Одnoreакторный синтез 4-нитропиразола **2.23a**

Таблица 2.5 – Сравнение выходов соединений **2.19-2.21, 2.22, 2.23**

№	4-Нитрозопиразол				Выход, %				
	Соединение	R <sup>F</sup>	R	N-Ar или N-R <sup>I</sup>	из гидроксимино в <b>2.19, 2.20</b> (метод А)	Выход гидроксимины <b>2.19, 2.20</b> , %	общий выход по методу А в пересчете на исходный 1,3-дикетон <b>2.17</b>	из 1,3-дикетона <b>2.17</b> (метод Б)	из дикетоната лития <b>2.18</b> (метод Б')
1	<b>2.21a</b>	CF <sub>3</sub>	Ph	H	83 [157]	<b>2.19a</b> : 73* [157]	61	77	-
2	<b>2.21b</b>	CF <sub>3</sub>	Ph	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> Me-4	39****	<b>2.19a</b> : 92* [164], 68**, <b>2.20a</b> : 58*	27****	-	-
3	<b>2.21d</b>	CF <sub>3</sub>	Ph	Me	76		52*, 44**	63 [61]	68
4	<b>2.22a</b>	CF <sub>3</sub>	Ph	Ph	48		33*, 28**	-	38****
5	<b>2.22c</b>	CF <sub>3</sub>	Ph	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> Me-4	-	-	-	-	78****
6	<b>2.21f</b>	CF <sub>3</sub>	тиен-2-ил	Me	68	<b>2.20c</b> : 72*	35*	-	59
7	<b>2.21j</b>	CF <sub>3</sub>	тиен-2-ил	H	38		20*	-	61
8	<b>2.21e</b>	CF <sub>3</sub>	фур-2-ил	Me	89	<b>2.20b</b> : 77*	63*	-	84
9	<b>2.21i</b>	CF <sub>3</sub>	фур-2-ил	H	-		-	-	53
10	<b>2.21c</b>	CF <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -4	54****	<b>2.19e</b> : 79* [164]	43	-	-
11	<b>2.21k</b>	CF <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me-4	H	-		-	-	52
12	<b>2.22b</b>	CF <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -4	-	-	-	-	71****
13	<b>2.21l</b>	CF <sub>3</sub>	Me	H	-	нестабильный, в смеси с гидратом <b>2.19f</b> : 60**	-	23 [61]	53
14	<b>2.21m</b>	CF <sub>3</sub>	Me	Me	-		-	41 [61]	58
15	<b>2.23b</b>	CF <sub>3</sub>	Me	Me*****	-		-	выход не указан [162]	56
16	<b>2.23a</b>	CF <sub>3</sub>	Bu <sup>t</sup>	Me*****	68	<b>2.20d</b> : 66*	45*	77	-
17	<b>2.21g</b>	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Ph	Me	77	<b>2.19g</b> : 72*	55*	44	-
18	<b>2.21h</b>	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	Me	Me	38	<b>2.19h</b> : 77*	29*	21	-

Примечание: \* выход гидроксиминов **2.19, 2.20** при синтезе в AsOH/H<sub>2</sub>O; \*\* выход гидроксиминов **2.19** при синтезе в безводной лимонной кислоте; \*\*\* по методу Б (из дикетонатов лития) реализуется синтез соединений **2.22a-c**; \*\*\*\* синтез соединений **2.21b,c** возможен только по методу А из 2-гидроксимино-1,3-дикетонов **2.19a,e**; \*\*\*\*\* 5-CF<sub>3</sub>-изомер

Однако в отличие от реакций 2-гидроксиимино-1,3-дикетонатов **2.19a,e** (схема 2.21) последовательное нитрозирование 1,2-дикетонатов лития **2.18a,e** водным раствором нитрита натрия и циклизация с арилгидразинами **2.2g,m** привела к образованию 4-гидроксиимино-5-гидрокси-5-трифторметилпиразолинов **2.22b,c** (схема 2.27). 4-Гидроксииминопиразолин **2.22a** образовывался при реализации обоих методов в реакциях соли **2.18a** и 2-гидроксиимино-1,3-дикетонатов **2.19a**.

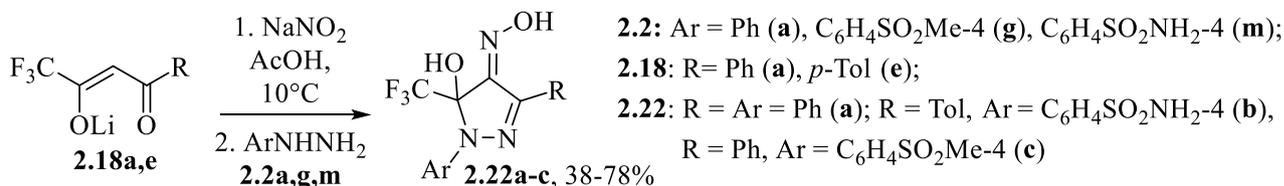


Схема 2.27 – Однореакторный синтез 4-гидроксииминопиразолинов **2.22a-c**

Подвергнуть 5-гидроксипиразолины **2.21a-c** дегидратации не удалось, возможно, из-за существования их в виде гидроксииминного таутомера, стабилизированного внутримолекулярной водородной между гидроксигруппой и гидроксииминным заместителем.

### 2.3.2.4 Структура полифторалкилсодержащих 4-нитропиразолов и 4-гидроксииминопиразолинов

Основным характеристичным признаком для установления региоизомерного строения 1-метил-5-трифторметилпиразолов **2.23a,b** является спин-спиновое взаимодействие, наблюдаемое между атомами фтора CF<sub>3</sub>-заместителя и протонами NMe группы [168]. Так, для 5-CF<sub>3</sub>-пиразолов **2.23a,b** в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F, зарегистрированных в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, наблюдаются квартетные сигналы NMe при δ<sub>H</sub> 4.04–4.08 м.д. и CF<sub>3</sub>-группы при δ<sub>F</sub> 103.62–104.70 м.д. с КССВ 1.1–1.7 Гц, тогда как в спектрах ЯМР 3-CF<sub>3</sub>-пиразола **2.21m** обнаружены синглетные сигналы аналогичных фрагментов при δ 3.92 и 98.5 м.д. соответственно. В качестве примера на рисунке 2.14 приведены фрагменты спектров ЯМР <sup>19</sup>F пиразолов **2.21m** и **2.23b**.

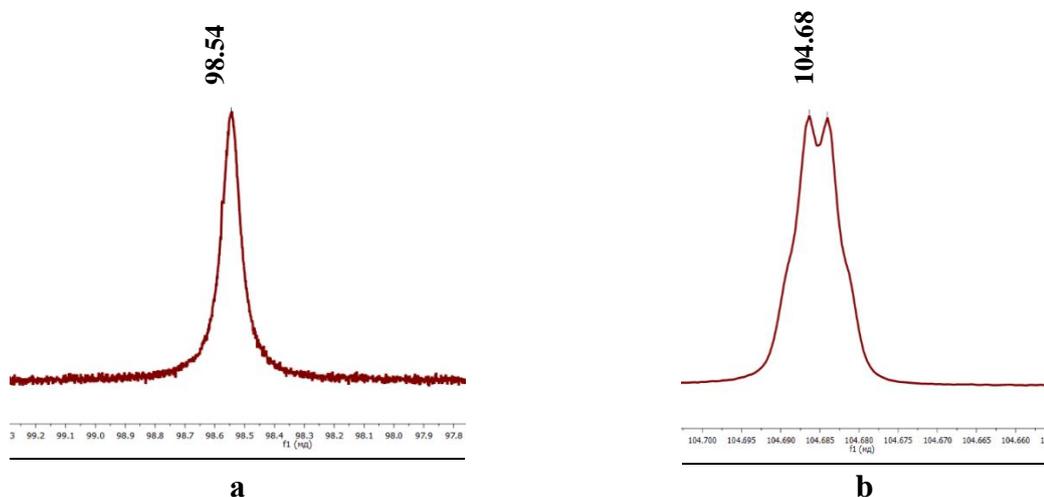


Рисунок 2.14 – Фрагменты спектров ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 3-CF<sub>3</sub>- (**a**) и 5-CF<sub>3</sub>-изомеров (**b**) **2.21m** и **2.23b** соответственно

Согласно спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ , атомы фтора трифторметильной группы всех 3- $\text{CF}_3$ -4-нитропиразолов **2.21a-f,i-m** резонируют в виде синглета при  $\delta$  98.71–100.22 м.д. (в  $\text{DMSO-}d_6$ ).

Все пиразолы **2.21a-m**, **2.23a,b** имеют характерный для нитрозо-соединений цвет от ярко-голубого до темно-зеленого. Однако для N-незамещенных пиразолов **2.21a,i-k** может быть характерна нитрозо-оксимная таутомерия. Строение 4-нитропиразола **2.21i** доказано с помощью РСА (рисунок 2.15). Следует отметить, что это соединение хотя и не имеет заместителей при атоме азота, расположение атома водорода позволяет отнести его к 3- $\text{CF}_3$ -изомеру. Анализ данных РСА показал, что атом кислорода O2 нитрогруппы развернут в сторону трифторметильной группы и связан с протоном H7A' фуранового кольца другой молекулы пиразола, расстояние 2.669 Å. В кристаллах структура соединения **2.21i** состоит из димерных цепочек, связанных межмолекулярными водородными связями между атомом азота N2 одной молекулы пиразола с протоном H1' другой молекулы (длина связи 2.19(5) Å).

3- $\text{CF}_3$ -региоизомерное строение 4-нитропиразола **2.21b**, полученного при использовании несимметричного арилгидразина доказано с помощью данных РСА (рисунок 2.16). Между двумя молекулами пиразола **2.21b** реализуется межмолекулярная Н-связь за счет связывания их amino- и сульфогрупп (длина связи 2.07(1) Å)

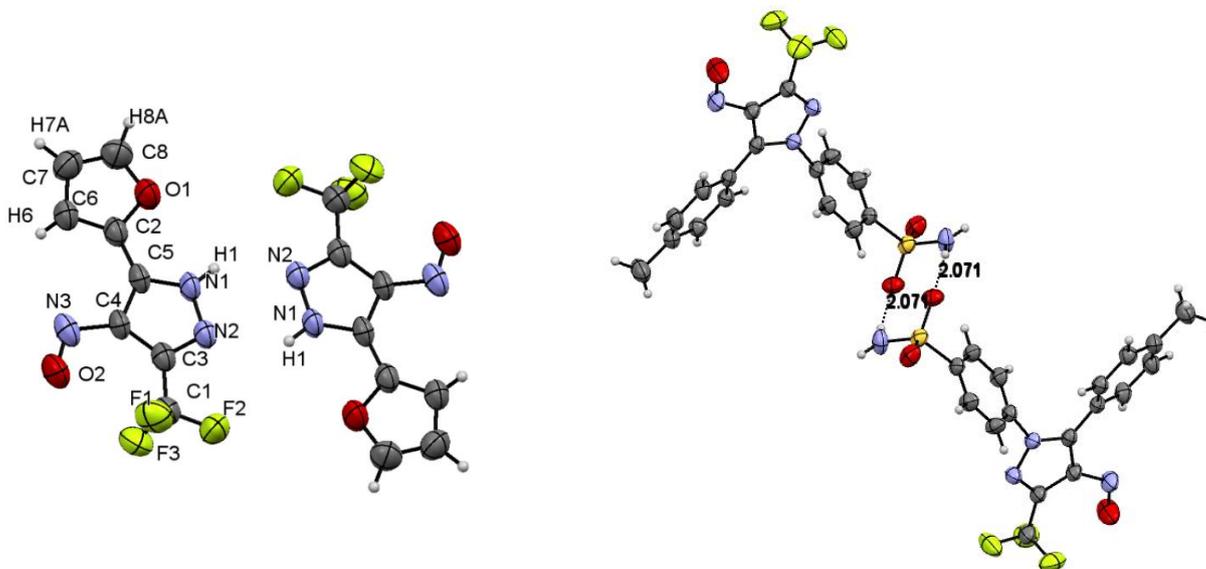


Рисунок 2.15 – Общий вид молекулы пиразола **2.21i** по данным РСА

Рисунок 2.16 – Общий вид молекулы пиразола **2.21b** по данным РСА

Для 3-полифторалкил-4-нитропиразолов **2.21g,h** сигналы протонов Me-N-группы в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  имеют синглетный вид, что свидетельствует об их удаленности от перфторалкильных заместителей. Дополнительно региоизомерное строение 3- $\text{C}_2\text{F}_5$ -пиразола **2.21h** подтверждено РСА (рисунок 2.17).

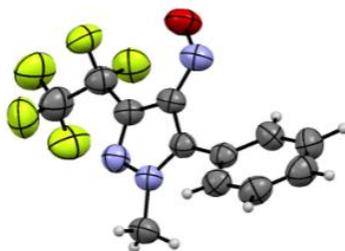


Рисунок 2.17 – Общий вид молекулы соединения **2.21h** по данным РСА

Структура 4-гидроксииминопипразолинов **2.21a-c** подтверждена наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов, характерных для двух ОН-групп при  $\delta_{\text{H}}$  8.91-9.25 и 12.85-13.11 м.д., а в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\text{CF}_3$ -группы резонируют при  $\delta_{\text{F}}$  83.57–83.80 м.д., что указывает на их соседство с четвертичным атомом углерода.

\*\*\*

Анализируя полученные данные, можно отметить, что способ получения нитрозопроизводных повлиял на региоизомерное строение продуктов только в реакциях сульфонилфенилгидразинов **2.2g,m** с арил-замещенными  $\text{CF}_3$ -1,3-дикетонами **2.17a,e** и их гидроксииминами **2.19a,e** (схемы 2.21 и 2.27), поскольку в зависимости от синтетического протокола были получены 3- $\text{CF}_3$ -4-нитрозопипразолы **2.21b,c** или 5- $\text{CF}_3$ -5-гидрокси-4-гидроксииминопипразолины **2.22b,c**. Отметим, что в реакциях с фенилгидразином **2.2a** независимо от метода был выделен пипразолин **2.22a**.

Регионаправленность процесса циклизации в реакциях с метилгидразином **2.2l** не зависела от используемого метода, а скорее определялась структурой 1,3-дикарбонильного реагента, при этом преимущественно образовывались 3- $\text{R}^{\text{F}}$ -изомеры в результате конденсации более реакционной Me-NH-группы гидразина **2.2l** по карбонильной группе при нефторированном заместителе. Кардинальную смену направления и образование 5- $\text{CF}_3$ -изомера **2.23a** мы наблюдали только в реакциях соединений **2.17d** и **2.23a**, имеющих объемный *tert*-бутильный заместитель. Метил-замещенный 1,3-дикетон **2.17f** [163] и его литиевая соль **2.18f** (схема 2.25) в тех же условиях давали смесь 3- и 5- $\text{CF}_3$ -изомеров.

Интересно, что в случае метил-N-замещенных 5- $\text{CF}_3$ -изомеров **2.23a,b** происходила их дегидратация в условиях реакции, тогда как подвергнуть дегидратации пипразолины **2.22a-c** мы не смогли даже в жестких условиях. Возможно, это обусловлено их большей термодинамической устойчивостью из-за наличия в структуре N-арильного заместителя.

Сравнивая эффективность использованных методов, можно отметить ожидаемо более высокие выходы целевых 4-нитрозопипразолов **2.21**, **2.23** при проведении синтеза из гидроксииминов **2.19** или **2.20** по методу А (таблица 2.5), но с учетом стадии их выделения и очистки это преимущество нивелируется.

### 2.3.3 Нитрование 2-арил-1-метил-5-трифторметил-3-онов

Наши попытки подвергнуть  $\text{CF}_3$ -антипирины **2.4** нитрозированию в различных условиях были безуспешными. Очевидно, что в отличие от антипирина положение С4 соединений **2.4** дезактивировано для реакций с электрофильными реагентами за счет влияния электроноакцепторного фторированного заместителя. Значения двойных дескрипторов индексов Фукуи ( $\Delta f$ ) для центров С4 антипирина и  $\text{CF}_3$ -антипирина **2.4a** подтверждает данное предположение.

В связи с этим мы изучили реакции нитрования  $\text{CF}_3$ -антипиринов **2.4a,f,j,k** нитрующей смесью ( $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) [66]. Причем более высоких выходов удалось достичь при добавлении субстрата к нитрующей смеси при охлаждении, а не наоборот (схема 2.25). При этом найдено, что даже при комнатной температуре соединения **2.4a,f,k** с N-фенильным или толильным заместителем нитруются по двум положениям: центру С4 пиразольного цикла и *para*-положению арильного фрагмента в случае пиразолонов **2.4a,k** или *meta*-положению в случае пиразолона **2.4f**, давая динитропроизводные **2.25a,b,d**. Только соединение **2.4j**, имеющее электроно-отрицательную  $\text{MeSO}_2$ -группу в арильном фрагменте, образует продукт мононитрования **2.25c**. При использовании более мягких условий: смеси  $\text{AcOH}$  с  $\text{Ac}_2\text{O}$  или водной  $\text{HNO}_3$ , нитрование не проходит.

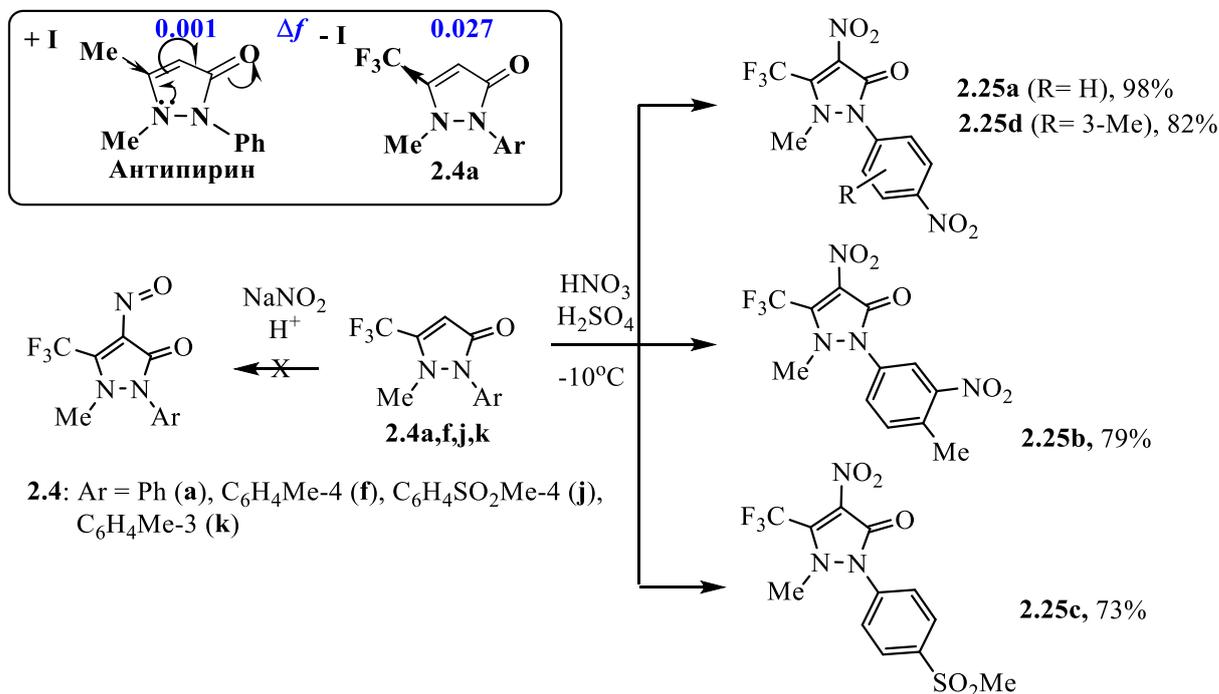


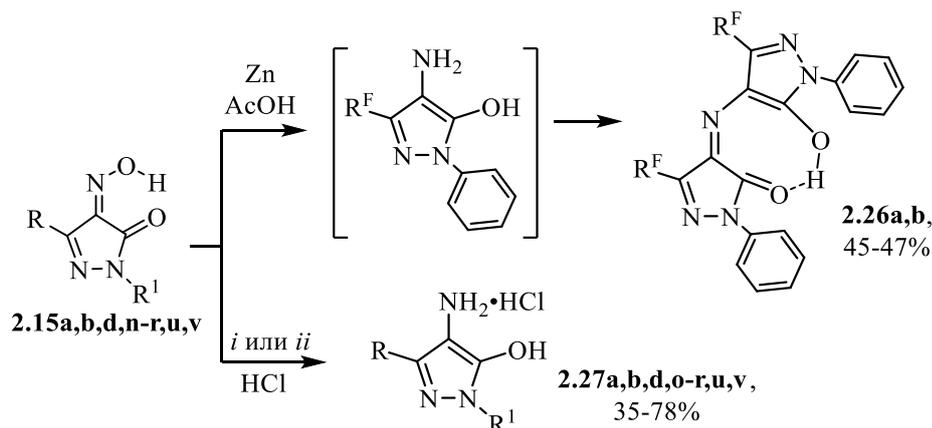
Схема 2.25 – Нитрование 2-арил-1-метил-5-трифторметил-3-онов

Наличие нитро-групп в арильных заместителях продуктов **2.25a-d** подтверждено данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , записанных в  $\text{DMSO-}d_6$ . В спектре соединения **2.25a** мы наблюдали два мультиплетных сигнала в области  $\delta_{\text{H}}$  7.82–7.85, 8.47–8.49 м.д., соответствующих двум парам эквивалентных протонов *para*-замещенного фенила. Для нитро-пиразолов **2.25b,d** были

характерны мультиплеты в областях  $\delta_{\text{H}}$  7.80–7.81, 8.27–8.28 м.д. (**2.25b**); 7.63–7.65, 7.70, 8.22–8.23 м.д. (**2.25d**).

### 2.3.4 Синтез 3-полифторалкил-4-аминопиразолов их гидрохлоридов

Восстановление гидроксиминопиразолонов **2.15a,b** цинком в уксусной кислоте не приводит к образованию соответствующих аминопроизводных, поскольку из этих реакций выделены бис[5-гидрокси-1-фенил-3-(полифторалкил)-1*H*-пиразол-4-ил]имины **2.26a,b** (рубазоновые кислоты) (схема 2.26, рисунок 2.18). Аналогичные превращения наблюдаются для ряда нефторированных аналогов [74].



*i*:  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (для **2.27a,b,d,o-r**); *ii*:  $\text{H}_2$  (5 атм.), Pd/C, EtOH (для **2.27d,n,u,v**)

$\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R} = \text{CF}_3$  (**a**),  $\text{C}_2\text{F}_5$  (**b**),  $\text{C}_4\text{F}_9$  (**d**), Me (**u**)

$\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R} = \text{CF}_3$  (**n**),  $\text{C}_2\text{F}_5$  (**o**),  $\text{H}(\text{CF}_2)_2$  (**p**),  $\text{C}_3\text{F}_7$  (**q**),  $\text{C}_4\text{F}_9$  (**r**), Me (**v**)

Схема 2.26 – Восстановление гидроксимной группы пиразол-5-онов **2.15**

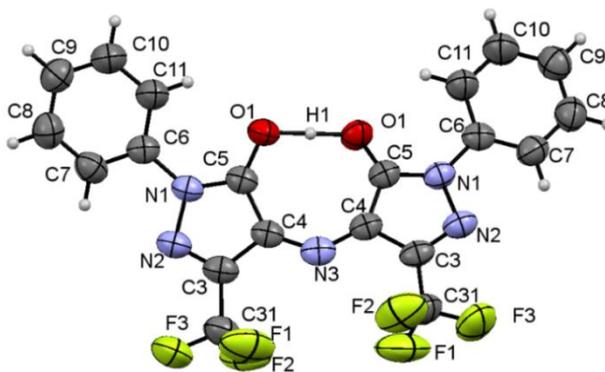


Рисунок 2.18 - Общий вид молекулы рубазоновой кислоты **2.26a** по данным РСА

Восстановление гидроксиминой группы пиразолонов **2.15a,b,d,o-r** проводили под действием хлорида олова(II) в концентрированной HCl. Для синтеза гидрохлоридов 4-аминопиразолов **2.27d,n,u,v** соответствующие 4-гидроксиминопиразолы восстанавливали водородом под давлением в присутствии Pd/C и HCl в этаноле. Соединение **2.27d** было получено двумя этими способами. Сравнивая выходы и чистоту этого пиразола, мы сделали вывод, что второй метод синтеза оказался более эффективным. Попытки получить свободные

основания из гидрохлоридов приводили к осмолению реакционной массы или к образованию бис[5-гидрокси-1-фенил-3-(полифторалкил)-1*H*-пиразол-4-ил]иминов **2.26a,b**. Хотя механизм образования этих соединений не ясен, можно предположить, что свободные амины не устойчивы и за счет окисления под действием кислорода воздуха превращаются в бис-пиразолы **2.26a,b** [169].

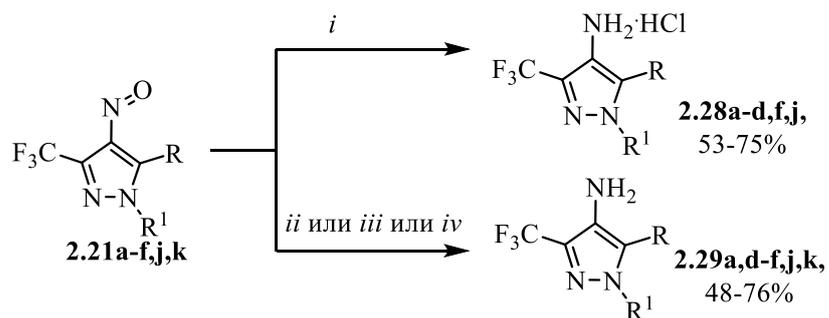
4-Аминопиразолам **2.27a,b,d,o-r,u,v** может быть свойственна аминокетонная (АК) – иминокетонная (ИК) таутомерия. Однако установлено, что все соединения **2.27a,b,d,o-r,u,v** существуют в виде АК таутомера. Так, в ИК спектрах солей **2.27a,b,d,o-r,u,v**, измеренных для твердых состояний, отсутствуют полосы поглощения карбонильной функции, что указывает на их существование в форме гидроксильного таутомера. Спектры ЯМР этих соединений, записанных в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, характеризуются присутствием одной гидроксильной формы, что подтверждается наличием в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **2.27a,b,u,v** сигналов атомов углерода =C–ОН при δ ~ 147–154 м.д.

Для подтверждения бис-пиразольного строения соединений **2.26a,b** выполнен РСА продукта **2.26a** (рисунок 2.18). В его кристаллической структуре можно выделить ось симметрии, проходящую через экзоциклический атом азота N3 и протон H1 гидроксигруппы. При этом две молекулы пиразола являются зеркальным отражением друг друга и образуют подобие «краба». Восьмичленный псевдоцикл O1C5C4N3C4C5O1N1 практически плоский с отклонением атомов кислорода O1 от плоскости на 0.353 Å и характеризуется делокализацией двойных связей (длины C4N3 и N4C3 равны и составляют 1.312 Å), а протон гидроксигруппы делокализован между атомами двумя атомами кислорода O(1), поскольку расстояние O1N1 равно N1O1 и составляет 1.208 Å.

Интересно, что гидрохлориды аминопиразолов при стоянии в растворах способны переходить в аммониевые соли, что было зафиксировано с помощью спектроскопии ЯМР. Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H гидрохлоридов **2.27a,b,d,o-r** сигналы протонов аминогруппы присутствуют в виде уширенных слабopольных сигналов или отсутствуют из-за дейтерообмена с водой растворителя, тогда как спектры, записанные после 6–12 ч стояния раствора, содержат три синглетных сигнала протонов NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-группы аммониевых солей.

В проведенных нами трех- и двухкомпонентных синтезах 4-нитропиразолов **2.21a-m**, **2.23a,b** не наблюдалось однореакторного образования 4-аминопиразолов в отличие от работ [69,170]. Восстановление нитрогруппы пиразолов **2.21a-d,f,j** нами проведено под действием хлорида олова(II) в концентрированной соляной кислоте, что позволило получить трифторметилсодержащие 4-аминопиразолы **2.28a-d,f,j** в виде гидрохлоридов (схема 2.27). Для синтеза 4-аминопиразолов в виде оснований нами опробованы различные условия. Нагреванием 4-нитропиразола **2.21a** в водном растворе дитионита натрия получен 4-аминопиразол **2.29a** с

выходом ~ 75 %. Реализовано также восстановление пиразолов **2.21a,e,j** водородом под давлением в присутствии Pd/C в этаноле, при этом выход аминов **2.29a,e,j** составил до 76%. Однако недостатком этого метода является дороговизна катализатора. Наиболее удобным методом для восстановления 4-нитропиразолов **2.21** оказалось применение восстановительной системы Zn/AcOH, так как в этих условиях амины **2.29a,d-f,j,k** образовывались с хорошими выходами и практически не требовали очистки. Однако для восстановления 5-фуранилзамещенного пиразола **2.29e** пригодным оказался только метод восстановления водородом под давлением в присутствии Pd/C, поскольку в других условиях наблюдалось образование трудноинтерпретируемой смеси соединений.



*i*: SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, HCl (**2.21a-d,f,j**); *ii*: Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O (**2.21a**);  
*iii*: Zn, AcOH (**2.21a,d,f,j,k**); *iv*: H<sub>2</sub> (5 атм.), Pd/C, EtOH (**2.21a,e,j**)

**2.21, 2.28, 2.29**: R<sup>1</sup> = H, R = Ph (**a**), тиен-2-ил (**j**), *p*-Tol (**k**);

R<sup>1</sup> = Me, R = Ph (**d**), фуран-2-ил (**e**), тиен-2-ил (**f**);

R = Ph, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Me-4 (**b**); R = *p*-Tol, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-4 (**c**)

Схема 2.27 – Синтез 3-трифторметил-4-аминопиразолов

По данным РСА гидрохлорид 4-амино-1-метил-5-фенил-3-трифторметилпиразола **2.28d** существует в виде аммониевой соли (рисунок 2.19).

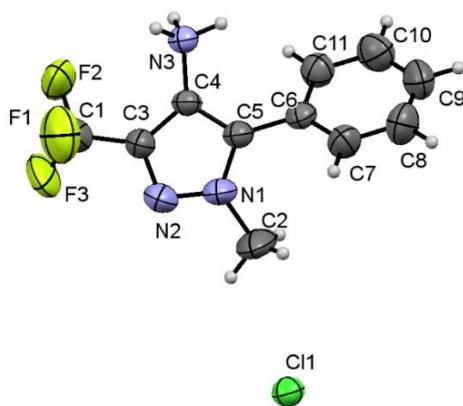


Рисунок 2.19 - Общий вид гидрохлорида 4-амино-1-метил-5-фенил-3-трифторметилпиразола **2.28d** по данным РСА

Восстановить нитро-группы пиразолонов **2.25a,c,d** удалось только водородом под давлением в присутствии Pd/C (схема 2.28). В случае пиразолонов **2.25a,d** происходило восстановление обеих нитро-групп, что было доказано с помощью элементного анализа.

Наличие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (в ДМСО- $d_6$ ) пиразолов **2.30a,c,d** пар синглетных сигналов  $\delta_{\text{H}}$  5.29, 5.39 (для **2.30a**), 5.15, 5.28 (для **2.30d**) и одного синглета 5.62 м.д. (для **2.30c**) также указывает на успешную реализацию процесса восстановления нитро-групп в аминофункции. Кроме того, ИК спектры восстановленных продуктов содержат полосы поглощения валентных колебаний  $\text{NH}_2$ -групп в области 3494–3326  $\text{cm}^{-1}$ .

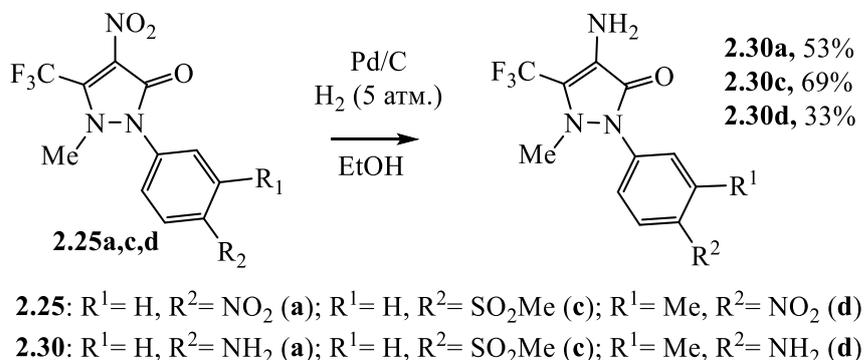


Схема 2.28 – Восстановление нитрогрупп 1-метил-2-арил-4-нитро-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3(2H)-онов

### 2.3.5 Синтез производных 4-амино-3-трифторметилпиразолов

Введение аминогруппы в пиразольный остов открывает возможность для их дальнейших модификаций, в том числе для получения аналогов *аминофеназона* и *анальгина (метамизола)*.

Однако вовлечь аминогруппу в 4-аминопиразололах **2.27** в какие-либо превращения нам не удалось, по-видимому, из-за их неустойчивости в свободной форме, но при восстановлении 4-гидроксиимино-5-трифторметилпиразол-3-она **2.15a** цинком в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты получено 4-ациламинопроизводное **2.31a** (схема 2.29).

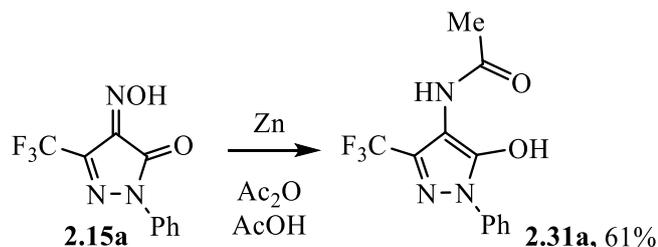


Схема 2.29 – Синтез *N*-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида **2.31a**

Конденсацией гидрохлоридов аминопиразолов **2.28a,d** с альдегидами (бензальдегидом, фурфуролом или 2-гидроксифурфуролом) получены азометиновые производные пиразолов **2.32a-d**.

При взаимодействии аминопиразолов **2.28a,d** с фенилизотиоцианатом получены производные **2.33a,b**, содержащие фрагмент тиомочевины, которые можно использовать далее для создания бигетероциклических систем.

Метилирование аминопиразола **2.28d** диметилсульфатом в присутствии  $K_2CO_3$  позволило получить пиразол **2.34** с диметиламиным фрагментом, присутствующим в *аминофеназоне* (схема 2.30).

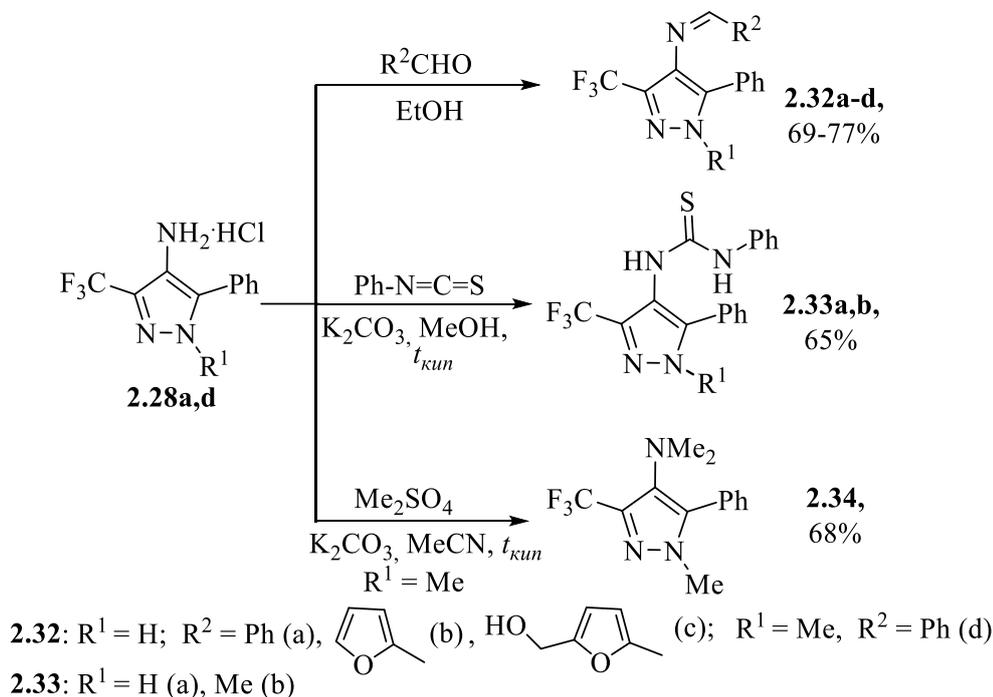


Схема 2.30 - Синтез производных 4-амино-3-трифторметилпиразолов

Строение производных **2.32a-d**, **2.33a,b** и **2.34** было доказано методами ИК и ЯМР  $^1H$  и  $^{19}F$  спектроскопии и элементным анализом.

## 2.4 Биологическая активность синтезированных соединений

### 2.4.1 Острая токсичность, анальгетическая и противовоспалительная активность

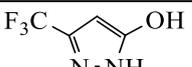
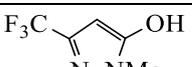
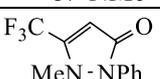
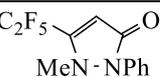
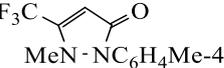
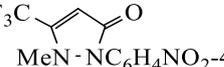
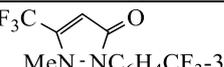
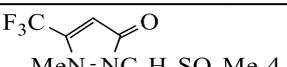
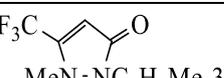
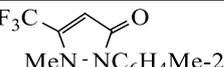
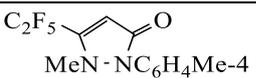
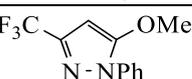
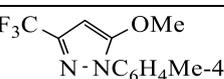
Пиразольный фрагмент присутствует в действующих веществах многочисленных противовоспалительных и обезболивающих препаратов [171]. Синтезированные в работе производные пиразола во многих случаях представляют собой аналоги, предшественники или метаболиты известных анальгетиков (рисунок 1). В связи с этим мы сосредоточили свои усилия на исследовании их анальгетической и противовоспалительной активности. Оценку острой токсичности, анальгетического и противовоспалительного действия *in vivo* полученных соединений проводили согласно методам, описанным в [172]. Испытания проводились в Пермском национальном исследовательском политехническом университете (г. Пермь).

#### 2.4.1.1 Исследование острой токсичности соединений

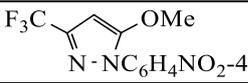
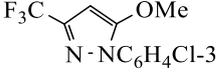
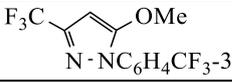
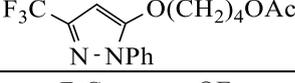
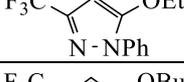
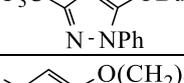
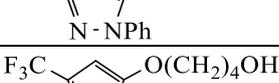
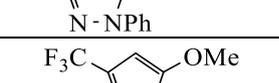
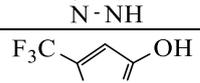
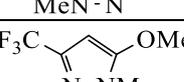
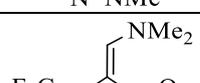
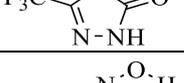
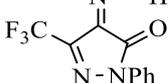
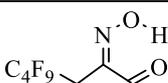
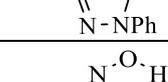
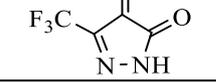
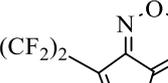
Перед оценкой биологической активности соединений в опытах *in vivo* проверяли их острую токсичность на мышах линии CD-1, а также анализировали некоторые структурные особенности, связанные с токсичностью этих веществ. Соединения вводили однократно, внутривенно в виде взвеси в 1% крахмальной слизи, после чего определяли выживаемость

мышей в группах из трех животных через 24 ч и далее течение 14 сут. Результаты исследования приведены в таблице 2.6.

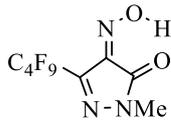
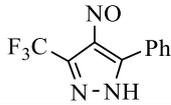
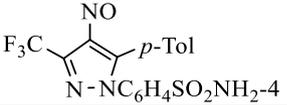
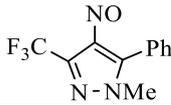
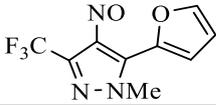
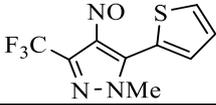
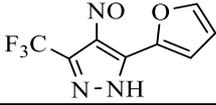
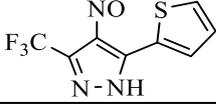
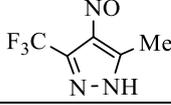
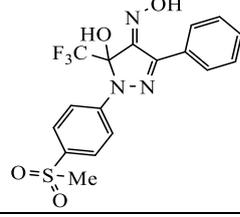
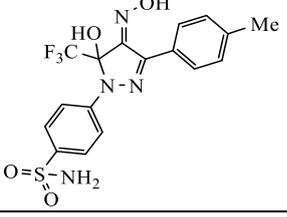
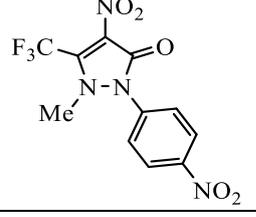
Таблица 2.6. Оценка анальгетической активности и острой токсичности полученных соединений

№ соединения	Структура	Анальгетическая активность		Острая токсичность: доза, мг/кг (количество выживших в группе из трех животных)
		Доза, мг/кг	Увеличение латентного периода через 1 ч, %	
1	2	3	4	5
2.3a		15	54.5	300 (1)
2.3n		15	17.7 <b>82.6</b> (2 ч)	150 (3) 300 (0)
2.3s		15	29.0 67.0 (2 ч)	300 (3)
2.4a		25	59.6** 63.5 (2 ч)	150 (3) 225 (3)
		15	<b>128</b>	300 (1)
		10	59.3	300**(3) 600**(3)
2.4b		15	<b>98.2</b>	150 (3) 300 (2)
2.4f		15	<b>82.6</b>	150 (3) 300 (2)
2.4g		15	20.5	150 (3)
2.4h		15	н/а	150 (3)
2.4i		15	36.3	300 (3)
2.4j		15	н/а 30.5 (2 ч)	300 (1)
2.4k		15	50.3 59.3 (2 ч)	300 (2)
2.4l		15	<b>98.8</b> <b>172</b> (2 ч)	300 (0) 150 (3)
2.4m		15	<b>90.5</b> 63.4 (2 ч)	300 (0) 150 (3)
		10	53.3	
2.5a		15	<b>82.9</b>	150 (3)
		10	53.3 <b>82.4</b> (2 ч)	300 (3) 600 (3)
2.5f		15	60.2	300 (3)

Продолжение таблицы 2.6

1	2	3	4	5
2.5g		15	н/а	150 (3)
2.5h		-	н/т	150 (3)
2.5i		15	н/а	300 (3)
2.7a		15	н/а	300 (3)
2.7b		15	<b>93.3</b> 77.4 (2 ч)	300 (3)
2.7c		15	<b>87.1</b> <b>92.7</b> (2 ч)	300 (3)
2.7d		15	33.9	300 (3)
2.7e		15	<b>103.6</b> <b>103.2</b> (2 ч)	300 (3)
2.9		15	н/а	300 (3)
2.10		15	41.1 46.2 (2 ч)	300 (3)
2.12		15	52.6 77.4 (2 ч)	300 (3)
2.14		15	37.3	300 (3)
2.15a		10	62.4	300 (0) 150 (2) 150 (3)*
2.15d		15	н/а	150 (3)
2.15n		25	35.0	300 (1)
2.15p		10	н/а <b>89.5</b> (2 ч)	150 (3)
2.15q		-	н/т	300 (2)

Продолжение таблицы 2.6

1	2	3	4	5
2.15t		15	53.2 69.1 (2 ч)	150 (3)
2.21a		15	51.7	150 (2)
2.21c		25	н/а н/т (2 ч)	300 (3)
2.21d		15	<b>80.2</b>	150 (3)
2.21e		15	н/а 48.0 (2 ч)	300 (2)
2.21f		15	29.8 43.8 (2 ч)	300 (2)
2.21i		н/т	н/т	300 (0) 150 (1)
2.21j		н/т	н/т	75 (0) 30 (2)
2.21l		н/т	н/т	150 (0) 75 (1)
2.22b		15	58.9 <b>96.5</b> (2 ч)	300 (3)
2.22c		15	53.7 44.3* (2 ч)	300 (3)
2.25a		15	40.3 37.5 (2 ч)	150 (3)

Продолжение таблицы 2.6

1	2	3	4	5
2.25b		15	78.4 66.6 (2 ч)	150 (3)
2.25c		15	79.5 <b>82.4</b> (2 ч)	150 (3)
2.25d		15	н/а	300 (3)
2.25e		15	<b>82.0</b> <b>128.0</b> (2 ч)	150 (3)
2.27a		н/т	н/т	300 (0) 60 (1)
2.27d		-	н/т	150 (2)
2.27n		-	н/т	150 (0)
2.27r		15	50.0 н/а (2 ч)	150 (2)
2.27u		-	н/т	150 (0)
2.27v		-	н/т	150 (0)
2.28a		15	<b>91.8</b>	150 (1)

Окончание таблицы 2.6

1	2	3	4	5
2.28c		15	н/а н/т (2 ч)	150 (2)
2.28d		15	<b>100.7</b>	60 (3)
2.28j		-	н/т	75 (0) 10 (3)
2.29a		15	56.7 66.7 (2 ч)	150 (3)
2.29j		-	н/т	75 (0) 10 (3)
2.30c		15	<b>82.0</b> <b>101.0</b> (2 ч)	150 (3)
2.30a		15	79.0 <b>87.0</b> (2 ч)	150 (3)
2.33b		15	н/а	150 (3)
2.32a		15	<b>125.6</b> <b>93.0</b> (2 ч)	150 (3)
Диклофенак		10	44.0-70.9	ЛД <sub>50</sub> 74 [173] [170]
Анальгин		15	59.8-93.8 (2 ч)	ЛД <sub>50</sub> 2160-3340 [174]

\* введен внутривенно через зонд; \*\* вещество введено перорально;  
н/т – не тестировалось; н/а – не проявило активности

Данные по исследованию острой токсичности позволяют сделать вывод, что незамещенный трифторметилпиразол **2.3n** является более токсичным по сравнению с его N- и / или O-замещенными производными **2.3a,s**, **2.9**, **2.10**, **2.12**. При этом введение метильного заместителя независимо от положения более эффективно снижает токсичность в случае соединений **2.3s**, **2.9**, **2.10** по сравнению с фенильной группой пиразола **2.3a**. Диметил-N,O-пиразол **2.12** также оказался нетоксичным в дозе 300 мг/кг.

В ряду 4-незамещенных пиразолов серии **2.4**, **2.5**, **2.7** найдено, что метил-О- и алкил-О-производные **2.5a,f** и **2.7a-e** при внутрибрюшинном введении менее токсичны, чем соответствующие N-метилированные производные **2.4a,f**. Хотя оба изомерных пиразола **2.4i** и **2.5i**, имеющие *meta*-CF<sub>3</sub>-группу в арильном заместителе, не токсичны в дозе 300 мг/кг, а пары изомеров с нитро-группой в *para*-положении и хлором в *meta*-положении **2.4g,h** и **2.5g,h** – в дозе 150 мг/кг. Для соединения **2.4a** пероральный способ ввода, по сравнению с внутрибрюшинным, приводит к значительному снижению уровня острой токсичности (ожидаемая ЛД<sub>50</sub> > 600 мг/кг). В целом, все производные **2.4**, **2.5** и **2.7** оказались не токсичными в дозе от 150 мг/кг, что предполагает более низкое значение ЛД<sub>50</sub>, чем у диклофенака [173]. Пиразол **2.5a** не токсичен даже в дозе до 600 мг/кг.

Введение диаминометиленового заместителя в положение 4 пиразолонового остова приводит к значительному уменьшению острой токсичности соединения **2.14** по сравнению исходным пиразолом **2.3n**.

Присутствие 4-гидроксиимино-заместителя в молекулах пиразолонов **2.15a,n** снижает токсичность пиразола **2.15a** в сравнении с **2.3a** и повышает в **2.15n** против **2.3n**. Наблюдается снижение токсичности при удлинении углеводородной цепочки полифторалкильного заместителя: замене трифторметильной группы на гептафторпропильную (соединения **2.15n,q**, соответственно). На примере соединения **2.15a** показано, что при внутрижелудочном пути введения токсичность соединения значительно снижается.

При внутрибрюшинном введении исследуемые 4-нитрозо- и 4-аминопиразолы **2.21**, **2.28**, **2.29** проявляли разный уровень токсичности в зависимости от заместителей вокруг ядра пиразола. Ожидаемые значения ЛД<sub>50</sub> для большинства испытанных соединений равны или превышают 150 мг/кг, а для некоторых из них - более 300 мг/кг. Представители подгруппы 4-аминопроизводных несколько более токсичны, чем те, которые содержат 4-нитрозогруппу: **2.21a** против **2.28a**, **2.21c** против **2.28c** и **2.21d** против **2.28d**. Для ряда 4-нитрозопроизводных незамещенный атом азота в ядре пиразола ассоциируется с более высокими значениями токсичности по сравнению с соответствующими N-метилзамещенными аналогами (**2.21a** против **2.21d**; **2.21j** против **2.21f** и **2.21i** против **2.21e**). Аналогичная тенденция была описана для 3-трифторметил-1*H*-пиразол-3-олов **2.3n,s**, содержащих Н или метильную группу при N<sup>1</sup>. Замена фенильной группы при С5 на 2-фуранил или 2-тиенил приводит к повышению токсичности производных N<sup>1</sup>-Н как в нитрозо-, так и в аминопиразольных наборах (**2.21a** против **2.21j** и **2.21i**; **2.28a** против **2.28j**; **2.29a** против **2.29j**), в то время как в случае производных N<sup>1</sup>-Me аналогичное предположение (**2.21d** против **2.21f** или **2.21e**; **2.28a** против **2.28d**). Из исследованных 4-нитрозопиразолов наименьшую токсичность проявило соединение **2.21c**, имеющее *n*-толильный и С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-4 группы.

Для 4-гидроксииминопиперазолинов **2.22b** и **2.22c** предполагаемые значения ЛД<sub>50</sub> превышают 300 мг/кг.

4-Аминопиперазол-5-олы **2.27a,d,n,r,u,v** обладают достаточно высокой токсичностью. Соединения **2.27a,d,n,r** более токсичны по сравнению с их предшественниками **2.15a,d,n,r**. Небольшое снижение токсичности наблюдалось в парах пиперазолов **2.15a,d** и **2.15n,r** заместителем при замене трифторметильного заместителя на нонафторбутильный.

4-Нитропиперазол-5-оны **2.25a-c** не токсичны в дозе 150 мг/кг, а **2.25d** – в дозе 300 мг/кг. Введение нитро-групп в N-Ме-пиперазолы **2.4a,f,j,l** не оказало особого влияния на токсичность 4-нитропиперазолов **2.25a-d**. Соединение **2.25d** оказалось менее токсичным, чем его предшественник **2.4k**. Замена нитрогруппы пиперазолов **2.25a,c** на амино-функцию не изменило уровень токсичности соединений **2.30a,c**.

Функционализация аминогруппы пиперазолов **2.28a,d** позволила снизить токсичность для производных **2.32a** и **2.33b**. Последние не токсичны в дозе 150 мг/кг.

Из-за высокой острой токсичности соединения **2.21i,j,l**, **2.27a,d,n,r,u,v**, **2.28j** и **2.29j** были исключены из дальнейшей оценки в экспериментах *in vivo*.

#### **2.4.1.2 Исследование анальгетической активности**

Для предварительной оценки анальгетической активности в основном были выбраны соединения, которые оказались нетоксичными в дозе 150 мг и более. Из более токсичных соединений было проверено анальгетическое действие 4-аминопиперазолов **2.28a,d**. На основании данных о токсичности для дальнейшей оценки анальгетической и противовоспалительной активности *in vivo* синтезированных соединений была выбрана доза 15 мг/кг.

Анальгетическая активность синтезированных соединений была оценена в тесте «горячая пластина» на крысах [175] в дозе 15 мг/кг. Для более активных соединений тесты также проводились в дозе 15 мг/кг. Оценивали изменение болевой чувствительности на основе сравнения болевых реакций у группы животных, которым вводили препарат, и у контрольной группы животных. В качестве препаратов сравнения выступали *метамизол натрия (анальгин)* и/или *диклофенак натрия*.

Среди исходных CF<sub>3</sub>-пиперазол-5-олов **2.3** уже найдены вещества с ярко-выраженным анальгезирующим действием. Незамещенный пиперазол **2.3n** проявлял наиболее сильную анальгетическую активность на 2 ч после введения. Однако это соединение было более токсичным в данном ряду. Его моно- и диметилированные производные **2.3s**, **2.10**, **2.12** проявили хорошую или высокую анальгетическую активность, более выраженную на 120-ой минуте после введения вещества (таблица 2.6). Фенилзамещенный пиперазол-5-ол **2.3a** продемонстрировал явную анальгетическую активность: доза 15 мг/кг вызывала продление латентного периода на 54.5%.

Самую высокую активность среди R<sup>F</sup>-антипиринов **2.4** проявили соединения **2.4a,l**, содержащие фенильный и *o*-толильный заместитель при атоме N<sup>1</sup>. Причем для пиразолона **2.4l** более высокая активность была отмечена на 2 ч после введения (172.0%), а для **2.4a** – после 1 ч (128.0%). При этом оба соединения превосходят действие анальгина в той же дозе (15 мг/кг). Более низкая доза **2.4a** (10 мг/кг) дает примерно в два раза более слабый анальгетический эффект (59.3%).

Аналог с *m*-толильным заместителем при азоте **2.4k** проявил активность в два раза ниже через 1 ч (50.3%) и в три раза ниже через 2 ч (59.3%), чем **2.4l** (98.9% на 1 ч и 172.0% на 2 ч). *n*-Толильное производное **2.4f** оказывает значительный анальгетический эффект, но не превосходит действие соединений **2.4a,l**.

При замене трифторметильного заместителя пиразолов **2.4a,f** на пentaфторэтильный остаток высокая анальгетическая активность сохраняется для соединений **2.4b,m** (98.2 и 90.5%, соответственно).

При введении в дозе 15 мг/кг N-метилированные производные **2.4a,f** являются более сильнодействующими (128.0% и 82.6%), чем соответствующие O-метилированные изомеры **2.5a,f**, (82.9% и 60.2%). Интересно, что снижение дозы **2.5a** до 10 мг/кг приводит к заметно более слабому эффекту (53.3%) в 1-й час после инъекции, однако, во 2-й час активность восстанавливается до 82.4%. Такие данные могут указывать на важность фармакокинетического профиля соединений для дальнейшего исследования важности или возникновения метаболической активации.

Слабую активность на 1 ч проявили MeN-пиразолоны с *n*-нитрофенильным заместителем **2.4g** (20.5%) и CF<sub>3</sub>-группой в *meta*-положении арильного заместителя **2.4i** (36.3%) при атоме N<sup>1</sup>. У соответствующих O-Me изомеров **2.5g,i**, а также у N-Me пиразолона **2.4h** с *m*-хлорфенильным заместителем активность отсутствовала.

Интересно, что N-Me пиразолон с метилсульфонильным заместителем **2.4j** проявлял небольшую активность только на 2-й ч (30.5%). Тогда как его 4-нитро и 4-аминозамещенные аналоги **2.25c** и **2.30c** обладали высокой активностью, как на 1-й ч (79.5% и 82%), так на 2-й ч (82.4% и 101%), при чем аминопроизводное **2.30c** было более активным.

В ряду O-алкилированных производных 3-трифторметил-1-фенилпиразола **2.7** высокую активность проявили соединения **2.7b,c,e**. Самое высокое анальгезирующее действие через 1 ч (103.6%) и 2 ч (103.2%) после введения показал пиразол **2.7e**, имеющий гидроксibuтоксильный заместитель. O-бутилированный пиразол **2.7c** также проявил высокую анальгетическую активность, которая возрастает на 2-й час (92.7%). Однако, соединение с этильным заместителем проявило более высокую активность, наоборот, в 1-й час (93.3%). Соединение

**2.7d** с гидроксипропиловым заместителем показало низкий уровень активности (33.9%), а **2.7a** было неактивным.

Также выраженное анальгетическое действие, сравнимое с диклофенаком, выявлено для 4-гидроксииминопиразолонов **2.15a,n,p,t**. На примере пары соединений **2.15n** и его N-фенильного производного **2.15a** можно предположить, что введение заместителя к атому азота гетероцикла **2.15n** способствует увеличению анальгетической активности с 35 до 62.4%. Однако в паре пиразолов **2.15d** и **2.15t**, содержащих нонафторбутильный заместитель, наблюдается другая тенденция: замена фенильного заместителя на метильный способствует повышению анальгетической активности у пиразолона **2.15t** (53.2% на 1-й ч и 69.1% на 2-й ч). Следует отметить, что N-незамещенный 4-аминопиразол-5-ол с C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>-заместителем **2.27r** проявил хорошую активность 50.0%.

Метильный заместитель у атома азота N<sup>1</sup> 4-нитропиразола **2.21d** также способствует увеличению активности для N-незамещенного пиразола **2.21a** с 51.7 до 80.2%. Пиразолы **2.21e,f**, имеющие гетарильные заместители в положении C5, были также менее активны (40.0–48.0%), чем пиразол **2.21d** (80.2%).

4-Гидроксиимино-5-трифторметилпиразолины **2.22b,c** показали хорошую или высокую анальгетическую активность. Причем соединение **2.22b** проявило активность почти 2 раза выше через 2 ч (96.5%), чем через 1 ч (53.7%). У его аналога **2.22c** наблюдалось снижение активности ко 2-му часу примерно на 10% (с 53.7 до 44.3%).

Гидрохлориды аминопроизводных **2.28a,d** обнаружили высокую активность 91.8 и 100%, соответственно. Эти значения выше, чем у их предшественников 4-нитропиразолов **2.21a,d**. Активность 4-аминопиразола в виде основания **2.29a** была ниже (56.7% через 1 ч и 66.7% через 2 ч), чем у аналогичного гидрохлорида **2.28a** (91.8% через 1 ч). Гидрохлорид 4-аминопиразола **2.28c**, являющийся аналогом *целебрекса*, не проявил анальгетической активности.

Введение нитро-групп в CF<sub>3</sub>-антипирин **2.4a** снизило анальгетическую активность 4-нитропиразолона **2.25a** в три раза (40.3% через 1 ч и 37.5% через 2 ч). Аналогичный аминопиразолон **2.30a** проявил активность примерно в 2 раза больше (79% через 1 ч и 87% через 2 ч). Для пиразолона **2.25b** наличие нитрогрупп в структуре незначительно снизило активность (78.4% через 1 ч и 66.6 через 2 ч) по сравнению с **2.4f** (82.6% через 1 ч). У соединения **2.25e** активность оказалась ниже, чем у его предшественника **2.4i**, как через 1 ч (82.0 против 98.8%) через 2 ч (128.0 против 172.0%). Однако высокий уровень активности сохранился. Соединение **2.25d** не проявило активности.

Функционализация аминогрупп в пиразолах может быть использована не только для уменьшения их токсического эффекта, но и для увеличения анальгетической активности, но в этих случаях большую роль играет природа вводимого заместителя. Так, введение остатка

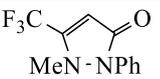
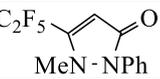
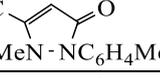
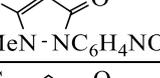
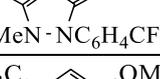
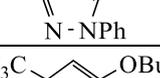
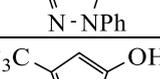
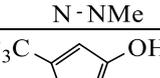
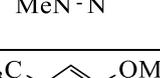
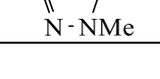
тиомочевины в гетероцикл **2.28d** приводит к полной потери активности его производного **2.33b**. В отличие от этого, бензилиденное производное **2.32a** обладает большим анальгетическим действием по сравнению с исходным аминопиразолом **2.28a**.

#### 2.4.1.3 Исследование противовоспалительной активности

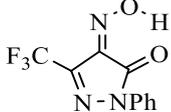
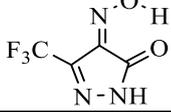
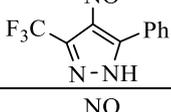
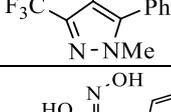
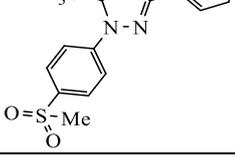
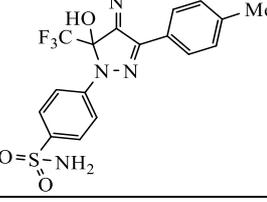
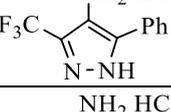
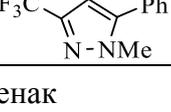
Для соединений, показавших значительный уровень активности в тесте «горячая пластина», оценено противовоспалительное действие на модели каррагенинового отека лапки крыс линии SD [175]. Объем лапы измеряли через 1, 3 и 5 ч после инъекции каррагинана. В качестве препаратов сравнения выступали *метамизол натрия (анальгин)* или *диклофенак натрия*.

Среди Me-производных 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов противовоспалительное действие на уровне препарата сравнения (*диклофенак*) выявлено только у CF<sub>3</sub>-антипирина **2.4a** в дозе 15 мг после 1 ч (56.8%) и 3 ч (51.1%) эксперимента, после 5 ч активность снижалась в 2 раза. У соединений из этого ряда с более низкой анальгетической активностью отсутствовала противовоспалительная активность (таблица 2.7).

Таблица 2.7. Оценка противовоспалительной активности полученных соединений

№ соединения	Формула соединения	Доза, мг/кг	ПВА, %		
			1 ч	3 ч	5 ч
1	2	3	4	5	6
<b>2.4a</b>		15	56.84	51.11	28.99
		10	н/а	25.69	н/а
<b>2.4b</b>		15	н/а	н/а	н/а
<b>2.4f</b>		15	н/а	н/а	н/а
<b>2.5g</b>		15	н/а	-32,52	н/а
<b>2.4i</b>		15	н/а	н/а	н/а
<b>2.5a</b>		15	н/а	н/а	н/а
<b>2.7c</b>		15	н/а	н/а	н/а
<b>2.3s</b>		15	н/а	н/а	н/а
<b>2.10</b>		15	31,5	н/а	н/а
<b>2.12</b>		15	н/а	н/а	н/а

## Окончание таблицы 2.7

1	2	3	4	5	6
2.15a		15	н/а	17.00	н/а
2.15n		15	н/а	н/а	н/а
2.21a		15	н/а	32.0	н/а
2.21d		15	н/а	н/а	н/а
2.22b		15	н/а	н/а	н/а
2.22c		15	н/а	н/а	н/а
2.28a		15	44.83	н/а	н/а
2.28d		15	54.25	32.93	24.15
Диклофенак		15	53.9±7.1	61.8±10.8	48.5±13.1

ПВА - противовоспалительная активность: торможение развития отека по сравнению с контролем

В ряду моно- и диметилпроизводных 3-трифторметилпиразол-5-ола умеренную активность после 1 ч проявил только **2.10** (31.5%).

4-Гидроксииминопиразолон **2.15a** показал 17%-ное ингибирование воспаления через 3 ч.

4-Нитропроизводное **2.21a** показало умеренную активность на 3 ч (32.0%). 4-Гидроксиимино-5-трифторметилпиразолины **2.22b,c** не проявили противовоспалительной активности.

Найдено, что гидрохлориды аминопиразолов **2.28a,d** оказывают противовоспалительное действие через 1 час, которое со временем ослабевает. 4-Аминопроизводное **2.28d** проявило значительный уровень активности в 1-й ч (54.3%) и в 3-й ч (32.9%) после введения. Его N-незамещенный аналог **2.28a** был активен только в 1 ч (44.8%).

### 2.4.2 Дополнительные испытания для соединений **2.4a,b,g**, **2.5g**

Нами в качестве соединения-лидера был выбран трифторметилантипирин **2.4a**, показавший высокие результаты в испытаниях на оценку его анальгетической и противовоспалительной активности. Для него был проведен ряд дополнительных испытаний, с целью подтверждения его активности в других моделях воспаления и ноцицепции, а также, получения дополнительных данных, полезных для определения механизма противовоспалительной и анальгетической активности. Испытания *in vivo* и *in vitro* проводились в Пермском национальном исследовательском политехническом университете (г. Пермь).

Данные о более значительном анальгетическом эффекте соединения **2.4a** были получены непосредственно перед написанием диссертационной работы.

#### 2.4.2.1 Оценка способности веществ проходить через искусственные мембраны путем пассивной диффузии (РАМРА)

Способность соединений **2.4a,b,g** и **2.5g** пассивно диффундировать через мембраны оценивали *in vitro* с использованием фильтр-иммобилизованной искусственной мембраны в эксперименте РАМРА при значениях pH, имитирующих среду в различных отделах ЖКТ (pH 5,0, 6,2 и 7,4). В качестве препаратов-эталонов были использованы *кетопрофен*, как вещество, хорошо проникающее через биологические мембраны, а также *антипирин*, известный как вещество с низкой проникающей способностью. Липофильность представленная в виде значений ClogP была рассчитана с использованием ChemBioDraw Ultra 13.0.2.302. Все исследуемые производные антипирина лучше проникали через мембрану, по сравнению с самим антипирином при всех значениях pH. Найдено, что трифторметилантипирин **2.4a** (рисунок 2.20) обладает проникающей способностью в 15 раз выше, чем *антипирин*, при всех значениях pH, что вполне соотносится со значениями липофильности фторированных производных, лежащих в интервале 1,21–3,38 (сLog P). При замене трифторметильного заместителя на пентафторэтильный проникающая способность соединения **2.4b** увеличилась по сравнению с **2.4a** примерно в 2 раза. Введение *n*-нитрогруппы к арильному заместителю у азота также увеличило проникающую способность **2.4g**. Значения для *O*-метилированного пиразола **2.5g** были примерно в 2.5 раза выше, чем у соответствующего *N*-производного **2.4g**.

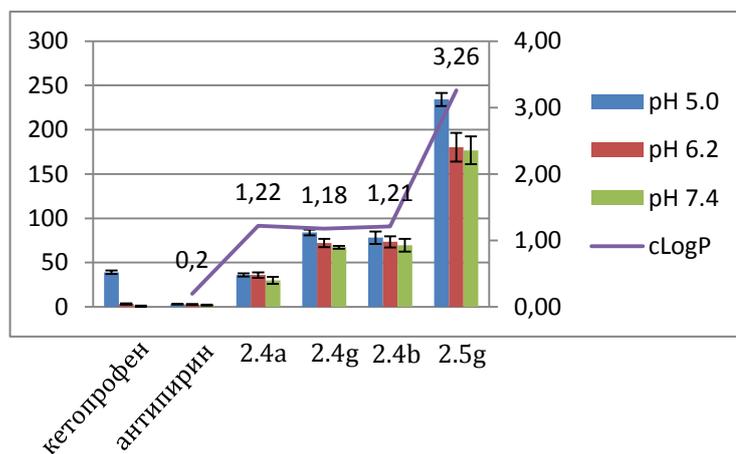


Рисунок 2.20 - Зависимость проницаемость - липофильность (Clog P) для антипирина и его CF<sub>3</sub>-аналогов **2.4a,b,g** и **2.5g**

В целом, данные PАРМА демонстрируют, что фторированные производные **2.4a,b,g** и **2.5g**, возможно, имеют преимущество с точки зрения биодоступности и фармакокинетических свойств по сравнению с *антипирин*ом.

#### 2.4.2.2 Тест механической гипералгезии при воспалении

Проведен тест механической гипералгезии при воспалении *in vivo* на крысах обоего пола линии SD (6 животных в группе). Измеряли болевую чувствительность на приборе Randall-Selitto Advanced (TSE systems). Тест основан на ответе на прогрессивно увеличивающееся механическое давление на воспаленную лапу экспериментального животного. Анальгетическое действие оценивается на основе того, что воспаление увеличивает чувствительность к боли, и эта чувствительность модифицируется анальгетиками. Воспаление уменьшает время реакции животного, это время может увеличиваться под действием ненаркотических анальгетиков. В качестве препарата сравнения был взят *диклофенак*.

Для исследуемого вещества **2.4a** (на рисунке 2.21 под шифром NNA-079) наблюдается выраженная тенденция увеличивать среднюю силу давления, по сравнению с контролем, не вызывающую ответную реакцию животных: 212,5 в опыте по сравнению с 145,0 в контроле.

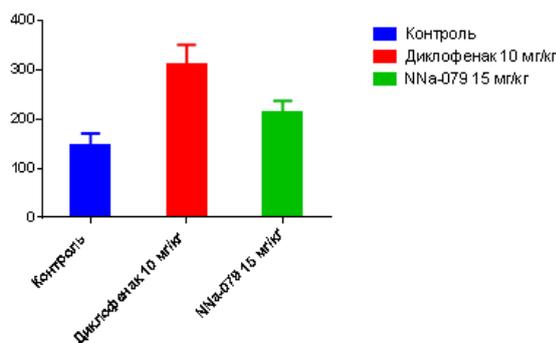


Рисунок 2.21 - Результаты теста механической гипералгезии при воспалении для соединения **2.4a**

### 2.4.2.3 Тест отдергивания хвоста от теплового излучения (*tail-flick*)

Тест отдергивания хвоста от теплового излучения основан на реакции в ответ на прогрессивно увеличивающееся воздействие теплового излучения на кожную поверхность. Испытания проводили на крысах обоего пола линии SD (6 животных в группе) на установке Tail Flick (TSE-Systems, Germany). Животное помещали в домике на поверхность прибора таким образом, чтобы инфракрасный луч действовал на хвост в проксимальной трети. Регистрировали латентный период реакции отдергивания хвоста время избавления от болевого раздражителя. Результат теста для исследуемого вещества сравнивали с результатом *анальгина*.

В дозе 15 мг/кг **2.4a** (на рисунке 2.22 под шифром NNA-079) проявил анальгетическое действие только на первый час. Наблюдается небольшая разница в результатах на самцах и самках. Для окончательного вывода о селективности анальгетического действия в отношении разного пола животных необходимо исследование при большем количестве однополых животных в группе.

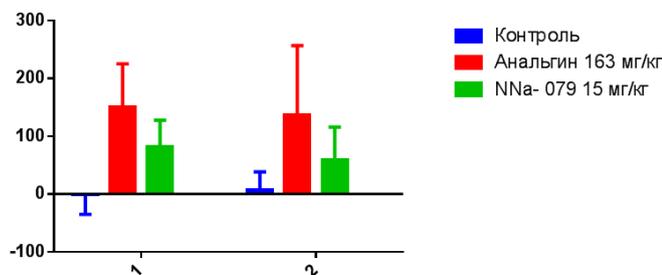


Рисунок 2.22 - Изменение латентного периода для **2.4a** по сравнению с контрольным опытом: 1) через 1 час, 2) через 2 часа

### 2.4.2.4 Тест “Открытое поле”

Тесты, которые использовали для оценки анальгетических свойств соединений, основывались на поведенческих реакциях животных, позволяющих избежать боли. Интерпретация поведенческого компонента может повлиять на результаты оценки ноцицептивного порога. Чтобы оценить, коррелируют ли полученные данные по анальгетической активности с прямым влиянием ведущего соединения на поведенческие паттерны животных, был проведен тест открытого поля на мышах.

Тест используется для выявления возможного негативного влияния перспективного соединения на ориентировочно-исследовательскую деятельность лабораторных животных. В ходе эксперимента фиксируются элементы спонтанного поведения животных. Оцениваемыми показателями являются: латентный период выхода в центр поля, количество выходов в центр поля, пройденное расстояние по горизонтали (количество пересеченных квадратов или расстояние в метрах), количество и продолжительность актов груминга, количество болюсов. Показатели регистрируют до введения препарата (оценка исходного уровня) и после. Влияние

на оцениваемые показатели выявляют по наличию достоверных отклонений среднегрупповых значений от исходного уровня и/или от показателей группы. Исследование проводили на белых мышах CD-1 обоих полов одного возраста. Животных разделили на 2 группы по 10 особей (5 самцов и 5 самок). Помещение в Открытое поле производили через 60 минут после введения вещества. Эксперимент проводили согласно протоколу. Регистрацию показателей поведения мышей крыс проводили с использованием камеры и анализировали при медленной прокрутке.

Соединение **2.4a** (на рисунке 2.22 под шифром NNA-079) в дозе 15 мг/кг не влияет на двигательную активность, тревожность и исследовательское поведение мышей и, следовательно, не влияет на их ориентировочно-исследовательскую активность. Такой результат подтверждает вывод о том, что соединение **2.4a** увеличивает пороги боли в применяемых тест-системах за счет истинных анальгетических свойств.

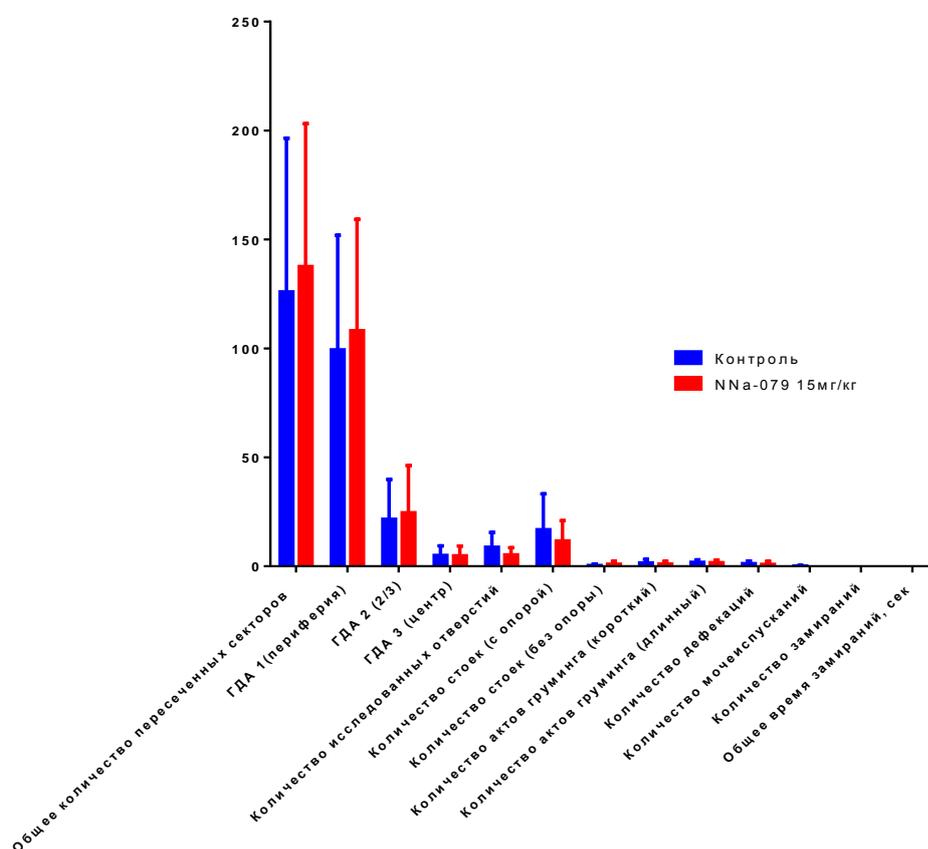


Рисунок 2.22 – Оценка поведенческих реакций мышей в тесте «открытое поле»

#### 2.4.2.5 Изучение жаропонижающей активности

Оценка жаропонижающей активности проводилась в модели пирексии, вызванной подкожным введением в межлопаточную область 20 % суспензии пивных автолизированных дрожжей в 0,9 % изотоническом растворе хлорида натрия в дозе 20 мл/кг веса крысам серии SD. В исследовании использовались крысы обоего пола, случайным образом разделенные на три группы по шесть животных.

Ректальную температуру у животных измеряли электронным термометром A&D (Япония). Измерение ректальной температуры проводили через 30, 60 и 120 минут после введения веществ.

Соединение **2.4a** (на рисунке 2.23 под шифром NNa-079) в дозе 30 мг/кг оказалось более эффективным антипиретиком, чем *парацетамол* в дозе 100 мг/кг.

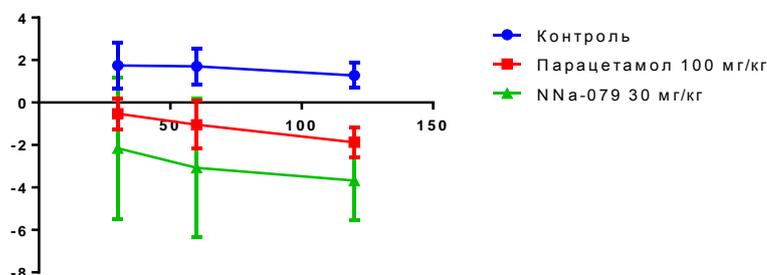


Рисунок 2.23 – Оценка жаропонижающей активности соединения **2.4a** по сравнению с парацетамолом

#### 2.4.2.6 Возможный механизм действия трифторметилантипирина **2.4a** по отношению к выбранными биологическими мишенями

Известно, что ингибирование основных ферментов синтеза простагландина (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) является основным механизмом действия традиционных НПВП. Считалось, что ингибирование активности ЦОГ-2 может вносить важный вклад в биологическую активность производных пиразолов [176].

Сотрудниками УФИХ РАН (г. Уфа) проведен молекулярный докинг соединения **2.4a** в активные сайты ферментов ЦОГ-1 / ЦОГ-2. Две изоформы фермента циклооксигеназы, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (коды PDB (банка данных белков) [177] 3N8Y [177] и 3LN1 [178]), в комплексе с арахидоновой кислотой (ACD) в качестве нативного лиганда и хорошо известные ингибиторы ЦОГ, *диклофенак* (DIF), SC-560 [179] и *целекоксиб* были использованы в качестве препаратов сравнения для оценки действия тестируемых соединений и их эффективности или селективности. Лиганд **2.4a** расположен в тирозиновом сайте в верхней части гидрофобного канала ЦОГ-1 вблизи Tyr385 (рисунок 2.24) и образует водородные связи с некоторыми аминокислотами и  $\pi$ - $\pi$ -стэкинг с ароматическими аминокислотами.

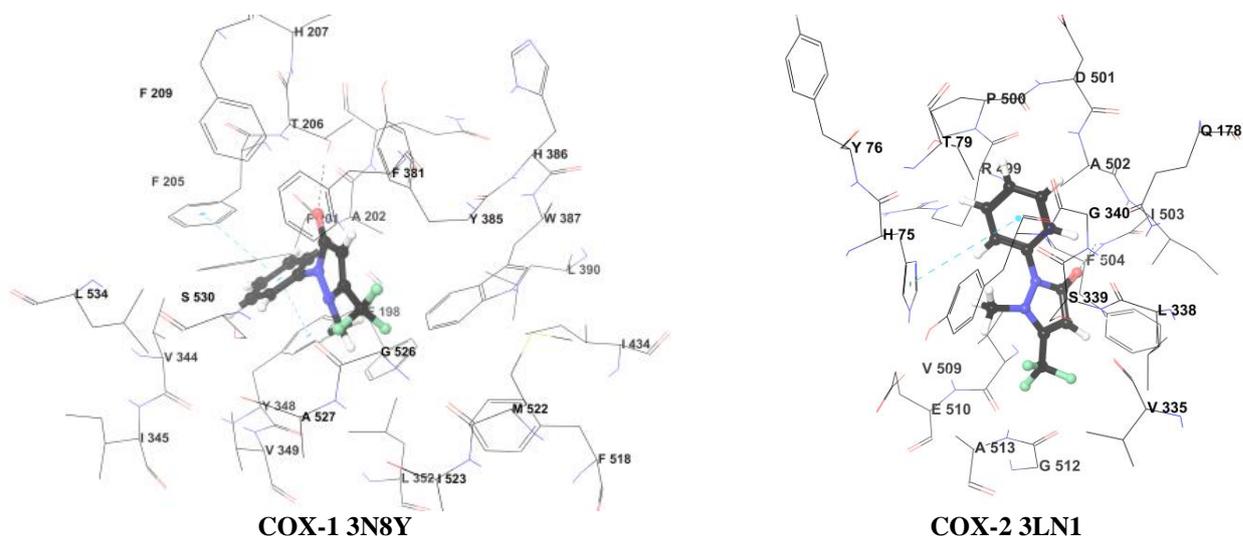


Рисунок 2.24 - Расположение соединения **2.4a** в тирозин-связывающем сайте ЦОГ-1/2

Энергия связывания ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) с ЦОГ-1 и ЦОГ-2 составила -9.44 и -8.78 ккал/моль соответственно. Эффективность лиганда составила 55 % для ЦОГ-1 и 52 % для ЦОГ-2, что близко к значению для *диклофенака* (таблица 2.8).

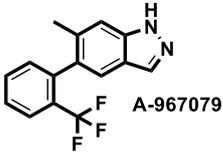
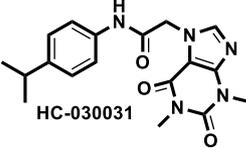
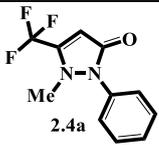
Таблица 2.8 - Результаты молекулярного докинга пиразола **2.4a** в тирозиновый активный центр ЦОГ-1/2

ID лиганда a	ЦОГ-1 (PDB код 3N8Y)		ЦОГ-2 (PDB код 3LN1)	
	$\Delta G_{\text{bind}}$ (ккал/моль)	$ \text{LE} ^b$	$\Delta G_{\text{bind}}$ (ккал/моль)	$ \text{LE} ^b$
ACD	-11.56	0.52	-11.47	0.52
DIF	-10.51	0.55	-10.86	0.57
SC-560	-10.45	0.44	—	—
CEL	—	—	-12.77	0.49
<b>2.4a</b>	-9.44	0.55	-8.78	0.52

[a] ID лиганда соответствуют банку данных белков; [b] Эффективность лиганда ( $\text{LE} = \Delta G_{\text{bind}}/N_{\text{heavy atoms}}$ )

Таким образом, эксперименты *in vivo* и *in silico* для  $\text{CF}_3$ -антипирина **2.4a** показали, что он вряд ли является ингибитором циклооксигеназы. В связи с этим мы решили исследовать другие биомишени. Одним из рецепторов, отвечающих за проявление воспаления, зуда и боли, является TRPA-1 анкириновый рецептор (транзиторный катионный канал потенциального рецептора A1) из семейства TRP-рецепторов. Основываясь на литературных данных [181-183], мы рассмотрели два описанных сайта связывания: Phe909-site и Asn855-site, по которым происходит связывания активных соединений с этим рецептором (таблица 2.9).

Таблица 2.9. Результаты докинга ряда соединений в активные сайты TRPA-1

Соединение	Phe909-site				Asn855-site			
	Glide Score	LE	E model	IFD score	Glide Score	LE	E model	IFD score
 A-967079	-10.58	0.53	-66.25	-1931.14	-8.04	0.40	-49.24	-1928.74
 HC-030031	-	-	-	-	-7.16	0.27	-57.75	-1933.56
 2.4a	-8.68	0.51	-47.59	-1927.44	-6.604	0.39	-40.10	-1925.42

Докинг с использованием протокола принудительной стыковки проведен для соединения-лидера **2.4a** и для известных антагонистов A967079 [181] и HC-030031 [183]. При расчетах учитывали только две основные энергетические характеристики, описывающие аффинность лиганда к активном сайту представлены в таблице 2.9. Glide Score – это основная характеристика связывания лиганда и белка, в ккал/моль, |LE| – эффективность лиганда, оценивается как отношение Glide Score к количеству тяжелых атомов (все атомы кроме водорода),  $E_{\text{model}}$  – модельная энергия, относительная величина, показывает степень укладки лиганда в активном сайте, IFD score – энергия связывания лиганда и белка в лиганд-белковый комплекс, учитывает энергию протеина до и после связывания.

Найдено, что соединение-лидер **2.4a** проявляет лучшую аффинность к первому сайту связывания (Phe909-site), хоть и уступает по энергетических параметрам соединению A-967079. Однако позиция лиганда **2.4a** характеризуется минимальными энергетическими параметрами образованием гидрофобных взаимодействий (рисунок 2.25A). Соединение образует водородный мостик с Cys856 (аналогично структуре A-967079) и стекинговое взаимодействие с Phe909.

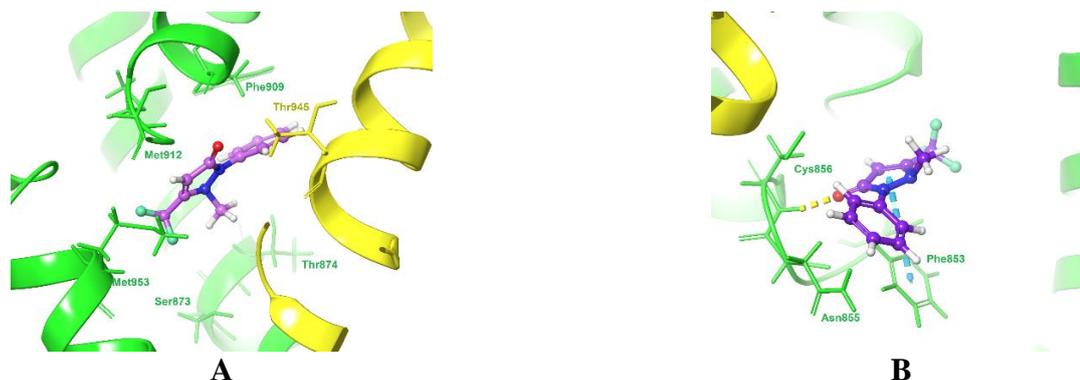


Рисунок 2.25 – Расположение соединения **2.4a** в сайтах связывания TRPA-1: А – сайт рядом с Phe909, В – рядом с Asn855: водородные мостики показаны желтой, а стекинговые взаимодействия голубой пунктирными линиями.

Таким образом, на основании данных теоретических расчетов в совокупности с результатами биологических экспериментов мы можем рассматривать TRPA-1 в качестве потенциальной биологической мишени анальгетического действия трифторметилантипирина **2.4a**.

#### 2.4.3 Антибактериальная и антимикотическая активность синтезированных соединений

Известно, что производные пиразола, имеющие различные заместители в разных положениях, обладают сильной противотуберкулезной активностью [184], поэтому ряд синтезированных соединений был протестирован на туберкулостатическое действие (таблица 2.10).

Таблица 2.10 - Оценка антибактериальной и туберкулостатической активности пиразолов

№ соединения	МИК (мг/мл) при подавлении контрольных штаммов микроорганизмов												% <sup>a</sup>
	<i>Mycobacterium tuberculosis H<sub>37</sub>Rv</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Escherichiacoli</i>	<i>Klebsiellapneumoniae</i>	<i>Citrobacterbraakii</i>	<i>Proteusvulgaris</i>	<i>Serratiamarcescens</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>2.21a</b>	0.36	62.5	62.5	62.5	62.5	31.2	62.5	31.2	125	7.8	31.2	62.5	92
<b>2.21b</b>	н/т	62.5	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	31.2	18
<b>2.21c</b>	н/т	31.2	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	9
<b>2.21d</b>	н/т	62.5	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	9
<b>2.21e</b>	12.5	125	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	н/т	15.6	31.2	27
<b>2.21f</b>	12.5	500	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	8
<b>2.21j</b>	3.1	62.5	250	500	250	31.2	250	500	>500	7.8	15.6	62.5	50
<b>2.21i</b>	6.2	15.6	62.5	125	125	62.5	125	125	>500	7.8	31.2	15.6	50

Окончание таблицы 2.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>2.21l</b>	1.62	15.6	250	500	250	31.2	250	250	500	7.8	31.2	62.5	50
<b>2.21m</b>	6.15	62.5	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	17
<b>2.22a</b>	н/т	31.2	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	31.2	31.2	25
<b>2.23b</b>	н/т	62.5	>250	>250	>250	125	>250	>250	>250	>250	250	125	8
<b>2.28a</b>	6.2	62.5	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	17
<b>2.28b</b>	н/т	250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	8
<b>2.28c</b>	н/т	250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	8
<b>2.28d</b>	12.5	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	8
<b>2.28f</b>	12.5	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	8
<b>2.28j</b>	н/т	62.5	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	9
Изониазид	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Пиразин-амид	12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спектино-мицин	-	15.6	15.6	15.6	31.2	125	15.6	7.8	250	-	31.2	-	-

<sup>a</sup>Процент микроорганизмов, для которых МИК соединения  $\leq 62,5$  мкг/мл (от числа исследованных штаммов).

Испытания на проверку противотуберкулезной активности проведены в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии. Анализ проводили на лабораторном штамме микобактерии туберкулеза H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> путем измерения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), необходимой для подавления роста бактерий (препараты сравнения – *изониазид* и *пиразинамид*). Установлено, что протестированные пиразолы проявляют от умеренной до высокой туберкулостатической активности. При этом 4-нитропиразолы **2.21** (МИК 0.36...12.5 мкг/мл) выявили более высокую активность по сравнению с аминзамещенными аналогами **2.28** (МИК 6.2...12.5 мкг/мл). Наиболее активными являются N-незамещенные 4-нитропиразолы, содержащие фенильный **2.21a** (МИК 0.36 мкг/мл), метильный **2.21l** (МИК 1.62 мкг/мл) и тиенильный **2.21j** (МИК 3.1 мкг/мл) заместители. Наиболее активные соединения приведены в таблице 2.10.

Высокая туберкулостатическая активность ряда полученных соединений побудила нас проверить синтезированные пиразолы на антибактериальную и противогрибковую активности. Кроме того, известна перспективность пиразолов, включая трифторметил-производные, в качестве антибактериальных средств [171,185]. Испытания проводились в Уральском научно-исследовательском институте дерматовенерологии и иммунологии, г Екатеринбург. Тестирование серии нитропиразолов против 11 штаммов микроорганизмов выявило высокую активность N-незамещенных 4-нитропиразолов **2.21a,j,l** (МИК 7.8 мг/мл) по отношению к *Streptococcus pyogenes*. Соединения **2.21a,l** проявили умеренную активность (МИК 15.6 мг/мл)

против *Neisseria gonorrhoeae*, пиразолы **2.21e,j** такую же активность против *Staphylococcus aureus*, а пиразол **2.21i** – против *Staphylococcus aureus*, что выше или сравнимо с препаратом сравнения *Спектиномицин* (таблица 2.10).

Оценка противогрибковой активности соединений **2.21a,d,e,i,j,l**, **2.28a,d,j** была проведена в отношении восьми штаммов грибов. *Тербинафин* использовали в качестве положительного контроля. Выявлено, что 4-нитропиразолы **2.21d,e,i,j,l** проявляют от ярко-выраженного до умеренного антимикотического действия. Наибольшей активностью обладает соединение **2.21d** по отношению к *Epidermophyton floccosum* (МИК 0.38 мг/мл). Кроме того, это же соединение при МИК 3.12 мг/мл подавляет рост *Trichophyton tonsurans*, в концентрации 6.25 мг/мл - *Trichophyton schoenleinii* и *Trichophyton violaceum*. Последняя культура чувствительна также к пиразолу **2.21b** при той же концентрации. Соединения **2.21d,e,i,j** показали умеренную активность (МИК 12.5 г/мл) по отношению к *Trichophyton rubrum*. При такой же концентрации пиразолы **2.21e,i** ингибируют *Microsporum canis*. Кроме того, соединение **2.23b** показало умеренную активность при подавлении штаммов *Trichophyton tonsurans* и *Epidermophyton floccosum*. В отношении *Trichophyton mentagrophytes var. Interdigitale* умеренную активность показал пиразол **2.21d** (таблица 2.11). Анализируя структуры протестированных пиразолов **2.21**, можно сказать, что наибольшую антимикотическую активность проявляют Ме-замещенные нитропиразолы **2.21d,e** тогда как наибольшим антибактериальным действием обладают NH-незамещенные производные **2.21a,i,j,l**. В отличие от нитрозо-содержащих предшественников **2.21** 4-аминопиразолы **2.28a,j,d** не проявили антифунгицидного действия.

Таблица 2.11. Оценка антимикотической активности пиразолов

Соединение	МИК (мкг/мл) для подавления штаммов грибов								% <sup>a</sup>
	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypseum</i>	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. violaceum</i>	<i>T. interdigitale</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i>	<i>C. albicans</i>	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>2.21a</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	100	0
<b>2.21b</b>	200	200	>200	>200	200	200	200	>200	0
<b>2.21c</b>	200	200	200	>200	200	200	200	>200	0
<b>2.21d</b>	12.5	25	3.12	6.25	12.5	0.38	100	н/а <sup>c</sup>	87.5
<b>2.21e</b>	12.5	50	12.5	6.25	25	12.5	12.5	н/а	87.5
<b>2.21f</b>	12.5	50	50	н/т	25	50	25	25	100
<b>2.21i</b>	12.5	25	50	н/т	50	50	12.5	25	100
<b>2.21j</b>	12.5	50	50	н/т <sup>b</sup>	50	50	25	50	100
<b>2.21l</b>	25	50	50	н/т	50	50	25	50	100

Окончание таблицы 2.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>2.21m</b>	>200	>200	>200	200	200	200	>200	>200	0
<b>2.22a</b>	25	100	50	100	100	100	100	50	37.5
<b>2.23b</b>	12.5	25	25	100	100	100	100	>200	37.5
<b>2.28a</b>	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	0
<b>2.28c</b>	200	>200	>200	>200	200	200	200	>200	0
<b>2.28d</b>	200	>200	>200	200	>200	200	200	>200	0
<b>2.28f</b>	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	0
<b>2.28j</b>	200	>200	>200	>200	>200	200	200	>200	0
Интраконазол	0.06	0.06	0.19	0.19	0.095	0.19	>100	>100	-
Флуконазол	6.25	12.5	>100	100	>100	3.12	100	>100	-

<sup>a</sup>процент грибов, для которых соединение имеет MIC ≤ 62,5 мкг/мл (от числа протестированных грибов).

#### 2.4.4 Цитотоксическая активность 4-нитропиразолов

Известно, что нитрозосодержащие соединения обладают как противоопухолевой [186], так и канцерогенной активностью [187], поэтому было важно изучить цитотоксичность, которую синтезированные пиразолы вызывают в нормальных и опухолевых клетках. Мы изучали цитотоксическую активность соединений **2.15a**, **2.21a,d,l**, **2.22b**, **2.28a,b,d,f** *in vitro* на культуре фибробластов кожи человека из 5-7 пассажей и на трансплантируемой культуре клеток карциномы шейки матки человека HeLa. В качестве препаратов сравнения использовали *доксорубицин* и *камптотецин*. Значения IC<sub>50</sub> и индекс селективности (SI) определяли для соединений, обладающих цитостатической активностью. Исследование проводилось в Уральском Федеральном Университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург.

Значения концентраций, вызывающие 50% ингибирование роста популяции клеток (IC<sub>50</sub>), определяли для соединений **2.15a**, **2.21a,d,l**, **2.22b**, **2.28a,d,f**. Обнаружено, что 4-гидроксииминопиразолон **2.15a** имеет IC<sub>50</sub> 12.6 мкМ в отношении клеток линии HeLa, что на порядок ниже, чем в отношении фибробластов человека (ФБЧ) (IC<sub>50</sub> = 121 мкМ).

Все соединения **2.21a,d,l**, **2.22b**, **2.28a,d,f**, кроме **2.28b**, проявляли дозозависимое цитотоксическое действие на клетки HeLa в дозах от 0,1 мкМ до 100 мкМ. Наибольшую цитотоксичность по отношению к клеткам HeLa обнаружил 4-аминопиразол **2.28d** (IC<sub>50</sub> = 0,074±0,005 мкМ), что существенно выше, чем у *камптотецина* (IC<sub>50</sub> = 1,66±0,97 мкМ). Было обнаружено, что соединения **2.21a** (IC<sub>50</sub> = 1,86±0,07 мкМ) и **2.28a** (IC<sub>50</sub> = 1,86±0,12 мкМ) оказывают влияние на уровне *камптотецина*, в то время как пиразолин **2.22b** (IC<sub>50</sub> = 7,23±0,04 мкМ) проявляет цитотоксичность, сопоставимую с *доксорубицином* (IC<sub>50</sub> = 4,25±0,55 мкМ). 4-

Нитропиразолы **2.21d,l** и 4-аминопиразол **2.28f** обладали более слабой цитотоксической активностью в отношении клеток HeLa.

Найдено, что 4-нитропиразол **2.21l** и 4-аминопиразолы **2.28a,b,d**, не обладают цитотоксической активностью по отношению к фибробластам кожи человека (ФБЧ). Пиразолы **2.21d** и **2.22b** показали умеренную цитотоксичность в отношении жизнеспособности ФБЧ в концентрации 10...100 мкМ, тогда как пиразол **2.21a** имел значительную токсичность в концентрации 0,1...100 мкМ.

За исключением веществ **2.21a,d**, **2.22b**, исследуемые соединения обладали низкой токсичностью в отношении ФБЧ. Для соединений **2.21d**, **2.22b** характерно резкое повышение цитотоксичности при концентрации 10 мкМ. Пиразол **2.21a** с  $IC_{50} = 1,42 \pm 0,13$  мкМ обладает наибольшей цитотоксической активностью, превышающей активность обоих препаратов сравнения (таблица 2.12).

Таблица 2.12.  $IC_{50}$  соединений для клеток HeLa и фибробластов кожи человека (ФБЧ)

Соединение	$IC_{50}$ , мкМ по отношению к клеточной линии		Индекс селективности (SI)
	HeLa	ФБЧ	
<b>2.15a</b>	12.6	121	9.6*
<b>2.21a</b>	1.86±0.07	1.42±0.13	0.76*
<b>2.21d</b>	63.86 ±5.74	49.46±3.31	0.77*
<b>2.21l</b>	61.59 ±7.01	н/а***	>1.62
<b>2.22b</b>	7.23±0.04	99.30±8.56	13.73*
<b>2.28a</b>	1.86±0.12	н/а	>53.76**
<b>2.28b</b>	н/а	н/а	-
<b>2.28d</b>	0.074±0.005	н/а	>1351**
<b>2.28f</b>	48.68 ±3.27	н/а	>2.05**
Камптотецин	1.66±0.97	5.38±0.48	3.24*
Доксорубицин	4.25 ±0.55	2.72±0.26	0.64*

\*SI определяется как отношение медианного значения  $IC_{50}$  в нормальных фибробластах человека к медиане  $IC_{50}$  для HeLa. \*\*Диапазон SI определяется как отношение максимальной тестируемой нецитотоксической концентрации к нормальным фибробластам человека, деленной на медианное значение  $IC_{50}$  для HeLa.

\*\*\*н/а - неактивен.

#### 2.4.5 Антиоксидантная активность полифторалкилсодержащих 4-гидроксиимино, 4-нитрозо- и 4-аминопиразолов

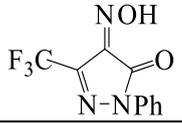
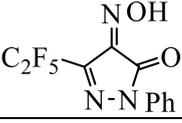
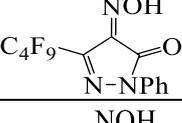
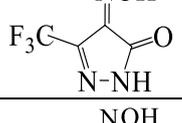
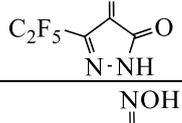
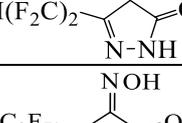
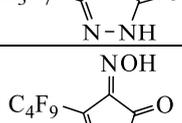
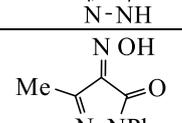
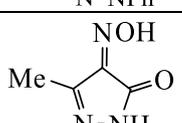
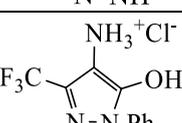
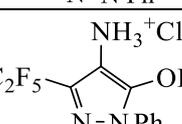
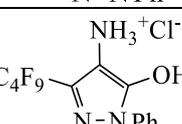
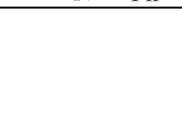
Большинство из синтезированных в работе соединений являются структурными аналогами *эдаравона* (рисунок 1b) – мощного антиоксиданта, используемого для лечения заболеваний различного характера [188,189]. В литературе также отмечена антирадикальная активность среди производных *эдаравона* [190,191]. На основании этого была исследована собственная антиоксидантная активность синтезированных полифторалкилсодержащих 4-гидроксиимино, 4-нитрозо- и 4-аминопиразолов **2.15**, **2.21**, **2.22**, **2.27**, **2.28**, **2.29**.

Собственную антиоксидантную активность соединений определяли двумя спектрофотометрическими методами – ABTS (связывание катион-радикала АБТС<sup>•+</sup>, механизмы – перенос атома водорода НАТ - hydrogen atom transfer, и перенос электрона SET - single electron transfer) и FRAP (железо-восстанавливающая активность, механизм переноса электрона, SET). Результаты исследования представлены в Таблице 2.13: чем больше величины TEAC и FRAP Units, тем выше собственная антиоксидантная активность соединения.

Синтезированные 4-аминопиразол-5-олы **2.27** и их 4-гидроксиимино-замещенные предшественники **2.15** являются 4-замещенными аналогами *эдаравона*, в связи с чем они имеют большой потенциал как антиоксиданты.

Как видно из таблицы 2.13, фторсодержащие *NH*-незамещенные 4-гидроксииминопиразол-3-оны **2.15o-r** проявляют умеренную или слабую радикал-связывающую активность в тесте АБТС, которая практически не зависит от структуры R<sup>F</sup>-заместителя в положении 5 (TEAC = 0.13...0.23). Введение фенильного заместителя в положение 1 пиразольного цикла приводит к резкому снижению антирадикальной активности соединений **2.15a,b,d**: в 4-6 раз по сравнению с соединениями **2.15n,o,r**, независимо от структуры R<sup>F</sup> в положении 3 пиразольного кольца. Замена фторсодержащего радикала в положении 5 на метильный способствует повышению радикал-связывающей активности для фенил-содержащего производного **2.15u** против **2.15a** и не влияет на активность *NH*-незамещенного производного **2.15v** против **2.15n**. Последние соединения проявляют одинаковую умеренную АБТС<sup>•+</sup>-связывающую активность.

Таблица 2.13. Антиоксидантная активность пиразолов 2.3а, 2.15а,б,д,п-р,у,в, 2.27 а,б,д,п-р,у,в

№	Соединение	Антиоксидантная, активность (n=3, mean ± SEM, 1ч)	
		ABTS	FRAP
		TEAC* (IC <sub>50</sub> , мкМ)	Units**
1	2	3	4
2.15а		0.035± 0.002	н/а
2.15б		0.03	н/а
2.15д		0.04	н/а
2.15н		0.23±0.01	н/а
2.15о		0.13 ±0.04	0.13±0.01
2.15п		0.15±0.007	н/а
2.15q		0.19±0.008	н/а
2.15р		0.2±0.01	н/а
2.15у		0.16 ±0.02	н/а
2.15в		0.2 ±0.03	0.09±0.01
2.27а		0.75±0.04	0.89±0.05
2.27б		0.6 ±0.03	0.75±0.07
2.27д		0.85±0.04	0.98±0.05

Окончание таблицы 2.13

1	2	3	4
<b>2.27n</b>		0.92 ±0.04	1.02±0.02
<b>2.27o</b>		0.73±0.03	0.88±0.04
<b>2.27p</b>		0.5±0.02	0.62±0.01
<b>2.27q</b>		0.78 ±0.04	1.03±0.04
<b>2.27r</b>		0.45±0.02	0.75
<b>2.27u</b>		0.93 ±0.03	0.98±0.08
<b>2.27v</b>		0.95 ±0.04	1.04±0.04
<b>2.3a</b>		0.95±0.04	0.63
Эдаварон		0.96±0.04	0.80±0.01
Тролокс		1.0	1.0
Аскорбиновая кислота		0.97±0.02	1.23±0.11
Пирокатехин		1.20±0.03	3.21±0.27

\* - антиоксидантная способность в эквиваленте тролокса, антиоксидантная способность, выраженная в тролокс-эквивалентах, как отношение тангенсов углов наклона для зависимостей снижения концентрации АБТС<sup>•+</sup>-радикала от концентрации исследуемого соединения и тролокса. \*\* - железо-восстанавливающая способность соединения, выраженная как отношение тангенсов углов наклона для зависимостей снижения концентрации комплекса [Fe<sup>3+</sup>-(TPTZ)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup> до [Fe<sup>2+</sup>-(TPTZ)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> в присутствии исследуемого соединения и тролокса.

Результаты исследования железо-восстанавливающей активности 4-гидроксииминопиразолонов **2.15** (FRAP) показали, что представители данной группы соединений либо неактивны, либо проявляют очень низкую активность по сравнению со стандартным антиоксидантом *тролоксом*.

4-Аминопипразололы **2.27** существенно более активны как антиоксиданты по сравнению с 4-гидроксииминопиразолонами **2.15**. Как видно из таблицы 2.13, ряд соединений данной группы в обоих тестах (ABTS и FRAP) демонстрирует высокую активность, близкую к активности стандартного антиоксиданта *тролокс*: соединения с R<sup>F</sup>-заместителями – **2.27a,d,n,o,q**, и особенно производные с CH<sub>3</sub>-заместителем – **2.27u,v**.

В отличие от 4-гидроксимиминопиразолонов **2.15** введение Ph в положение 1 пиразольного цикла 4-амино-3-R<sup>F</sup>-пиразололов **2.27** сохраняет высокую антиоксидантную активность соединений в обоих тестах. А для нафтафторбутилзамещенных соединений присутствие Ph-заместителя заметно повышает активность по сравнению с незамещенным аналогом: соединение **2.27d** активнее **2.27r** в обоих тестах.

При удлинении полифторалкильного радикала *NH*-незамещенных производных **2.27n-r** наблюдается постепенное снижение АБТС-связывающей активности в ряду: **2.27n** > **2.27o** > **2.27q** > **2.27p** ≥ **2.27r**. При переходе от R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub> (**2.27n**) к C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> (**2.27r**) активность снижается вдвое. Зависимость изменения железо-восстанавливающей активности данных соединений от структуры фторированного заместителя менее выражена, но в целом тенденция соответствует результатам АБТС-теста.

Замена CF<sub>3</sub>-группы в положении 3 на Me-остаток, как и в случае с 4-гидроксииминопиразолонами **2.15u,v**, способствует повышению АБТС<sup>•+</sup>-связывающей активности аминопиразололов **2.27u,v** при наличии Ph-заместителя в положении 1 (**2.27u** против **2.27a**) и сохранению высокой активности в случае *NH*-незамещенных производных (**2.27v** против **2.27n**). Аналогичный эффект наблюдается и для железо-восстанавливающей активности данных соединений, проявляющих высокую активность на уровне *тролокса*.

Согласно литературным данным [138] 4-незамещенный 3-трифторметил-1-фенилпиразол-5-ол **2.3a** показал меньшую активность по сравнению с *эдаравоном* в одноэлектронном окислительном тесте (one-electron oxidation test) с 2,2'-азобис(2,4-диметилвалеронитрилом) (AMVN) в качестве радикального инициатора. Нами найдено, что в АБТС тесте **2.3a** демонстрирует высокую радикал-связывающую активность на уровне *эдаравона* и *тролокса*, а в FRAP тесте его железо-восстанавливающая активность немного снижается. Антиоксидантное действие 4-аминосодержащего аналога **2.27a** в АБТС тесте чуть ниже, а в FRAP тесте существенно выше, чем у **2.3a**.

Все 4-нитропиразолы **2.21** в тесте АБТС (таблица 2.14) показали очень слабую активность по улавливанию радикалов или не показали ее вообще. Способность 4-гидроксиимино-5-гидрокси-1-фенилпиразолина **2.22a** связывать радикал АБТС была значительно выше (TEAC = 0.44). Введение метилсульфонильной группы в 1-фенильный заместитель снижает антирадикальную активность пиразолина **2.22c**; тогда как присутствие *n*-толильного фрагмента вместо фенила в N-сульфаниламид-замещенном пиразолине **2.22b** привело к увеличению значения TEAC до 0.48.

Таблица 2.14. ABTS- и ORAC/AAPH- поглощающая активность пиразолов 2.21a,d,e,i,j-l, 2.22a-c, 2.28a-f,j, 2.29a,d,e,j,k.

№	АБТС-поглощающая активность <sup>1</sup>		ORAC/AAPH-тест		Окислительный анализ гемолиза эритроцитов	
	Антиоксидантная активность, TEAC <sup>2</sup> (n=3, mean ± SEM, 1 ч)	IC <sub>50</sub> , мкМ (mean ± SEM, n=3)	Антирадикальная активность, восстановление флуоресценции, % <sup>3</sup>		Значения относительной защиты <sup>4</sup>	
			10 мкМ	50 мкМ	50 мкМ	400 мкМ
1	2	3	4	5	6	7
2.21a	н/а	н/о	-80.40	-119.35	0.99	1.05
2.21d	0.01 ± 0.002	н/о	3.00	16.15	1.00	1.02
2.21e	0.02 ± 0.002	н/о	н/т	н/т	н/т	н/т
2.21i	0.02 ± 0.003	н/о	н/т	н/т	н/т	н/т
2.21j	0.02 ± 0.003	н/о	-56.25	-98.65	1.18	1.12
2.21k	0.02 ± 0.002	н/о	-60.05	-99.80	1.03	1.03
2.21l	н/а	н/о	н/т	н/т	н/т	н/т
2.22a	0.44 ± 0.02	48.6 ± 2.5	н/т	н/т	н/т	н/т
2.22b	0.48 ± 0.03	45.3 ± 2.2	38.45	59.40	1.09	1.08
2.22c	0.16 ± 0.02	169 ± 6	30.60	49.15	1.03	1.14
2.28a	0.58 ± 0.04	41.8 ± 2.5	63.10	60.20	1.03	0.01
2.28b	н/а	н/о	н/а	н/т	н/т	н/т
2.28c	н/т	н/о	14.55	47.15	1.18	1.17
2.28d	н/а	н/о	38.20	79.05	1.19	1.11
2.28f	0.1 ± 0.004	н/о	н/т	н/т	н/т	н/т
2.28j	1.22 ± 0.05	13.3 ± 1.0	52.50	14.00	н/т	н/т
2.29a	1.35 ± 0.06	14.1 ± 0.9	59.70	62.75	1.10	0.02
2.29d	н/а	н/о	н/т	н/т	н/т	н/т
2.29e	0.04 ± 0.005	н/о	н/т	н/т	н/т	н/т
2.29j	1.10 ± 0.05	17.6 ± 1.0	52.60	21.80	1.11	0.01
2.29k	1.43 ± 0.11	13.4 ± 1.2	н/т	н/т	н/т	н/т
Тролокс	1.0	20.1 ± 1.4	н/т	н/т	н/т	н/т
Аскорбиновая кислота	0.98 ± 0.02	21.6 ± 1.9	н/т	н/т	н/т	н/т
Кверцетин	н/т	н/т	87.60	90.05	0.023 ± 0.005	0.045 ± 0.01

<sup>1</sup> данные представлены как среднее ± SEM, n = 3; н/а – не активен; н/о - не определено; н/т – не тестирован;

<sup>2</sup> TEAC (эквивалентная антиоксидантная способность тролокса) определяли по соотношению наклонов кривых концентрация-ответ, тестируемое соединение / тролокс; <sup>3</sup> % значение является средним для двух независимых экспериментов для каждой концентрации; <sup>4</sup> данные представлены в следующем виде: для испытуемого соединения - данные двух независимых экспериментов; для кверцетина - средние значения ± стандартное отклонение для четырех независимых экспериментов.

Значительную антирадикальную активность проявили N-незамещенные 4-аминопиразолоны **2.29a,j,k** и их гидрохлориды **2.28a,j**, которые в отличие от нитрозосодержащих прекурсоров **2.21** показали значения TEAC выше, чем у *тролокса* (за исключением **2.28a**, для которого TEAC = 0.58). Кроме того, свободные амины **2.29a,j,k** оказались достаточно быстрыми антиоксидантами, максимальное связывание радикала ABTS наблюдалось через 10 мин. Введение метильной (**2.28b,d,f**, **2.29d**) или метилсульфофенильной (**2.29e**) группы к атому азота в положении 2 пиразольного кольца привело к почти полному отсутствию антирадикальной активности.

Кроме того, для ряда соединений **2.21a,d,e,i,j-l**, **2.22a-c**, **2.28a-f,j**, **2.29a,d,e,j,k** оценивали способность поглощать радикалы кислорода (ORAC-FL) с 2,2'-азобис-(2-метилпропионамидин) дигидрохлоридом (AAPH) в качестве генератора свободных пероксильных радикалов [192]. В этих тестах *кверцетин* использовался в качестве эталонного антиоксиданта (таблица 2.12).

Согласно анализу ORAC, все тестируемые соединения не превышали антиоксидантную способность *кверцетина* в обеих тестируемых концентрациях. Интересно, что обратная зависимость концентрация-активность воспроизводимо наблюдалась для соли **2.28j** и ее основания **2.29j**: более высокая концентрация (50 мкМ) обеспечивала меньшую антирадикальную защиту, чем более низкая (10 мкМ), что, возможно, является признаком нелинейной зависимости концентрация и активность по улавливанию радикалов в этом анализе.

Исследование N-незамещенных NO-производных **2.21a,j,k** в тесте ABTS показало низкую активность по улавливанию радикалов, в то время как в тесте ORAC в присутствии этих соединений наблюдалось уменьшение времени флуоресценции, что может указывать на увеличение содержания свободных радикалов в тестируемом зонде.

Результаты для N<sup>1</sup>-незамещенных 4-аминопроизводных **2.29a,j** и их гидрохлоридов **2.28a,j**, полученные в обоих анализах, подтверждают важность NH-группы свободного пиразола для обеспечения способности соединений улавливать радикалы.

Антиоксидантную активность соединений дополнительно оценивали на биологической мишени с помощью анализа окислительного гемолиза эритроцитов при 50 и 400 мкМ для оценки способности предотвращать повреждение мембран эритроцитов. AAPH, растворимый в воде, был использован в качестве инициатора свободных радикалов.

Все протестированные соединения, за исключением трех, не активны (таблица 2.14). Аминопроизводные **2.29a,j** и соль **2.28a** не активны при 50 мкМ, но обеспечивают отличную защиту при 400 мкМ по сравнению с *кверцетином*. Соединения **2.22b,c**, **2.28c,d** не проявляют активности при обеих протестированных концентрациях. NO-производные **2.21a,d,j,k** не вызывают повреждений мембран эритроцитов или какой-либо защиты.

Таким образом, в ряду 4-гидроксииминопипразолонов слабую антирадикальную активность в тестах ABTS (в сравнении с *тролоксом* и *аскорбиновой кислотой*) проявили только **2.15n-v** (TEAC 0.13...0.23). 4-Нитрозопипразолы **2.21** показали также очень слабую активность по улавливанию радикалов или не показали ее вообще. Способность 4-гидроксииминопипразолонов **2.22** связывать радикалы была выше (TEAC 0.16...0.48). Гидрохлориды 4-аминопипразол-5-олов **2.27a,b,d,n-r** проявили антиоксидантную активность от хороших до высоких значений (TEAC 0.45...0.92). При этом производные **2.27u,v**, содержащие метильный заместитель вместо полифторалкильного, оказались более активными (TEAC 0.93...0.95). N-Незамещенные 4-аминопипразолы **2.28j** и **2.29a,j,k** показали высокую способность к улавливанию радикалов (TEAC 0.58...1.43).

### Глава 3. Экспериментальная часть

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»).

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре в интервале 4000–400  $\text{cm}^{-1}$  Perkin Elmer «Spectrum One» в пасте на вазелиновом масле (ВМ) и с помощью приставки диффузного отражения (DRA) Thermo Scientific «Nicolet 6700» с помощью метода нарушенного полного внутреннего отражения или Perkin Elmer «Spectrum Two» с приставкой НПВО с алмазным кристаллом (НПВО). Спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометре «Bruker DRX-400» ( $^1\text{H}$ , 400 МГц, относительно  $\text{SiMe}_4$ ,  $^{19}\text{F}$ , 376 МГц, относительно  $\text{C}_6\text{F}_6$ ) и на спектрометре «Bruker Avance<sup>III</sup> 500» ( $^1\text{H}$ , 500 МГц, относительно  $\text{SiMe}_4$ ,  $^{19}\text{F}$ , 470 МГц относительно  $\text{C}_6\text{F}_6$ ,  $^{13}\text{C}$ , 125 МГц, относительно  $\text{SiMe}_4$ ).

Элементный анализ С, Н, N был выполнен с помощью элементного анализатора «Perkin Elmer PE 2400» серия II CHN-О EA 1108 или Carlo Erba CHNS-О EA 1108. Хлор определяли методом меркуриметрического титрования. Температуры плавления измерены в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления «Stuart SMP30». Колоночную хроматографию проводили на силикагеле марки 60 (0.063–0.2 мм) фирмы «Alfa Aesar» или «Macherey Nagel».

Рентгеноструктурные исследования выполнены на автоматическом дифрактометре «Xcalibur 3» с CCD детектором для соединения **2.5g**, **2.21i** (графитовый монохроматор,  $\lambda(\text{Cu-K}_\alpha) = 1.54184 \text{ \AA}$ ,  $\varphi/\omega$ -сканирование, температура 295(2) К), для **2.3a**, **2.6a**, **2.20a**, **2.20d** (графитовый монохроматор,  $\lambda(\text{Cu-K}_\alpha) = 1.54184 \text{ \AA}$ ,  $\omega$ -сканирование, температура 295(2) К), для **2.4f**, **2.9**, **2.10**, **2.14**, **2.21c** (графитовый монохроматор,  $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\varphi/\omega$ -сканирование, температура 295(2) К), для **2.8**, **2.15t**, **2.21e**, **2.21h**, **2.28d** (графитовый монохроматор,  $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\omega$ -сканирование, температура 295(2) К), а также на дифрактометре «Xcalibur Eos» с CCD детектором для **2.3n**, **2.4a**, **2.19a**, **2.26a** (графитовый монохроматор,  $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\omega$ -сканирование, температура 295(2) К). Учет поглощения проведен аналитически по модели мультифасеточного кристалла с использованием программы «CrysAlis Pro или RED» (Rigaku Oxford Diffraction). Кристаллические структуры были расшифрованы прямыми методами с помощью программы SHELXS-97 и уточнены полноматричными методами наименьших квадратов для всех неводородных атомов с помощью пакетов программ SHELXL-97 [193]. Либо была введена эмпирическая поправка на поглощение с использованием программы Olex2 [194], структура была разрешена с помощью программы ShelXS с использованием прямых методов и уточнена с помощью ShelXL [195] с использованием минимизации наименьших квадратов. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении; Н-атомы ОН-групп были локализованы по пикам электронной плотности и уточнены независимо; Н-атомы

на связях С-Н уточнены в модели «наездника» с зависимыми параметрами смещения. Эмпирическая коррекция поглощения проводилась через сферические гармоники, реализованные в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK программой «CrysAlisPro 1.171.39.38a» (Rigaku Oxford Diffraction, 2017).

ГХ анализ проведен с использованием газового хроматографа «Shimadzu GC 2010Plus», с плазменно-ионизационным детектором, кварцевой капиллярной колонкой ZB-5 (политиметилсилоксан, 5 % мас. фенильных групп) длиной 30 м, диаметром 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм. Температура испарителя 250 °С, детектора – 300 °С. Газ-носитель – азот. Вводили 1 мкл растворов образцов с концентрацией 3-5 мг/мл в хлороформе или ацетоне.

Для идентификации использовали:

- газовый хроматограф/масс-спектрометр «Agilent GC 7890A MS 5975 Inert XL EI/CI» с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором, кварцевой капиллярной колонкой HP-5MS (политиметилсилоксан, 5 % мас. фенильных групп) длиной 30 м, диаметром 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм. Регистрация масс-спектров в режиме электронной ионизации (70 эВ) при сканировании по полному ионному току в интервале 20-1000 Da; газ-носитель – гелий. Вводили 1.0 мкл растворов образцов с концентрацией 3-5 мг/мл в хлороформе.

- газовый хромато-масс-спектрометр «Trace GC Ultra DSQ II», с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором, кварцевой капиллярной колонкой Thermo TR-5MS (политиметилсилоксан, 5 % мас. фенильных групп) длиной 30 м, диаметром 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм. Регистрация масс-спектров в режиме электронной ионизации (70 эВ) при сканировании по полному ионному току в интервале 20-1000 Da; газ-носитель – гелий. Вводили 1.0 мкл растворов образцов с концентрацией 3–5 мг/мл в хлороформе или ацетоне.

Теоретические расчеты выполнены по программе GAUSSIAN 09 [196]. Функционал плотности TPSS/TPSS [197] с базовыми наборами 6–311G(d,p) [198,199] либо B3LYP [200] при использовании эмпирической дисперсии GD2 [201] с базовыми наборами cc-pVDZc [202] использовались на протяжении всей работы для оптимизации геометрии, расчета частот и анализа электронной населенности [203,204]. Тип стационарных точек поверхности потенциальной энергии (ППЭ) характеризовался матрицей Гессе. Если матрица Гессе была положительно определенной при полной энергии, то стационарная точка достигала локального минимума ППЭ (реагента или продукта реакции). Термодинамические параметры рассчитывались путем моделирования растворяющего действия MeCN, DMSO или CHCl<sub>3</sub> (модель поляризованного континуума IEF [205]). Модель сольватации включает специфические взаимодействия растворенного вещества и растворителя в форме комплекса 1:1 или 1:2 (CHCl<sub>3</sub>). Ошибка суперпозиции базисного набора (BSSE, в миллихартри) оказалась довольно небольшой

( $\leq 2$  для MeCN,  $\leq 1.5$  для  $\text{CHCl}_3$  и  $\leq 2$  для комплексов ДМСО) на уровне использованной теории. Свободные энергии Гиббса комплексов скорректированы по BSSE.

Определение функции Фукуи [206] для атома А (в нашем случае - атомов С, О, N на рисунке 2.7 и схемах 2.2–2.4, 2.6, 2.11–2.13) можно представить как:

$$f_A^+ = q_N^A - q_{N+1}^A \text{ для нуклеофильной атаки,}$$

$$f_A^- = q_{N-1}^A - q_N^A \text{ для электрофильной атаки,}$$

когда  $q_N^A$  – заряд атома.

Сокращенно двойные дескрипторы функции Фукуи можно записать как:

$$\Delta f_A = f_A^+ - f_A^- = (q_N^A - q_{N+1}^A) - (q_{N-1}^A - q_N^A) = 2q_N^A - q_{N+1}^A - q_{N-1}^A$$

Исходные пиразолы **2.3a-r,u,v** [207], литиевые соли 1,3-дикетонатов **2.18a,c,d-g** [208] и 1,3-дикетонаты **2.17a-h** [209] синтезированы по известным методикам.

#### Общая методика синтеза пиразолов **2.3a-r,u,v** [207].

Смесь 3.9 г, 27 ммоль гидрохлорида фенилгидразина **2.2a-i**, 27 ммоль соответствующего этил-4-полифторалкил-3-оксоэфир **2.1a-f** и 3.9 г, 30 ммоль  $\text{K}_2\text{CO}_3$  нагревали в 50 мл этанола в течение 3–4 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Осадок выделяли, затем промывали водой и гексаном.

**3-(Трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ол (2.3a)**. Выход 4.99 г (22 ммоль, 81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 193–194 °С (лит. [210], т.пл. 191–192 °С). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.93 (с, 1H, CH), 7.37-7.40, 7.49-7.53, 7.70-7.72 (все м, 5H, Ph), 12.44 (м, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 100.8 (с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.96 (с, 1H, CH), 7.39-7.41, 7.48-7.52, 7.69-7.72 (все м, 5H, Ph), OH не наблюдается. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta$ , м.д.: 100.7 (с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: смесь таутомеров **I** : **II** : **III** – 43 : 21 : 36; 7.29-7.32, 7.37-7.49, 7.66-7.70, 7.79-7.81 (все м, 5H, Ph), **I**, 5.91 (с, 1H, CH), 6.65 (неразр. с, 1H, OH); **II**, 4.68 (с, 1H, CH), 8.09 (с, 1H, NH), **III**, 3.71 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:  $\delta$  **I**, 98.4 (с,  $\text{CF}_3$ ); **II**, 98.3 (с,  $\text{CF}_3$ ); **III**, 94.1 (с,  $\text{CF}_3$ ).

**Кристаллографические данные для 2.3a** (из ацетонитрила):  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ,  $M = 228.18$ , кристаллы моноклинные,  $a = 5.798(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 15.150(10) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.086(11) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 92.27(7)^\circ$ ,  $V = 973.1(13) \text{ \AA}^3$ , пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 1.253 \text{ мм}^{-1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.492 \text{ г/см}^{-3}$ , 1703 общее число отражений, 200 число уточненных параметров, 1265 число независимых отражений,  $R$ -фактор 0.047. CCDC 1553335.

**3-(Пентафторэтил)-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ол (2.3b).** Выход 5.25 г (19 ммоль, 70%), бесцветные кристаллы, т.пл. 210–211 °С. (лит. [211], т.пл. 209–210 °С). ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F спектральные данные совпадают с литературными данными [211].

**3-(Гептафторпропил)-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ол (2.3c).** Выход 5.31 г (16 ммоль, 60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 155–156 °С. (лит. [207], т.пл. 150–152 °С). ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F спектральные данные совпадают с литературными данными [207].

**3-(Нонафторбутил)-1-фенил-1*H*-пиразол-5-ол (2.3d).** Выход 6.33 г (17 ммоль, 62%), бесцветные кристаллы, т.пл. 160–161 °С. (лит. [207], т.пл. 157–159 °С). ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F спектральные данные совпадают с литературными данными [207].

**1-Бензил-3-трифторметил-1*H*-пиразол-5-ол (2.3e).** Выход 4.24 г (18 ммоль, 65%), белый порошок, т.пл. 223–224 °С (лит. [212], т.пл. 224.5–225.5 °С). ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F спектральные данные совпадают с литературными данными [212].

**1-(4-Метилфенил)-3-трифторметил-1*H*-пиразол-5-ол (2.3f).** Выход 3.92 г (16 ммоль, 60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 218–219 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д., (*J*, Гц): 2.35 (с, 3H, Me), 5.91 (с, 1H, CH), 7.31, 7.57 (оба д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* = 8.3), 12.33 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 100.9 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 54.59; Н 3.68; N 11.40. С<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С, 54.55; Н, 3.75; N, 11.57.

**1-(4-Нитрофенил)-3-трифторметил-1*H*-пиразол-5-ол (2.3g).** Выход 4.79 г (18 ммоль, 65%), оранжевые кристаллы, т.пл. 125 °С возг. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д., (*J*, Гц): 5.99 (с, 1H, CH), 8.11, 8.38 (оба д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* = 9.2), OH не наблюдается. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 100.3 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 43.89; Н 2.18; N 15.42. С<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 43.97; Н 2.21; N 15.38.

**1-(3-Хлорфенил)-3-трифторметил-1*H*-пиразол-5-ол (2.3h).** Выход 6.01 г (23 ммоль, 85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 210–211 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 5.96 (с, 1H, CH), 7.46, 7.55, 7.75, 7.80 (все м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 12.77 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 100.6 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 45.91; Н 2.28; N 10.59. С<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 45.74; Н 2.30; N 10.67.

**3-(Трифторметил)-1-(3-трифторметилфенил)-1*H*-пиразол-5-ол (2.3i).** Выход 5.83 г (20 ммоль, 73%), бесцветные кристаллы, т.пл. 204–205 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 5.99 (с, 1H, CH), 7.77, 8.12 (оба м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 12.89 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 100.5 (с, 3F, CF<sub>3</sub>), 101.3 (с, 3F, C<sub>Ar</sub>-CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 44.58; Н 2.02; N 9.47. С<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 44.61; Н 2.04; N 9.46.

**1-[4-(Метилсульфонил)фенил]-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ол (2.3j).** Выход 4.21 г (14 ммоль, 51%), бесцветные кристаллы, т.пл. 250–255 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.:

5.99 (с, 1H, CH), 8.06 (уш.с., 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 13.05 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 100.4 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 43.20; Н 2.88; N 9.08. С<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 43.14; Н 2.96; N 9.15.

**1-(3-Метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ол (2.3к).** Выход 5.23 г (22 ммоль, 80%), бесцветные кристаллы, т.пл 201–203 °С. ИК спектр (DRA), ν, см<sup>-1</sup>: 1612, 1571, 1505 (C=C, C=N), 1186-1120 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.38 (с, 3H, Me), 5.92 (с, 1H, CH), 7.19-7.21, 7.37-7.40, 7.50-7.51 (все м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 20.92 (Me), 85.60 (к, CH, *J* = 1.6), 121.37 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 268.7), 119.43, 122.76, 127.86, 128.87, 137.68, 138.69 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 140.31 (к, C—CF<sub>3</sub>, *J* = 37.4), 153.65 (C—OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 100.79 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 54.59; Н 3.68; N 11.40. С<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 54.55; Н 3.75; N 11.57.

**1-(2-Метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ол (2.3l).** Выход 3.72 г (15 ммоль, 57%), бесцветные кристаллы, т.пл 191–193 °С. ИК спектр (DRA), ν, см<sup>-1</sup>: 1586, 1564, 1502 (C=C, C=N), 1157-1137 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.07 (с, 3H, Me), 5.89 (с, 1H, CH), 7.29-7.35, 7.35-7.44 (оба м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 11.97 (OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 17.02 (Me), 84.29 (неразр.к, CH), 121.45 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 268.4), 126.56, 127.61, 129.34, 130.74, 135.13, 136.21 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 140.25 (к, C—CF<sub>3</sub>, *J* = 37.2), 153.93 (C—OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 100.96 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 54.50; Н 3.80, N 11.29. С<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 54.55; Н 3.75; N 11.57.

**1-(4-Метилфенил)-3-пентафторпропил-1H-пиразол-5-ол (2.3m).** Выход 5.52 г (19 ммоль, 70%), бесцветные кристаллы, т.пл. 204-206 °С. ИК спектр (DRA), ν, см<sup>-1</sup>: 1593, 1563, 1525, 1486 (C=C, C=N), 1139-1109 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д., (*J*, Гц): 2.35 (с, 3H, Me), 5.91 (с, 1H, CH), 7.31, 7.57 (оба д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* = 8.3), 12.37 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 20.47 (Me), 86.50 (CH), 110.64 (т.к, 2F, CF<sub>2</sub>, *J* = 249.3, 38.5), 118.58 (к.т, 3F, CF<sub>3</sub>, *J* = 285.9, 38.4), 122.14, 129.43, 135.27, 136.70 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 138.65 (т, C—C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, *J* = 28.3), 153.65 (C—OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 50.24 (к, 2F, CF<sub>2</sub>, *J* = 2.8), 79.12 (т, 3F, CF<sub>3</sub>, *J* = 2.8). Найдено, %: С 49.37; Н 3.02, N 9.34. С<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 49.32; Н 3.10; N 9.59.

**3-(Трифторметил)-1H-пиразол-5-ол (2.3n).** Выход 3.08 г (20 ммоль, 75%), бесцветные кристаллы, т.пл 216 °С (лит. [207], т.пл. 135–137 °С). ИК спектр (DRA), ν, см<sup>-1</sup>: 1594, 1538, 1501 (C=C, C=N), 1252-1137 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 5.66 (с, 1H, CH), 11.23 (с, 1H, NH), 12.83 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 101.3 (с, CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: смесь таутомеров **I** : **II** – 61 : 39; **I**, 8.09 (с, 1H, CH), **II**, 4.68 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: **I**, 98.7 (с, CF<sub>3</sub>); **II**, 97.6 (с, CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN), δ, м.д.: 5.82

(с, 1H, CH), 8.94 (уш.с, 1H, OH), 10.47 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta$ , м.д.: 101.0 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 31.63; Н 1.92; N 18.50.  $\text{C}_4\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 31.59; Н 1.99; N 18.42.

**Кристаллографические данные для 2.3п** (из смеси  $\text{EtOAc}:\text{CHCl}_3$ :гексан – 1:2:1).  $2\text{C}_4\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ,  $M = 304.17$ , кристаллы моноклинные,  $a = 9.1039(6)$  Å,  $b = 6.8948(4)$  Å,  $c = 10.3679(7)$  Å,  $\beta = 113.779(8)^\circ$ ,  $V = 595.54(7)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 2$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.184$  мм<sup>-1</sup>,  $d_{\text{выч}} = 1.696$  г/см<sup>-3</sup>, 1611 общее число отражений, 131 число уточненных параметров, 1183 число уточняемых параметров,  $R$ -фактор 0.052. CCDC 1861658.

**3-(Пентафторэтил)-1H-пиразол-5-ол (2.3о)**. Выход 3.65 г (18 ммоль, 67%), бесцветные кристаллы, т.пл 197-198 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1591, 1539, 1504 (C=C, C=N), 1259-1133 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д, ( $J$ , Гц): 5.66 (к, 1H, CH,  $J = 1.5$ ), 11.28 (с, 1H, NH), 12.93 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 84.89 (CH), 110.64 (т.к,  $\text{CF}_2$ ,  $J = 249.5, 39.2$ ), 118.72 (к.т,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 285.0, 38.4$ ), 138.85 (т,  $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $J = 28.4$ ), 155.00 (C—OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 51.0 (к, 2F,  $\text{CF}_2$ ,  $J = 2.7$ ), 79.07 (т, 3F,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 2.6$ ). Найдено, %: 29.53, Н 1.49, N 13.89.  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 29.72, Н 1.50, N 13.86.

**3-(1,1,2,2-Тетрафторэтил)-1H-пиразол-5-ол (2.3р)**. Выход 2.94 г (15 ммоль, 55%), бесцветные кристаллы, т.пл 141 °С. (лит. [207], т.пл. 140-141 °С). ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  спектральные данные совпадают с литературными данными [207].

**3-(Гептафторпропил)-1H-пиразол-5-ол (2.3q)**. Выход 3.27 г (13 ммоль, 48%), бесцветные кристаллы, т.пл 138-139 °С. (лит. [207], т.пл. 138-140 °С). ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  спектральные данные совпадают с литературными данными [207].

**3-(Нонафторбутил)-1H-пиразол-5-ол (2.3r)**. Выход 3.67 г (12 ммоль, 45%), бесцветные кристаллы, т.пл 142-143 °С. (лит. [207], т.пл. 141-142 °С). ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  спектральные данные совпадают с литературными данными [207].

**3-Метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ол (2.3u)**. Выход 3.62 г (21 ммоль, 77%), бесцветные кристаллы, т.пл 128-129 °С. (лит. [157], т.пл. 129 °С). ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  спектральные данные совпадают с литературными данными [213].

**3-Метил-1H-пиразол-5-ол (2.3v)**. Выход 1.80 г (18 ммоль, 68%), бесцветные кристаллы, т.пл 217-218 °С. (лит. [210], т.пл. 217-219 °С). ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  спектральные данные совпадают с литературными данными [210].

### Общий метод метилирования пиразолов 2.3а-ж

**Метод синтеза пиразолонов 2.4а-м**. К 25 ммоль пиразол-5-ола **2.3а-и** прибавляли 3.15 г, 25 ммоль диметилсульфата. Колбу со смесью погружали в масляную баню и нагревали при 120-130 °С в течение 6-7 часов. После охлаждения добавляли 50 мл воды, 30 мл эфира доводили

10%-ным гидрокарбонатом натрия рН до 7 и экстрагировали диэтиловым эфиром 3 раза по 30 мл. Растворитель упаривали, полученный осадок очищали колоночной хроматографией (элюент –  $\text{CHCl}_3$ ).

**1-Метил-5-(трифторметил)-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4a).** Выход 4.96 г (21 ммоль, 82%), бесцветные кристаллы, т.пл 138–139 °С. (лит. [17], т.пл 139.2–140.2 °С). ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1662 (C=O), 1590, 1582, 1500 (C=C), 1175–1129 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ), м.д. ( $J$ , Гц): 3.22 (неразр.к, 3H, Me,  $J = 0.3$ ), 6.04 (с, 1H, CH), 7.40–7.42, 7.50–7.53 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 36.69 (к, Me,  $J = 1.5$ ), 101.92 (к, CH,  $J = 5.4$ ), 119.07 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 271.0$ ), 125.25, 128.19, 129.54, 132.95 (Ph), 145.18 (к,  $\text{C}=\text{CF}_3$ ,  $J = 39.2$ ), 163.14 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.7 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 54.62; H 3.65, N 11.42.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 54.55; H 3.75; N 11.57.

**Кристаллографические данные для 2.4a** (из смеси хлороформ : гексан - 4 : 1).  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ,  $M = 242.20$ , кристаллы моноклинные,  $a = 11.184(3)$  Å,  $b = 8.4936(19)$  Å,  $c = 12.323(3)$  Å,  $\beta = 109.91(3)^\circ$ ,  $V = 1100.6(5)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.130$   $\text{mm}^{-1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.462$   $\text{g/cm}^{-3}$ , 2399 общее число отражений, 187 число уточненных параметров, 1187 число независимых отражений,  $R$ -фактор 0.059. CCDC 1553334.

**1-Метил-5-(пентафторэтил)-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4b).** Выход 5.77 г (20 ммоль, 79%), оранжевые кристаллы, т.пл 82–83 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1680 (C=O), 1640, 1590, 1577 (C=C), 1196–1155 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.22 (с, 3H, Me), 6.09 (с, 1H, CH), 7.39–7.42, 7.50–7.54 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 37.40 (Me), 104.52 (CH), 109.81 (т.к,  $\text{CF}_2$ ,  $J = 254.7$ , 40.2), 118.16 (к.т,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 286.4$ , 36.2), 125.36, 128.31, 129.56, 132.90 (Ph), 143.78 (т,  $\text{C}=\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $J = 28.1$ ), 162.91 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 48.9 (неразр.к, 2F,  $\text{CF}_2$ ), 78.2 (т, 3F,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 2.6$ ). Найдено, %: C 49.16; H 2.90, N 9.49.  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 49.32; H 3.10; N 9.59.

**5-(Гептафторпропил)-1-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4c).** Выход 6.58 г (19 ммоль, 77%), светло-желтые кристаллы, т.пл 71–73 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1683 (C=O), 1645, 1595, 1579 (C=C), 1243–1150 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.23 (с, 3H, Me), 6.13 (с, 1H, CH), 7.39–7.42, 7.51–7.55 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 35.6–35.7 (м,  $\beta$ -2F,  $\text{CF}_2$ ), 51.3 (к, 2F,  $\alpha$ - $\text{CF}_2$ ,  $J = 9.7$ ), 81.7 (т, 3F,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 9.7$ ). Найдено, %: C 45.63; H 2.65; N 8.19.  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 45.72; H 2.63; N 8.12.

**1-Метил-5-(нонафторбутил)-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4d).** Выход 7.84 г (20 ммоль, 80%), светло-желтые кристаллы, т.пл 62–63 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1681 (C=O), 1594, 1572 (C=C), 1229–1131 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.21 (с, 3H, Me), 6.10 (с, 1H, CH), 7.39–7.42, 7.50–7.54 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 36.0–

36.1 (м, 2F,  $\gamma$ -CF<sub>2</sub>), 39.1-39.2 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 52.0-52.1 (м, 2F,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>), 80.9 (т.т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 9.7$ , 2.3). Найдено, %: С 42.88; Н 2.33, N 7.12. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 42.87; Н 2.31; N 7.14.

**2-Бензил-1-метил-5-(трифторметил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4e).** Выход 3.20 г (13 ммоль, 50%), кристаллизующееся масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1676 (C=O), 1606, 1576, 1498 (C=C), 1260-1142 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.36 (с, 3H, Me), 5.15 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.02 (с, 1H, CH), 7.20-7.21, 7.32-7.37 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 35.00 (к, Me,  $J = 1.5$ ), 45.46 (CH<sub>2</sub>), 98.41 (к, CH,  $J = 2.6$ ), 118.85 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 270.9$ ), 126.90, 128.26, 129.05, 134.90 (Ph), 141.19 (к,  $\underline{C}$ -CF<sub>3</sub>,  $J = 39.1$ ), 163.04 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 99.0 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 56.34; Н 4.37, N 10.85. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 56.25; Н 4.33; N 10.93.

**1-Метил-2-(4-метилфенил)-5-(трифторметил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4f).** Выход 3.71 г (15 ммоль, 58%), бесцветные кристаллы, т.пл 122–123 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1660 (C=O), 1613, 1584, 1515 (C=C), 1257-1171 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.37 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me), 3.18 (с, 3H, Me), 6.25 (с, 1H, CH), 7.29, 7.36 (оба д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J = 8.3$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 20.61 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me), 36.33 (N-Me), 100.42 (к, CH,  $J = 2.6$ ), 119.11 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 271.0$ ), 125.72, 129.81, 130.23, 137.86 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 143.09 (к,  $\underline{C}$ -CF<sub>3</sub>,  $J = 38.5$ ), 162.02 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 100.7 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 56.24; Н 4.16; N 10.86. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 56.25; Н 4.33; N 10.93.

**Кристаллографические данные для 2.4f** (из диэтилового эфира). C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O,  $M = 256.23$ , кристаллы моноклинные,  $a = 12.3613(15)$  Å,  $b = 8.3457(9)$  Å,  $c = 12.3094(16)$  Å,  $\beta = 105.077(11)^\circ$ ,  $V = 1226.2(3)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.121$  мм<sup>-1</sup>,  $d_{\text{выч}} = 1.388$  г/см<sup>-3</sup>, 2990 общее число отражений, 168 число уточненных параметров, 1163 число независимых отражений,  $R$ -фактор 0.044. CCDC 1584916.

**1-Метил-2-(4-нитрофенил)-5-(трифторметил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4g).** Выход 4.88 г (17 ммоль, 68%), желтые кристаллы, т.пл 133–136 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1695 (C=O), 1591, 1521, 1493 (C=C), 1171, 1143 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.25 (с, 3H, Me), 6.13 (с, 1H, CH), 7.65, 8.39 (оба д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J = 9.0$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 38.03 (к, Me,  $J = 1.2$ ), 103.88 (к, CH,  $J = 2.7$ ), 118.90 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 271.6$ ), 123.48, 125.02, 138.83, 145.87 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 148.72 (к,  $\underline{C}$ -CF<sub>3</sub>,  $J = 39.1$ ), 163.37 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 98.5 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 46.08; Н 2.85; N 14.44. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 46.00; Н 2.81; N 14.63.

**1-Метил-5-(трифторметил)-2-(3-хлорфенил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он полугидрат (2.4h).** Выход 3.95 г (14 ммоль, 57%), светло-желтые кристаллы, т.пл 85–87 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1681 (C=O), 1661, 1587, 1480 (C=C), 1259-1177 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

(ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.21 (с, 3H, Me), 6.35 (с, 1H, CH), 7.38-7.41, 7.50-7.61 (все м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 36.91 (к, Me, *J* = 1.3), 101.18 (к, CH, *J* = 2.8), 119.02 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 271.2), 123.59, 124.82, 127.75, 130.98, 133.53, 134.19 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 144.70 (к, C—CF<sub>3</sub>, *J* = 38.5), 162.29 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 100.6 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 46.26; Н 2.95; N 9.60. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>1.5</sub>. Вычислено, %: С 46.25; Н 3.18; N 9.81.

**1-Метил-5-(трифторметил)-2-(3-трифторметилфенил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4i).** Выход 4.65 г (15 ммоль, 60%), светло-желтые кристаллы, т.пл 56–58 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1672 (C=O), 1610, 1587, 1492, 1446 (C=C), 1268-1172 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.23 (с, 3H, Me), 6.10 (с, 1H, CH), 5.15 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.64-7.67 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 37.33 (к, Me, *J* = 1.2), 102.82 (к, CH, *J* = 2.8), 119.00 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 271.4), 123.45 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 272.6), 121.26 (к, C<sub>o</sub>, *J* = 3.8), 124.57 (к, C<sub>p</sub>, *J* = 3.5), 132.20 (к, C<sub>m</sub>, *J* = 33.2), 127.89, 130.25, 133.84 (C<sub>o</sub>, C<sub>p</sub>, C<sub>i</sub>), 147.00 (к, C—CF<sub>3</sub>, *J* = 39.1), 163.35 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 98.6 (с, C—CF<sub>3</sub>), 99.1 (с, C<sub>Ar</sub>-CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 46.51; Н 2.69; N 8.93. C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 46.46; Н 2.60; N 9.03.

**1-Метил-2-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-(трифторметил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4j).** Выход 4.32 г, (14 ммоль, 54%), бесцветные кристаллы, т.пл 184–185 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1674 (C=O), 1582, 1493, 1413 (C=C), 1271-1179 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.09 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Me), 3.24 (с, 3H, Me), 6.11 (с, 1H, CH), 7.66, 8.09 (оба д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* = 8.7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 37.77 (к, Me, *J* = 1.3), 44.52 (с, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Me), 103.46 (к, CH, *J* = 2.8), 118.88 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 271.5), 124.02, 128.92, 137.96, 138.90 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 148.18 (к, C—CF<sub>3</sub>, *J* = 39.2), 163.32 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 98.5 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 43.76; Н 3.58, N 8.27. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 45.00; Н 3.46; N 8.75.

**1-Метил-2-(3-метилфенил)-5-(трифторметил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4k).** Выход 3.07 г (12 ммоль, 48%), бесцветные кристаллы, т.пл 84–85 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1660 (C=O), 1607, 1578, 1491 (C=C), 1261-1161 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.42 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me), 3.21 (с, 3H, N-Me), 6.03 (с, 1H, CH), 7.17-7.22, 7.37-7.41 (оба м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 21.29 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me), 36.52 (N-Me), 101.55 (к, CH, *J* = 2.8), 119.06 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 270.9), 122.57, 126.15, 129.23, 129.32, 132.71, 139.74 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 144.68 (к, C—CF<sub>3</sub>, *J* = 39.1), 163.07 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 98.74 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 56.10; Н 4.31; N 10.77. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 56.25; Н 4.33; N 10.93.

**1-Метил-2-(2-метилфенил)-5-(трифторметил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4l).** Выход 4.93 г (19 ммоль, 77%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1675 (C=O), 1604, 1583, 1491, 1455 (C=C), 1223-1133 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 2.21 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me), 3.21 (с, 3H, N-Me), 5.93 (с, 1H, CH), 7.17-7.19, 7.27-7.30, 7.33-7.37 (все м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 17.37 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me}$ ), 35.14 (к, N-Me,  $J = 1.3$ ), 99.35 (к, CH,  $J = 2.7$ ), 118.88 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 270.8$ ), 127.01, 128.51, 130.09, 131.34, 131.43, 137.50 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me}$ ), 142.75 (к,  $\text{C}=\text{CF}_3$ ,  $J = 39.2$ ), 162.68 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.73 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 55.83; H 4.34, N 11.06.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 56.25; H 4.33; N 10.93.

**1-Метил-5-(пентафторэтил)-2-(4-метилфенил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.4m).** Выход 3.90 г, (13 ммоль, 51%), бесцветные кристаллы, т.пл 82–83 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1666 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1609, 1583, 1568 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1208-1158 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.40 (с, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me}$ ), 3.21 (с, 3H, N-Me), 6.06 (с, 1H, CH), 7.28-7.33 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 21.13 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me}$ ), 37.09 (N-Me), 104.09 (неразр.к, CH), 109.58 (т.к,  $\text{CF}_2$ ,  $J = 254.4$ , 40.5), 118.16 (к.т,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 286.6$ , 36.5), 125.65, 130.15, 130.20, 138.76 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 143.01 (т,  $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $J = 28.2$ ), 162.89 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 48.94 (уш.с, 2F,  $\text{CF}_2$ ), 78.23 (т, 3F,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 2.2$ ). Найдено, %: C 50.86; H 3.70; N 9.08.  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 50.99; H 3.62; N 9.15.

**Общая методика синтеза пиразолов 2.5a-m, 2.7a-d, 2.8.** Смесь 5 ммоль пиразола **2.3a-j**, алкилирующего агента (0.63 г, 5 ммоль диметилсульфата для **2.5a-j**; 1.17-1.46 г, 6-7.5 ммоль или 0.98 г, 5 ммоль бромбутилацетата для **2.7a** и **2.8** соответственно; 0.77 г, 5 ммоль диэтилсульфата для **2.7b**, 0.47 г, 5 ммоль хлористого бутила для **2.7c**, 0.55 г, 5 ммоль бромэтанола для **2.7d**) и 1.04 г, 7.5 ммоль  $\text{K}_2\text{CO}_3$  нагревали в 10 мл ацетонитрила в течение 6-7 ч. После охлаждения добавляли 30 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 30 мл). Диэтиловый эфир упаривали, осадок очищали колоночной хроматографией (элюент –  $\text{CHCl}_3$ ).

**5-Метокси-3-(трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол (2.5a).** Выход 0.88 г (4 ммоль, 73%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1599, 1571, 1511, 1496 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 1250-1153 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.97 (с, 3H, Me), 5.95 (с, 1H, CH), 7.32-7.36, 7.42-7.45, 7.67-7.69 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 59.24 (Me), 84.12 (к, CH,  $J = 1.9$ ), 121.01 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 268.9$ ), 122.80, 127.53, 128.96, 137.66 (Ph), 141.79 (к,  $\text{C}-\text{CF}_3$ ,  $J = 38.5$ ), 155.64 ( $\text{C}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.5 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 54.74; H 3.59; N 11.43.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 54.55; H 3.75; N 11.57.

**5-Метокси-3-(пентафторэтил)-1-фенил-1H-пиразол (2.5b).** Выход 1.10 г (4 ммоль, 75%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1597, 1569, 1510, 1484 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ), 1214-1137 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.97 (с, 3H, Me), 5.95 (с, 1H, CH), 7.31-7.35, 7.42-7.46, 7.67-7.69 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 59.24 (Me), 85.23 (CH), 110.59 (т.к,  $\text{CF}_2$ ,  $J = 251.0$ , 39.1), 118.85 (к.т,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 286.0$ , 38.0), 122.80, 127.54, 128.96, 137.70 (Ph), 140.39 (т,  $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $J = 28.7$ ), 155.82 ( $\text{C}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 47.8 (к,

2F, CF<sub>2</sub>,  $J = 2.5$ ), 77.5 (т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 2.5$ ). Найдено, %: С 49.10; Н 2.98; N 9.52. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 49.32; Н 3.10; N 9.59.

**3-(Гептафторпропил)-5-метокси-1-фенил-1H-пиразол (2.5c).** Выход 1.32 г (4 ммоль, 77%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1598, 1569, 1510, 1482 (C=C, C=N), 1234-1117 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.98 (с, 3H, Me), 5.95 (с, 1H, CH), 7.32-7.36, 7.42-7.46, 7.67-7.70 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 34.8-34.9 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 49.9-50.0 (м, 2F,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>), 81.6 (т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 9.5$ ). Найдено, %: С 45.70; Н 2.84; N 8.09. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 45.63; Н 2.65; N 8.19.

**5-Метокси-3-(нонафторбутил)-1-фенил-1H-пиразол (2.5d).** Выход 1.58 г (4 ммоль, 81%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1597, 1569, 1510, 1481 (C=C, C=N), 1240-1137 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.97 (с, 3H, Me), 5.95 (с, 1H, CH), 7.34-7.42, 7.42-7.45, 7.67-7.70 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 36.1-36.2 (м, 2F,  $\gamma$ -CF<sub>2</sub>), 38.5-38.6 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 50.6-50.7 (м, 2F,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>), 80.8 (т.т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 9.7, 2.8$ ). Найдено, %: С 42.74; Н 2.25; N 7.02. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 42.87; Н 2.31; N 7.14.

**1-Бензил-5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.5e).** Выход 0.70 г (3 ммоль, 55%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1606, 1571, 1499, 1456, 1431 (C=C, C=N), 1134-1245 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.81 (с, 3H, Me), 5.10 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.73 (с, 1H, CH), 7.14-7.26 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 51.27 (Me), 59.02 (CH<sub>2</sub>), 83.22 (к, CH,  $J = 1.7$ ), 121.08 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 268.7$ ), 121.52, 127.87, 128.65, 135.86 (Ph), 140.64 (к, C-CF<sub>3</sub>,  $J = 38.3$ ), 155.44 (C-OMe). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 98.8 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 56.30; Н 4.25; N 10.70. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 56.25; Н 4.33; N 10.93.

**5-Метокси-1-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.5f).** Выход 1.02 г (4 ммоль, 80%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1593, 1568, 1521, 1497 (C=C, C=N), 1250-1155 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.38 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me), 3.96 (с, 3H, Me), 5.93 (с, 1H, CH), 7.24, 7.53 (оба д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J = 8.4$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 21.02 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me), 59.18 (Me), 83.97 (к, CH,  $J = 2.0$ ), 121.06 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 268.9$ ), 122.84, 129.50, 135.19, 137.55 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 141.53 (к, C-CF<sub>3</sub>,  $J = 38.5$ ), 155.51 (C-OMe). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 98.5 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 56.22; Н 4.18; N 11.15. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 56.25; Н 4.33; N 10.93.

**5-Метокси-1-(4-нитрофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.5g).** Выход 1.07 г (4 ммоль, 75%), желтые кристаллы, т.пл 111-112 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1611, 1598, 1580, 1519, 1495 (C=C, C=N), 1224-1155 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 4.08 (с, 3H, Me), 6.00 (с, 1H, CH), 8.01-8.04, 8.31-8.33 (оба м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 59.74 (Me), 85.00 (к, CH,  $J = 1.6$ ), 120.60 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 269.4$ ), 121.80, 124.64, 142.75, 145.86 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),

143.30 (к,  $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 38.9$ ), 156.52 ( $\underline{\text{C}}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.0 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 46.10; Н 2.84; N 14.49.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 46.00; Н 2.81; N 14.63.

**Кристаллографические данные для 2.5g** (из метанола).  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ,  $M = 287.20$ , кристаллы моноклинные,  $a = 8.305(6)$  Å,  $b = 11.807(5)$  Å,  $c = 12.080(8)$  Å,  $\beta = 94.22(6)^\circ$ ,  $V = 1181.4(13)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 0.133$  мм<sup>-1</sup>,  $d_{\text{выч}} = 1.615$  г/см<sup>-3</sup>, 2044 общее число отражений, 214 число уточненных параметров, 1704 число независимых отражений,  $R$ -фактор 0.044. CCDC 1584917.

**5-Метокси-3-(трифторметил)-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол (2.5h)**. Выход 0.86 г (3 ммоль, 62%), оранжевые кристаллы, т.пл 47–49 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1589, 1568, 1496, 1477 (C=C, C=N), 1246-1119 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.03 (с, 3H, Me), 6.51 (с, 1H, CH), 7.49-7.52, 7.55-7.59, 7.67-7.69, 7.75-7.76 (все м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 60.13 (Me), 85.48 (к, CH,  $J = 1.7$ ), 120.99 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 268.8$ ), 120.99, 122.06, 127.58, 130.98, 133.46, 138.26 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 140.95 (к,  $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 37.8$ ), 156.09 ( $\underline{\text{C}}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 100.6 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 47.53; Н 2.89, N 9.98.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 47.76; Н 2.91; N 10.13

**5-Метокси-3-(трифторметил)-1-(3-трифторметилфенил)-1H-пиразол (2.5i)**. Выход 1.08 г (4 ммоль, 70%), бесцветные кристаллы, т.пл 43–45 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1601, 1575, 1509, 1464 (C=C, C=N), 1256-1150 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 4.02 (с, 3H, Me), 5.97 (с, 1H, CH), 7.55-7.60, 7.93-7.95, (все м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.02 (уш.с, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 59.50 (Me), 84.50 (CH), 120.82 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 269.2$ ), 123.61 (к,  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 272.5$ ), 119.27 (к,  $\text{C}_o$ ,  $J = 3.8$ ), 123.29 (к,  $\text{C}_p$ ,  $J = 3.6$ ), 125.44, 129.63, 138.23 ( $\text{C}_o$ ,  $\text{C}_p$ ,  $\text{C}_i$ ), 131.59 (к,  $\text{C}_m$ ,  $J = 33.1$ ), 142.52 (к,  $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 38.9$ ), 155.96 ( $\underline{\text{C}}-\text{OMe}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.3 (с,  $\text{C}-\text{CF}_3$ ), 99.1 (с,  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 45.98; Н 2.61; N 8.80.  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ . С 46.16; Н 2.60; N 9.03.

**1-[4-(Метилсульфонил)фенил]-5-метокси-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.5j)**. Выход 0.69 г (2 ммоль, 43%), кристаллизующееся масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1593, 1568, 1521, 1497 (C=C, C=N), 1250-1155 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.08 (с, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Me}$ ), 4.06 (с, 3H, Me), 6.00 (с, 1H, CH), 8.02 (уш.с, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.1 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С, 43.76; Н, 3.58, N, 8.27.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 45.00; Н 3.46; N 8.75.

**4-[[3-(Трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил]окси]бутил ацетат (2.7a)**. Выход 1.33 г (4 ммоль, 78%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1739 (OAc), 1565, 1510, 1491, 1458 (C=C, C=N), 1246-1132 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.76-1.81, 1.88-1.93 (оба м, 4H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 2.04 (с, 3H, Me), 4.11, 4.18 (оба т, 4H,  $\text{O}-\text{CH}_2$ ,  $\underline{\text{CH}_2}-\text{OAc}$ ,  $J = 6.4$ , 6.3),

5.93 (с, 1H, CH), 7.33-7.36, 7.44-7.47, 7.67-7.69 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 20.28 (Me), 25.07, 25.49 ( $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ ), 63.56, 72.15 ( $\text{O—CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{—OAc}$ ), 84.58 (неразр.к, CH,  $J = 2.0$ ), 120.99 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 269.0$ ), 122.66, 127.42, 128.93, 137.73 (Ph), 141.76 (к,  $\text{C—CF}_3$ ,  $J = 38.4$ ), 154.57 ( $\text{C—O(CH}_2)_4\text{OAc}$ ), 170.95 ( $\text{C=O}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.5 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 55.91; H 5.16; N 9.00.  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 56.14; H 5.01; N 8.18.

**3-(Трифторметил)-1-фенил-5-этокси-1H-пиразол (2.7b).** Выход 0.79 г (3 ммоль, 62%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1565, 1510, 1491, 1458 ( $\text{C=C}$ ,  $\text{C=N}$ ), 1246-1133 ( $\text{C—F}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  спектральные данные, совпадают с литературными данными [58]. Найдено, %: C 59.02; H 5.42; N 10.17.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 59.15; H 5.32; N 9.85.

**5-Бутокси-3-(трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол (2.7c).** Выход 1.04 г (4 ммоль, 73%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1565, 1510, 1491, 1458 ( $\text{C=C}$ ,  $\text{C=N}$ ), 1246-1133 ( $\text{C—F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.97 (т, 3H, Me,  $J = 7.4$ ), 1.43-1.52, 1.77-1.84 (оба м, 4H,  $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ ), 4.14 (т, 2H,  $\text{O—CH}_2$ ,  $J = 6.5$ ), 5.92 (с, 1H, CH), 7.31-7.35, 7.43-7.47, 7.69-7.71 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 13.59 (Me), 19.03, 30.78 ( $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ ), 72.58 ( $\text{O—CH}_2$ ), 84.50 (неразр.к, CH,  $J = 1.9$ ), 121.09 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 268.9$ ), 122.61, 127.30, 128.91, 137.90 (Ph), 141.79 (к,  $\text{C—CF}_3$ ,  $J = 38.4$ ), 154.90 ( $\text{C—OBU}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.5 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 59.02; H 5.42; N 10.17.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 59.15; H 5.32; N 9.85.

**2-[[3-(Трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил]окси]этанол (2.7d).** Выход 0.92 г (3 ммоль, 68%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3396 ( $\text{O—H}$ ), 1597, 1565, 1510, 1490, 1456 ( $\text{C=C}$ ,  $\text{C=N}$ ), 1248-1133 ( $\text{C—F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.87 (уш.с, 1H, OH), 3.95-3.97, 4.24-4.26 (оба м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 5.97 (с, 1H, CH), 7.33-7.37, 7.43-7.46, 7.65-7.68 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 60.78, 74.05 ( $2\text{CH}_2$ ), 85.11 (неразр.к, CH,  $J = 2.0$ ), 120.93 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 269.0$ ), 122.97, 127.71, 129.07, 137.58 (Ph), 141.88 (к,  $\text{C—CF}_3$ ,  $J = 38.6$ ), 154.37 ( $\text{C—O(CH}_2)_2\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.5 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 52.95; H 4.07; N 10.29.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 51.75; H 4.07; N 10.41.

**1,4-Бис((1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)окси)бутан (2.8).** Выход 1.10 г (2 ммоль, 43%), бесцветные кристаллы, т.пл 125-126 °C. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1561, 1514, 1490, 1458 ( $\text{C=C}$ ,  $\text{C=N}$ ), 1250-1097 ( $\text{C—F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.97-2.00 (м, 4H,  $2\text{O—CH}_2$ ), 4.16-4.19 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 5.85 (с, 2H,  $2\text{CH}$ ), 5.93 (с, 1H,  $2\text{CH}$ ), 7.31-7.35, 7.40-7.43, 7.63-7.65 (все м, 10H,  $2\text{Ph}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 25.64 ( $\text{CH}_2$ ), 72.09 ( $\text{O—CH}_2$ ), 84.60 (к, CH,  $J = 1.5$ ), 120.97 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 269.1$ ), 122.74, 127.60, 128.98, 137.65 (Ph), 141.84 (к,  $\text{C—CF}_3$ ,  $J = 38.5$ ), 154.39 ( $\text{C—O(CH}_2)_4$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.48 (с,  $2\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 56.43; H 4.01; N 10.85.  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 56.47; H 3.95; N 10.98.

**Кристаллографические данные для 2.8** (из  $\text{CDCl}_3$ ).  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ ,  $M = 510.44$ , кристаллы моноклинные,  $a = 10.0728(15) \text{ \AA}$ ,  $b = 15.5911(11) \text{ \AA}$ ,  $c = 7.9754(14) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.000$ ,  $\beta = 103.576(15)$ ,  $\gamma = 90.000^\circ$ ,  $V = 1217.5(3) \text{ \AA}^3$ , пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 2$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.122 \text{ мм}^{-1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.392 \text{ г/см}^{-3}$ , 8899 общее число отражений, 231 число уточненных параметров, 3268 число независимых отражений,  $R$ -фактор 0.0525. CCDC 2067467.

**Общая методика синтеза пиразола 2.7e.** 0.5 г, 1.5 ммоль пиразола **2.7a** растворяли в 5 мл метанола и добавляли к  $\text{MeONa}$ , приготовленному из 0.084 г, 3.75 ммоль  $\text{Na}$  и 5 мл  $\text{MeOH}$ , кипятили 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовывали ледяной  $\text{AcOH}$ . Продукты экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 40 мл), промывали 120 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали, продукт очищали колоночной хроматографией, (элюент –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : гексан : диэтиловый эфир, 4 : 1 : 1).

**4-[[3-(Трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил]окси]бутан-1-ол (2.7e).** Выход 0.86 г (3 ммоль, 57%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3386 (O–H), 1597, 1565, 1510, 1491, 1458 (C=C, C=N), 1247-1133 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.51 (уш.с, 1H, OH), 1.68-1.72, 1.89-1.96 (оба м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.69 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{—OH}$ ,  $J=6.3$ ), 4.19 (т, 2H, O- $\text{CH}_2$ ,  $J=6.4$ ), 5.93 (с, 1H, CH), 7.32-7.35, 7.43-7.47, 7.67-7.70 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 25.42, 28.87 ( $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ ), 62.14 ( $\text{CH}_2\text{—OH}$ ), 72.62 (O- $\text{CH}_2$ ), 84.61 (к, CH,  $J=1.8$ ), 121.03 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J=269.0$ ), 122.73, 127.44, 128.96, 137.79 (Ph), 141.83 (к,  $\text{C—CF}_3$ ,  $J=38.5$ ), 154.71 ( $\text{C—O(CH}_2)_4$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 98.51 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 59.02; H 5.42; N 10.17.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 59.15; H 5.32; N 9.85.

**Общая методика синтеза пиразолонов 2.6a,d.** Смесь 5 ммоль пиразола **2.3a,d** и 1.19 г, 10 ммоль DMF-DMA нагревали в 10 мл  $\text{MeCN}$  в течение 6-7 ч. После охлаждения добавляли 20 мл воды и фильтровали осадок. Продукты **2.6a,d** перекристаллизовывали из метанола или этанола.

**(4Z)-4-[(Диметиламино)метилен]-5-(трифторметил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.6a).** Выход 1.22 (4 ммоль, 86%), желтый порошок, т.пл 119-120 °C. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1691 (C=O), 1619, 1595, 1544, 1500 (C=C), 1178-1124 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.41, 3.86 (оба с, 6H, 2Me), 7.41 (с, 1H, =CH), 7.20-7.22, 7.38-7.40, 7.90-7.92 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 43.86, 48.66 (2Me), 94.73 (=CH), 120.65 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J=270.5$ ), 120.36, 125.37, 128.64, 138.65 (Ph), 140.37 (к,  $\text{C—CF}_3$ ,  $J=36.2$ ), 153.19 ( $\text{C=CH}$ ), 161.16 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 99.3 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 55.05; H 4.15; N 14.75.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 55.12; H 4.27; N 14.84.

**Кристаллографические данные для 2.6a** (из метанола).  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ ,  $M = 283.26$ , кристаллы моноклинные,  $a = 15.282(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 12.955(12) \text{ \AA}$ ,  $c = 14.021(13) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 114.74(9)^\circ$ ,  $V =$

2521(4) Å<sup>3</sup>, пространственная группа *C2/c*, *Z* = 8,  $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 1.109 \text{ мм}^{-1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.492 \text{ г/см}^{-3}$ , 2242 общее число отражений, 188 число уточненных параметров, 1341 число независимых отражений, *R*-фактор 0.053. CCDC 1553333.

**(4*Z*)-4-[(Диметиламино)метилен]-2-фенил-5-(нонафторбутил)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (2.6d)**. Выход 1.79 г (4 ммоль, 83%), светло-желтый порошок, т.пл 82–83 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1695 (C=O), 1621, 1597, 1545, 1500 (C=C), 1230–1120 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.41, 3.86 (оба с, 6H, 2Me), 7.41 (с, 1H, CH), 7.20–7.22, 7.38–7.40, 7.90–7.92 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 36.3–36.4 (м, 2F,  $\gamma$ -CF<sub>2</sub>), 38.5–36.6 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 52.4–52.5 (м, 2F,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>), 80.8 (т.т, 3F, CF<sub>3</sub>, *J* = 9.7, 2.8). Найдено, %: С 44.25; Н 2.65; N 9.77. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 44.35; Н 2.79; N 9.70.

**1-Метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ол (2.3s)**. Смесь 2.02 г, 11 ммоль трифторацетоуксусного эфира, 1.58 г, 11 ммоль метилгидразина сернокислого и 1.52 г, 11 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> нагревали в 10 мл этанола 4 ч. После охлаждения растворитель упаривали при пониженном давлении, добавляли воды. Осадок дважды перекристаллизовывали из хлористого метилена. Выход 1.31 г (8 ммоль, 72%), светло-желтые кристаллы, т.пл 175–176 °С. (лит. [11], т.пл 172–175 °С). Спектральные данные ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F ЯМР совпадают с литературными данными [11].

**5(3)-Метокси-3(5)-(трифторметил)-1*H*-пиразол (2.9)**. Смесь 1.06 г, 7 ммоль пиразола **2.3n**, 1.38 г, 10 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 1.42 г, 10 ммоль MeI нагревали в 10 мл ацетонитрила 6–7 ч. После охлаждения реакцию массу разбавляли 10 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром 2 раза по 10 мл. Органический слой собирали, сушили над MgSO<sub>4</sub>, и упаривали растворитель. Осадок дважды перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.81 г (5 ммоль, 70%), бесцветные кристаллы, т.пл 110–111 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1598, 1596, 1466 (C=C, C=N), 1251–1130 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: смесь таутомеров **I** : **II** (81 : 19); **I**, 3.87 (с, 3H, Me), 6.11 (уш.с, 1H, CH), 13.27 (уш.с, 1H, NH); **II**, 3.81 (с, 3H, Me), 6.31 (уш.с, 1H, CH), 13.35 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): **I**, 58.83 (Me), 83.12 (CH), 121.44 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 268.1), 140.42 (к,  $\underline{\text{C}}$ —CF<sub>3</sub>, *J* = 37.1), 157.56 ( $\underline{\text{C}}$ —OMe); **II**, 56.32 (Me), 90.09 (CH), 119.32 (неразр.к, CF<sub>3</sub>), 131.66 (неразр.к,  $\underline{\text{C}}$ —CF<sub>3</sub>), 163.46 ( $\underline{\text{C}}$ —OMe). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: **I**, 101.2 (с, CF<sub>3</sub>); **II**, 103.1 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 36.02; Н 3.15; N 16.81. C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 36.16; Н 3.03; N 16.87.

**Кристаллографические данные для 2.9** (из гексана). C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, *M* = 166.11, кристаллы тетрагональные, *a*, *b* = 16.3767(11) Å, *c* = 11.0283(12) Å, *V* = 2957.7(4) Å<sup>3</sup>, пространственная группа *I4<sub>1</sub>/a*, *Z* = 16,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.155 \text{ мм}^{-1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.492 \text{ г/см}^{-3}$ , 2462 общее

число отражений, 140 число уточненных параметров, 711 число уточняемых параметров, *R*-фактор 0.040. CCDC 1861659.

**1-Метил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразол-3-ол (2.10).** Смесь 1.06 г, 7 ммоль пиразола **2.3n** и 0.88 г, 7 ммоль диметилсульфата нагревали в 8 мл толуола 6–7 ч. После охлаждения растворитель упаривали при пониженном давлении. Реакционную массу разбавляли водой, затем экстрагировали диэтиловым эфиром два раза по 15 мл. Органический слой собирали и сушили MgSO<sub>4</sub>. Эфир упаривали, осадок перекристаллизовывали из хлористого метилена. Выход 0.79 г (5 ммоль, 68%), бесцветные кристаллы, т.пл 128–129 °С. (лит. [11], т.пл 129.5–131.5 °С). Спектральные данные ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>19</sup>F ЯМР совпадают с литературными данными [11].

**Кристаллографические данные для 2.10** (из смеси этилацетат : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 3:1). C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, *M* = 166.11, кристаллы триклинные, *a* = 4.7687(8) Å, *b* = 6.7756(10) Å, *c* = 10.9615(19) Å, *α* = 72.854(15)°, *β* = 82.210(14)°, *γ* = 83.472(14)°, *V* = 334.29(9) Å<sup>3</sup>, пространственная группа *P* $\bar{1}$ , *Z* = 2, *μ*(*Mo-Kα*) = 0.172 мм<sup>-1</sup>, *d*<sub>выч</sub> = 1.650 г/см<sup>-3</sup>, 1331 общее число отражений, 109 число уточненных параметров, 753 число уточняемых параметров, *R*-фактор 0.047. CCDC 1861660.

**1,2-Диметил-5-(трифторметил)-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он моногидрат (2.11).** Смесь 1.06 г, 7 ммоль пиразола **2.3n** и 4.41 г, 35 ммоль диметилсульфата перемешивали 6–7 ч при 80 °С. После охлаждения в реакционную массу добавляли воды, нейтрализовывали гидрокарбонатом натрия и разбавляли 20 мл диэтилового эфира. Органический слой собирали, сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали растворитель. Выход 0.89 г (5 ммоль, 71%), светло-желтый порошок, т.пл 43–44 °С. ИК спектр (DRA), *ν*, см<sup>-1</sup>: 1660 (C=O), 1565, 1519, 1459, 1429 (C=C, C=N), 1260-1115 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), *δ*, м.д.: 3.34 (с, 3H, N<sup>1</sup>-Me), 3.48 (с, 3H, N<sup>2</sup>-Me), 5.94 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), *δ*, м.д. (*J*, Гц): 27.75 (N<sup>1</sup>-Me), 34.43 (к, N<sup>2</sup>-Me, *J* = 1.2), 97.06 (к, CH, *J* = 2.4), 119.13 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 270.3), 138.28 (к, C—CF<sub>3</sub>, *J* = 38.8), 161.36 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>), *δ*, м.д.: 100.9 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: C 36.42; H 4.78; N 13.37. C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 36.37; H 4.58; N 14.14.

**1-Метил-5-метокси-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол (2.12).** Смесь 1.00 г, 6 ммоль пиразола **2.3s**, 0.83 г, 9 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 0.76 г, 6 ммоль диметилсульфата кипятили 6–7 ч в 10 мл MeCN. После охлаждения реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 15 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали растворитель. Выход 0.59 г (3 ммоль, 55%), красные кристаллы, т.пл 33–35 °С. ИК спектр (DRA), *ν*, см<sup>-1</sup>: 1569, 1495, 1434 (C=C, C=N), 1292-1093 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), *δ*, м.д.: 3.63 (с, 3H, NMe), 3.93 (с, 3H, OMe), 6.20 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), *δ*, м.д. (*J*, Гц): 34.08 (N—Me), 59.35

(O–Me), 83.75 (к, CH,  $J = 2.1$ ), 121.31 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 268.0$ ), 138.28 (к, C—CF<sub>3</sub>,  $J = 37.4$ ), 155.50 (C—OMe). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 101.2 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 39.45; Н 3.99; N 15.25. C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 40.01; Н 3.92; N 15.55.

**1- Метил-3-метокси-5-(трифторметил)-1H-пиразол (2.13).** Смесь 1.00 г, 6 ммоль пиразола **2.9**, 0.83 г, 9 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 0.76 г, 6 ммоль диметилсульфата кипятили 6–7 ч в 10 мл MeCN. После охлаждения реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 25 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, а растворитель упаривали для получения смеси соединений **2.12** и **2.13** в соотношении 4 : 1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д, ( $J$ , Гц): 3.79 (к, 3H, N–Me,  $J = 0.8$ ), 3.80 (с, 3H, O–Me), 6.35 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 103.1 (неразр.к, CF<sub>3</sub>).

**(4Z)-4-[(Диметиламино)метилен]-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.14).** Смесь 1.06 г, 7 ммоль пиразола **2.3n** и 1.54 г, 13 ммоль DMF-DMA 6–7 ч кипятили в 10 мл MeCN. После охлаждения осадок отфильтровывали и промывали MeCN. Выход 1.19 г (6 ммоль, 82%), светло-желтый порошок, т.пл 243–245 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1681 (C=O), 1590, 1538, 1459, 1434 (C=C, C=N), 1250-1140 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 3.40 и 3.73 (оба с, 6H, 2Me), 7.54 (с, 1H, =CH), 11.47 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 43.22 (Me), 47.79 (Me), 92.55 (=CH), 120.79 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 269.8$ ), 139.22 (к, C—CF<sub>3</sub>,  $J = 35.1$ ), 153.00 (с, C=CH), 163.63 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 101.4 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 40.55; Н 3.82; N 20.15. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 40.59; Н 3.89; N 20.28.

**Кристаллографические данные для 2.14** (из метанола). C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O,  $M = 207.16$ , кристаллы моноклинные,  $a = 12.8560(13)$  Å,  $b = 9.0504(10)$  Å,  $c = 7.3652(8)$  Å,  $\beta = 93.545(9)^\circ$ ,  $V = 855.32(16)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.155$  мм<sup>-1</sup>,  $d_{\text{выч}} = 1.609$  г/см<sup>-3</sup>, 2962 общее число отражений, 137 число уточненных параметров, 1206 число уточняемых параметров,  $R$ -фактор 0.045. CCDC 1861661.

**Общая методика синтеза полифторалкилсодержащих 4-гидроксиимино-пиразол-5-онов 2.15a,b,d,n-v.**

**Метод А.** Раствор 10 ммоль 3-оксоэфира **2.1a,e** в 10 мл уксусной кислоты охлаждали до 0–5 °С и прибавляли медленно при перемешивании раствор 0.86 г, 12.5 ммоль нитрита натрия в 10 мл воды. Смесь выдерживали в течение 30 мин при 5–10 °С, добавляли 11 ммоль гидразина **2.2a,k,l** и перемешивали при комнатной температуре в течение 3–4 ч.

**Метод Б.** Смесь 10 ммоль 3-оксоэфира **2.1a,e** и 11 ммоль гидразина **2.2a,k,l** кипятили в 10 мл уксусной кислоты в течение 3–4 ч. Затем реакционную массу охлаждали до 0–5 °С и прибавляли медленно при перемешивании раствор 1.72 г, 25 ммоль нитрита натрия в 15 мл воды. Смесь выдерживали в течение 30 мин при 5–10 °С.

**Метод В.** Раствор 10 ммоль пиразолона **2.3a,b,d,n-r,u,v** в 10 мл уксусной кислоты охлаждали до 0-5 °С и прибавляли медленно при перемешивании раствор 0.86 г, 12.5 ммоль нитрита натрия в 10 мл воды. Смесь выдерживали в течение 30 мин при 5-10 °С.

Во всех случаях реакционную массу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 20 мл), органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до нейтральной реакции, сушили над сульфатом натрия и упаривали диэтиловый эфир. Образовавшийся осадок промывали водой, затем гексаном и сушили на воздухе.

**4-(Гидроксиимино)-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.15a).** Выход 0.51 г (3 ммоль, 20%, по методу А), выход 1.52 г (6 ммоль, 59%, по методу Б), выход 2.11 г (8 ммоль, 82%, по методу В), оранжевый порошок, т.пл. 163–164 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3131, 3057, 3007 (ОН), 1704 (C=O), 1678, 1614, 1596, 1563 (C=N, C=C), 1145–1066 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 7.30–7.35, 7.48–7.53, 7.71–7.75 (все м, 5H, Ph), ОН не наблюдается из-за дейтерообмена. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): смесь  $E : Z$  изомеров – 1.3 : 1;  $E$ , 119.17 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 269.5$ ), 129.65 (к,  $\text{C}-\text{CF}_3$ ,  $J = 40.9$ ), 119.62, 126.49, 129.13, 136.76, 139.35, 150.33 (C=O);  $Z$ , 119.17 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 269.5$ ), 129.65 (к,  $\text{C}-\text{CF}_3$ ,  $J = 40.9$ ), 119.71, 126.38, 129.10, 136.81, 140.49, 159.16 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.:  $E$ , 97.1 (с,  $\text{CF}_3$ );  $Z$ , 98.5 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 46.70; Н 2.35; N 16.34.  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: С 46.73; Н 2.36; N 16.32.

**4-(Гидроксиимино)-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.15b).** Выход 1.93 г (6 ммоль, 63%, по методу В), желтый порошок, т.пл. 161–162 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3125, 3047, 3017 (ОН), 1707 (C=O), 1675, 1610, 1592, 1560 (C=N, C=C), 1140–1060 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 7.31–7.34, 7.49–7.53, 7.71–7.73 (все м, 5H, Ph), ОН не наблюдается из-за дейтерообмена. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 109.48 (к.т,  $\text{CF}_2$ ,  $J = 252.8$ , 39.6), 118.1 (т.к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 287.1$ , 36.4), 135.65 (т,  $\text{C}-\text{CF}_2$ ,  $J = 28.9$ ), 139.19, 141.08; смесь  $E : Z$  изомеров – 1.6 : 1;  $E$ , 119.67, 126.43, 129.06, 136.69, 150.23 (C=O);  $Z$ , 119.46, 126.53, 129.12, 136.63 158.80 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц):  $E$ , 48.9–49.0 (м,  $\text{CF}_2$ ), 80.5 (т,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 2.7$ );  $Z$ , 51.5–51.6 (м,  $\text{CF}_2$ ), 82.3 (т,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 2.3$ ). Вычислено, %: С 43.01; Н 1.97; N 13.68.  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: С 43.03; Н 1.95; N 13.69.

**4-(Гидроксиимино)-5-(нонафторбутил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.15d).** Выход 3.33 г (8 ммоль, 82%, по методу В), желтый порошок, т.пл. 127–128 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3247, 3181 (NH), 1723 (C=O), 1704, 1616, 1595 (C=N, C=C), 1241-1129 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 7.20–7.25, 7.41–7.52, 7.83–7.93 (все м, 5H, Ph), ОН не наблюдается из-за дейтерообмена. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 107.60–120.33 ( $\text{C}_4\text{F}_9$ ), смесь  $E : Z$  изомеров – 2.8 : 1;  $E$ , 119.64, 126.48, 129.06, 135.76 (т,  $\text{C}-\text{CF}_2$ ,  $J = 28.4$ ), 136.68, 141.15, 150.23 (C=O);  $Z$ , 119.42, 126.56, 129.10, 129.37 (т,  $\text{C}-\text{CF}_2$ ,  $J = 31.8$ ), 136.64,

138.77, 158.94 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): **E**, 37.3–37.4 (м, 2F,  $\gamma$ -CF $_2$ ), 40.6–40.7 (м, 2F,  $\beta$ -CF $_2$ ), 51.1–51.2 (м, 2F,  $\alpha$ -CF $_2$ ), 82.1 (т, 3F, CF $_3$ ,  $J = 9.4$ ); **Z**, 37.8–37.9 (м, 2F,  $\gamma$ -CF $_2$ ), 42.2–42.3 (м, 2F,  $\beta$ -CF $_2$ ), 53.9–54.0 (м, 2F,  $\alpha$ -CF $_2$ ), 82.2 (т, 3F, CF $_3$ ,  $J = 9.4$ ). Вычислено, %: С 38.35; Н 1.49; N 10.32. C $_{13}$ H $_6$ F $_9$ N $_3$ O $_2$ . Найдено, %: С 38.30; Н 1.42; N 10.43.

**4-(Гидроксиимино)-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он гидрат (2.15n).** Выход 0.48 г (2 ммоль, 24%, по методу А), выход 1.23 г (6 ммоль, 62%, по методу Б), выход 1.47 г (7 ммоль, 74%, по методу В), желтый порошок, т.пл. 113–114 °С возг. (лит. [154] т.пл. 110 °С). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.08 (уш.с, 1H, NH); смесь **E** : **Z** изомеров – 1.5 : 1; **E**, 12.60 (с, 1H, OH); **Z**, 12.50 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): **E**, 119.23 (к, CF $_3$ ,  $J = 268.5$ ), 129.51 (к,  $\underline{\text{C}}$ -CF $_3$ ,  $J = 40.3$ ), 138.55, 153.76 (C=O); **Z**, 119.10 (к, CF $_3$ ,  $J = 270.0$ ), 136.12 (к,  $\underline{\text{C}}$ -CF $_3$ ,  $J = 38.3$ ), 139.98, 162.37 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: **E**, 97.1 (с, CF $_3$ ); **Z**, 98.2 (с, CF $_3$ ). Вычислено, %: С 24.13; Н 2.03; N 21.11. C $_4$ H $_4$ F $_3$ N $_3$ O $_3$ . Найдено, %: С 24.38; Н 2.03; N 20.99.

**4-(Гидроксиимино)-5-(пентафторэтил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он гидрат (2.15o).** Выход 1.61 г (7 ммоль, 65%, по методу В), желтый порошок, т.пл. 114–115 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3675, 3400, 3221 (OH, NH), 1735 (C=O), 1642, 1555, 1505 (C=N, C=C), 1135–1059 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: смесь **E** : **Z** изомеров – 1.4 : 1; **E**, 12.63 (с, 1H, NH), 15.19 (уш.с., 1H, OH); **Z**, 12.73 (с, 1H, NH), 15.19 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 109.42 (к.т, CF $_2$ ,  $J = 251.9$ , 39.4), 118.1 (т.к, CF $_3$ ,  $J = 286.7$ , 36.8), **E**, 153.60 (C=O); **Z**, 162.05 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): **E**, 49.0 (к, CF $_2$ ,  $J = 2.5$ ), 80.3 (т, CF $_3$ ,  $J = 2.6$ ); **Z**, 51.9 (к, CF $_2$ ,  $J = 1.8$ ), 82.2 (м, CF $_3$ ). Вычислено, %: С 24.11; Н 1.62; N 16.87. C $_5$ H $_4$ F $_5$ N $_3$ O $_3$ . Найдено, %: С 24.03; Н 1.57; N 18.69.

**4-(Гидроксиимино)-5-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он гидрат (2.15p).** Выход 1.66 г (7 ммоль, 72%, по методу В), желтый порошок, т.пл. 50 °С возг. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3668, 3420, 3232, 1696 (OH, NH), 1746 (C=O), 1631, 1559, 1531 (C=N, C=C), 1102–1072 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 15.13 (уш.с, 1H, NH); смесь **E** : **Z** изомеров – 1 : 1; **E**, 12.60 (с, 1H, OH), 6.85 (т.т, H(CF $_2$ ) $_2$ ,  $J = 51.8$ , 5.4); **Z**, 12.48 (с, 1H, OH), 6.83 (т.т, H(CF $_2$ ) $_2$ ,  $J = 51.8$ , 5.1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): **E**, 25.15 (д.т, 2F,  $\beta$ -CF $_2$ ,  $J = 51.8$ , 8.7), 46.6–46.7 (м, 2F,  $\gamma$ -CF $_2$ ); **Z**, 25.09 (д.т, 2F,  $\beta$ -CF $_2$ ,  $J = 51.8$ , 10.1), 46.0–46.1 (м, 2F,  $\gamma$ -CF $_2$ ). Вычислено, %: С 25.99; Н 2.18; N 18.18. C $_5$ H $_5$ F $_4$ N $_3$ O $_3$ . Найдено, %: С 26.05; Н 2.41; N 18.05.

**5-(Гептафторпропил)-4-(гидроксиимино)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он гидрат (2.15q).** Выход 1.79 г (6 ммоль, 60%, по методу В), желтый порошок, т.пл. 99–100 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3680, 3416, 3234, 1698 (OH, NH), 1749 (C=O), 1631, 1547, 1494 (C=N, C=C), 1124–1065 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.26 (уш.с, 1H, NH); смесь **E** : **Z** изомеров – 2.2 : 1; **E**, 12.69 (с, 1H, OH); **Z**, 12.80 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): , 36.6–

36.7 (м, 2F,  $\gamma$ -CF<sub>2</sub>), 50.2-50.3 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 82.8 (т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 9.2$ ); **Z**, 38.2–38.3 (м, 2F,  $\gamma$ -CF<sub>2</sub>), 53.4–53.5 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 83.0 (т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 9.6$ ). Вычислено, %: С 24.09; Н 1.35; N 14.05. С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Найдено, %: С 24.24; Н 1.20; N 14.02.

**4-(Гидроксиимино)-5-(нонафторбутил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он гидрат (2.15r).**

Выход 0.63 г (2 ммоль, 18%, по методу А), выход 2.16 г, (6 ммоль, 62%, по методу Б), выход 2,97г (9 ммоль, 85%, по методу В), желтый порошок, т.пл. 126–127 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3681, 3415, 3234, 2772 (ОН, NH), 1745 (C=O), 1697, 1630, 1494 (C=N, C=C), 1231–1138 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: смесь *E* : *Z* изомеров – 2.3 : 1; 15.25 (уш.с, 1H, NH); *E*, 12.69 (с, 1H, OH); **Z**, 12.80 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 106.01–120.35 (C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>); *E*, 135.12 (т,  $\underline{C}$ -CF<sub>2</sub>,  $J = 28.1$ ), 140.75, 153.64 (C=O); **Z**, 129.12 (т,  $\underline{C}$ -CF<sub>2</sub>,  $J = 31.3$ ), 138.07, 162.25 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): *E*, 37.1–37.2 (м, 2F,  $\gamma$ -CF<sub>2</sub>), 40.2–40.3 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 50.9–51.0 (т, 2F,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>,  $J = 10.8$ ), 82.2 (т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 9.4$ ); **Z**, 37.5-37.6 (м, 2F,  $\gamma$ -CF<sub>2</sub>), 41.9–42.0 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 53.9–54.0 (м, 2F,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>), 82.2 (т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 9.4$ ). Вычислено, %: С 24.08; Н 1.15; N 12.04. С<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Найдено, %: С 24.15; Н 1.12; N 11.95.

**4-(Гидроксиимино)-2-метил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.15s).**

Выход 0.43 г (2 ммоль, 22%, по методу А), выход 1.13 г (6 ммоль, 58%, по методу Б), желтый порошок, т.пл. 99–100 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3510, 3446 (ОН), 1705 (C=O), 1677, 1646, 1615 (C=N, C=C), 1213–1152 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: смесь *E* : *Z* изомеров – 1.3 : 1; *E*, 3.34 (с, 3H, Me); **Z**, 3.32 (с, 3H, Me), OH не наблюдается из-за дейтерообмена. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): *E*, 31.72 (Me), 119.04 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 269.8$ ), 127.68 (к,  $\underline{C}$ -CF<sub>3</sub>,  $J = 40.7$ ), 139.97, 151.79 (C=O); **Z**, 31.92 (Me), 119.11 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 268.4$  Гц), 134.43 (к,  $\underline{C}$ -CF<sub>3</sub>,  $J = 38.6$ ), 138.70, 160.49 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: *E*, 97.3 (с, CF<sub>3</sub>); **Z**, 98.6 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 30.78; Н 2.07; N 21.54. С<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Найдено, %: С 30.70; Н 2.09; N 21.62.

**4-(Гидроксиимино)-2-метил-5-(нонафторбутил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.15t).**

Выход 2.10 г (6 ммоль, 61%, по методу Б), желтые кристаллы, т.пл. 130–131 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3520, 3455 (ОН), 1715 (C=O), 1670, 1645, 1605 (C=N, C=C), 1200–1105 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: смесь *E* : *Z* изомеров – 2.9 : 1; *E*, 3.36 (с, 3H, Me); **Z**, 3.37 (с, 3H, Me). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 106.28–120.30 (C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>), *E*, 31.84 (Me), 133.37 (т,  $\underline{C}$ -CF<sub>2</sub>,  $J = 28.2$ ), 140.85, 151.65 (C=O); **Z**, 32.05 (Me), 127.05 (т,  $\underline{C}$ -CF<sub>2</sub>,  $J = 31.3$ ), 138.34, 160.48 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: *E*, 37.1–37.2 (м, 2F,  $\gamma$ -CF<sub>2</sub>), 40.4–40.5 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 51.1–51.2 (м, 2F,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>), 82.1 (т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 9.5$ ); **Z**, 37.4–37.5 (м, 2F,  $\gamma$ -CF<sub>2</sub>), 41.9–42.0 (м, 2F,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>), 53.8–53.9 (м, 2F,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>), 82.2 (т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $J = 9.6$ ). Вычислено, %: С 27.76; Н 1.19; N 12.19. С<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Найдено, %: С 27.84; Н 1.17; N 12.18.

**Кристаллографические данные для 2.15t** (из CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). С<sub>8</sub>H<sub>4</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>,  $M = 345.14$ , кристаллы моноклинные,  $a = 17.558(4)$  Å,  $b = 5.4462(7)$  Å,  $c = 13.617(3)$  Å,  $\beta = 105.40(2)^\circ$ ,  $V =$

1255.3(4) Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 0.217 \text{ мм}^{-1}$ ,  $d_{\text{выч.}} = 1.826 \text{ г/см}^{-3}$ . 7779 общее число отражений, 3087 число независимых отражений, 257 число уточняемых параметров,  $R$ -фактор 0.086. CCDC 1878730.

**4-(Гидроксиимино)-2,4-дигидро-5-метил-2-фенил-3H-пиразол-3-он (2.15u).** Выход 0.83 г (7 ммоль, 65% по методу В), желтый порошок, т.пл 158–160 °С. (лит. [160], т.пл. 158–159 °С). Спектральные данные ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C совпадают с литературными данными [160].

**(4E)-4-(Гидроксиимино)-5-метил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.15v).** Выход 1.18 г (6 ммоль, 58%, по методу В), желтый порошок, т.пл 232–234 °С. (лит. [160] т.пл. 234 °С). Спектральные данные ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C совпадают с литературными данными [160].

**4-(Метоксиимино)-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.16).** Смесь 0.5 г, 1.9 ммоль оксима **2.15a**, 0.24 г, 1.9 ммоль диметилсульфата и 0.39 г, 3 ммоль карбоната калия в 10 мл ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Охлаждали, добавляли 20 мл воды и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (2 x 10 мл), упаривали и очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ : гексан – 4 : 1). Выход 0.41 г (1.5 ммоль, 80%), оранжевый порошок, т.пл. 82–83 °С. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 271 [M] (20). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: смесь  $E$  :  $Z$  изомеров – 1.6 : 1; 7.32–7.36, 7.49–7.53, 7.68–7.72 (все м, 5H, Ph);  $E$ , 4.36 (с, 3H, OMe);  $Z$ , 4.35 (с, 3H, OMe). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц):  $E$ , 66.99, 118.72 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 270.8$ ), 119.71, 126.51, 129.07, 135.68 (к,  $\underline{\text{C}}$ -CF<sub>3</sub>,  $J = 39.0$ ), 136.53, 140.03, 150.55 (C=O);  $Z$ , 66.64, 118.88 (к, CF<sub>3</sub>,  $J = 269.3$ ), 119.64, 126.65, 129.11, 129.77 (к,  $\underline{\text{C}}$ -CF<sub>3</sub>,  $J = 41.0$ ), 136.45, 138.21, 158.08 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ , м.д.:  $E$ , 98.4 (с, CF<sub>3</sub>);  $Z$ , 96.9 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 48.72; Н 2.97; N 15.49. C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Найдено, %: С 48.65; Н 2.84; N 15.55.

**1,3-Дикетоны 2.17a-h и дикетонаты лития 2.18a,c-e,g синтезированы по опубликованным методикам [207,208].**

**Общая методика синтеза 2-гидроксиимино-1,3-дикарбонильных соединений 2.19a,c-h, 2.20a-d.**

**Метод А.** 5 ммоль дикетона **2.17a-d,g,h** или литиевой соли **2.18a-e,g** растворяли в 3–5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь охлаждали до 0° С и по каплям добавляли раствор 0.41 г, 6 ммоль нитрита натрия в 5 мл воды при перемешивании в течение 10–15 минут. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1–2 ч, нейтрализовывали содой и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 15 мл). Слои эфира объединяли, сушили и упаривали. Целевые соединения выделяли подходящим методом.

**Метод Б.** Смесь 5 ммоль дикетона **2.17a,f** и 1.44 г, 7.5 ммоль безводной лимонной кислоты в 10 мл MeCN охлаждали до 0...–10 °С. 0.77 г, 7.5 ммоль *трет*-бутилнитрита в 10 мл MeCN добавляли по каплям в атмосфере аргона при перемешивании в течение 15–20 мин.

Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3–4 ч. Непрореагировавшую лимонную кислоту отфильтровывали, растворитель упаривали. Остаток очищали двойной флэш-хроматографией.

**(2E)-4,4,4-Трифтор-2-(гидроксиимино)-1-фенилбутан-1,3-дион (2.19a).** Выход 0.71 г (3 ммоль, 58%, по методу А) или 0.83 г (3 ммоль, 68%, по методу Б) (колоночная хроматография, элюент – хлороформ), бесцветные кристаллы, т.пл. 131–132 °С (лит. [161], т.пл. 132–133 °С). Спектральные данные ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  совпадают с литературными данными [161].

**Кристаллографические данные для 2.19a** (из хлороформ : этилацетат – 3 : 1).  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_3$ ,  $M = 245.16$ , кристаллы триклинные,  $a = 8.8765(12)$ ,  $b = 11.3359(14)$ ,  $c = 11.8076(15)$  Å,  $\alpha = 105.383(11)$ ,  $\beta = 90.132(10)$ ,  $\gamma = 112.529(12)^\circ$ ,  $V = 1050.9(2)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P\bar{1}$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.217$  мм<sup>-1</sup>,  $d_{\text{выч.}} = 1.550$  г/см<sup>-3</sup>. 8555 общее число отражений, 4615 число независимых отражений, 362 число уточняемых параметров,  $R$ -фактор 0.065. CCDC 2067468.

**4,4,4-Трифтор-1-(фуран-2-ил)-2-(гидроксиимино)бутан-1,3-дион (2.19b).** Получен в смеси с гидратом **2.20b** в соотношении 3 : 5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 6,83 (м, 1H, Ar), 7.58 (м, 1H, Ar), 8.17 (м, 1H, Ar), 14.52 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 91.3 (с, CF<sub>3</sub>).

**(2E)-4,4,4-Трифтор-2-(гидроксиимино)-1-(4-метилфенил)бутан-1,3-дион (2.19e).** Выход 79% (по методу А, промывали горячим гексаном), бесцветные кристаллы, т.пл. 138–139 °С (лит. [161] т.пл. 138.5–139 °С). Спектральные данные ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  ЯМР совпадают с литературными данными [161].

**(3E)-1,1,1-Трифтор-3-(гидроксиимино)пентан-2,4-дион (2.19f).** Выход 0.78 г (3 ммоль, 60%, по методу Б), бесцветное масло (нестабильное). Смесь  $E,Z$ -изомеров соединения **2.19f** и его гидрата ( $H$ ) в соотношении 30 : 65 : 5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.  $E$ : 2.53 (с, 3H, Me), 11.75 (уш.с, 1H, OH);  $Z$ : 2.48 (с, 3H, Me), 9.13 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.:  $E$ : 89.2 (с, CF<sub>3</sub>);  $Z$ : 83.5 (с, CF<sub>3</sub>);  $H$ : 78.5 (с, CF<sub>3</sub>).

**(2E)-2-(Гидроксиимино)-4,4,5,5,5-пентафтор-1-фенилпентан-1,3-дион (2.19g).** Выход 1.06 г (4 ммоль, 72%, по методу А, промывали горячим гексаном), бесцветные кристаллы, т.пл. 119–120 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: смесь  $E : Z$ -изомеров – 93 : 7;  $E$ : 7.61–7.64, 7.76–7.79, 7.83–7.85 (все м, 5H, Ph), 14.55 (уш.с, 1H, OH);  $Z$ : 7.53–7.56, 7.88–7.90, 8.01–8.03 (все м, 5H, Ph), 11.90 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.:  $E$ : 45.9–46.0 (м, 2F, CF<sub>2</sub>), 81.9–82.0 (м, 3F, CF<sub>3</sub>);  $Z$ : 40.0–40.1 (м, 2F, CF<sub>2</sub>), 84.5–84.6 (м, 3F, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: C, 44.76; H, 2.05; N, 4.75.  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_5\text{NO}_3$ . Найдено, %: C, 44.92; H, 1.95; N, 4.84.

**(3E)-5,5,6,6,7,7,8,8,8-Нонафтор-3-(гидроксиимино)гептан-2,4-дион (2.19h).** Выход 1.28 г (4 ммоль, 77%, по методу А, колоночная хроматография, элюент – CHCl<sub>3</sub>), бесцветные кристаллы, т.пл. 49–50 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: смесь  $E : Z$ -изомеров – 86 : 14;  $E$ :

2.48 (с, 3H, Me), 10.16 (уш.с, 1H, OH); **Z**: 2.49 (с, 3H, Me), 11.39 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): **E**: 36.0–36.1 (м, 2F,  $\text{CF}_2$ ), 39.1–39.2 (м, 2F,  $\text{CF}_2$ ), 42.0–42.1 (м, 2F,  $\alpha\text{-CF}_2$ ), 80.9 (т.т, 3F,  $\text{CF}_3$ , *J* = 9.7, 2.4); **Z**: 36.1–36.2 (м, 2F,  $\text{CF}_2$ ), 40.4–40.5 (м, 2F,  $\text{CF}_2$ ), 42.1–42.2 (м, 2F,  $\alpha\text{-CF}_2$ ), 81.0 (т.т, 3F,  $\text{CF}_3$ , *J* = 9.8, 2.1). Вычислено, %: С 28.85; Н 1.21; N 4.20.  $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_9\text{NO}_3$ . Найдено, %: С 28.72; Н 1.34; N 4.31.

**4,4,4-Трифтор-2-(гидроксиимино)-3,3-дигидрокси-1-фенилбутан-1-он (2.20a)**. Выход 0.76 г (3 ммоль, 58%, по методу А, осаждение гексаном), бесцветные кристаллы, т.пл. 83–84 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.54–7.57, 7.64–7.68, 7.86–7.88 (все м, 5H, Ph), 7.88 (с, 2H, 2OH), 11.86 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 91.63 (к,  $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$ , *J* = 32.0), 122.66 (к,  $\text{CF}_3$ , *J* = 290.0), 128.69, 128.98, 133.87, 135.06, 154.18, 192.26. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 81.1 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 45.64; Н 3.06; N 5.32.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4$ . Найдено, %: С 45.58; Н 3.03; N 5.33.

**Кристаллографические данные для 2.20a** (из гексан : этилацетат – 3:1).  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4$ ,  $M = 281.19$ , кристаллы моноклинные,  $a = 10.277(11)$ ,  $b = 21.860(5)$ ,  $c = 6.189(6)$  Å,  $\alpha = 90.000$ ,  $\beta = 90.132(10)$ ,  $\gamma = 90.000^\circ$ ,  $V = 1192.2(17)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа *Cc*,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 1.373$  мм<sup>-1</sup>,  $d_{\text{выч.}} = 1.567$  г/см<sup>-3</sup>. 5376 общее число отражений, 1661 число независимых отражений, 192 число уточняемых параметров, *R*-фактор 0.037. CCDC 2067470.

**4,4,4-Трифтор-1-(фуран-2-ил)-3,3-дигидрокси-2-(гидроксиимино)бутан-1-он (2.20b)**. Выход 0.97 г (4 ммоль, 77%, по методу А, промывали гексаном), бесцветные кристаллы, т.пл. 149–150 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 6.75 (м, 1H, Ar), 7.34 (м, 1H, Ar), 7.84 (с, 2H, 2OH), 8.04 (м, 1H, Ar), 11.95 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 80.9 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 37.96; Н 2.39; N 5.53.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_5$ . Найдено, %: С 37.91; Н 2.41; N 5.49.

**4,4,4-Трифтор-2-(гидроксиимино)-3,3-дигидрокси-1-(тиен-2-ил)бутан-1-он (2.20c)**. Выход 0.97 г (4 ммоль, 72%, по методу А, промывали гексаном), бесцветные кристаллы, т.пл. 87–88 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.28 (м, 1H, Ar), 7.77 (м, 1H, Ar), 7.89 (с, 2H, 2OH), 8.07 (м, 1H, Ar), 11.95 (с, 1H, NOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 91.5 (к,  $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$ , *J* = 32.0), 122.62 (к,  $\text{CF}_3$ , *J* = 288.0), 128.80, 135.68, 136.25, 142.48, 153.64, 183.95. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 81.0 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 35.69; Н 2.25; N 5.20.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ . Найдено, %: С 35.58; Н 2.22; N 5.18.

**6,6,6-Трифтор-4-(гидроксиимино)-5,5-дигидрокси-2,2-диметилгексан-3-он (2.20d)**. Выход 0.80 г (3 ммоль, 66%, по методу А из дикетона, промывали гексаном), бесцветные кристаллы, т.пл. 86–87 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.12 (с, 9H, 3Me), 7.78 (с, 2H, 2OH), 11.74 (с, 1H, N–OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 25.93, 42.27, 91.1 (к,  $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$ , *J* = 32.7), 123.8 (к,  $\text{CF}_3$ , *J* = 289,9), 155.84, 210.27. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 81.3

(с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 39.51; Н 4.97; N 5.76. С<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>. Найдено, %: С 39.62; Н 4.91; N 5.69.

**Кристаллографические данные для 2.20d** (из хлороформ:этилацетат – 3:1). С<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>, *M* = 243.19, кристаллы моноклинные, *a* = 9.6631(11), *b* = 9.9339(16), *c* = 12.0380(14) Å,  $\alpha = 90.000$ ,  $\beta = 106.702(12)$ ,  $\gamma = 90.000^\circ$ , *V* = 1106.8(3) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.146 \text{ мм}^{-1}$ , пространственная группа *P*2<sub>1</sub>/*c*, *d*<sub>выч.</sub> = 1.459 г/см<sup>3</sup>. 5862 общее число отражений, 3026 число независимых отражений, 161 число уточняемых параметров, *R*-фактор 0.056. CCDC 2067471

**Метод синтеза 1,1,1-трифтор-3-(гидроксиимино)-5,5-диметилгексан-2,4-диона (2.19d).** 6 мг, 0.025 ммоль гидрата **2.20d** помещали в открытую пробирку Еппендорфа (емкость 1.5 мл) и нагревали на водяной бане при 50 °С в течение 2 ч. Полученное бесцветное масло немедленно анализировали с помощью спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: смесь *E* : *Z*-изомеров **2.19d** и его гидрата (*H*) **2.20d** в соотношении 79:10:11; *E*: 91.3 (с, CF<sub>3</sub>); *Z*: 84.9 (с, CF<sub>3</sub>); *H*: 81.3 (с, CF<sub>3</sub>).

**Общая методика синтеза трифторметилсодержащих 4-нитропиразолов 2.21a-m и 4-гидроксиимино-5-трифторметилпиразолинов 2.22a-c.**

**Метод А.** К раствору 10 ммоль 2-гидроксиимино-1,3-дикетона **2.19a,e,g,h** или его гидрата **2.20a-d** в 15 мл этанола прибавляли 10 ммоль гидразина **2.2a,g,m,l** и перемешивали в течение 3–4 ч.

**Метод Б.** Раствор 10 ммоль 1,3-дикетона **2.17a,b,e** или литиевой соли 1,3-дикетона **2.19a-c,e,f** в 10 мл уксусной кислоты охлаждали до 0–5 °С и прибавляли медленно при перемешивании раствор 0.86 г, 12.5 ммоль нитрита натрия в 10 мл воды. Смесь выдерживали в течение 30 мин при 5–10 °С, добавляли 11 ммоль гидразина **2.2a,g,k-m** и перемешивали при комнатной температуре в течение 3–4 ч.

Во всех случаях реакционную массу экстрагировали диэтиловым эфиром (2 x 20 мл), органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до нейтральной реакции, сушили над сульфатом натрия и упаривали на ротационном испарителе. Образовавшийся осадок промывали водой, гексаном и сушили на воздухе. В случае образования гидроксипроизводных **2.24a,j** нагревали на водяной бане в течение 1–2 ч.

**4-Нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенил-1*H*-пиразол (2.21a).** Очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ–этилацетат – 4:1). Выход 1.86 г (8 ммоль, 77%, по методу Б из дикетона), тёмно-зеленый порошок, т.пл 128–131 °С (лит. [154], т.пл 124–126 °С). ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3160, 3090 (NH), 1603, 1573, 1474 (C=N, C=C, N=O), 1189–1070 (C—F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д.: 7.67–7.74, 8.21–8.23 (оба м, 5H, Ph), 15.10 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 119.99 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 268.6), 124.67 (к, C—CF<sub>3</sub>, *J* = 39.7), 125.87, 129.25, 129.81, 131.64 (Ph), 150.89, 154.80 (C—NO, C—Ph). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д.:

99.17 (с, CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 98.78 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 49.80; Н 2.51; N 17.42. C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O. Найдено, %: С 49.82; Н 2.52; N 17.41.

**1-[4-(Метилсульфонил)фенил]-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (2.21b).** Очищали колоночной хроматографией (элюент - хлороформ). Выход 1.54 г (4 ммоль, 39%, по методу А), зеленые кристаллы, т.пл 193–195 °С. ИК спектр (DRA), ν, см<sup>-1</sup>: 1595, 1543, 1513, 1498, 1463 (C=N, C=C, N=O); 1205–1104 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 3.32 (с, 3H, Me), 7.55–7.58, 7.62–7.65, 7.76–7.80, 8.07–8.08 (все м, 9H, Ph, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Me. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 99.02 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 51.65; Н 3.06; N 10.63. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Найдено, %: С 51.51; Н 3.01; N 10.55.

**4-[5-(4-Метилфенил)-4-нитрозо-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфамид (2.21c).** Очищали колоночной хроматографией (элюент - хлороформ). Выход 2.21 г (5 ммоль, 54%, по методу А), голубые кристаллы, т.пл 180–181 °С. ИК спектр (DRA), ν, см<sup>-1</sup>: 1547, 1516, 1498, 1464 (C=N, C=C, N=O), 1186–1106 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 2.38 (с, 3H, Me), 7.36, 7.64 (оба д, *J* = 8.0, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me); 7.57 (с, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.72, 7.94 (оба д, *J* = 8.6, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 20.97 (Me), 119.68 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 268.4), 125.31 (к, C–CF<sub>3</sub>, *J* = 40.6), 122.23, 126.75, 126.85, 129.31, 131.22, 139.66, 141.30, 145.00 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 152.21, 155.70 (C–NO, C–C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 99.02 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 49.76; Н 3.19; N 13.65. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Найдено, %: С 49.75; Н 3.34; N 13.53.

**Кристаллографические данные для 2.21c** (из метанола). C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, *M* = 410.37, кристаллы моноклинные, *a* = 13.7078(11) Å, *b* = 9.0084(7) Å, *c* = 15.1311(12) Å, α = 90.00, β = 108.305(10), γ = 90.00 °, *V* = 1773.9(2) Å<sup>3</sup>, пространственная группа *P*2<sub>1</sub>/*n*, *Z* = 4, μ(*Mo-K*<sub>α</sub>) = 0.240 мм<sup>-1</sup>, *d*<sub>выч</sub> = 1.537 г/см<sup>-3</sup>. 4558 общее число отражений, 2754 число независимых отражений, 278 число уточняемых параметров, *R*-фактор 0.0563. CCDC 2006860.

**1-Метил-4-нитрозо-5-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.21d).** Очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ). Выход 1.73 г (7 ммоль, 68%, по методу Б из дикетоната лития), синие кристаллы, т.пл 97–98 °С (лит. [63] т.пл 97–98 °С). Спектральные данные ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F, ИК совпадают с литературными данными [63]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 38.08 (Me), 119.69 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 269.7), 126.46 (к, C–CF<sub>3</sub>, *J* = 40.6), 125.73, 129.14, 130.64, 131.21 (Ph), 150.12, 155.12 (C–NO, C–Ph).

**1-Метил-4-нитрозо-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.21e).** Выход 2.06 г (8 ммоль, 84%, по методу Б), салатный порошок, т.пл 95 °С. ИК спектр (DRA), ν, см<sup>-1</sup>: 1596, 1494, 1456 (C=N, C=C, N=O), 1178–1067 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д. (*J*, Гц): 4.22 (с, 3H, Me), 6.94 (дд, *J* = 3.6, 1.7, 1H, H<sup>5</sup> – фуранил); 7.72 (дд, *J* = 3.6, 0.5, 1H, H<sup>4</sup> – фуранил);

8.31 (дд,  $J = 1.7, 0.5$ , 1H,  $H^3$  – фуранил). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 40.48 (Me), 119.61 (к,  $CF_3$ ,  $J = 269.0$ ), 123.8 (к,  $\underline{C}-CF_3$ ,  $J = 39.4$ ), 113.13, 118.70, 139.39, 140.14 (фуранил), 148.31, 153.90 (C–NO,  $\underline{C}$ –фуранил). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 99.17 (с,  $CF_3$ ). Вычислено, %: C 44.09; H 2.47; N 17.14.  $C_9H_6F_3N_3O_2$ . Найдено, %: C 43.59; H 2.29; N 16.74.

**Кристаллографические данные для 2.21e** (из  $CH_2Cl_2$  : диэтиловый эфир : гексан 7:1:1).  $C_9H_6F_3N_3O_2$ ,  $M = 245.16$ , кристаллы ромбические,  $a = 16.6066(18)$ ,  $b = 6.7550(13)$ ,  $c = 9.1792(15)$  Å,  $\alpha = \beta = \gamma = 90.00^\circ$ ,  $V = 1029.7(3)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1/m$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(Mo-K\alpha) = 0.150$  мм<sup>-1</sup>,  $d_{выч} = 1.5813$  г/см<sup>-3</sup>. 6974 общее число отражений, 1625 число независимых отражений, 201 число уточняемых параметров,  $R$ -фактор 0.0480. CCDC 2007108.

**1-Метил-4-нитрозо-5-(тиофен-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.21f)**. Очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ-эфир-гексан – 2:2:1). Выход 1.54 г (6 ммоль, 59%, по методу Б из дикетоната лития), зеленые кристаллы, т.пл 102–103 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1561, 1491, 1474, 1444 (C=N, C=C, N=O), 1151–1082 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 4.15 (с, 3H, Me), 7.46 (дд,  $J = 5.0, 3.9$ , 1H,  $H^5$  – тиенил); 8.05 (дд,  $J = 3.9, 0.9$ , 1H,  $H^3$  – тиенил); 8.20 (дд,  $J = 5.0, 0.9$ , 1H,  $H^4$  – тиенил). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 39.53 (Me), 119.60 (к,  $CF_3$ ,  $J = 268.9$ ), 122.36 (к,  $\underline{C}-CF_3$ ,  $J = 40.1$ ), 124.61, 128.43, 133.54, 134.19 (тиенил), 146.30, 154.97 (C–NO,  $\underline{C}$ –тиенил). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 98.85 (с,  $CF_3$ ). Вычислено, %: C 41.38; H 2.32; N 16.09.  $C_9H_6F_3N_3OS$ . Найдено, %: C 41.81; H 2.46; N 15.51.

**1,5-Диметил-4-нитрозо-3-(нонафторбутил)-1H-пиразол (2.21g)**. Выход 0.92 г (4 ммоль, 38%, по методу А), масло зеленого цвета. ИК спектр (НПВО),  $\nu/cm^{-1}$ : 1694, 1563, 1479, 1455 (C=N, C=C, N=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.54 (с, 3H, Me), 3.91 (с, 3H, N–Me). Спектр ЯМР  $^{19}F$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 36.0–36.1 (м, 2F,  $\gamma-CF_2$ ), 39.6–39.8 (м, 2F,  $\beta-CF_2$ ), 53.0–53.2 (м, 2F,  $\alpha-CF_2$ ), 80.8 (т.т, 3F,  $CF_3$ ,  $J = 9.7, 2.7$ ). Вычислено, %: C 31.50; H 1.76; N 12.25.  $C_9H_6F_9N_3O$ . Найдено, %: C 31.44; H 1.73; N 12.33.

**1-Метил-4-нитрозо-3-(пентафторэтил)-5-фенил-1H-пиразол (2.21h)**. Выход 1.74 г (6 ммоль, 57%, по методу А), голубые кристаллы, т.пл 107–109 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1602, 1519, 1478, 1454 (C=N, C=C, N=O), 1125–1109 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д.: 3.96 (с, 3H, Me), 7.62 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 38.04 (Me), 110.20 (т.к,  $CF_2$ ,  $J = 253.2, 39.5$ ), 118.69 (к.т,  $CF_3$ ,  $J = 286.8, 36.5$ ), 125.78, 129.08, 130.43, 131.10 (Ph), 146.31, 156.04 (C–NO,  $\underline{C}$ –Ph.),  $\underline{C}-CF_2$  перекрывается сигналами Ph. Спектр ЯМР  $^{19}F$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 49.0 (к,  $CF_2$ ,  $J = 2.1$ ), 78.9 (т,  $CF_3$ ,  $J = 2.2$ ). Вычислено, %: C 47.22; H 2.64; N 13.77.  $C_{12}H_8F_5N_3O$ . Найдено, %: C 47.33; H 2.72; N 27.39.

**Кристаллографические данные для 2.21h** (из диэтилового эфира).  $C_{12}H_8F_5N_3O$ ,  $M = 305.21$ , кристаллы моноклинные,  $a = 13.3053(16)$ ,  $b = 7.7036(7)$ ,  $c = 13.5295(19)$  Å,  $\alpha = 90$ ,  $\beta =$

112.029(15),  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1285.5(3) \text{ \AA}^3$ , пространственная группа  $P2_1/n$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.153 \text{ мм}^{-1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.577 \text{ г/см}^{-3}$ . 9003 общее число отражений, 3517 число независимых отражений, 223 число уточняемых параметров,  $R$ -фактор 0.052. CCDC 2063016.

**4-Нитрозо-5-(фуран-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.21i).** Очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ-гексан-диэтиловый эфир – 3:1:1), Выход 1.32 г (5 ммоль, 53%, по методу Б из дикетоната лития) зеленые кристаллы, т.пл 163–164 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3167, 3114 (NH), 1620, 1498, 1458 (C=N, C=C, N=O), 1189–1070 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 6.88 (дд,  $J = 3.4, 1.6$ , 1H,  $\text{H}^5$  – фуранил; 7.84 (d,  $J = 3.5$ , 1H,  $\text{H}^4$  – фуранил); 8.26 (д,  $J = 0.9$ , 1H,  $\text{H}^3$  – фуранил); 15.27 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 120.21 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 269.1$ ), 130.35 (к,  $\text{C}-\text{CF}_3$ ,  $J = 40.5$ ), 113.20, 116.09, 133.93, 140.83 (фуранил), 148.25, 152.79 (C–NO,  $\text{C}-\text{фуранил}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 100.22 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C 41.57; H 1.74; N 18.18.  $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: C 41.67; H 1.88; N 17.89.

**Кристаллографические данные для 2.21i** (из диэтилового эфира).  $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $M = 231,13$ , кристаллы триклинные,  $a = 4.909(12)$ ,  $b = 9.03(2)$ ,  $c = 9.94(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 87.8(2)$ ,  $\beta = 80.0(2)$ ,  $\gamma = 89.0(2)^\circ$ ,  $V = 434(2) \text{ \AA}^3$ , пространственная группа  $P-1$ ,  $Z = 2$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 1.541 \text{ мм}^{-1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.770 \text{ г/см}^{-3}$ . 4861 общее число отражений, 1070 число независимых отражений, 154 число уточняемых параметров,  $R$ -фактор 0.076. CCDC 2006858.

**4-Нитрозо-5-(тиофен-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.21j).** Очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ-гексан-диэтиловый эфир – 3:1:1). Выход 1.51 г, (6 ммоль, 61%, по методу Б из дикетоната лития), зелёные кристаллы, т.пл 182–183 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3276 (NH), 1579, 1517, 1476, 1415 (C=N, C=C, N=O), 1184–1086 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.43 (дд,  $J = 5.0, 3.9$ , 1H,  $\text{H}^5$  – тиенил); 8.10 (дд,  $J = 5.0, 0.9$ , 1H,  $\text{H}^4$  – тиенил); 7.18 (дд,  $J = 3.9, 0.9$ , 1H,  $\text{H}^3$  – тиенил); 15.17 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 119.89 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 268.7$ ), 125.67 (перекрывает один из тиенильных углеродов), 125.63, 128.70, 131.51, 134.46 (тиенил), 144.65 (к,  $J = 4.3$ , C–NO), 153.27 ( $\text{C}-\text{тиенил}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 99.09 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C 38.87; H 1.63; N 17.00.  $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ . Найдено, %: C 38.85; H 1.48; N 17.07.

**5-(4-Метилфенил)-4-нитрозо-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.21k).** Очищали колоночной хроматографией (элюент – хлористый метилен-диэтиловый эфир-гексан – 3:1:3). Выход 1.33 г (5 ммоль, 52%, по методу Б из дикетоната лития), зеленые кристаллы, т.пл 190–192 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1612, 1485, 1450, 1412 (C=N, C=C, N=O), 1187–1062 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.45 (с, 3H, Me), 7.50, 8.13 (оба д,  $J = 8.1$ , 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 15.00 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 21.05 (Me), 119.96 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J =$

268.5), 124.6 (к,  $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$ ,  $J = 40.1$ ), 122.90, 129.66, 128.89, 142.01 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 150.83, 154.76 ( $\text{C-NO}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 98.71 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 51.77; Н 3.16; N 16.47.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ . Найдено, %: С 51.79; Н 2.90; N 16.42.

**5-Метил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.21l).** Очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ-этилацетат – 3:1). Выход 0.95 г (5 ммоль, 53%, по методу Б из дикетоната лития), масло синего цвета. Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , ИК совпадают с литературными данными [63].

**1,5-Диметил-4-нитрозо-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.21m).** Очищали колоночной хроматографией, элюент-хлороформ. Выход 0.73 г (4 ммоль, 38%, по методу Б), масло зеленого цвета. Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , ИК совпадают с литературными данными [63,160].

**(4Z)-4-(Гидроксиимино)-1,3-дифенил-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол (2.22a).** Выход 1.61 г (5 ммоль, 48%, по методу А) или 1.27 г (4 ммоль, 38%, по методу Б из дикетоната лития), желтый порошок, т.пл 128–130 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3495, 3196 (О–Н), 1595, 1530, 1498, 1451 ( $\text{C=N}$ ,  $\text{C=C}$ ), 1176–1101 ( $\text{C-F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 7.32–7.36, 7.40–7.42, 7.50–7.52, 7.64–7.66 (все м, 10H, 2Ph), 8.91, 12.85 (оба с, 2H, 2OH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 20.94 (Me), 90.63 (к,  $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$ ,  $J = 32.4$ ), 122.45 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 289.9$ ), 118.40, 123.09, 127.67, 128.56, 128.63, 128.76, 131.66, 140.48, 141.38, 148.59 ( $\text{C=NOH}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{-Ph}$ , 2Ph). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 83.80 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 36.23; Н 2.28; N 15.84.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Найдено, %: С 36.23; Н 2.30; N 15.85.

**4-[(4Z)-5-Гидрокси-4-(гидроксиимино)-3-(4-метилфенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфамид (2.22b).** Выход 3.04 г (7 ммоль, 71%, по методу Б), желтый порошок, т.пл 173–175 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3313, 3195, 3077 (OH,  $\text{NH}_2$ ), 1590, 1549, 1498 ( $\text{C=N}$ ,  $\text{C=C}$ ), 1184–1097 ( $\text{C-F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.36 (с, 3H, Me), 7.23 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7.24, 7.58 (оба д,  $J = 8.1$ , 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me}$ ); 7.65, 7.77 (оба д,  $J = 8.9$ , 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2$ ); 9.13, 13.01 (оба с, 2H, 2OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 20.94 (Me), 90.38 (к,  $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$ ,  $J = 32.5$ ), 122.50 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 290.2$ ), 116.26, 126.69, 128.32, 128.36, 128.65, 137.22, 138.88, 141.84, 143.72, 148.09 ( $2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C=NOH}$ ,  $2\underline{\text{C}}\text{-C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 83.68 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 47.66; Н 3.53; N 13.08.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Найдено, %: С 47.86; Н 3.65; N 13.13.

**(4Z)-4-(Гидроксиимино)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-3-фенил-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ол (2.22c).** Выход 3.22 г (8 ммоль, 78%, по методу Б из дикетоната лития), желтый порошок, т.пл 160–162 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3507, 3220 (О–Н), 1593, 1530, 1500, 1444 ( $\text{C=N}$ ,  $\text{C=C}$ ), 1139–1064 ( $\text{C-F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 3.17 (с, 3H, Me), 7.44–7.46, 7.68–7.70, 7.73–7.75, 7.86–7.88 (все м, 9H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Me Ph}$ ), 9.25 (с, 1H, N-OH),

13.11 (с, 1H, C-OH). 9.25, 13.11 (оба с, 2H, 2OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 83.57 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 47.66; Н 3.53; N 13.08.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Найдено, %: С 47.86; Н 3.65; N 13.13.

**3-Трет-бутил-1-метил-4-нитрозо-5-(трифторметил)-1H-пиразол (2.23a).** Очищали колоночной хроматографией, элюент-хлороформ. Выход 1.21 г (7 ммоль, 68%, по методу А) или 1.37 г (8 ммоль, 77%, по методу Б из дикетона), масло синего цвета. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1523, 1487, 1451, 1431 (C=N, C=C, N=O), 1149-1090 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.42 (с, 9H,  $\text{Bu}^t$ ), 4.04 (к, 3H, N-Me,  $J = 1.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 29.16 ( $\text{Me}_3$ ), 33.95 ( $\underline{\text{C}}-\text{Me}_3$ ), 39.92 (N-Me,  $J = 3.0$ ), 119.20 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 271.9$ ), 126.18 (к,  $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 41.1$ ), 153.31, 157.09 (C-NO, ( $\underline{\text{C}}-\text{Bu}^t$ )). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 103.62 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 1.8$ ). Вычислено, %: С 45.96; Н 5.14; N 17.87.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ . Найдено, %: С 46.48; Н 5.36; N 18.65.

**1,3-Диметил-4-нитрозо-5-(трифторметил)-1H-пиразол (2.23b).** Очищали колоночной хроматографией, элюент – хлороформ. Выход 0.31 г (2 ммоль, 16%, по методу Б), масло зеленого цвета. Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , ИК совпадают с литературными данными [160].

**3-Гидрокси-4-нитрозо-3-(трифторметил)-5-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол (2.24a).** Выход 2.20 г (9 ммоль, 85%, по методу Б), светло-зеленый порошок, т.пл 134–135 °С. (лит. [63] т.пл 134–135 °С) Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: смесь изомеров **A**:**B** – 1 : 1; 7.34–7.42, 7.92–7.94 (оба м, 10H, 2Ph); **A**, 8.06, 9.09 (оба с, 2H, 2NH), 12.40 (с, 1H, OH); **B**, 7.88, 8.88 (оба с, 2H, 2NH), 12.41 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: **A**, 87.45 (с,  $\text{CF}_3$ ); **B**, 83.26 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 46.34; Н 3.11; N 16.21.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: С 46.33; Н 3.12; N 16.23.

**3-Гидрокси-4-нитрозо-5-(тиофен-2-ил)-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пиразол (2.24j).** Полученный осадок очищали перекристаллизацией из хлороформа. Выход 2.07 г (8 ммоль, 78%, по методу Б из дикетона), желтый порошок, т.пл. 137–138 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.11 (дд,  $J = 5.0, 3.7$ , 1H,  $\text{H}^5$  – тиенил); 7.56 (дд,  $J = 5.0, 1.0$ , 1H,  $\text{H}^4$  – тиенил); 7.62 (дд,  $J = 3.7, 1.0$ , 1H,  $\text{H}^3$  – тиенил); 7.94, 8.84, 12.52 (все с, 2H, 2NH и OH).. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 87.27 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 36.23; Н 2.28; N 15.84.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Найдено, %: С 36.23; Н 2.30; N 15.85.

**Общая методика синтеза 2-арил-1-метил-4-нитро-5-трифторметил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-онов 2.25a-d.**

К заранее приготовленной смеси 5 мл  $\text{HNO}_3$  и 5 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  прибавляли по каплям в течение 30 мин раствор 0.5 г пиразолона **2.8a,f,j-l** в 5 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при  $-10^\circ\text{C}$ . Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при 80–100 °С в течение 2 ч. После охлаждения реакционную массу выливали на лед, затем нейтрализовывали до  $\text{pH} = 7$  раствором гидрокарбоната натрия. Полученный осадок отфильтровывали и промывали  $\text{CHCl}_3$ .

**1-Метил-4-нитро-2-(4-нитрофенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3(2H)-3-он (2.25a)**

Выход 0.67 г (2 ммоль, 98%), желтый порошок, т.пл. 214 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1695 (C=O), 1609, 1531, 1513, 1494 (C=C), 1513, 1351 (NO<sub>2</sub>), 1217–1152 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.64 (к, *J* = 2.0, 3H, Me), 7.82–7.85, 8.47–8.49 (оба м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 38.51 (к, Me, *J* = 4.1), 117.72 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 273.8), 119.00–119.07 (м, C–NO<sub>2</sub>), 124.98, 129.59, 135.97, 147.93 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 134.45 (к, C–CF<sub>3</sub>, *J* = 40.0), 153.33 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д.: 104.71 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С, 39.77; Н, 2.12; N, 16.87. С<sub>11</sub>Н<sub>7</sub>Ф<sub>3</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Найдено, %: С, 39.68; Н, 2.05; N, 16.78.

**1-Метил-2-(4-метил-3-нитрофенил)-4-нитро-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3(2H)-он (2.25b).** Выход 0.53 г (1.5 ммоль, 79%), желтый порошок, т.пл. 236 °С разл. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1696 (C=O), 1619, 1552, 1531, 1449 (C=C), 1512, 1355 (NO<sub>2</sub>), 1213–1167 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.63 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>–Me), 3.61 (к, *J* = 2.0, 3H, N–Me), 7.80–7.81, 8.27–8.28 (оба м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 19.54 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>–Me), 37.80 (к, N–Me, *J* = 4.2), 117.75 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 273.5), 118.52 (м, C–NO<sub>2</sub>), 125.38, 129.04, 133.93, 134.26, 135.92, 149.11 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 132.92 (к, C–CF<sub>3</sub>, *J* = 40.6), 153.42 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 104.83 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 2.0). Вычислено, %: С, 41.63; Н, 2.62; N, 16.18. С<sub>12</sub>Н<sub>9</sub>Ф<sub>3</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Найдено, %: С, 40.91; Н, 2.66; N, 15.72.

**1-Метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4-нитро-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3(2H)-он (2.25c).** Выход 0.42 г (1.1 ммоль, 73%), желтый порошок, т.пл. 149–150 °С возг. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1697 (C=O), 1586, 1499, 1488, 1453 (C=C), 1537, 1386 (NO<sub>2</sub>), 1146–1213 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 3.63 (к, *J* = 2.0, 3H, N–Me), 7.82–7.83, 8.18–8.20 (оба м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–SO<sub>2</sub>Me перекрывается сигналом ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 19.54 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–SO<sub>2</sub>Me), 43.21 (к, N–Me, *J* = 4.1), 117.74 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 273.6), 118.89 (м, C–NO<sub>2</sub>), 128.59, 129.46, 134.81, 142.15 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 133.91 (к, C–CF<sub>3</sub>, *J* = 40.5), 153.32 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 104.78 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 2.1). Вычислено, %: С, 39.46; Н, 2.76; N, 11.50. С<sub>12</sub>Н<sub>10</sub>Ф<sub>3</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>5</sub>S. Найдено, %: С, 38.66; Н, 2.56; N, 11.27.

**1-Метил-2-(3-метил-4-нитрофенил)-4-нитро-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3(2H)-он (2.25d).** Выход 0.56 г (1.6 ммоль, 82%), желтый порошок, т.пл. 148–178 °С разл. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1696 (C=O), 1619, 1552, 1531, 1449 (C=C), 1512, 1355 (NO<sub>2</sub>), 1213–1167 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 2.58 (с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>–Me), 3.64 (к, *J* = 1.6, 3H, N–Me), 7.63–7.65, 7.70, 8.22–8.23 (все м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 19.21 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>–Me), 38.35 (к, N–Me, *J* = 4.2), 117.71 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 273.7), 118.90 (м, C–NO<sub>2</sub>), 125.85, 127.24, 132.26, 134.09, 134.49, 149.42 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 134.12 (к, C–CF<sub>3</sub>, *J* = 40.6), 153.35 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 104.75 (к, CF<sub>3</sub>, *J* = 1.8). Вычислено, %: С, 41.63; Н, 2.62; N, 16.18. С<sub>12</sub>Н<sub>9</sub>Ф<sub>3</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>5</sub>. Найдено, %: С, 41.02; Н, 2.54; N, 16.33.

### Методика получения рубазоновых кислот **2.26a,b**

2 ммоль пиразолона **2.15a,b** растворяли в 10 мл уксусной кислоты, при перемешивании добавляли 57 ммоль, 0.37 г цинковой пыли. Перемешивали в течение 2-3 ч при комнатной температуре, оставляли на ночь. Затем добавляли 20 мл воды, перемешивали, отфильтровывали и сушили.

**(Z)-4-((5-Гидрокси-1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имино)-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.26a)**. Выход 0.42 г (1 ммоль, 45%), красные кристаллы, т.пл. 188–189 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.40–7.43, 7.50–7.53, 7.85–7.87 (все м, 10H, 2Ph), 17.16 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 96.93 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C 51.18; H 2.79; N 14.92.  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ . Найдено, %: C 47.84; H 2.82; N 13.34.

**Кристаллографические данные для 2.26a** (из  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ ,  $M = 467.34$ , кристаллы моноклинные,  $a = 19.559(2)$  Å,  $b = 20.5241(19)$  Å,  $c = 9.6419(16)$  Å,  $\beta = 93.650(12)^\circ$ ,  $V = 3862.8(8)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $C2/c$ ,  $Z = 8$ ,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.147$  мм<sup>-1</sup>,  $d_{\text{выч}} = 1.607$  г/см<sup>-3</sup>, 3921 общее число отражений, 1586 число независимых отражений, 333 число уточняемых параметров,  $R$ -фактор 0.059. CCDC 2085075.

**(Z)-4-((5-Гидрокси-3-(пентафторэтил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)имино)-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.26b)**. Выход 0.53 г (1 ммоль, 47%), красные кристаллы, т.пл. 134–135 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.40–7.43, 7.50–7.54, 7.86–7.88 (все м, 10H, 2Ph). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 46.72 (с, 2F,  $\text{CF}_2$ ), 78.70 (с, 3F,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C 46.58; H 1.95; N 12.34.  $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{F}_{10}\text{N}_5\text{O}_2$ . Найдено, %: C 45.46; H 2.14; N 12.21.

**Общая методика синтеза 4-аминопиразолов 2.27a,b,d,o-r,u,v, 2.28a-d,f,j, 2.29a,d-f,j,k и 2.30a-c.**

**Метод А.** 1.8 г, 8 ммоль дигидрата хлорида олова (II) растворяли в 3–5 мл концентрированной соляной кислоты, затем к смеси добавляли 2 ммоль 4-гидроксииминопиразолона **2.15a,b,d,o-r** или 4-нитрозопиразола **2.21a-d,f,j**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до образования кристаллов, затем отфильтровывали и промывали гексаном.

**Метод Б.** 0.87 г, 5 ммоль дитионита натрия растворяли в 15 мл воды, добавляли 0.48 г, 2 ммоль 4-нитрозопиразола **2.21a**. Перемешивали при комнатаной температуре в течении 30 мин, затем при 40 °С – 2 часа. После охлаждения до комнатной температуры отфильтровывали осадок, промывали водой. Очищали колоночной хроматографией, элюент хлороформ-этилацетат – 4:1 и далее переосаждением гексаном из этилацетата.

**Метод В.** К смеси 0.25 г, 4 ммоль порошка цинка и 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 2 ммоль 4-нитрозопиразола **2.21a,d,f,j,k**. Перемешивали в течение 2 ч при комнатной

температуре. Затем реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали хлороформом 2 раза по 20 мл, сушили над  $MgSO_4$ . Очищали колоночной хроматографией, элюент – хлороформ.

**Метод Г.** 2 ммоль 4-нитропиразола **2.21a,e,j** или 4-нитропиразолона **2.25a-c** добавляли к смеси 10 мол% Pd/C с 10 мл этанола. Реакционную массу перемешивали в атмосфере водорода при давлении 5 атм в течение 4–5 ч. Затем отфильтровывали спиртовой раствор от взвеси, упаривали этанол. Полученный 4-аминопиразол очищали колоночной хроматографией, элюент – хлороформ.

**Метод Д.** 2 ммоль 4-гидроксииминопиразол-5-она **2.15d,n,u,v** добавляли к смеси 10 мол% Pd/C и 50 мкл HCl в 10 мл этанола. Реакционную массу перемешивали в атмосфере водорода при давлении 5 атм в течение 4–5 ч. Затем отфильтровывали спиртовой раствор от взвеси, упаривали этанол. Полученный осадок промывали  $CHCl_3$ .

**4-Амино-1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ол гидрохлорид (2.27a).** Выход 0.44 г (1.5 ммоль, 78 %, по методу А), оранжевый порошок, т.пл. 126–127 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3574, 3504, 3080, 2953 (ОН,  $NH_2$ ), 1620, 1561, 1539, 1515 (C=N, C=C), 1153–1087 (C-F). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 7.43–7.57, 7.69–7.71 (оба м, 5H, Ph); 8.46 (уш.с, 3H,  $NH_2$  и ОН). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 102.35 (с,  $CF_3$ ). Вычислено, %: С 42.95; Н 3.24; N 15.03; Cl 12.68.  $C_{10}H_9ClF_3N_3O$ . Найдено, %: С 42.94; Н 3.25; N 15.02; Cl 12.72.

**4-Амино-3-(пентафторэтил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ол гидрат гидрохлорид (2.27b).** Выход 0.5 г (1.5 ммоль, 75%, по методу А), светло-желтый порошок, т.пл. 176–178 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3057, 2884 (ОН,  $NH_2$ ), 1616, 1529, 1506, 1486 (C=N, C=C), 1138–1106 (C-F). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 7.43–7.46, 7.54–7.57, 7.69–7.71 (все м, 5H, Ph);  $NH_2$  и ОН не наблюдаются из-за дейтерообмена с DMCO- $d_6$ . Спектр ЯМР  $^{19}F$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 51.96 (к, 2F,  $\alpha-CF_2$ ,  $J = 1.2$ ), 80.07 (т, 3F,  $CF_3$ ,  $J = 2.6$ ). Вычислено, %: С, 38.00; Н, 3.19; Cl, 10.20; N, 12.09.  $C_{11}H_{11}ClF_5N_3O_2$ . Найдено, %: С 37.59; Н 2.98; N 11.88; Cl 10.81.

**4-Амино-3-(нонафторбутил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ол гидрохлорид (2.27d).** Выход 0.3 г (1 ммоль, 35%, по методу А) или 0.48 г (1.1 ммоль, 55%, по методу Д), оранжевый порошок, т.пл. 174–175 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3235, 3143, 3049, 2823 (ОН,  $NH_2$ ), 1586, 1515, 1493, 1460 (C=N, C=C), 1133–1228 (C-F). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.15 (т, 3H,  $NH_3^+$ ,  $J = 51.0$ ), 7.21–7.25, 7.45–7.48, 7.93–7.94 (все м, 5H, Ph); ОН не наблюдается из-за дейтерообмена с DMCO- $d_6$ . Спектр ЯМР  $^{19}F$  (DMCO- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 36.82 (т, 2F,  $\alpha-CF_2$ ,  $J = 11.5$ ), 40.37 (к, 2F,  $\beta-CF_2$ ,  $J = 7.7$ ), 51.38 (т, 2F,  $\gamma-CF_2$ ,  $J = 11.7$ ), 81.95 (т, 3F,  $CF_3$ ,  $J = 8.5$ ). Вычислено, %: С, 36.34; Н, 2.11; N, 9.78; Cl, 8.25.  $C_{13}H_9ClF_9N_3O$ . Найдено, %: С 35.93; Н 1.89; N 9.53; Cl 8.46.

**4-Амино-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ол гидрохлорид (2.27n).** Выход 0.32 г (1.6 ммоль, 78%, по методу Д), оранжевый порошок, т.пл. 200–216 °С (лит. [82] т.пл 194–195 °С).

ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3124, 3055, 2872 (ОН,  $\text{NH}_2$ ), 1586, 1567, 1544, 1505 (C=N, C=C), 1147–1085 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.29 (т, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ,  $J = 50.9$ ), 10.43 (уш.с, 1H, ОН), 13.39 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 92.76 (C— $\text{NH}_3^+$ ), 120.55 (к,  $J = 268.9$ ,  $\text{CF}_3$ ), 148.84 (C—ОН), 132.25–133.84 (м, C— $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 102.66 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С, 23.60; Н, 2.48; N, 20.64.  $\text{C}_4\text{H}_5\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ . Найдено, %: С 23.37; Н 2.44; N 20.19.

**4-Амино-3-(пентафторэтил)-1H-пиразол-5-ол гидрат гидрохлорид (2.27o).** Выход 0.36 г (1.3 ммоль, 66%, по методу А), бесцветный порошок, т.пл. 160 °С разл. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3133, 2956, 2798, 2697 (ОН,  $\text{NH}_2$ ), 1589, 1570, 1517, 1502 (C=N, C=C), 1147–1103 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 10.56 (уш.с, 3H,  $\text{NH}_2$  и ОН), 13.56 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 52.30 (уш.с, 2F,  $\alpha\text{-CF}_2$ ), 79.90 (уш.с, 3F,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С, 22.11; Н, 2.60; N, 15.47; Cl, 13.05.  $\text{C}_5\text{H}_7\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: С 21.78; Н 2.25; N 15.11; Cl 13.42.

**4-Амино-3-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1H-пиразол-5-ол гидрат гидрохлорид (2.27p).** Выход 0.38 г (1.5 ммоль, 75%, по методу А), бесцветный порошок, т.пл. 144 °С разл. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3198, 2963, 2802, 2680 (ОН,  $\text{NH}_2$ ), 1592, 1571, 1523, 1511 (C=N, C=C), 1152–1089 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 6.84 (т, 1H,  $\text{HCF}_2$ ,  $J = 51.4$ ); 10.12 (уш.с, 3H,  $\text{NH}_2$  и ОН), 13.34 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 24.20–25.94 (м,  $\text{CF}_2$ ), 49.22–50.26 (м,  $\text{CF}_2$ ). Вычислено, %: С 23.68; Н 3.18; N 16.57; Cl 13.98.  $\text{C}_5\text{H}_8\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: С 23.15; Н 2.80; N 16.11; Cl 14.45.

**4-Амино-3-(гептафторпропил)-1H-пиразол-5-ол гидрат гидрохлорид (2.27q).** Выход 0.47 г (1.4 ммоль, 72%, по методу А), бесцветный порошок, т.пл. 146 °С разл. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3103, 3007, 2942, 2806 (ОН,  $\text{NH}_2$ ), 1618, 1590, 1571 (C=N, C=C), 1149–1087 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 9.80 (уш.с, 3H,  $\text{NH}_2$  и ОН), 13.53 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 36.85–37.03 (м, 2F,  $\alpha\text{-CF}_2$ ), 53.60–54.12 (м, 2F,  $\beta\text{-CF}_2$ ), 83.06 (т, 3F,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 9.0$ ). Вычислено, %: С 22.41; Н 2.19; N 13.07; Cl 11.02.  $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClF}_7\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: С 22.02; Н 1.87; N 12.86; Cl 11.45.

**4-Амино-3-(нонафторбутил)-1H-пиразол-5-ол гидрат гидрохлорид (2.27r).** Выход 0.51 г (1.4 ммоль, 68%, по методу А), бесцветный порошок, т.пл. 188–190 °С возг. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3512, 3104, 2873, 2615 (ОН,  $\text{NH}_2$ ), 1589, 1500 (C=N, C=C), 1230–1101 (C-F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 3.88 (уш.с, 3H,  $\text{NH}_2$  и ОН), 10.11 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 37.43–37.52 (м, 2F,  $\alpha\text{-CF}_2$ ), 40.67–40.71 (дд, 2F,  $\beta\text{-CF}_2$ ,  $J = 17.1$ , 8.2), 54.57–54.65 (м, 2F,  $\gamma\text{-CF}_2$ ), 82.11 (т, 3F,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 9.4$ ). Вычислено, %: С, 22.63; Н, 1.90; N, 11.31; Cl, 9.54.  $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClF}_9\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: С 22.08; Н 1.65; N 10.91; Cl 10.29.

**4-Амино-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5-ол гидрат гидрохлорид (2.27u).** Выход 0.38 г (1.5 ммоль, 77%, по методу Д), оранжевый порошок, т.пл. 171 °С разл. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :

3441, 3381, 3068, 2839 (ОН, NH<sub>2</sub>), 1638, 1592, 1540, 1487 (C=N, C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 2.26 (с, 3H, Me), 7.27–7.30, 7.46–7.50, 7.70–7.71 (все м, 5H, Ph), 10.08 (уш.с, 3H, NH<sub>2</sub> и ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 11.24 (Me), 96.81, 120.20, 125.82, 129.07 (два С), 137.29, 142.87 (Ph, С-Me, С—ОН, С—NH<sub>2</sub>). Вычислено, %: С 49.29; Н 5.79; N 17.24. С<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Найдено, %: С 49.03; Н 5.74; N 17.26.

**4-Амино-3-метил-1H-пиразол-5-ол гидрохлорид (2.27v).** Выход 0.2 г (1.3 ммоль, 67%, по методу Б), оранжевый порошок, т.пл. 200 °С разл (лит. [214] т.пл 200–203°С). ИК спектр (DRA), ν, см<sup>-1</sup>: 3222, 2877, 2694, 2664 (ОН, NH<sub>2</sub>), 1674, 1639, 1590, 1579, 1556, 1532 (C=N, C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 2.18 (с, 3H, Me), 9.84, 11.06 (оба уш.с, 3H, NH<sub>2</sub> и ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 9.55 (Me), 95.47, 134.06, 154.34 (С-Me, С—ОН, С—NH<sub>2</sub>). Вычислено, %: С 32.12; Н 5.39; N 28.09. С<sub>4</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O. Найдено, %: С 33.94; Н 5.38; N 28.39.

**5-Фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин дигидрат дигидрохлорид (2.28a).** Выход 0.4 г (1.5 ммоль, 75%, по методу А), бежевые кристаллы, т.пл. 165 °С возг. ИК спектр (DRA), ν, см<sup>-1</sup>: 3346, 3242, 3120 (NH, NH<sub>2</sub>), 1616, 1564, 1530 (C=N, C=C), 1180–1071 (C-F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 5.42 (уш.с, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, дейтерообмен с водой из ДМСО-*d*<sub>6</sub>), 7.42–7.59, 7.71–7.73 (оба м, 5H, Ph), 14.42 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 103.58 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 35.73; Н 4.20; N 12.50; Cl 21.09. С<sub>10</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Найдено, %: С 35.75; Н 4.25; N 12.48; Cl 21.10.

**1-(4-(Метилсульфонил)фенил)-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-амин дигидрохлорид (2.28b).** Выход 0.52 г (1.2 ммоль, 62%, по методу А), белый порошок, т.пл. 185 °С возг. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 3.24 (с, 3H, Me); 3.97 (уш с, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, дейтерообмен с водой из ДМСО-*d*<sub>6</sub>); 7.28–7.30, 7.42–7.48, 7.90–7.93 (все м, 9H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—SO<sub>2</sub>Me, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д. (J, Гц): 43.26 (Me); 121.46 (к, CF<sub>3</sub>, J = 269.2); 132.68 (к, С—CF<sub>3</sub>, J = 36.3); 125.31, 126.88, 128.08, 129.10, 129.29, 129.86, 132.54, 132.83, 140.01, 142.46 (Ph, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—SO<sub>2</sub>Me, С—NH<sub>3</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 102.45 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 44.95; Н 3.55; N 9.25; Cl 15.61. С<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Найдено, %: С 44.82; Н 3.6 7; N 9.07; Cl 15.47.

**4-[4-Амино-5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфамид гидрохлорид (2.28с).** Выход 0.51 г (1.2 ммоль, 58%, по методу А), бесцветный порошок, т.пл. 216 °С возг. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д. (J, Гц): 2.34 (с, 3H, Me), 4.22 (уш с, 2 NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, дейтерообмен с водой из ДМСО-*d*<sub>6</sub>), 7.20, 7.77 (оба д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—Me, J = 8.0); 7.57 (с, 2H, С—NH<sub>2</sub>); 7.42, 7.81 (оба д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, J = 8.7). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ, м.д.: 102.80 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 43.51; Н 3.65; N 11.94; Cl 15.11. С<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Найдено, %: С 43.35; Н 3.71; N 11.84; Cl 15.35.

**1-Метил-5-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин гидрат гидрохлорид (2.28d).** Выход 0.4 г (1.4 ммоль, 71%, по методу А), бесцветные кристаллы, т.пл. 135 °С возг. ИК спектр

(DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3066 ( $\text{NH}_2$ ), 1576, 1532, 1525 ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1173–1071 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 3.77 (с, 3H, Me), 4.86 (уш.с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.55–7.59 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 103.60 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C 47.58; H 3.99; N 15.13; Cl 12.77.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3$ . Найдено, %: C 47.62; H 3.98; N 15.15; Cl 12.74.

**Кристаллографические данные для 2.28d** (из смеси этилацетат : гексан – 3 : 1).  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3$ ,  $M = 277.68$ , кристаллы моноклинные,  $a = 5.0556(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.3287(18) \text{ \AA}$ ,  $c = 16.2921(18) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 95.537(9)^\circ$ ,  $V = 1338.7(2) \text{ \AA}^3$ , пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ ,  $\mu(\text{Mo}-K\alpha) = 0.306 \text{ мм}^{-1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.378 \text{ г/см}^{-3}$ , 4283 общее число отражений, 1661 число независимых отражений, 197 число уточняемых параметров,  $R$ -фактор 0.052.

**1-Метил-5-(тиофен-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин гидрохлорид (2.28f)**. Выход 0.3 г (1.1 ммоль, 53%, по методу А), бесцветный порошок, т.пл. 175 °С возг. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3066 ( $\text{NH}_2$ ), 1576, 1532, 1525 ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1173–1071 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.81 (с, 3H, Me), 3.83 (уш с,  $\text{NH}_3^+$ , дейтерообмен с водой из  $\text{DMCO}-d_6$ ), 7.28 (дд, 1H,  $\text{H}^{5'}$  – тиенил,  $J = 5.1, 3.6$ ); 7.40 (дд, 1H,  $\text{H}^{3'}$  – тиенил,  $J = 3.6, 1.0$ ); 7.86 (дд,  $J = 5.1, 1.0$ , 1H,  $\text{H}^{4'}$  – тиенил). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 38.62 (Me); 118.18 ( $\underline{\text{C}}$  – тиенил); 121.18 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 268.6$ ); 125.25, 128.09, 129.99, 131.08 (тиенил); 129.28 ( $\text{C}-\text{NH}_3^+$ ); 130.38 (к,  $\underline{\text{C}}$  –  $\text{CF}_3$ ,  $J = 40.3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 103.30 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C 38.10; H 3.20; N 14.81; Cl 12.50.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_3\text{S}$ . Найдено, %: C 38.12; H 3.27; N 14.85; Cl 12.47.

**5-(Тиофен-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин гидрохлорид (2.28j)**. Выход 0.35 г (1.3 ммоль, 65%, по методу А), бесцветный порошок, т.пл. 91–95 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3081 ( $\text{NH}_2$ ), 1621, 1555, 1496 ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1211–1090 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 4.67 (уш. с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.24 (дд, 1H,  $\text{H}^{5'}$  – тиенил,  $J = 5.0, 3.7$ ); 7.58 (дд, 1H,  $\text{H}^{3'}$  – тиенил,  $J = 3.7, 1.0$ ); 7.75 (дд, 1.0, 1H,  $\text{H}^{4'}$  – тиенил,  $J = 5.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 121.33 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 268.7$ ); 115.83 ( $\underline{\text{C}}$  – тиенил); 127.29, 127.50, 127.73, 128.06 (тиенил); 130.40 ( $\text{C}-\text{NH}_3^+$ ); 131.96 (неразр к,  $\underline{\text{C}}$  –  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 103.39 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C 31.43; H 3.63; N 13.75; Cl 11.60.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Найдено, %: C 31.26; H 3.60; N 13.73; Cl 11.57.

**3-(Трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-амин (2.29a)**. Выход 0.29 г (1.3 ммоль, 63%, по методу Б), выход 0.35 г (1.5 ммоль, 77%, по методу В), выход 0.24 г (1.1 ммоль, 53%, по методу Г), желтый порошок. Спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$ , ИК совпадают с литературными данными [100].

**1-Метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-амин (2.29d)**. Выход 0.32 г (1.3 ммоль, 65%, по методу В), желтый порошок, т.пл. 178–180 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3078 ( $\text{NH}_2$ ), 1599, 1522, 1497 ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1207–1065 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 3.84 (с, 3H, Me), 7.35–7.37, 7.40–7.48 (все м, 5H, Ph),  $\text{NH}_2$  не наблюдается вследствие дейтерообмена с

$\text{CDCl}_3$ . Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 99.36 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 52.87; Н 3.55; N 18.50.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3$ . Найдено, %: С 52.69; Н 3.50; N 18.44.

**1-Метил-3-(трифторметил)-5-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-4-амин (2.29e).** Выход 0.16 г (0.7 ммоль, 35%, по методу Г), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3128 ( $\text{NH}_2$ ), 1566, 1557, 1531, 1506 ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1169-1089 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.95 (с, 3H, Me), 3.63 (уш.с., 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.53 (д,  $J = 3.3$ , 1H,  $\text{H}^{5'}$ -фуранил); 6.56 (дд, 1H,  $\text{H}^{4'}$ -фуранил,  $J = 3.3, 1.5$ ); 7.56 (дд, 1H,  $\text{H}^{3'}$ -фуранил,  $J = 1.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 39.35 (Me), 122.06 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 268.1$ ), 128.50 (к,  $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 36.7$ ), 108.45, 111.37, 121.86, 126.99, 142.60, 143.29 (фуранил,  $\underline{\text{C}}-\text{фуранил}$ ,  $\text{C}-\text{NH}_2$ ), 135.61, 136.25 ( $\text{C}-\text{NH}_2$ ,  $\underline{\text{C}}$ -тиенил). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 100.69 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 43.72; Н 3.26; N 17.00.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ . Найдено, %: С 44.05; Н 2.77; N 16.88.

**1-Метил-5-(тиофен-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин (2.29f).** Выход 0.24 г (1 ммоль, 48%, по методу В), оранжевые кристаллы, т.пл. 175–177 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2956 ( $\text{NH}_2$ ), 1567, 1500, 1469 ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1195–1079 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 3.95 (с, 3H, Me), 7.13 (дд, 1H,  $\text{H}^{5'}$  – тиенил,  $J = 5.1, 3.7$ ); 7.25 (дд, 1H,  $\text{H}^{3'}$  – тиенил,  $J = 3.7, 1.2$ ); 7.53 (дд, 1H,  $\text{H}^{4'}$  – тиенил,  $J = 5.1, 1.2$ ),  $\text{NH}_2$  не наблюдается вследствие дейтерообмена с  $\text{CDCl}_3$ . Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 38.58 (Me), 120.68 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 269.3$ ), 132.89 (к,  $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 39.2$ ), 126.44, 127.45, 129.22, 131.41 (тиенил), 135.61, 136.25 ( $\text{C}-\text{NH}_2$ ,  $\text{C}$ -тиенил). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 99.44 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 43.72; Н 3.26; N 17.00.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ . Найдено, %: С 44.05; Н 2.77; N 16.88.

**5-(Тиофен-2-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин (2.29j).** Выход 0.2 г (0.8 ммоль, 42%, по методу В), 0.16 г (0.7 ммоль, 33%, по методу Г), оранжевые кристаллы, т.пл. 175–177 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3081 ( $\text{NH}_2$ ), 1621, 1600, 1515 ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1111–1077 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 7.17 (д.д, 1H,  $\text{H}^{5'}$  – тиенил,  $J = 5.0, 3.7$ ); 7.24 (дд, 1H,  $\text{H}^{3'}$  – тиенил,  $J = 3.7, 0.6$ ); 7.43 (д.д, 1H,  $\text{H}^{4'}$  – тиенил,  $J = 5.0, 0.6$ );  $\text{NH}_2$  и  $\text{NH}$  не наблюдаются из-за дейтерообмена с  $\text{CDCl}_3$ . Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 100.16 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 41.20; Н 2.59; N 18.02.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ . Найдено, %: С 41.15; Н 2.68; N 17.94.

**5-(4-Метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-амин (2.29k).** Выход 0.23 г (1 ммоль, 48%, по методу Г), желтый порошок, т.пл. 149–150 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3032 ( $\text{NH}_2$ ), 1617, 1578, 1568, 1509 ( $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ), 1164–1058 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 2.38 (с, 3H, Me), 7.27, 7.66 (оба д, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}$ ,  $J = 8.1$ ),  $\text{NH}_2$  и  $\text{NH}$  не наблюдаются из-за дейтерообмена с  $\text{DMCO}-d_6$ . Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 101.77 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 54.77; Н 4.18; N 17.42.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3$  Найдено, %: С 54.82; Н 4.08; N 17.35.

**4-Амино-2-(4-аминофенил)-1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3(2H)-он (2.30a).** Выход 0.29 г (1.1 ммоль, 53%, по методу Г), желтые кристаллы, т.пл. 205 °С разл. ИК спектр

(НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3494, 3326 ( $\text{NH}_2$ ), 3196, 3001, 2731 ( $\text{C-H}$ ), 1682 ( $\text{C=O}$ ), 1594, 1517, 1499, 1468 ( $\text{C=N}$ ,  $\text{C=C}$ ), 1163–1068 ( $\text{C-F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 2.66 (с, 3H, Me), 5.29, 5.39 (оба с, 4H, 2 $\text{NH}_2$ ), 6.63–6.65, 7.03–7.05 (оба м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 40.43 (Me), 115.20 (к,  $\text{C-CF}_3$ ,  $J = 36.5$ ), 122.00 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 268.1$ ), 113.72, 121.30, 126.06, 127.85, 148.64 ( $\text{C-NH}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 158.00 ( $\text{C=O}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 105.10 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C, 48.53; H, 4.07; N, 20.58.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ . Найдено, %: C, 48.28; H, 3.89; N, 20.09.

**4-Амино-1-метил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3(2H)-он (2.30с).** Выход 0.44 г (1.3 ммоль, 66%, по методу Г), желтые кристаллы, т.пл. 180–182 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3446, 3331 ( $\text{NH}_2$ ), 1672 ( $\text{C=O}$ ), 1590, 1493, 1479, 1462 ( $\text{C=C}$ ), 1537, 1386, 1315 ( $\text{SO}_2$ ), 1152–1110 ( $\text{C-F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 2.79 (с, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Me}$ ), 3.26 (с, 3H, N—Me), 5.62 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.79–7.82, 8.06–8.09 (оба м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 41.22 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Me}$ ), 44.53 (к, N—Me,  $J = 4.1$ ), 120.48 (к,  $\text{C-CF}_3$ ,  $J = 37.6$ ), 121.42 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 268.8$ ), 126.39 (к,  $\text{C-NH}_2$ ,  $J = 1.4$ ), 122.58, 128.80, 138.06, 138.37 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 159.61 ( $\text{C=O}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 104.67 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C, 42.98; H, 3.61; N, 12.53.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Найдено, %: C, 43.39; H, 3.86; N, 11.94.

**4-амино-2-(4-амино-3-метилфенил)-1-метил-5-(трифторметил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.30d).** Выход 0.19 г (0.7 ммоль, 33%, по методу Г), желтые кристаллы, т.пл. 293 °С разл. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3443, 3344, 3199 ( $\text{NH}_2$ ), 1662 ( $\text{C=O}$ ), 1626, 1600, 1507, 1459 ( $\text{C=N}$ ,  $\text{C=C}$ ), 1163–1064 ( $\text{C-F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.08 (с, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me}$ ), 2.65 (с, 3H, N—Me), 5.15, 5.28 (оба с, 4H, 2 $\text{NH}_2$ ), 6.67–6.68, 6.91–6.93, 6.96–6.97 (все м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{-NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 105.12 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: C, 48.53; H, 4.07; N, 20.58.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ . Найдено, %: C, 48.28; H, 3.89; N, 20.09.

**Общая методика получения N-(5-гидрокси-3-(трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)ацетамида 2.31а.**

К 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.25 г, 4 ммоль цинковой пыли, затем при перемешивании 0.5 г, 2 ммоль пиразолона **2.3а**. Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем при 0 °С медленно прибавляли 0.22 г, 2.2 ммоль уксусного ангидрида. Далее продолжали перемешивание при комнатной температуре и оставляли смесь на ночь. К смеси добавляли воды и отфильтровывали осадок, который снова промывали водой и гексаном. Очищали колоночной хроматографией (элюент:  $\text{CHCl}_3$  EtOH 10:1).

**N-(5-Гидрокси-3-(трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)ацетамид (2.31а).** Выход 0.39 г (1.4 ммоль, 68%), оранжевый порошок, т.пл. 97–98 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3629, 3373, 3272, 3066 (OH, NH), 1649 ( $\text{C=O}$ ), 1596, 1497, 1480 ( $\text{C=N}$ ,  $\text{C=C}$ ), 1228–1129 ( $\text{C-F}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 2.26 (с, 3H, Me), 7.27 (уш. с, 1H, NH), 7.32–7.33, 7.44–7.48, 7.75–7.77

(все м, 5H, Ph); 11.45 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 100.45 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С, 50.53; Н, 3.53; N, 14.73.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: С, 50.44; Н, 3.40; N, 14.58.

#### Общая методика синтеза иминов 2.32 a-d

10 ммоль гидрохлорида 4-аминопиразола **2.28a,d** растворяли в 7 мл этанола, к реакционной массе прикапывали 11 ммоль альдегида при 10 °С. Для каждого соединения реакцию проводили в индивидуальных условиях.

#### (E)-1-Фенил-N-(5-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метанимин

**дигидрохлорид (2.32a)**. Нагревали при 60 °С в течении 30 мин. Высаживали водой, отфильтровывали, промывали бензолом и гексаном. Выход 2.99 г (8 ммоль, 77%), бежевый порошок, т.пл. 196–198 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1627, 1609, 1580 (C=N, C=C), 1181–1121 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 7.48–7.58, 7.75–7.76, 7.89–7.91 (м, 10H, 2Ph), 8.54 (с, 1H, CH), 14.07 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 121.96 (к,  $J = 268.8$ ,  $\text{CF}_3$ ), 132.04 (к,  $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$ ,  $J = 36.1$ ), 126.76, 127.86, 128.49, 128.56, 128.92, 128.99, 129.82, 131.96, 134.64, (все с,  $\underline{\text{C}}\text{H-Ph}$ , 2Ph), 135.62, 164.67 (все с, C–N,  $\underline{\text{C}}-\text{Ph}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 104.27 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 52.60; Н 3.64; N 10.82.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3$ . Найдено, %: С 51.81; Н 3.10; N 10.67.

#### (E)-1-(Фуран-2-ил)-N-(5-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метанимин

**(2.32b)**. Перемешивали при 0 °С. Экстрагировали диэтиловым эфиром 2 x 15 мл, сушили над сульфатом натрия, упаривали растворитель. Полученный осадок переосаждали гексаном из хлороформа, затем дочистали флэш-хроматографией (элюент – этилацетат). Выход 2.23 г (7 ммоль, 73%), бежевый порошок, т.пл. > 300 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1618, 1609, 1577 (C=N, C=C), 1179–1118 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 6.72 (с, 1H, CH), 7.20 (с, 1H, CH), 7.40–7.49, 7.77–7.78 (оба м, 5H, Ph), 7.99 (с, 1H, CH), 8.29 (с, 1H, CH), 14.04 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 104.25 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 59.02; Н 3.30; N 13.77.  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ . Найдено, %: С 59.06; Н 3.28; N 13.73.

#### (E)-5-(((5-Фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)имино)метил)фуран-2-

**ил)метанол дигидрохлорид (2.32c)**. Перемешивали при 0 °С. Экстрагировали диэтиловым эфиром 2 x 15 мл, сушили над сульфатом натрия, упаривали растворитель. Полученный продукт сначала очищали колоночной хроматографией (элюент хлороформ-этилацетат 4:1), затем переосаждением гексаном из хлороформа и снова промывали гексаном. Выход 2.82 г (7 ммоль, 69%), желтый порошок, т.пл. 141–144 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1623, 1611, 1588 (C=N, C=C), 1177–1116 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 4.50 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.49 (с, 1H, CH), 6.54 (с, 1H, CH), 7.13 (с, 1H, CH), 7.43–7.49, 7.72–7.73 (оба м, 5H, Ph), 8.23 (с, 1H, CH), 14.04 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 104.3 (с,  $\text{CF}_3$ ). Вычислено, %: С 57.32; Н 3.61; N 12.53.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: С 57.29; Н 3.60; N 12.54.

**(E)-N-(1-метил-5-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-1-фенилметанимин гидрат (2.32d).** Перемешивали при 0 °С. Высаживали водой, отфильтровывали. Выход 2.6 г (8 ммоль, 75%), бежевый порошок, т.пл. 106–108 °С ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1618, 1609, 1577 (C=N, C=C), 1179–1118 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 3.83 (с, 3H, Me), 7.44–7.54, 7.70–7.72 (оба м, 5H, Ph), 8.36 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 103.93 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 65.65; Н 4.29; N 12.76. Найдено, %: С 65.62; Н 4.32; N 12.75.

#### Реакция с фенилизотиоцианатом

##### 1-Фенил-3-(5-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)тимочевина (2.33a).

0.4 г, 1.5 ммоль гидрохлорида 4-аминопиразола **2.28a** растворяли в 10 мл метанола, добавляли 0.23 г, 1.6 ммоль карбоната калия и 0.2 г, 1.5 ммоль фенилизотиоцианата. Перемешивали при нагревании 5 ч. Добавляли 20 мл воды, отфильтровывали, растворяли в этаноле, нерастворившуюся часть отфильтровывали, фильтрат упаривали, промывали горячим хлороформом на фильтре. Фильтрат собирали и упаривали. Выход 0.35 г (1 ммоль, 65%), бесцветный порошок, т.пл. 237–238 °С возг. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3268, 3103, 3045 (NH), 1591, 1541, 1510, 1495, 1479 (C=N, C=C), 1183–1064 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: смесь таутомеров **A:B** – 56:44; 7.13–7.74 (три м, 10H, 2Ph); **A**: 9.04, 10.08 (оба с, 2H, 2NH), 13.98 (с, 1H, NH<sub>цикл</sub>); **B**: 9.21, 9.58 (оба с, 2H, 2NH), 14.07 (с, 1H, NH<sub>цикл</sub>). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: смесь таутомеров **A:B** – 56:44; **A**:  $\delta$  102.12 (с, CF<sub>3</sub>); **B**:  $\delta$  101.88 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 56.35; Н 3.62; N 15.46. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S. Найдено, %: С 56.36; Н 3.60; N 15.48.

##### 1-[1-метил-5-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-фенилтиомочевина (2.33b).

0.38 г, 1.4 ммоль гидрохлорида аминокпиразола **2.29d** растворяли в 10 мл ацетонитрила, добавляли 0.21 г, 1.5 ммоль карбонат калия и 0.18 г, 1.4 ммоль фенилизотиоцианата. Перемешивали при нагревании 8.5 ч. После охлаждения реакции упаривали ацетонитрил. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией, элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:этилацетат (3:1). Дополнительно перекристаллизовывали полученный осадок из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и гексана (1:1). Выход 0.31 г (0.8 ммоль, 58%), бесцветный порошок, т.пл. 87–89 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3271, 3110, 3038 (NH), 1589, 1542, 1511, 1498, 1477 (C=N, C=C), 1179–1058 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.д.: 3.84 (с, 3H, Me), 7.10–7.14, 7.27–7.30, 7.54–7.60 (все м, 10H, 2Ph); 9.13, 9.94 (оба уш.с, 2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ): 102.16 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: С 57.44; Н 4.02; N 14.89. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S. Найдено, %: С 57.46; Н 3.84; N 14.68.

#### Методика реакции метилирования гидрохлорида 1-метил-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-амина.

0.73 г, 2.6 ммоль 4-аминопиразола **2.28d** растворяли в 15 мл ацетонитрила, добавляли 0.4 г, 2.9 ммоль, карбоната калия и 1.33 г, 10.6 ммоль диметилсульфата. Перемешивали при

нагревании до 70 °С. Карбонат калия отфильтровывали, фильтрат упаривали, растворяли в воде и доводили водным раствором гидрокарбоната натрия до рН = 7. Выпавший осадок отфильтровывали. Промывали горячим ацетонитрилом, отфильтровывали, фильтрат собирали и упаривали.

***N,N*,1-триметил-5-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-амин (2.34).** Выход 0.48 г (1.8 ммоль, 68%), бежевый порошок, т.пл. 70–73 °С. ИК спектр (DRA),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1547, 1510, 1492 (C=N, C=C), 1185–1063 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.49 (с, 6H, 2Me), 3.65 (с, 3H, Me), 7.48–7.54 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  103.43 (с, CF<sub>3</sub>). Вычислено, %: C 57.99; H 5.24; N 15.61. Найдено, %: C 58.02; H 5.25; N 15.63.

### Заключение

1. Установлено, что для 3-полифторалкил-1-фенилпиразол-5-олов и 3-трифторметилпиразол-5-ола характерно преимущественное существование в кристаллах и полярном растворителе в виде НО-таутомеров, стабильность которых объяснена с привлечением квантово-химических расчетов.
2. Разработаны методы хемоселективного *N*- и *O*-метилирования 3-полифторалкил-1-фенилпиразол-5-олов: *N*-метилирование селективно проходит в отсутствие основания в избытке диметилсульфата с образованием полифторалкилированных аналогов *антипирина*, тогда как *O*-метилирование реализуется в основных условиях, давая 5-метокси-3-полифторалкилпиразолы. С помощью квантово-химических расчетов объяснена зависимость направления реакций *N*- и *O*-метилирования от условий. Основные условия использованы для получения 5-алкокси-3-трифторметил-1-фенилпиразолов.
3. Для 3-трифторметилпиразол-5-ола предложены методы хемоселективного  $N^1$ - и *O*-моно- и  $N^1, N^2$ -диметилирования, а также условия для синтеза диметил- $N^1, O$ - и  $N^2, O$ -изомеров. В основных условиях реализуется синтез  $MeO$ - и диметил- $N^2, O$ -производных, тогда как в отсутствие основания реакция преимущественно проходила *N*-метилирование.
4. Обнаружено, что 3-полифторалкил-1-фенилпиразол-5-олы и 3-трифторметилпиразол-5-ола под действием диметилацеталя диметилформамида подвергаются *C*-аминометилированию с образованием 4-аминометилиденовых производных.
5. В ряду синтезированных  $AlkO$ - и  $MeN$ -производных пиразолов найдены соединения с высокой анальгезирующей и умеренной противовоспалительной активностью в сочетании с низкой острой токсичностью. Расширенное биологическое тестирование одного из соединений-лидеров,  $CF_3$ -антипирина, показало его перспективность для дальнейшего изучения.
6. Предложены альтернативные методы синтеза полифторалкилсодержащих 4-гидроксииминопиразол-3-онов, 4-гидроксиимино-5-гидроксипиразолинов и 4-нитропиразолов с заместителями различного рода у атомов азота и углерода  $C5$ . Самыми удобными и эффективными подходами являются одnoreакторные способы синтеза: циклизация соответствующих 3-оксоэфиров с гидразинами и нитрозирование водным раствором нитрита натрия – для 4-гидроксииминопиразол-3-онов, последовательная обработка 1,3-дикетонов или их литиевых солей нитритом натрия в уксусной кислоте и гидразинами – для 4-гидроксиимино-5-гидроксипиразолинов и 4-нитропиразолов.
7. При исследовании реакции нитрозирования полифторалкил-1,3-дикетонов и их литиевых солей обнаружено, что трифторметилсодержащие 2-гидроксиимино-1,3-дикетоны в отличие от полифторалкил-содержащих аналогов имеют склонность к дегидратации с образованием 4,4,4-трифтор-3,3-дигидрокси-2-гидроксиимино-1-*R*-бутан-1-онов, которые могут быть

использованы для синтеза 3-трифторметил- и/ или 5-полифторалкил-4-нитропиразолов или 4-гидроксиимино-5-гидроксипиразолинов.

**8.** Разработаны эффективные способы получения 4-амино-3-трифторметилпиразолов и 4-амино-3-полифторалкилпиразол-5-олов в результате восстановления 4-нитропиразолов и 4-гидроксииминопиразол-3-онов, соответственно. Синтез 4-амино-1-арил-2-метил-3-трифторметилпиразол-5-онов осуществлен восстановлением нитропроизводных, полученных нитрованием полифторалкилсодержащих антипиринов. Показаны возможности химической модификации 4-аминопиразолов в реакциях с альдегидами, фенилизотиоцианатом и диметилсульфатом.

**9.** Найдено, что синтезированные 4-замещенные производные полифторалкилпиразолов могут проявлять множественную биоактивность в зависимости от природы периферических заместителей:

- Выявлена выраженная анальгетическая активность 4-нитро-, 4-аминопиразолов и 4-гидроксиимино-5-гидроксипиразолинов, имеющих фенильный фрагмент у атома углерода C5, причем аминопроизводные оказались более эффективными, чем нитро-аналоги. Кроме того, что 4-амино-5-фенилпиразолы проявили заметную противовоспалительную активность;

- Оценка острой токсичности пиразолов показала, что большинство из них обладают умеренной токсичностью, но введение тиенильного фрагмента к атому углерода C5 значительно повышает острую токсичность как 4-нитро-, так и 4-аминопроизводных;

- 4-Нитропиразолы с незамещенной NH-группой обнаружили высокую туберкулостатическую и антибактериальную активность, в то время как для MeN-замещенных аналогов характерно выраженное антимикотическое действие. 4-Аминопиразолы не проявляли существенной антибактериальной и антимикотической активности;

- Установлено, что *N*-незамещенные 4-аминопиразолы и их гидрохлориды, а также гидрохлориды 4-аминопиразол-5-олов обладают высокой антирадикальной активностью, в то время как 4-нитропиразолы и 4-гидроксииминопиразол-5-олы неактивны или значительно менее активны; 4-гидроксииминопиразолины обладали умеренным антирадикальным действием;

- Среди 4-нитропиразолов обнаружены вещества, проявляющие цитотоксичность по отношению как к раковым клеткам HeLa, так и здоровым дермальным клеткам, тогда как 4-аминопиразолы цитотоксичны в отношении раковых клеток.

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Предложенные в работе методы позволили синтезировать соединения, которые могут послужить основой для разработки новых эффективных и безопасных анальгетиков. В этом

ряду наибольший потенциал имеет ряд трифторметильных аналогов антипирина. Широкий спектр биологической активности, выявленный среди полученных 4-замещенных производных полифторалкилпиразолов, создает перспективы для создания новых антибактериальных, антимикотических, противоопухолевых и антиоксидантных агентов. В синтетическом плане большие перспективы имеет дальнейшая разработка химических модификаций антипиринов и 4-аминопиразолов.

### Перечень условных обозначений и сокращений

- АТФ – аденозинтрифосфат
- ВАК – Высшая аттестационная комиссия
- ГХ-МС – газовая хроматография-масс-спектрометрия
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – диметилформамид
- ИК – инфракрасная спектроскопия
- ИОС УрО РАН – Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Пастовского
- КССВ – константа спин-спинового взаимодействия
- КХР – квантово-химические расчеты
- ЛД<sub>50</sub> - средняя доза вещества, вызывающая гибель половины членов испытываемой группы
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- МИК – минимальная ингибирующая концентрация
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- РСА – рентгено-структурный анализ
- ТГФ – тетрагидрофуран
- УЗ – ультразвуковое излучение
- ФАР – фторалкиламинореагенты
- ФБЧ – фибробласты человека
- ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1
- ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс
- ААРН – 2,2'-азобис-(2-метилпропионамидин)
- АВТС – 2,2'-азинобис-(3-этилбензотиазолин-6-сульфонат) (метод оценки антирадикальной активности за счет связывания катион-радикала АВТС<sup>•+</sup>)
- АСД – арахидоновая кислота
- Asn855 – аспарагин 855 циклооксигеназы-1
- BSA – бис(триметилсилил)ацетамид
- CD-1 – линия аутбредных мышей, используемых для испытаний *in vivo*
- Cys856 – цистеин 856 циклооксигеназы-1
- DEAD – диэтилазокарбоксилат
- DHP – 3,4-дигидропиран
- DIF – диклофенак
- DMF-DMA – диметилацеталь диметилформамида
- DRA – приставка диффузного отражения

FRAP – железо-восстанавливающая активность (метод оценки антирадикальной активности)

IC<sub>50</sub> – концентрация вещества, вызывающая 50%-ное ингибирование роста популяции клеток

LgtC – удерживающая  $\alpha$ -1,4-галактозилтрансфераза, которая катализирует перенос фрагмента D-галактозы от донора уридин 5'-[3-(D-галактопиранозил)дигидрофосфата] к содержащим лактозу акцепторам в липоолигосахаридную оболочку грамотрицательных патогенов, таких как *Neisseria* и *Haemophilus*

NMP – N-метил-2-пирролидон

ORAC-FL – способность поглощать радикалы кислорода

PDB – банк данных белков

Phe909 – фенилаланин 909 циклооксигеназы-1

PTC – межфазный катализ

SD - Sprague-Dawley (серия крыс, используемых для испытаний *in vivo*)

SI – индекс селективности

TEA – триэтиламин

TEAC – антиоксидантная способность в эквиваленте тролокса

THP – 2-тетрагидропиранильная группа

TMSOTf – триметилсилилтрифторметансульфонат

TRPA-1 – транзиторийный катионный канал потенциального рецептора A1

Tyr385 – тирозин 385 циклооксигеназы-1

## Список литературы

1. Lamberth, C. Pyrazole chemistry in crop protection / C. Lamberth // *Heterocycles* – 2007. – V. 71, № 7. – P. 1467–1502.
2. Elguero, J. Five-Membered Heterocycles: 1,2-Azoles. Part 1. Pyrazoles / J. Elguero, A. M. S. Silva, A. C. Tom; *Modern Heterocyclic Chemistry*, 1st ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2011. – P. 635–725.
3. Difluoromethyl Bioisostere: Examining the “Lipophilic Hydrogen Bond Donor” // Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov, S. Saphier *Concept* // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60, № 2. P. 797–804.
4. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011) // J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114, №4. P. 2432–2506.
5. O’Hagan, D. Fluorine in health care: organofluorine containing blockbuster drugs / D. O’Hagan // *J. Fluorine Chem.* – 2010. – V. 131, № 11. – P. 1071–1081.
6. Discovery of 1-(2-aminomethylphenyl)-3-trifluoromethyl-N-[3-fluoro-2'-(aminosulfonyl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide (DPC602), a potent, selective, and orally bioavailable Factor Xa inhibitor / J. R. Pruitt, D. J. P. Pinto, R. A. Glemmo, Jr., R. S. Alexander, K. A. Rossi, B. L. Wells, S. Drummond, L. L. Bostrom, D. Burdick, R. Bruckner, H. Chen, A. Smallwood, P. C. Wong, M. R. Wright, S. Bai, J. M. Luetgen, R. M. Knabb, P. Y. S. Lam, R. R. Wexler // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46, № 25. – P. 5298–5315.
7. Structure-activity relationship of celecoxib and rofecoxib for the membrane permeabilizing activity / N. Yamakawa, K. Suzuki, Y. Yamashita, T. Katsu, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, T. Mizushima // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, № 8. – P. 2529–2534.
8. Novel potent and selective calcium-release-activated calcium (CRAC) channel inhibitors. Part 1: Synthesis and inhibitory activity of 5-(1-methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamides / Y. Yonetoku, H. Kubota, Y. Okamoto, A. Toyoshima, M. Funatsu, J. Ishikawa, M. Takeuchi, M. Ohta, S. Tsukamoto // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V.14, № 14. – P. 4750–4760.
9. Synthesis and antibacterial activity of some 5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-thiocarboxamides, 3-trifluoromethylpyrazol-1-thiocarboxamides and 4-aryl-2-(5(3)-trifluoromethyl-1-pyrazolyl)thiazoles / R. Aggarwal, R. Kumar, S. Kumar, G. Garg, R. Mahajan, J. Sharma // *J. Fluorine Chem.* – 2011. – V. 132, № 11. – P. 965–972.
10. Reaction of 2-hydroxyethylhydrazine with a trifluoromethyl- $\beta$ -diketone: Study and structural characterization of a new 5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazole intermediate / V.

Montoya, J. Pons, J. García-Antón, X. Solans, M. Font-Bardia, J. Ros // *J. Fluorine Chem.* - 2007. - V. 128, № 9. - P. 1007–1011.

11. Lee, L. F. Synthesis and  $^{13}\text{C}$  NMR of (trifluoromethyl)hydroxypyrazoles / L.F. Lee, F.M. Schleppek, R.W. Schneider, D.H. Campbell // *J. Heterocycl. Chem.* - 1990. - V. 27, № 2. - P. 243–245.

12. 5-Heteroatom substituted pyrazoles as canine COX-2 inhibitors. Part III: Molecular modeling studies on binding contribution of 1-(5-methylsulfonyl)pyrid-2-yl and 4-nitrile / S. M. Sakya, X. Hou, M. L. Minich, B. Rast, A. Shavnya, K. M. L. DeMello, H. Cheng, J. Li, B. H. Jaynes, D. W. Mann, C. F. Petras, S. B. Seibela, M. L. Haven // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2007. - V. 17, № 4. - P. 1067–1072.

13. 5-Heteroatom-substituted pyrazoles as canine COX-2 inhibitors: Part 2. Structure–activity relationship studies of 5-alkylethers and 5-thioethers / S. M. Sakya, H. Cheng, K. M. Lundy DeMello, A. Shavnya, M. L. Minich, B. Rast, J. Dutra, C. Li, R. J. Rafka, D. A. Koss, J. Li, B. H. Jaynes, C. B. Ziegler, D. W. Mann, C. F. Petras, S. B. Seibel, A. M. Silvia, D. M. George, A. Hickman, M. L. Haven, M. P. Lynch // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2006. - V. 16, № 5. - P. 1202–1206.

14. Sakya, S. M. Facile microwave assisted decarbonylation of 4-formyl group in 5-alkyl amino substituted pyrazoles / S. M. Sakya, B. Abrams, S. L. Snow, B. Rast // *Tetrahedron Lett.* - 2008. - V. 49, № 14. - P. 2280–2282.

15. Efficient Synthesis of Five Types of Heterocyclic Compounds via Intramolecular Elimination Using Ultrasound-Static Heating Technique / H. Jiang, X. Dong, X. Jin, D. Zhu, R. Yin, R. Yu, S. Wan, L. Zhang, T. Jiang // *Chem. - An Asian J.* - 2018. - V. 13, № 16. - P. 2009–2013.

16. Guillou, S. An Improved Preparation of 3-Alkoхypyrazoles / S. Guillou, F. Bonhomme, Y. Janin // *Synthesis (Stuttg.)*. - 2008. - V. 2008, № 21. - P. 3504–3508.

17. Grillot, G. Notes - Trifluoroantipyrene / G. Grillot, S. Aftergut, D. Botteron // *J. Org. Chem.* - 1958. - V. 23, № 1. - P. 119–120.

18. Improved regioselectivity in pyrazole formation through the use of fluorinated alcohols as solvents: synthesis and biological activity of fluorinated Tebufenpyrad analogs / S. Fustero, R. Román, J. F. Sanz-Cervera, A. Simón-Fuentes, A. C. Cuñat, S. Villanova, M. Murguía / *J. Org. Chem.* - 2008. - V. 73, № 9. - P. 3523–3529

19. Пашкевич К. И. 2-Ацетил-замещенные полифторированные β-кетоефиры в реакции с аминами / К. И. Пашкевич, В. М. Крохалев, В. И. Салоутин // *Изв. АН. СССР Сер. хим.* - 1988. - № 6. - С. 1367–1371.

20. Singh, S. P. A facile synthesis of 5-methyl-1-(phenyl/heterocyclyl)-4-trifluoroacetylpyrazoles / S. P. Singh, D. Kumar // *J. Chem. Res. (S)* - 1997. - № 4. - P.142–143.

21. Региоселективная циклоконденсация этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-

этоксиметилиденпропионатом с тиазолилгидразинами / М. В. Прядеина, А. Б. Денисова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // Ж. Орг. Хим. – 2008. - Т. 44, № 12. – С. 1305-1312.

22. Obermayer, D. Microwave-assisted and continuous flow multistep synthesis of 4-(pyrazol-1-yl)carboxanilides / D. Obermayer, T. N. Glasnov, C. O. Kappe // J. Org. Chem. – 2011. – V. 76, № 16. – P. 6657–6669.

23. Multigram Synthesis of Fluoroalkyl-Substituted Pyrazole-4-carboxylic Acids / R.T. Iminov, A. V. Mashkov, I. I. Vyzir, B. A. Chalyk, A. V. Tverdokhlebov, P. K. Mykhailiuk, L. N. Babichenko, A. A. Tolmachev, Y. M. Volovenko, A. Biitseva, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina // Eur. J. Chem. – 2015. – V. 2015, № 4. – P. 886–891.

24. Lobo, M. M. Regioselectively controlled synthesis of 3(5)-(trifluoromethyl)pyrazolylbenzenesulfonamides and their effects on a pathological pain model in mice / M. M. Lobo, S. M. Oliveira, I. Brusco, P. Machado, L. F.S.M. Timmers, O. N. Souza, M. A.P. Martins, H. G. Bonacorso, J. M. Santos, B. Canova, T. V.F. Silva, N. Zanatta // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 102, № 102. – P. 143–152.

25. An efficient route to 3-trifluoromethylpyrazole via cyclization/1,5-H shift and its applications in the synthesis of bioactive compounds / Y. Wang, J. Han, J. Chen, W. Cao // Tetrahedron – 2015. – V. 71, № 43. – P. 8256–8262.

26. Neunhoeffer, O. Hyperkonjugation und Fluoreszenzverhalten / O. Neunhoeffer, G. Alsdorf, H. Ulrich // Chem. Ber. – 1959. – V. 92, № 1. – P. 252–255.

27. Gaede, B. J. Novel perfluoroalkyl-substituted pyrazoles. 1. Hydroxypyrazoles / B. J. Gaede, L. L. Mcdermott // J. Heterocycl. Chem. – 1993. – V. 30, № 49. – P. 49–54.

28. Aronoff, M. R. Rapid cycloaddition of a diazo group with an unstrained dipolarophile / M.R. Aronoff, B. Gold, R.T. Raines // Tetrahedron Lett. – 2016. – V. 57. – P. 2347–2350.

29. Gold, B. 1,3-Dipolar Cycloaddition with Diazo Groups: Noncovalent Interactions Overwhelm Strain / B. Gold, M. R. Aronoff, R. T. Raines // Org. Lett. – 2016. – V. 18, № 18. – P. 4466–4469.

30. Hamper, B. C. Regioselective synthesis of 1-methyl-3-hydroxy-5-perfluoroalkylpyrazoles by the addition of methylhydrazine to perfluoroalkylacetylenic esters / B. C. Hamper // J. Fluor. Chem. – 1990. – V. 48, № 1. – P. 123–131.

31. A Major Advance in the Synthesis of Fluoroalkyl Pyrazoles: Tuneable Regioselectivity and Broad Substitution Patterns / E. Schmitt, A. Panossian, J.-P. Vors, C. Funke, N. Lui, S. Pazenok, F. R. Leroux // Chem. – A Eur. J. – 2016. – V. 22, № 32. – P. 11239–11244.

32. Chen, Z. Use of a Traceless Activating and Directing Group for the Construction of Trifluoromethylpyrazoles: One-Pot Transformation of Nitroolefins and Trifluorodiazethane / Z. Chen, Y. Zheng, J.-A. Ma // Angew. Chemie Int. Ed. – 2017. – V. 56, № 16. – P. 4569–4574.

33. Mertens, L. Fluoroalkyl-Substituted Diazomethanes and Their Application in a General Synthesis of Pyrazoles and Pyrazolines / L. Mertens, K. J. Hock, R. M. Koenigs // *Chem. – A Eur. J.* – 2016. – V. 22, № 28. – P. 9542–9545.

34. Gladow, D. 1,3-Dipolar cycloadditions of ethyl 2-diazo-3,3,3-trifluoropropanoate to alkynes and [1,5] sigmatropic rearrangements of the resulting 3H-pyrazoles: synthesis of mono-, bis- and tris(trifluoromethyl)-substituted pyrazoles / D. Gladow, S. Doniz-Kettenmann, H.-U. Reissig // *Helv. Chim. Acta.* – 2014. – V. 97, № 6. – P. 808–821.

35. 3,5-Bis(trifluoromethyl)pyrazoles: a novel class of NFAT transcription factor regulator / S. W. Djuric, N. Y. BaMaung, A. Basha, H. Liu, J. R. Luly, D. J. Madar, R. J. Sciotti, N. P. Tu, F. L. Wagenaar, P. E. Wiedeman, X. Zhou, S. Ballaron, J. Bauch, Y.-W. Chen, X. G. Chiou, T. Fey, D. Gauvin, E. Gubbins, G. C. Hsieh, K. C. Marsh, K. W. Mollison, M. Pong, T. K. Shaughnessy, M. P. Sheets, M. Smith, J. M. Trevillyan, U. Warrior, C. D. Wegner, G. W. Carter // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43, № 16. – P. 2975–2981.

36. Utecht, G. Polysubstituted 3-trifluoromethylpyrazoles: regioselective (3 + 2)-cycloaddition of trifluoroacetonitrile imines with enol ethers and functional group transformations // G. Utecht, A. Fruziński, M. Jasiński // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16, № 8. – P. 1252–1257.

37. Synthesis of 4-Fluoromethylsydnones and their participation in alkyne cycloaddition reactions / R. S. Foster, H. Adams, H. Jakobi, J. P. A. Harrity // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78, № 8. – P. 4049–4064.

38. Meazza, G. A convenient and versatile synthesis of 4-trifluoromethyl-substituted pyrazoles / G. Meazza, G. Zanardi // *J. Heterocyclic Chem.* – 1993. – V. 30, № 2. – P. 365–371.

39. Kawase, M. 4-Trifluoroacetyl-2-phenyloxazol-5-one: Versatile Template for Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Heterocycles / M. Kawase, R. Saijo, K. Kurihara // *Heterocycles.* – 2013. – V. 87, № 12. – P. 2533.

40. Grimmett, M. R. The N-alkylation and N-arylation of unsymmetrical pyrazoles / M.R. Grimmett, K.H.R. Lim, R Weavers // *Aust. J. Chem.* – 1979. – V. 32, № 10. – P. 2203–2013.

41. Ambident polyfluoroalkyl-substituted pyrazoles in the methylation reactions / A. E. Ivanova, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, P. A. Slepukhin, S. S. Borisevich, S. L. Khursan // *J. Fluor. Chem.* – 2017. – V. 195. – P. 47–56.

43. Barreiro, E. J. The Methylation Effect in Medicinal Chemistry C.A.M. Fraga/ E.J. Barreiro, A.E. Kümmerle // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111, № 9. – P. 5215–5246.

43. Ionic liquid as catalyst in the synthesis of N-alkyl trifluoromethyl pyrazoles / C. P. Frizzo, D. N. Moreira, E. A. Guarda, G. F. Fiss, M. R.B. Marzari, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, M. A.P. Martins // *Catal. Commun.* – 2009. – V. 10, № 8. – P. 1153–1156.

44. Patent WO 2006/071730 A1. МПК C07D 231/22, C07D 231/20, A61P 25/28. Pyrazolone

compounds as metabotropic Glutamate receptor Agonists for the treatment of neurological and psychiatric disorders / M. Balestra, H. Bunting, D. Chen, I. Egle, J. Forst, J. Frey, M. Isaac, F. Ma, D. Nugiel, A. Slassi, G. Sun, B. Sundar, R. Ukkiramapan-Dian, R. Urbanek, S. Walsh; заявл. 22.12.2005; опубл. 06.07.2006.

45. Design, synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking of potential novel antipyrene and pyrazolone analogs as cyclooxygenase enzyme (COX) inhibitors / M.T. El Sayed, M. A.M.S. El-Sharief, E. S. Zarie, N. M. Morsy, A. R. Elsheakh, A. Voronkov, V. Berishvili, G. S. Hassan // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28, № 5. – P. 952–957.

46. Fiamegos, Y. C. Synthesis of 1-methyl-, 4-nitro-, 4-amino- and 4-iodo-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-ones / Y. C. Fiamegos, G. A. Pilidis, G. Varvounis // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – V. 38, № 5. – P. 1065–1069.

47. Ivanova, A. E. Synthesis and Antibacterial Activity of N-Alkyl-Substituted 4-Aryldiazenylpyrazoles / A. E. Ivanova, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin // *Chem. of Heterocycl. Compd.* – 2013. – V. 49, № 8. – P. 1128–1135.

48. Гидрокси- и алкоксиметилирование полифторалкилсодержащих пиразолов / А. Е. Иванова, Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт // *Изв. РАН. Сер. хим.* – 2018. – № 3. – С. 521–524.

49. Identification and Optimization of the First Highly Selective GLUT1 Inhibitor BAY-876 / H. Siebeneicher, A. Cleve, H. Rehwinkel, R. Neuhaus, I. Heisler, T. Müller, M. Bauser, B. Buchmann // *ChemMedChem.* – 2016. – V. 11, № 20. – P. 2261–2271.

50. 1-(4-Phenylpiperazin-1-yl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)ethanones as novel CCR1 antagonists / A. M. K. Pennell, J. B. Aggen, S. Sen, W. Chen, Y. Xu, E. Sullivan, L. Li, K. Greenman, T. Charvat, D. Hansen, D. J. Dairaghi, J. J. K. Wright, P. Zhang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23, № 5. – P. 1228–1231.

51.  $\beta$ -d-Ribofuranosyl substituted polyfluoroalkylpyrazoles and their activity against the influenza virus / A.E. Ivanova, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, Y. R. Orshanskaya, V. V. Zarubaev // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28, № 1. – P. 52–54.

52. Ivanova, A. E. Non-natural nucleosides bearing 4-aryldiazenylpyrazole aglycone / A. E. Ivanova, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin // *Mendeleev Commun.* – 2016. – V. 26, № 2. – P. 106–108

53. Guillou, S. Nitrogen's reactivity of various 3-alkoxy-pyrazoles / S. Guillou, F. J. Bonhomme, Y. L. Janin // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65, № 13. – P. 2660–2668.

54. Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles, Z.-L. Xu, H.-X. Li, Z.-G. Ren, W.-Y. Du, W.-C. Xu, J.-P. Lang // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67, № 29. – P. 5282–5288.

55. Novel hybrids of 3-n-butylphthalide and edaravone: Design, synthesis and evaluations as potential anti-ischemic stroke agents / X. Sheng, K. Hua, C. Yang, X. Wang, H. Ji, J. Xu, Z. Huang, Y. Zhang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25, № 17. – P. 3535–3540.

56. Aspartyl  $\alpha$ -((1-Phenyl-3-(trifluoromethyl)-pyrazol-5-yl)oxy)methyl Ketones as Interleukin-1 $\beta$  Converting Enzyme Inhibitors. Significance of the P<sub>1</sub> and P<sub>3</sub> Amido Nitrogens for Enzyme-Peptide Inhibitor Binding / R.E. Dolle, J. Singh, J. Rinker, D. Hoyer, C.V.C. Prasad, T.L. Graybill, J.M. Salvino, C.T. Helaszek, R.E. Miller, M.A. Ator // *J. Med. Chem.* – 1994. – V. 37, № 23. – P. 3863–3866.
57. 5-Heteroatom substituted pyrazoles as canine COX-2 inhibitors. Part III: Molecular modeling studies on binding contribution of 1-(5-methylsulfonyl)pyrid-2-yl and 4-nitrile / S. M. Sakya, X. Hou, M. L. Minich, B. Rast, A. Shavnya, K. M. L. DeMello, H. Cheng, J. Li, B. H. Jaynes, D. W. Mann, C. F. Petras, S. B. Seibela, M. L. Haven // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17, № 4. – P. 1067–1072.
58. Holzer, W. 4-Acyl-5-hydroxy-1-phenyl-3-trifluoromethylpyrazoles: Synthesis and NMR Spectral Investigations / W. Holzer, S. Bieringer // *Heterocycles.* – 2006. – V. 68, № 9. – P. 1825.
59. Design, synthesis and pharmacological evaluation of 6,7-disubstituted-4-phenoxyquinoline derivatives as potential antitumor agents / S. Zhou, J. Ren, M. Liu, L. Ren, Y. Liu, P. Gong // *Bioorg. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 30–42.
60. Однореакторный синтез 5-гидрокси-4-гидроксиимино-1-изоникотил-5-фторалкил-2-пиразолинов, их туберкулостатическая активность / О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, М. А. Кравченко // *Ж. Орг. Хим.* – 2011. – Т. 47, № 3. – С. 339–346.
61. Однореакторный синтез трифторметил- и нитрозозамещенных пиразолинов и пиразолов, их туберкулостатическая активность / О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, М. А. Кравченко // *Изв. РАН. Сер. Хим.* – 2010. – №10. – С. 1917–1923.
62. Perfluorinated Acyl(aro)pyruvates as Building Blocks for the Synthesis of Heterocycles / V. I. Saloutin, Y. V. Burgart, C. Oliver Kappe, O. N. Chupakhin // *Heterocycles.* – 2000. – V. 52, № 3. P. 1411.
63. Perfluorinated nitrosopyrazolone-based erbium chelates: a new efficient solution processable NIR emitter / L. Beverina, M. Crippa, M. Sassi, A. Monguzzi, F. Meinardi, R. Tubino, G. A. Pagani // *Chem. Commun.* – 2009. – № 34. – P. 5103–5105.
64. Synthesis and characterization of chromium (III), iron (II), copper (II) complexes of 4-amino-1-(p-sulphophenyl)-3-methyl-5-pyrazolone based acid dyes and their applications on leather / G. Hussain, M. Ather, M. U.A. Khan, A. Saeed, R. Saleem, G. Shabir, P. A. Channar // *Dye. Pigment.* – 2016. – V. 130. – P. 90–98.
65. Facile synthesis of heterocycles having bacteriocidal activity incorporating oleic acid residues / H. A. Abd El Salam, N. O. Shaker, E. M. El-Telbani, G. A.M. Nawwar // *J. Chem. Res.* – 2009. – V. 2009, № 6. – P. 400–404.
66. Filling the gap: Chemistry of 3,5-bis(trifluoromethyl)-1H-pyrazoles / A. Maspero, G. B.

Giovenzana, D. Monticelli, S. Tagliapietra, G. Palmisano, A. Penoni // *J. Fluor. Chem.* –2012. – V.139. – P. 53–57.

67. 3-Trifluoromethyl-4-nitro-5-arylpyrazoles are novel KATP channel agonists / A. J. Peat, C. Townsend, M. C. McKay, D. Garrido, C. M. Terry, J. L. R. Wilson, S. A. Thomson // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14, № 3. – P. 813–816.

68. Pyrazoles. XII. The preparation of 3(5)-nitropyrazoles by thermal rearrangement of N-nitropyrazoles / J. W. A. M. Janssehn, J. C. Koeners, C. G. Kruse, C. L. Habraken // *J. Org. Chem.* – 1973. – V. 38, № 10. – P. 1777–1782.

69. Preparation of 1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-yl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7(6H)-ones as potent, selective, and efficacious inhibitors of coagulation factor Xa / Y.-L. Li, J. M. Fevig, J. Cacciola, J. Buriak, K. A. Rossi, J. Jona, R. M. Knabb, J. M. Luetgen, P. C. Wong, S. A. Bai, R. R. Wexler, P. Y. S. Lam // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16, № 19. – P. 5176–5182.

70. Пат. 2642924 Российская Федерация, МПК C07D 231/38. Способ получения 5-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4 амина / Н. С. Болтачёва, В. И. Филякова, В. Н. Чарушин; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (RU). – №2017108382; заявл. 13.03.2017; опубл. 30.01.2018, Бюл. № 4.

71. Convenient synthesis of 4-amino-3,5-disubstituted pyrazoles in one step from the corresponding diketo oximes / T. Majid, C. R. Hopkins, B. Pedgrift, N. Collar // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45, № 10. – P. 2137–2139.

72. Синтез нитрозо- и amino-N-адамантилпиразолов / Т. А. Фроленко, Е. С. Семиченко, М. Г. Мельникова, Н. А. Гаврилова, Г. А. Субоч // *Журнал СФУ. Химия.* – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 301–306.

73. Novel 6-N-arylcarboxamidopyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one derivatives as potential anti-cancer agents / V. N. Devegowda, J. H. Kim, K.-C. Han, E. G. Yang, H. Choo, A. N. Pae, G. Nam, K. H. Choi // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20, № 5. – P. 1630–1633.

74. Hänsel, W. 4-(5-Hydroxy-4-pyrazolylimino)-2-pyrazolin-5-one und ihre Metallchelate, I Synthese von 4-(5-Hydroxy-4-pyrazolylimino)-2-pyrazolin-5-onen (Rubazonsäuren) und strukturanalogen Verbindungen / W. Hänsel // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1976. – V. 1976, № 7–8. – P. 1380–1394.

75. Cuadrado, P. Reactions of pyrazoles and pyrazolium salts with complex metal hydrides and organometallic reagents. Synthesis of pyrazolines and pyrazolidines / P. Cuadrado, A. M. González-Nogal, S. Martínez // *Tetrahedron.* – 1997. – V. 53, № 25. – P. 8585–8598.

76. Discovery and characterization of a novel series of N-phenylsulfonyl-1H-pyrrole picolinamides as positive allosteric modulators of the metabotropic glutamate receptor 4 (mGlu 4) / R.

D. Gogliotti, A. L. Blobaum, R. M. Morrison, J. S. Daniels, J. M. Salovich, Y.-Y. Cheung, A. L. Rodriguez, M. T. Loch, P. J. Conn, C. W. Lindsley, C. M. Niswender, C. R. Hopkins // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. V. 26, № 13. – P. 2984–2987.

77. Discovery and optimization of indazoles as potent and selective interleukin-2 inducible T cell kinase (ITK) inhibitors / R. M. Pastor, J. D. Burch, S. Magnuson, D. F. Ortwine, Y. Chen, K. De La Torre, X. Ding, C. Eigenbrot, A. Johnson, M. Liimatta, Y. Liu, S. Shia, X. Wang, L. C. Wu, Z. Pei // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24, № 11. – P. 2448–2452.

78. Discovery of a Potent, Selective, Orally Bioavailable, and Efficacious Novel 2-(Pyrazol-4-ylamino)-pyrimidine Inhibitor of the Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) / S. L. Degorce, S. Boyd, J. O. Curwen, R. Ducray, C. T. Halsall, C. D. Jones, F. Lach, E. M. Lenz, M. Pass, S. Pass, C. Trigwell // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, № 10. – P. 4859–4866.

79. Structure–activity relationships of pyrazole derivatives as potential therapeutics for immune thrombocytopenias / M. K. Purohit, S. K. Chakka, I. Scovell, A. Neschadim, A. M. Bello, N. Salum, Y. Katsman, M. C. Bateau, D. R. Branch, L. P. Kotra // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, № 9. – P. 2739–2752.

80. Characterization of Sildenafil analogs by MS/MS and NMR: A guidance for detection and structure elucidation of phosphodiesterase-5 inhibitors / C. Mustazza, A. Borioni, A. L. Rodomonte, M. Bartolomei, E. Antoniella, P. Di Martino, L. Valvo, I. Sestili, E. Costantini, M. C. Gaudiano // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2014. – V. 96. – P. 170–186.

81. Synthesis of pyrazolo[4,3-c][1,2,6]benzothiadiazocine, a new ring system as potential COX inhibitor / O. Migliara, V. Spanò, B. Parrino, C. Ciancimino, P. Diana // *Arkivoc.* – 2012. – V. 2012, № 41. – P. 41.

82. Evaluation and synthesis of amino-hydroxy isoxazoles and pyrazoles as potential glycine agonists / J. Drummond, G. Johnson, D. G. Nickell, D. F. Ortwine, R. F. Bruns, B. Welbaum // *J. Med. Chem.* – 1989. V. 32, № 9. – P. 2116–2128.

83. Pyridazine and its related compounds: Part 26. Synthesis and Application of some Monoazo disperse dyes derived from 3-hydrazinopyridazine / A. Deeb, F. Yassine, N. Aouf, W. Shehta // *Int. J. ChemTech Res.* – 2014. – V. 6, № 1. – P. 719–729.

84. El-Mekawy, R. E. New Trends of Acetonitrile Moiety in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Some Novel Pyrazole Derivatives as Antibacterial and Antifungal Agents / R. E. El-Mekawy // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – V. 54, № 4. – P. 2367–2374.

85. Mohamed, K. S. Synthesis, characterization and cytotoxicity evaluation of some novel pyrazole and pyrrole derivatives containing benzothiazole moiety / K. S. Mohamed, A. A. Fadda // *Heterocycles.* – 2015. – V. 91, № 10. – P. 1937–1954.

86. Arkhipov, A. V. Unexpected Reactivity of Trifluoromethyl Diazomethane: Electrophilicity

of the Terminal N-Atom / A. V. Arkhipov, V. V. Arkhipov, J. Cossy, V. O. Kovtunenکو, P. K. Mykhailiuk // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18, № 14. – P. 3406–3409.

87. A Novel Synthesis of 1-Aryl-6-bromo-3-(5-ethylthio-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1H-pyrazolo[4,3-b]quinolin-9(4H)-ones via Thermal Cyclization of 4-Azidopyrazoles / H. Y. Medrasi, M. Al-Sheikh, K. U. Sadek, R. A. Mekheimer // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – V. 53, № 4. – P. 1159–1167.

88. Desai, N. D. Improved Protocol for Thorpe Reaction: Synthesis of 4-Amino-1-arylpyrazole using Solid–Liquid Phase-Transfer Conditions / N. D. Desai, R. D. Shah // *Synth. Commun.* – 2008. – V. 38, № 3. – P. 316–327.

89. A simple new hydrazine-free synthesis of methyl 1,4,5-trisubstituted 1H-pyrazole-3-carboxylates / B. Brož, Z. Padělková, V. Bertolasi, P. Šimůnek // *Monatshefte Für Chemie - Chem. Mon.* – 2013. – V. 144, № 7. – P. 1013–1019.

90. Facile and Straightforward Method Leading to Substituted 4-Amino-1-arylpyrazoles / P. Šimůnek, M. Svobodová, V. Bertolasi, V. Macháček // *Synth.* – 2008. – V. 2008, № 11. – P. 1761–1766.

91. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib) / T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40, № 9. – P. 1347–1365.

92. Heteroaromatic analogues of 1,5-diarylpyrazole class as anti-inflammatory agents / P. K. Sharma, N. Chandna, S. Kumar, P. Kumar, S. Kumar, P. Kaushik, D. Kaushik // *Med. Chem. Res.* – 2012. – V. 22, № 11. – P. 3757–3766.

93. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of 5-trifluoromethyl- $\square$ 2-pyrazoline and isomeric 5/3-trifluoromethylpyrazole derivatives as anti-inflammatory agents / R. Aggarwal, A. Bansal, I. Rozas, B. Kelly, P. Kaushik, D. Kaushik // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 70. – P. 350–357.

94. Synthesis of novel celecoxib analogues by bioisosteric replacement of sulfonamide as potent anti-inflammatory agents and cyclooxygenase inhibitors / N. Chandna, S. Kumar, P. Kaushik, D. Kaushik, S. K. Roy, G. K. Gupta, S. M. Jachak, J. K. Kapoor, P. K. Sharma // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. – V. 21, № 15. – P. 4581–4590.

95. Pyrazolylbenzyltriazoles as cyclooxygenase inhibitors: synthesis and biological evaluation as dual anti-inflammatory and antimicrobial agents / N. Chandna, J.K. Kapoor, J. Grover, K. Bairwa,

V. Goyal, S. M. Jachak // *New J. Chem.* – 2014. – V. 38. – P. 3662–3672.

96. Structural requirements for the inhibition of calcium mobilization and mast cell activation by the pyrazole derivative BTP2 / M. Lawa, J. L. Morales, L. F. Mottramc, A. Iyer, B. R. Petersonc, A. August // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2011. – V. 43. – P. 1228–1239.

97. [<sup>123</sup>I]-Celecoxib analogues as SPECT tracers of cyclooxygenase-2 in inflammation / Md. J. Uddin, B. C. Crews, K. Ghebreselasie, M. N. Tantawy, L. J. Marnett // *Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 2, №2. – P. 160–164.

98. Polar substitutions in the benzenesulfonamide ring of celecoxib afford a potent 1,5-diarylpyrazole class of COX-2 inhibitors / S. K. Singh, P. G. Reddy, K. S. Rao, B. B. Lohray, P. Misra, S. A. Rajjak, Y. K. Rao, A. Venkateswarlu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14, № 2. – P. 499–504.

99. 5-Heteroatom substituted pyrazoles as canine COX-2 inhibitors. Part III: Molecular modeling studies on binding contribution of 1-(5-methylsulfonyl)pyrid-2-yl and 4-nitrile / S. M. Sakya, X. Hou, M. L. Minich, B. Rast, A. Shavnya, K. M. L. DeMello, H. Cheng, J. Li, B. H. Jaynes, D. W. Mann, C. F. Petras, S. B. Seibela, M. L. Haven // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17, № 4. – P. 1067–1072.

100. Comparative structure-activity relationship studies of 1-(5-methylsulfonylpyrid-2-yl)-5-alkyl and (hetero)aryl triazoles and pyrazoles in canine COX inhibition / S. M. Sakya, A. Shavnya, H. Cheng, C. Li, B. Rast, J. Li, D. A. Koss, B. H. Jaynes, D. W. Mann, C. F. Petras, S. B. Seibel, M. L. Haven, M. P. Lynch // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18, № 3. – P. 1042–1045.

101. Kheder, N.A. Synthesis, in vitro antimicrobial, anti-liver cancer evaluation of some novel bis-cyanoacrylamide and bisazoles derivatives / N.A. Kheder, F.M.A Altalbawy // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2016. – V. 8, № 1. – P. 420–427.

102. Synthesis and evaluation of novel fluorinated pyrazolo-1,2,3-triazole hybrids as antimycobacterial agents // N. R. Emmadi, C. Bingi, S. S. Kotapalli, R. Ummanni, J. B. Nanubolu, k. Atmakur // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25, № 15. - P. 2118–2922.

103. Khalil, N. S. A. M. A facile synthesis, structure, and antimicrobial evaluation of novel 4-arylhydrazono-5-trifluoromethyl-2,4-dihydropyrazol-3-ones, their N- and N,O-bis-β-D-glucosides / N. S. A. M. Khalil // *Carbohydr. Res.* – 2009. – V. 344, № 13. – P. 1654–1659.

104. Synthesis and Biological Activities of Novel Pyrazole Oxime Derivatives Containing a 2-Chloro-5-thiazolyl Moiety / H. Dai, Y.-Q. Li, D. Du, X. Qin, X. Zhang, H.-B. Yu, J.-X. Fang // *J. Agric. Food Chem.* – 2008. – V. 56, № 22. – P. 10805–10810.

105. Rubbiani, R. Sedaxicenes: potential new antifungal ferrocene-based agents? / R. Rubbiani, O. Blacque, G. Gasser // *Dalt. Trans.* – 2016. – V. 45, № 15. – P. 6619–6626.

106. Synthesis and biological activities of novel 2-amino-1,3-thiazole-4-carboxylic acid

derivatives / F.-Y. Li, X.-F. Guo, Z.-J. Fan, Y.-Q. Zhang, G.-N. Zong, X.-L. Qian, L.-Y. Ma, L. Chen, Y.-J. Zhu, K. Tatiana, Y. Y. Morzherin, N. P. Belskaya // *Chinese Chem. Lett.* – 2015. – V. 26, № 10. – P. 1315–1318.

107. Synthesis and fungicidal activity of N-thiazol-4-yl-salicylamides, a new family of anti-oomycete compounds / S. Sulzer-Mosse, F. Cederbaum, C. Lamberth, G. Berthon, J. Umarye, V. Grasso, A. Schlereth, M. Blum, R. Waldmeier // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23, № 9. – P. 2129–2138.

108. Discovery of a Specific Inhibitor of Pyomelanin Synthesis in *Legionella pneumophila* / O. Aubi, M. I. Flydal, H. Zheng, L. Skjærven, I. Rekand, H.-K.S. Leiros, B. E. Haug, N. P. Cianciotto, A. Martinez, J. Underhaug // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58, № 10. – P. 8402–8412.

109. Discovery of a novel azaindole class of antibacterial agents targeting the ATPase domains of DNA gyrase and Topoisomerase IV / J. I. Manchester, D. D. Dussault, J. A. Rose, P. A. Boriack-Sjodin, M. Uria-Nickelsen, G. Ioannidis, S. Bist, P. Fleming, K. G. Hull // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, № 15. – P. 5150–5156.

110. Environmentally benign synthesis of fluorinated pyrazolone derivatives and their antimicrobial activity / S. N. Shelke, N. R. Dalvi, S. B. Kale, M. S. More, C. H. Gill, B. K. Karale // *Indian J. Chem. Sect. B Org. Chem. Incl. Med. Chem.* – 2007. – V. 46B, № 7. – P. 1174–1178.

111. Structure-activity relationships in a new class of non-substrate-like covalent inhibitors of the bacterial glycosyltransferase LgtC / Y. Xu, J. Cuccui, C. Denman, T. Maharjan, B. W. Wren, G. K. Wagner // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – V. 26. P. 2973–2983.

112. Synthesis and antimicrobial activity of 2-(1H-pyrazole-4-yl)-1H-benzo[d]imidazole derivatives / S. Bhavanarushi, B. Gandu, A. Gangagnirao, R. J. Vatsala // *World J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2014. – V.3, № 8. – P. 2065–2079.

113. Synthesis and antibacterial activity of 4,4'-(aryl or alkyl methylene)-bis(1H-pyrazol-5-ol) derivatives / S. Bhavanarushi, V. Kanakaiah, G. Bharath, A. Gangagnirao, J. Vatsala Rani // *Med. Chem. Res.* – 2014. – V. 23, № 1. – P. 158–167.

114. Gadhve, A. Ultrasonication-Induced Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Multifluorinated Pyrazolone Derivatives / A. Gadhve, S. Kuchekar, B. Karale // *J. Chem.* – 2013. – V. 2013. – P. 1–9.

115. Synthesis of Isoxazole, 1, 2, 4-Oxadiazole and (1H-Pyrazol-4-yl)-methanone Oxime Derivatives from N-Hydroxy-1H-pyrazole-4-carbimidoyl Chloride and their Biological Activity / B. Sangepu, B. Gandu, G. Anupoju, V. Jetti // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – V. 53, № 3. – P. 754–761.

116. Faidallah, H. M. Synthesis and biological evaluation of new 3-trifluoromethylpyrazolesulfonyl-urea and thiourea derivatives as antidiabetic and antimicrobial agents / H. M. Faidallah, K. A. Khan, A. M. Asiri // *J. Fluorine Chem.* – 2011. – V. 132. – P. 131–137.

117. Synthesis of new fluorine containing 1-thiocarbamoyl/allylthiocarbamoyl-3-methyl/trifluoromethyl-4-(phenylazo)pyrazoles and 3-methyl/trifluoromethyl-4-(phenylazo)isoxazoles / U. Garg, V. Sareen, V. Khatri, S Chugh // *Indian J. Heterocycl. Chem.* – 2002. – V. 12, №23. – P. 139–142.

118. Novel benzoylurea derivatives as potential antitumor agents; synthesis, activities and structure-activity relationships / K.-J. Hwang, K.-H. Park, C.-O. Lee, B.-T. Kim // *Arch. Pharm. Res.* – 2002. – V. 25, № 6. – P. 781–785.

119. Abdou, I. Synthesis and Antitumor Activity of 5-Trifluoromethyl-2,4-dihydropyrazol-3-one Nucleosides / I. Abdou, A. Saleh, H. Zohdi // *Molecules.* – 2004. – V. 9, № 3. – P. 109–116.

120. Novel potent and selective Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> (CRAC) channel inhibitors. Part 3: Synthesis and CRAC channel inhibitory activity of 4'-[(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]carboxanilides // Y. Yonetoku, H. Kubota, Y. Miyazaki, Y. Okamoto, M. Funatsu, N. Yoshimura-Ishikawa, J. Ishikawa, T. Yoshino, M. Takeuchi, M. Ohta // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16, № 21. – P. 9457–9466.

121. Discovery of 7-azaindole derivatives as potent Orai inhibitors showing efficacy in a preclinical model of asthma / C. Esteve, J. González, S. Gual, L. Vidal, S. Alzina, S. Sentellas, I. Jover, R. Horrillo, J. De Alba, M. Miralpeix, G. Tarrasón, B. Vidal // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25, № 6. – P. 1217–1222.

122. Novel potent and selective calcium-release-activated calcium (CRAC) channel inhibitors. Part 2: Synthesis and inhibitory activity of 5-(1-methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-thiophenecarboxamides / Y. Yonetoku, H. Kubota, Y. Okamoto, J. Ishikawa, J. Ishikawa, M. Takeuchi, M. Ohta, S. Tsukamoto // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V.14, №15. – P. 5370–5383.

123. Discovery of a potent, selective and orally active canine COX-2 inhibitor, 2-(3-difluoromethyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine / J. Li, K. M. L. DeMello, H. Cheng, S. M. Sakya, B. S. Bronk, R. J. Rafka, B. H. Jaynes, C. B. Ziegler, C. Kilroy, D. W. Mann, E. L. Nimz, M. P. Lynch, M. L. Haven, N. L. Kolosko, M. L. Minich, C. Li, J. K. Dutra, B. Rast, R. M. Crosson, B. J. Morton, G. W. Kirk, K. M. Callaghan, D. A. Koss, A. Shavnya, L. A. Lund, S. B. Seibel, C. F. Petras, A. Silvia // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14, № 1. – P. 95–98.

124. Metabolism of flupyrazofos in the isolated perfused rat liver / C. K. Jeong, H.-Y. Lee, S. B. Kim, S. J. Choi, J.-H. Kim, K. Kim, S. S. Han, H. S. Lee // *Pest Manag. Sci.* – 2001. – V. 57, № 5. – P. 427–431.

125. Structure–activity relationship studies of 4-benzyl-1H-pyrazol-3-yl β-d-glucopyranoside derivatives as potent and selective sodium glucose co-transporter 1 (SGLT1) inhibitors with therapeutic activity on postprandial hyperglycemia / N. Fushimi, H. Fujikura, H. Shiohara, H. Teranishi, K. Shimizu, S. Yonekubo, K. Ohno, T. Miyagi, F. Itoh, T. Shibazaki, M. Tomae, Y.

Ishikawa-Takemura, T. Nakabayashi, N. Kamada, T. Ozawa, S. Kobayashi, M. Isaji // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20, № 22. – P. 6598–6612.

126. Varma, R. S. Effects of nitric oxide donors on the retinal function measured with electroretinography / R. S. Varma, B. Xuan, G. C.Y. Chiou // *J. Ocular. Pharmacol. Therapeut.* – 2000. – V. 16, № 6. – P. 571–578.

127. Development of the next generation of HIV-1 integrase inhibitors: Pyrazolone as a novel inhibitor scaffold / V. Hadi, Y.-H. Koh, T. W. Sanchez, D. Barrios, N. Neamati, K. W. Jung // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20, № 22. – P. 6854–6857.

128. Synthesis and antiplasmodial evaluation of aziridine-(iso)quinoline hybrids and their ring-opening products / S. Vandekerckhove, S. De Moor, D. Segers, C. de Kock, P. J. Smith, K. Chibale, N. De Kimpe, M. D'hooghe // *Medchemcomm.* – 2013. – V. 4, № 4. – P. 724.

129. Synthesis and anti-TMV activity of novel N-(3-alkyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-alkyl-4-substituted-1H-pyrazole-5-carboxamides / D. Q. Zhang, G. F. Xu, Z. J. Fan, D. Q. Wang, X. L. Yang, D. K. Yuan // *Chinese Chem. Lett.* – 2012. – V. 23, № 6. – P. 669–672.

130. 5-((1H-Pyrazol-4-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one inhibitors of ADAMTS-5 / A. M. Gilbert, M. G. Bursavich, S. Lombardi, K. E. Georgiadis, E. Reifenberg, C. R. Flannery, E. A. Morris // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17, № 5. – P. 1189–1192.

131. Discovery of 1-[3-(aminomethyl)phenyl]-N-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]-3-(trifluoromethyl)-1Hpyrazole-5-carboxamide (DPC423), a highly potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation Factor Xa / D. J. P. Pinto, M. J. Orwat, S. Wang, J. M. Fevig, M. L. Quan, E. Amparo, J. Cacciola, K. A. Rossi, R. S. Alexander, A. M. Smallwood, J. M. Luetgen, L. Liang, B. J. Aungst, M. R. Wright, R. M. Knabb, P. C. Wong, R. R. Wexler, P. Y. S. Lam // *J. Med. Chem.* – 2001. – V. 44, № 4. – P. 566–578.

132. Covalent inhibitors of LgtC: A blueprint for the discovery of non-substrate-like inhibitors for bacterial glycosyltransferases / Y. Xu, R. Smith, M. Vivoli, M. Ema, N. Goos, S. Gehrke, N. J. Harmer, G. K. Wagner // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25, № 12. – P. 3182–3194.

133. New Series of Antiprion Compounds: Pyrazolone Derivatives Have the Potent Activity of Inhibiting Protease-Resistant Prion Protein Accumulation / A. Kimata, H. Nakagawa, R. Ohyama, T. Fukuuchi, S. Ohta, T. Suzuki, N. Miyata // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50, № 21. – P. 5053–5056.

134. Patent WO 2008/053764 A1. МПК C07D 231/20, A61K 31/4152, A61K 31/4155, A61K 31/4439, A61P 25/00, A61P 31/00, C07D 231/22, C07D 231/52, C07D 401/04. Preparation of 5-pyrazolone derivatives as anti-prion active compounds, anti-prion active agents, and method for inhibition of the production of abnormal prion protein / N. Miyata, T. Suzuki, H. Nakagawa, S. Ohta, K. Doh-Ura, T. Fukuuchi; заявл. 30.10.2006; опубли. 08.05.2008.

135. Hydroxyl radical scavenging by edaravone derivatives: Efficient scavenging by 3-methyl-

1-(pyridin-2-yl)-5-pyrazolone with an intramolecular base / H. Nakagawa, R. Ohyama, A. Kimata, T. Suzuki, N. Miyata // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16, № 23. – P. 5939–5942.

136. *DL*-3-*n*-butylphthalide-Edaravone hybrids as novel dual inhibitors of amyloid- $\beta$  aggregation and monoamine oxidases with high antioxidant potency for Alzheimer's therapy / X. Qiang, Y. Li, X. Yang, L. Luo, R. Xu, Y. Zheng, Z. Cao, Z. Tan, Y. Deng // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27, № 4. – P. 718–722.

137. Cyclopenta[d]pyrimidines and dihydropyrrolo[2,3-d]pyrimidines as potent and selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonists / R. Arban, R. Benedetti, G. Bonanomi, A.-M. Capelli, E. Castiglioni, S. Contini, F. Degiorgis, P. Di Felice, D. Donati, E. Fazzolari, G. Gentile, C. Marchionni, C. Marchioro, F. Messina, F. Micheli, B. Oliosi, F. Pavone, A. Pasquarello, B. Perini, M. Rinaldi, F. M. Sabbatini, G. Vitulli, P. Zarantonello, R. Di Fabio, Y. St-Denis // *Chem. Med. Chem.* – 2007. – V. 2, № 4. – P. 528–540.

138. Discovery of GluN2A-Selective NMDA Receptor Positive Allosteric Modulators (PAMs): Tuning Deactivation Kinetics via Structure-Based Design / M. Volgraf, B. D. Sellers, Y. Jiang, G. Wu, C. Q. Ly, E. Villemure, R. M. Pastor, P. Yuen, A. Lu, X. Luo, M. Liu, S. Zhang, L. Sun, Y. Fu, P. J. Lupardus, H. J. A. Wallweber, B. M. Liederer, G. Deshmukh, E. Plise, S. Tay, P. Reynen, J. Herrington, A. Gustafson, Y. Liu, A. Dirksen, M. G. A. Dietz, Y. Liu, T.-M. Wang, J. E. Hanson, D. Hackos, K. Scarce-Levie, J. B. Schwarz // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, № 6. – P. 2760–2779.

139. 2-Phenyl-5-(trifluoromethyl)pyrazol-3(2H)-one / H. Gallardo, E. Giroto, A. J. Bortoluzzi, G. G. Terra // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* – 2009. – V. 65, № 8. – P. o2040–o2041.

140. 5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-ol / Q. Wang, Y. Zhang, R. Wang, Y.-L. Yang, F. Zhi // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* – 2008. – V. 64, № 10. – P. o1924–o1924.

141. Derivatives of 1-phenyl-3-methylpyrazol-2-in-5-thione and their oxygen analogues in the crystalline phase and their tautomeric transformations in solutions and in the gas phase / G. A. Chmutova, O. N. Kataeva, H. Ahlbrecht, A. R. Kurbangaliev, A. I. Movchan, A. T. H. Lenstra, H. J. Geise, I. A. Litvinov // *J. Mol. Struct.* – 2001. – V. 570, № 1–3. – P. 215–223.

142. Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry* / C. Reichardt, T. Welton. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. P. 549–586.

143. 3-Methyl-3-pyrazolin-5-one / Z. Zhang, S. Jin, S. Wang, B. Liu, J. Guo // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* – 2004 – V. 60, № 2. – P. o315–o316.

144. De Camp, W. H. The crystal and molecular structure of 3-methyl-3-pyrazolin-5-one / W. H. De Camp, J. M. Stewart // *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* – 1971. – V. 27, № 6. – P. 1227–1232.

145. Juršić, B. The Selective Methylation of 4-Ethoxycarbonyl-3-Methylpyrazolin-5-One with

Dimethyl Sulfate / B. Juršić, N. Bregant // *Synth. Commun.* – 1989. – V. 19, № 11–12. – P. 2087–2093.

146. Nemytova, N. A. Regiocontrolled N-, O- and C-methylation of 1-phenyl-3-polyfluoroalkyl-1H-pyrazol-5-ols / N. A. Nemytova, E. V. Shchegol'kov, Y. V. Burgart, P. A. Slepukhin, S. S. Borisevich, S. L. Khursan, V. I. Saloutin // *J. Fluor. Chem.* – 2018. – V. 206. – P. 72–81.

147. Gaur, S. Speciation And Physicochemical Studies of Some Biospecific Compounds / S. Gaur, K. Joshi // *IOSR Journal of Applied Chemistry.* – 2013. – V. 4, № 6. – P. 1–4.

148. Shieh, W.-C. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) and Microwave-Accelerated Green Chemistry in Methylation of Phenols, Indoles, and Benzimidazoles with Dimethyl Carbonate / W.-C. Shieh, S. Dell, O. Repič // *Org. Lett.* – 2001. – V. 3, № 26. – P. 4279–4281.

149. Pindur, U. N, N-Dimethylformamide Diethyl Acetal / U. Pindur // *Encycl. Reagents Org. Synth.* – 2001. – P. 1–4.

150. The competitive N1-, N2-, O- and C-methylation of 3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-5-ol for synthesis of analgesic compounds / Y. V. Burgart, N. A. Agafonova, E. V. Shchegolkov, S. S. Borisevich, S. L. Khursan, V. V. Maslova, G. A. Triandafilova, S. Y. Solodnikov, O. P. Krasnykh, V. I. Saloutin // *J. Fluor. Chem.* – 2019. – V. 218. – P. 1–10.

151. Изучение взаимодействия фторалкилсодержащих β-кетозэфиров с метилгидразином методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F / В. И. Салутин, М. И. Кодесс, А. Н. Фомин, С. И. Селиванов, Б. А. Ершов, К. И. Пашкевич // *Изв. АН СССР, сер. хим.* – 1988 – № 2 – С. 399–402.

152. 1-Methyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-5-ol / J. Xu, W. Cheng, J. Yan, G. Quan // *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* – 2009. – V. 65. – P. o2377–o2377.

153. Pyrazole-Based Acid Ceramidase Inhibitors: Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships / E. Diamanti, G. Bottegoni, L. Goldoni, N. Realini, C. Pagliuca, F. Bertozzi, D. Piomelli, D. Pizzirani // *Synthesis (Stuttg).* – 2016. – V. 48, № 17. – P. 2739–2756.

154. Shuklov, I. Fluorinated Alcohols as Solvents, Cosolvents and Additives in Homogeneous Catalysis / I. Shuklov, N. Dubrovina, A. Börner // *Synthesis (Stuttg).* – 2007. – V. 2007, № 19. – P. 2925–2943.

155. Asymmetric Construction of a Multi-Pharmacophore-Containing Dispirotriheterocyclic Scaffold and Identification of a Human Carboxylesterase 1 Inhibitor / X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20, № 11. – P. 3394–3398.

156. Yassin, F. A. Synthesis and antimicrobial activity of some new triazino-, triazolo-, and pyrazolopyridazine derivatives / F. A. Yassin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2009. V. 45, № 8. – P. 997–1003.

157. Synthesis of fluoroalkyl-containing 2-oxylimino-1,3-dicarbonyl compounds and their

reaction with hydrazine hydrate / Y. V. Burgart, Z. E. Skryabina, O. G. Kuzueva, V. I. Saloutin // *J. Fluorine Chem.* – 1997. – V. 84, № 2. – P. 107–111.

158. Detrifluoroacetylation of 4,4,4-trifluoro-3,3-dihydroxy-2-(hydroxyimino)butan-1-ones as a convenient synthetic strategy for acyl cyanides / D. N. Bazhin, Y. S. Kudyakova, N. A. Nemytova, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin // *J. Fluor. Chem.* – 2016. – V. 186. P. 28–32.

159. Новый одnoreакторный подход к синтезу 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов, их строение и биологическая активность / Я. В. Бургарт, Н. А. Агафонова, Е. В. Щегольков, В. В. Маслова, Г. А. Триандафилова, С. Ю. Солодников, О. П. Красных, В. И. Салоутин // *Химия Гетероциклических Соединений.* – 2019. – Т. 55. – С. 52–59.

160. Koch, R. Oximes in the Isoxazolone, Pyrazolone, and 1,2,3-Triazolone Series: Experimental and Computational Investigation of Energies and Structures of E/Z Isomers of  $\alpha$ -Oxo-Oximes in the Gas Phase and in Solution / R. Koch, H.-J. Wollweber, C. Wentrup // *Aust. J. Chem.* – 2015. – V. 68, № 9. – P. 1329.

161. Enchev, V. Does tautomeric equilibrium exist in 4-nitroso-5-pyrazolones? / V. Enchev, S. Angelova // *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* – 2009. – V. 897, № 1–3. P. 55–60.

162. Синтез этоксиметилнитропиразолов / А. В. Любяшкин, И. В. Петерсон, Г. А. Субоч, М. С. Товбис // *Ж. Орг. Хим.* – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 607–608.

163. Studies in nitrosopyrazoles. Part 2.1. Solution and solid-state NMR studies of 3,5-disubstituted and 1,3,5-trisubstituted-4-nitrosopyrazoles. Crystal structures of 1,3,5-trimethyl-4-nitrosopyrazole and 3,5-di-tert-butyl-4-nitrosopyrazole / D. A. Fletcher, B. G. Gowenlock, K. G. Orrell, V. Šik, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, K. M. Abdul Malik // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1997. – № 4. P. 721–728.

164. A simple and efficient synthesis of 3-(polyfluoroalkyl)propane-1,2,3-trione 2-oximes / V. I. Filyakova, N. S. Boltachova, M. G. Pervova, N. V. Palysaeva, P. A. Slepukhin, A. B. Sheremetev, V. N. Charushin // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27, № 5. – P. 464–465.

165. Multiple biological active 4-aminopyrazoles containing trifluoromethyl and their 4-nitroso-precursors: Synthesis and evaluation / Y. V. Burgart, N. A. Agafonova, E. V. Shchegolkov, O. P. Krasnykh, S. O. Kushch, N. P. Evstigneeva, N. A. Gerasimova, V. V. Maslova, G. A. Triandafilova, S. Y. Solodnikov, M. V. Ulitko, G. F. Makhaeva, E. V. Rudakova, S. S. Borisevich, N. V. Zilberberg, N. V. Kungurov, V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 208. – P. 112768.

166. Альтернативные подходы к синтезу полифторалкилсодержащих 4-нитрозо-1-метилпиразолов / Н. А. Агафонова, Я. В. Бургарт, Н. А. Герасимова, Н. П. Евстигнеева, В. И. Салоутин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2021.

167. Terent'ev, P. B. Mass-spectrometric behavior of 9-hydroxy-10-nitrosophenanthrene and its diaza analogs / P. B. Terent'ev, A. P. Stankavichyus // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1988. – V.

24, № 11. – P. 1258–1262.

168. Enchev, V. Tautomeric and conformational equilibrium of 2-nitrosophenol and 9,10-phenanthrenequinonemonooxime: ab initio and NMR study // V. Enchev, G. Ivanova, N. Stoyanov // *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* – 2003. – V. 640, № 1–3. – P. 149–162.

169. Studies on synthetic methods for 5-amino-4(3H)-pyrimidones. I. A novel ring expansion reaction of 4-aminoantipyridines to 5-amino-4(3H)-pyrimidones / T. Ueda, N. Oda, I. Ito // *Chem. Pharm. Bull.* – 1980. – V. 28, № 7. – P. 2144–2147.

170. Patent WO 2015/091428 A1. МПК C07D 401/14, C07D 405/14, C07D 413/14, C07D 401/12, C07D 417/14, C07D 495/10, A61K 31/4709, A61P 35/00, A61P 37/00. Glucose transport inhibitors / I. Heisler, H. Mueller, T. Siebeneicher, B. Buchmann, A. Cleve, J. Guenther, M. Koppitz, M. Heroult, R. Neuhaus, H. Petrul, M. Quanz-Schoeffel; заявл. 20.12.2014; опубл. 25.06.2015.

171. Pyrazole Derivatives as Antitumor, Anti-Inflammatory and Antibacterial Agents / J.-J. Liu, M. Zhao, X. Zhang, X. Zhao, H.-L. Zhu // *Mini-Reviews Med. Chem.* – 2013. – V. 13, № 13. – P. 1957–1966.

172. Synthesis and biological evaluation of polyfluoroalkylated antipyridines and their isomeric O-methylpyrazoles / N. A. Agafonova, E. V. Shchegolkov, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, A. N. Trefilova, G. A. Triandafilova, S. Y. Solodnikov, V. V. Maslova, O. P. Krasnykh, S. S. Borisevich, S. L. Khursan // *Med. Chem.* – 2019. – V. 15, № 5. – P. 521–536.

173. Synthesis and Biological Activity of 1,5-Diaryl-3-Arylamino-4-Carboxymethyl-2,5-Dihydro-2-Pyrrolones and 1,5-Diaryl-4-Carboxymethyltetrahydropyrrole-2,3-Diones / V. L. Gein, A. V. Popov, V. E. Kolla, N. A. Popova, K. D. Potemkin // *Pharm. Chem. J.* – 1993. – V. 27, № 5. – P. 343–346.

174. Piskarev, A.V. Effect of Pyrazolone and Hydrazine Derivatives on the Resistance of Mice to Hypoxia / A. V. Piskarev, V. S. Nesterenko, S. I. Suminov // *Farmakol. i Toksikol.* – 1973. – V. 36, № 1. – P. 48–54.

175. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assay, 3rd ed. / G. Vogel – Aalen, Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. P. 1013.

176. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol / C. Campos, R. de Gregorio, R. García-Nieto, F. Gago, P. Ortiz, S. Alemany // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – V. 378, № 3. – P. 339–347.

177. The Protein Data Bank / H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne // *Nucleic Acids Res.* – 2000. – V. 28, № 1. P. 235–242.

178. R.S. Sidhu, J.Y. Lee, C. Yuan, W.L. Smith, Comparison of Cyclooxygenase-1 Crystal Structures: Cross-Talk between Monomers Comprising Cyclooxygenase-1 Homodimers, *Biochemistry*. 49 (2010) 7069–7079. <https://doi.org/10.1021/bi1003298>.

179. The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: The second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life / J. L. Wang, D. Limburg, M. J. Graneto, J. Springer, J. R. B. Hamper, S. Liao, J. L. Pawlitz, R. G. Kurumbail, T. Maziasz, J. J. Talley, J. R. Kiefer, J. Carter // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20, № 33. – P. 7159–7163.

180. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation // C. J. Smith, Y. Zhang, C. M. Koboldt, J. Muhammad, B. S. Zweifel, A. Shaffer, J. J. Talley, J. L. Masferrer, K. Seibert, P. C. Isakson // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1998. – V. 95, № 22. P. 13313–13318.

181. Identification of a putative binding site critical for general anesthetic activation of TRPA1 / H. T. Ton, T. X. Phan, A. M. Abramyan, L. Shi, G. P. Ahern // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2017. – V. 114, № 14. – P. 3762–3767.

182. Discovery, Optimization, and Biological Evaluation of 5-(2-(Trifluoromethyl)phenyl)indazoles as a Novel Class of Transient Receptor Potential A1 (TRPA1) Antagonists / L. Rooney, A. Vidal, A.-M. D'Souza, N. Devereux, B. Masick, V. Boissel, R. West, V. Head, R. Stringer, J. Lao, M.J. Petrus, A. Patapoutian, M. Nash, N. Stoakley, M. Panesar, J.M. Verkuy, A.M. Schumacher, H.M. Petrassi, D.C. Tully // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57, № 12. – P. 5129–5140.

183. Structural basis of TRPA1 inhibition by HC-030031 utilizing species-specific differences / R. Gupta, S. Saito, Y. Mori, S. G. Itoh, H. Okumura, M. Tominaga // *Sci. Rep.* 2016. – V. 6, № 1. – P. 37460.

184. Recent Progress on Pyrazole Scaffold-Based Antimycobacterial Agents / R. S. Keri, K. Chand, T. Ramakrishnappa, B. M. Nagaraja // *Arch. Pharm. (Weinheim).* – 2015. – V. 348, № 5. – P. 299–314.

185. Kaur, K. Trifluoromethylpyrazoles as anti-inflammatory and antibacterial agents: A review / K. Kaur, V. Kumar, G.K. Gupta // *J. Fluor. Chem.* – 2015. – V. 178. – P. 306–326.

186. Inami, K. Activation Mechanism of N-Nitrosodialkylamines as Environmental Mutagens and Its Application to Antitumor Research / K. Inami, S. Ishikawa, M. Mochizuki // *Genes Environ.* – 2009. – V. 31, № 4. – P. 97–104.

187. Benigni, R. Structure–Activity Relationship Studies of Chemical Mutagens and Carcinogens: Mechanistic Investigations and Prediction Approaches / R. Benigni // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105, № 5. P. 1767–1800.

188. Effect of Edaravone on Favorable Outcome in Patients with Acute Cerebral Large Vessel Occlusion: Subanalysis of RESCUE-Japan Registry / Y. Miyaji, S. Yoshimura, N. Sakai, H. Yamagami, Y. Egashira, M. Shirakawa, K. Uchida, H. Kageyama, Y. Tomogane // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* – 2015. – V. 55, № 3. – P. 241–247.

189. Raymer, B. Lead-like Drugs: A Perspective / B. Raymer, S. K. Bhattacharya // *J. Med.*

Chem. – 2018. – V. 61, № 23. – P. 10375–10384.

190. Edaravone Derivatives Containing NO-Donor Functions / K. Chegaev, C. Cena, M. Giorgis, B. Rolando, P. Tosco, M. Bertinaria, R. Fruttero, P.-A. Carrupt, A. Gasco // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52, № 2. – P. 574–578.

191. Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Thiazolyl-Pyrazolone Derivatives / H. E. Gaffer, S. Abdel-Fattah, H. A. Etman, E. Abdel-Latif // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – V. 54. – P. 331–340.

192. Ou, B. Development and Validation of an Improved Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay Using Fluorescein as the Fluorescent Probe / B. Ou, M. Hampsch-Woodill, R.L. Prior // *J. Agric. Food Chem.* 2001 – V. 49, № 10. – P. 4619–4626.

193. G. Scheldrik, SHELXS 97 and SHELXL 97, University of Gottingen, Germany, 1997.

194. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – V. 42, № 2. – P. 339–341.

195. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* – 2015. – V. 71, № 1. – P. 3–8.

196. Gaussian 09. Revision C.01 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J. V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox. – 2010.

197. Climbing the Density Functional Ladder: Nonempirical Meta-Generalized Gradient Approximation Designed for Molecules and Solids / J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria // *Phys. Rev. Lett.* – 2003. – V. 91. – P. 146401.

198. McLean, A. D. Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms,  $Z=11-18$  // A. D. McLean, G. S. Chandler // *J. Chem. Phys.* – 1980. – V. 72. – P. 5639–5648.

199. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions / R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1980. – V. 72 – P. 650–654.

200. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D.

Becke // *J. Chem. Phys.* – 1993. – V. 98. – P. 5648-5652.

201. Grimme, S. Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction / S. Grimme // *J. Comp. Chem.* – 2006. – V. 27. P. 1787-1799.

202. Davidson, E. R. Comment on ‘Comment on Dunning’s correlation-consistent basis sets / E. R. Davidson // *Chem. Phys. Lett.* – 1996. – V. 260. – P. 514-518.

203. Foster, J. P. Natural hybrid orbitals / J. P. Foster, F. Weinhold // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V. 102. P. 7211–7218.

204. Weinhold, F. The Natural Bond Orbital Lewis Structure Concept for Molecules, Radicals, and Radical Ions, in: *Struct. Small Mol. Ions* / F. Weinhold, J. E. Carpenter // Springer US : Boston, MA. – 1988. – P. 227–236.

205. Tomasi, J. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – P. 2999–3094.

206. Oláh, J. Condensed Fukui Functions Derived from Stockholder Charges: Assessment of Their Performance as Local Reactivity Descriptors / J. Oláh, C. Van Alsenoy, A. B. Sannigrahi // *J. Phys. Chem. A.* – 2002. – V. 106. – P. 3885–3890.

207. Салоутин, В. И. Взаимодействие фторсодержащих  $\beta$ -кетозэфиров с бифункциональными N-нуклеофилами / В. И. Салоутин, А. Н. Фомин, К. И. Пашкевич // *Изв. АН СССР, сер. хим.* – 1985. – № 10 – С. 2293–2298.

208. New fluorinated synthons: lithium salts derived from fluorinated  $\beta$ -diketones / V.I. Filyakova, N.S. Karpenko, O.A. Kuznetsova, K.I. Pashkevich // *Russ. J. Org. Chem.* – 1998. – V. 34, № 3. – P. 381–387.

209. Пашкевич, К. И. Фторсодержащие  $\beta$ -дикетоны / К. И. Пашкевич, В. И. Салоутин, И. Я. Постовский // *Успехи химии* – 1981. – Т. 50, № 2. – С. 325–354.

210. Microwave versus ultrasound assisted synthesis of some new heterocycles based on pyrazolone moiety / A. A. Al-Mutairi, F. E. M. El-Baih, H. M. Al-Hazimi // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2010. – V. 14, № 3. – P. 287–299.

211. Pd-catalyzed asymmetric hydrogenation of fluorinated aromatic pyrazol-5-ols via capture of active tautomers / Z.-P. Chen, M.-W. Chen, L. Shi, C.-B. Yu, Y.-G. Zhou // *Chem. Sci.* – 2015. – V. 6, № 6. – P. 3415–3419.

212. Hamper, B. C. Cyclocondensation of alkylhydrazines and  $\beta$ -substituted acetylenic esters: synthesis of 3-гидрохипуразолев / B. C. Hamper, M. L. Kurtzweil, J. P. Beck // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57, № 21. – P. 5680–5686.

213. Synthesis and application of polytetrahydroфуран-grafted polystyrene (PS–PTHF) resin supports for organic synthesis / O. Shimomura, B. Se Lee, S. Meth, H. Suzuki, S. Mahajan, R. Nomura, K. D. Janda // *Tetrahedron.* – 2005. – V. 61, № 51. – P. 12160–12167.

214. Ishimaru, T. Study on Chemotherapeutics. III / T. Ishimaru // *Yakugaku Zasshi*. 1957. – V. 77, № 7. – P. 800–802.