

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



АГАФОНОВА Наталья Анатольевна

**СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ ПОЛИФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИХ
ПИРАЗОЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2021

Работа выполнена в лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, старший научный сотрудник, **БУРГАРТ Янина Валерьевна**

Официальные оппоненты:

ФЕДОРОВ Алексей Юрьевич,
доктор химических наук, доцент,
ФГАОУ ВО «Национальный
исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И.
Лобачевского», г. Нижний Новгород,
заведующий кафедрой органической химии
химического факультета;

ЯРОВАЯ Ольга Ивановна,
доктор химических наук, ФГБУН
Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук, г.
Новосибирск, ведущий научный сотрудник
лаборатории физиологически активных
веществ;

ОБЫДЕННОВ Константин Львович,
кандидат химических наук, ФГАОУ ВО
«Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
доцент кафедры технологии органического
синтеза Химико-технологического института

Защита состоится «15» ноября 2021 г. в 14:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.03.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=2847>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 их синтеза, свойств и практических приложений. Традиционной областью ожидаемого практического использования производных пиразола является создание на их основе биоактивных соединений. Ярким подтверждением этому является длительное применение большого класса анальгетиков-антипиретиков пиразолонового ряда. Первым из них был *феназон* (*антипирин*) (рис. 1), до сих пор входящий 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. сообщено о создании на основе 4-аминопиразола препарата для лечения смертельно опасной африканской сонной болезни, а в 2015 г. на фармацевтическом рынке появился ноотропный препарат *эдарафон*, имеющий структуру предшественника *антипирина* – 1-фенил-3-метил-5-пиразолона, который действует как акцептор свободных радикалов и применяется для лечения бокового амиотрофического склероза и последствий ишемического инсульта. Таким образом, функционализация пиразольного остова позволяет получать соединения, способные по-разному связываться с биологическими мишенями, что приводит к различной фармакологической активности.

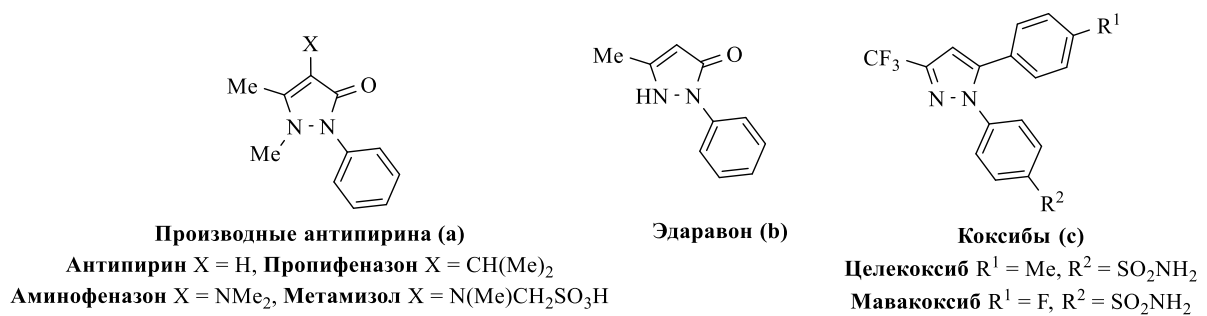


Рисунок 1 – Лекарственные препараты на основе пиразольного скаффолда

В последнее время большое внимание уделяется фторсодержащим пиразолам, что обусловлено перспективностью их применения в фармацевтике. Так, многие лекарственные средства содержат в своей структуре трифторметилпиразольный фрагмент. В этом ряду можно выделить противовоспалительные препараты ряда селективных ингибиторов COX-2, *целекоксиб* и *мавакоксиб* (рис. 1), 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 перспективности модификации фторсодержащих пиразолов как пути создания новых лекарственных препаратов.

В литературе данных об обезболивающем или противовоспалительном действии полифторалкилсодержащих аналогов *антипирина* не найдено, что может быть обусловлено отсутствием удобного метода синтеза фторированных производных. Предположительно, замена метильного заместителя на полифторалкильный приведет к изменению эффективности и токсичности анальгетиков пиразолонового ряда. Для получения аналогов *аминофеназона* и *анальгина*, а, следовательно, и потенциальных антиноцицептивных препаратов большие перспективы 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 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. Поиск закономерностей «структура – активность».

Научная новизна и теоретическая значимость исследования. Установлено таутомерное строение 3-полифторалкилпиразол-5-олов и изучена их реакционная способность в процессах метилирования и аминометилирования. 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 отсутствие основания 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*¹- и *O*-изомеры, а также ди-Me-замещенные *N*¹,*N*²-, *N*¹,*O*- и *N*²,*O*-изомеры. С помощью квантово-химических расчетов предложены преимущественные пути реакции метилирования в основных условиях и в отсутствие основания.

Разработаны альтернативные подходы, включая одnoreакторные, 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. Предложены 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 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 высоким анальгетическим, противовоспалительным, антирадикальным, противоопухолевым, противотуберкулезным, антибактериальным и антимикотическим действием. Для наиболее активных соединений – трифторметилсодержащих антипиринов проведены расширенные испытания, показавшие их перспективность для более глубоких биологических исследований.

Объекты исследования. Полифторалкилсодержащие пиразолы.

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 ¹H, ¹⁹F, ¹³C спектроскопия, ГХ-МС, PCA). Для анализа использовано оборудование Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ

органических соединений». Для исследования механизма некоторых реакций и изучения таутомерного строения соединений 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*¹-, *N*²-, *O*- и *C*-центров 3-трифторметилпиразол-5-ола.
- Подходы к получению полифторалкилсодержащих 4-гидроксииминопипразол-5-онов, 4-нитрозопиразолов, 4-гидроксииминопипразолинов, 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-гидроксииминопипразол-5-онов, 4-нитрозопиразолов, 4-нитропиразол-5-онов и их восстановлению до 4-аминопроизводных. Все эксперименты выполнены самостоятельно. Подготовлены публикации.

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), IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (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, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования Scopus и WoS, и 10 тезисных докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем диссертационной работы. Работа общим объемом 193 страницы 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, 164 схемы и 78 рисунков.

Благодарность. Автор выражает глубокую признательность и благодарность руководству ИОС УрО РАН академикам Чарушину В.Н. и Чупахину О.Н., а также научному руководителю д.х.н. Бургарт Я.В. за руководство и поддержку зав. лаб., член-корр. Салоутину В.И. коллегам из лаборатории фторорганических соединений за ценные советы по работе; ЦКП руководством

к.х.н. Кодесса М.И. 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. (УрФУ им. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы. В **литературном обзоре (глава 1)** проведен анализ имеющихся сведений по синтезу и биологической активности *N*- и *O*-алкил-, 4-нитрозо-, 4-гидроксиимино-, 4-нитро- и 4-аминопроизводных полифторалкилпиразолов. В **главе 2** приводятся основные результаты работы, где обсуждаются методики алкилирования 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов, способы синтеза полифторалкилсодержащих 4-гидроксиимино-, 4-нитрозо-, 4-нитро- и 4-аминопиразолов и их производных, а также данные по биологической активности синтезированных соединений. В **экспериментальной части (глава 3)** представлены методики синтеза, описание полученных соединений, использованное оборудование и методы проведения биологических испытаний.

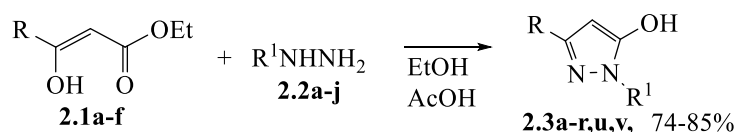
Глава 1. Аналитический обзор литературы

В главе проанализированы и обобщены сведения о синтезе полифторалкилсодержащих пиразолов, их химических трансформациях по *N*- и *O*-центрам, получении 4-аминопиразолов и биологической активности производных. Данные анализа литературы свидетельствуют о том, что до сих пор отсутствуют методы селективного *O*- и *N*-метилирования полифторалкилпиразол-5-олов, хотя такие методы подходят для получения фторсодержащих аналогов антипирина и цебрекса. Кроме того, отсутствуют удобные способы получения полифторалкилзамещенных 4-гидроксииминопиразолонов и 4-аминопиразолов.

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 5-метилпиразол-3-оны **2.3u,v** в результате регио- и хемоселективной циклоконденсации 3-оксоэфиров **2.1a-f** с гидразинами **2.2a-j** (схема 1). Благодаря введению в реакцию широкого круга полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1a-e** и гидразинов **2.2a-j** ряд 3-пиразол-5-олов **2.3a-r**, в которых варьировались полифторалкильный остаток и заместитель при атоме N¹, был значительно расширен.



2.1: R = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**b**), C₃F₇ (**c**), H(CF₂)₂ (**d**), C₄F₉ (**e**), Me (**f**);

2.2: R¹ = Ph (**a**), C₆H₄Me-4 (**b**), C₆H₄Me-3 (**c**), C₆H₄NO₂-4 (**d**), C₆H₄Cl-3 (**e**), C₆H₄CF₃-3 (**f**), C₆H₄SO₂Me-4 (**g**), C₆H₄Me-2 (**h**), CH₂C₆H₅ (**i**), H (**j**);

2.3: R¹ = Ph, R = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**b**), C₃F₇ (**c**), C₄F₉ (**d**), Me (**u**);

R = CF₃, R₁ = CH₂C₆H₅ (**e**), C₆H₄Me-4 (**f**), C₆H₄NO₂-4 (**g**), C₆H₄Cl-3 (**h**),

C₆H₄CF₃-3 (**i**), C₆H₄SO₂Me-4 (**j**); C₆H₄Me-3 (**k**), C₆H₄Me-2 (**l**); R = C₂F₅, R¹ = C₆H₄Me-4 (**m**);

R¹ = H, R = CF₃ (**n**), C₂F₅ (**o**), H(CF₂)₂ (**p**), C₃F₇ (**q**), C₄F₉ (**r**); Me (**v**)

Схема 1

Для реализации целенаправленных трансформаций пиразолов **2.3** важно знать их строение, так как 1-арилпиразолы **2.3a-m** могут существовать в трех таутомерных формах, а *N*-незамещенные аналоги **2.3n-r** - в виде пяти таутомеров (для **2.3a,n** на схеме 2). С помощью данных ЯМР и ИК спектроскопии установлено, что пиразолы **2.3a-r** как в твердом состоянии, так

и в растворе в полярном растворителе (MeCN) находятся в НО-таутомерной форме **I**. НО-таутомерное строение пиразолов **2.3a,n** подтверждено дополнительно РСА (рис. 2). Стабилизация НО-формы **I** осуществляется за счет межмолекулярных водородных связей. При этом нами опровергнуты литературные данные о существовании пиразола **2.3a** в пиразолоновой форме **II**. Кроме того, найдены отличия в строении полифторалкилсодержащих пиразолов от метильных аналогов, поскольку по литературным данным как в кристаллах, так и в растворах 1-арил-3-метилпиразол-5-он существует в виде кетоформы **III**, а 3-метилпиразол-5-он – в виде N^1H, N^2H -кетоформы **II**.

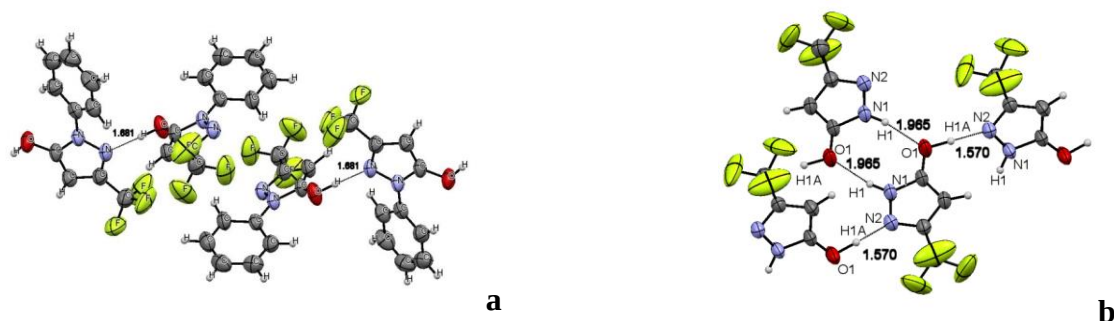


Рисунок 2 – Фрагмент кристаллической упаковки пиразолов **2.3a** (a) и **2.3n** (b)

Для оценки термодинамической стабильности таутомеров пиразолов **2.3a,n** рассчитаны их свободные энергии Гиббса (ΔG^T) в газовой фазе и в MeCN с использованием приближения TPSS/6-311G(d,p) + IEFPCM (схема 2). Согласно квантово-химическим расчетам, структура **III** является более стабильной формой в обоих случаях. Однако это противоречит экспериментальным данным, в которых предпочтение отдается таутомерам **I**. Стабильность таутомеров **I** в кристаллах, по-видимому, связана с их способностью к димеризации за счет ММВС, что приводит к выигрышу энергии их образования. Данные РСА также указывают на связывание молекул пиразолов **2.3a,n** в цепочки за счет образования межмолекулярных водородных связей (рис. 2). В растворе MeCN стабилизация таутомеров **I** пиразолов **2.3a,n** обусловлена образованием сольватов.

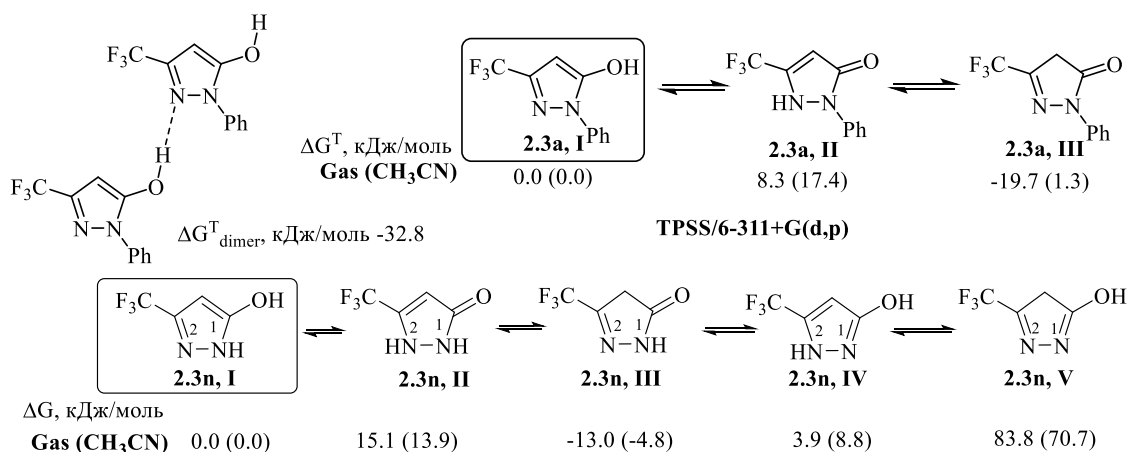


Схема 2

2.2. Синтез аналогов антипирина и целебрекса на основе 3-полифторалкилпиразол-5-олов

2.2.1 Алкилирование и аминометилидирование 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов

Нами синтезирована серия MeN-пиразол-5-онов **2.4a-m** как полифторалкилсодержащих аналогов *антипирина* и MeO-пиразолов **2.5a-j** как аналогов *целекоксиба* (схема 3). Условия для *N*- или *O*-региоспецифичного метилирования 3-полифторалкилпиразол-5-олов подобраны с использованием многочисленных экспериментов, проведенных при метилировании пиразола **2.3a**, в ходе которых варьировали метилирующие реагенты (Me_2SO_4 , MeI, $(\text{MeO})_2\text{CO}$, диметилформамид-диметилацеталь – DMF-DMA), основания (K_2CO_3 , NaOH, Cs_2CO_3) и растворители (MeCN, толуол, MeOH). В результате выявлены оптимальные условия для

хемоселективного синтеза MeN-пиразолона **2.4a** (нагревание при 100°C с 5 экв Me₂SO₄) и MeO-пиразола **2.5a** (кипение в MeCN с 1 экв Me₂SO₄ и 1,5 экв K₂CO₃). Найдено также, что наличие полифторалкильного заместителя в пиразолах **2.3** влияет не только на их строение, но и на реакционную способность в реакциях метилирования, так как для синтеза нефторированных и полифторалкилированных *O*-метилпиразолов требуются различные подходы. Использование DMF-DMA как метилирующего агента в реакции с пиразолами **2.3a,d** привело к образованию 4-аминометилиденпиразолонов **2.6a,d**. Региоспецифичность реакций *N*- и *O*-метилирования подтверждена с помощью квантово-химических расчетов (с использованием приближения TPSS/TPSS/6-311G(d,p) + IEFPCM) на примере превращений пиразола **2.3a**.

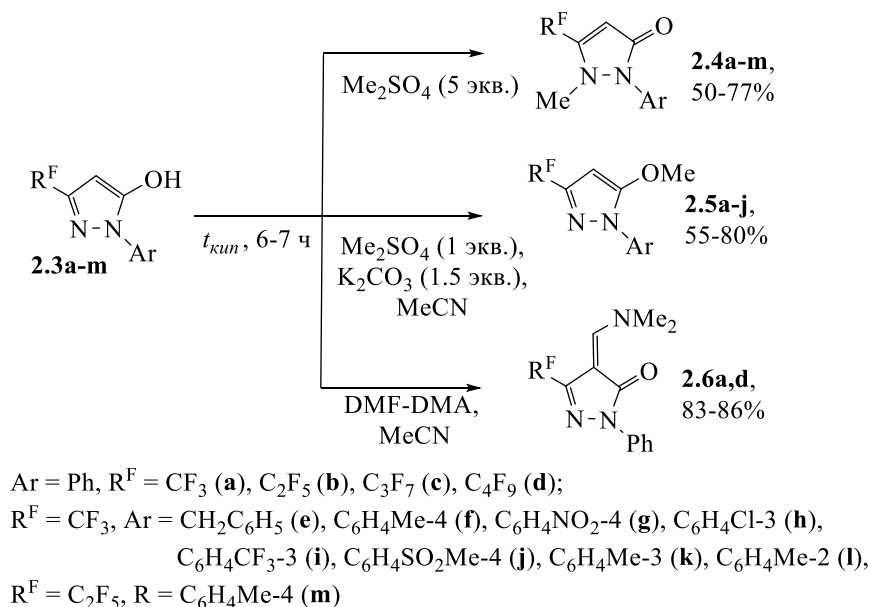


Схема 3

ИК спектры MeN-пиразолонов **2.4a-m** в отличие от MeO-пиразолов **2.5a-j** содержат полосу поглощения колебаний карбонильной функции в области 1660–1680 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C (CDCl₃) резонирование протонов и ядер углерода MeO-группы пиразолов **2.5a-j** наблюдается в более слабopольной области (δ_H 3.97-3.98, δ_C 59.18-59.74 м.д.) по сравнению с аналогичными сигналами MeN-группы пиразолонов **2.4a-m** (δ_H 3.21-3.25, δ_C 36.7-37.6 м.д.). Кроме того, строение соединений **2.4a**, **2.5g** и **2.6a** подтверждено PCA (рис. 3a-с).

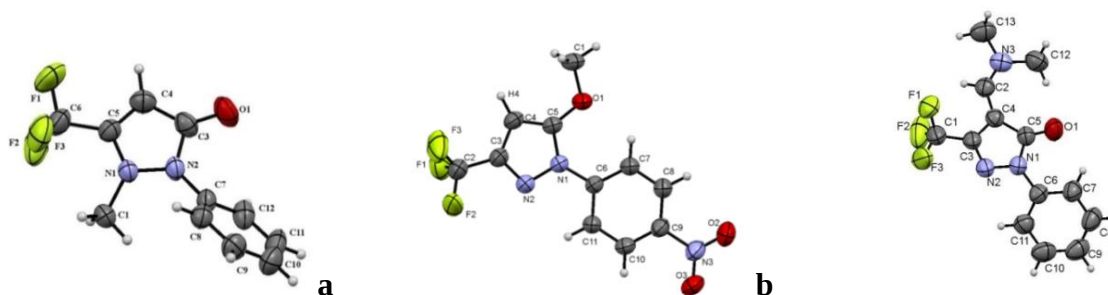
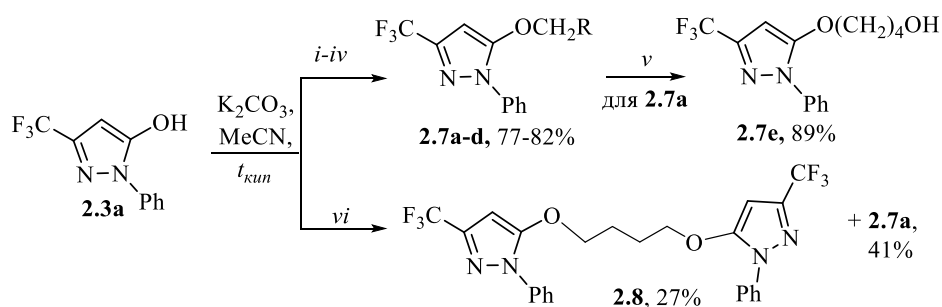


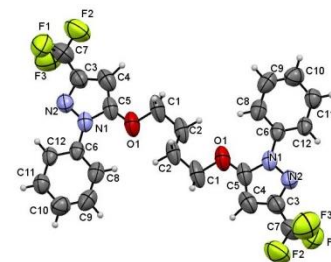
Рисунок 3 – Общий вид молекул соединений **2.4a** (a), **2.5g** (b), **2.6a** (c) по данным PCA

Синтезированы также аналоги *целекоксиба* в результате взаимодействия пиразол-5-ола **2.3a** с различными алкилирующими реагентами в присутствии K₂CO₃ с получением *O*-алкилированных производных **2.7a-d** (схема 4). 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** в результате сшивки двух молекул исходного пиразолола **2.3a** через бутиленовый спейсер. Строение продукта **2.8** подтверждено данными PCA (рис. 4).



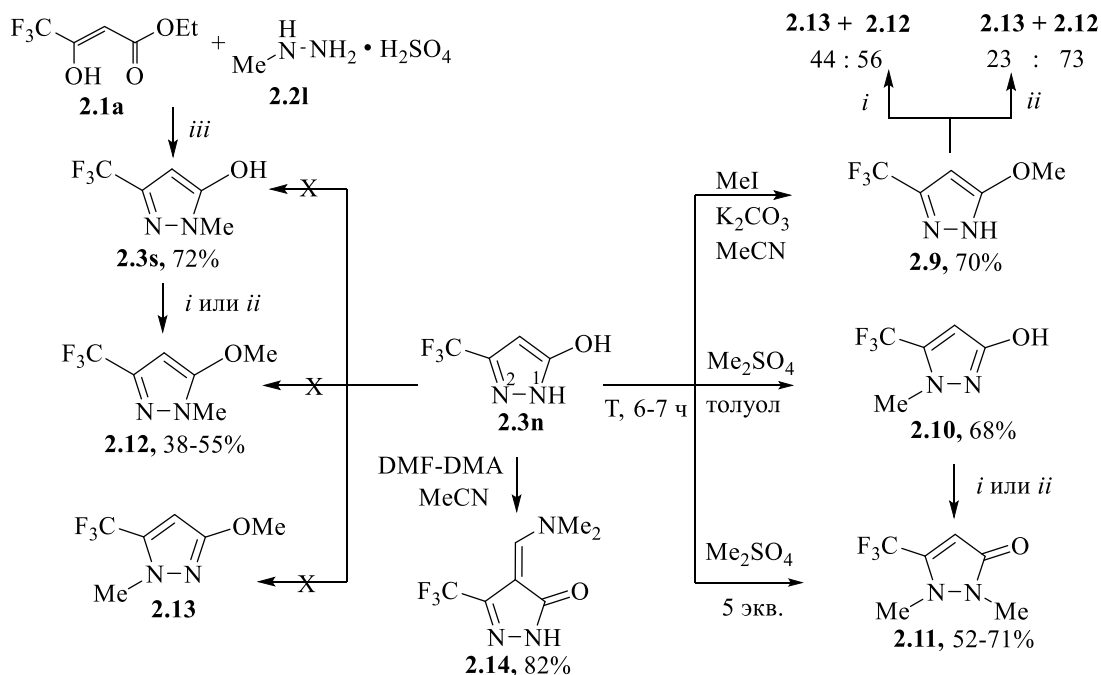
R = (CH₂)₃OAc (**a**), CH₃ (**b**), (CH₂)₂CH₃ (**c**), CH₂OH (**d**), (CH₂)₃OH (**e**)
i (для **2.7a**): 1.2-1.5 экв Br(CH₂)₄OAc; *ii* (для **2.7b**): (EtO)₂SO₂; *iii* (для **2.7c**): BuCl;
iv (для **2.7d**): Br(CH₂)₂OH; *v*: MeONa, MeOH, *t*_{кун}; *vi*: 1 экв Br(CH₂)₄OAc

Схема 4

Рисунок 4 - Общий вид молекулы соединения **2.8**

2.2.2 Метилирование и аминометилидирование 3-трифторметилпиразол-5-ола

Далее нами изучены реакции метилирования 3-трифторметилпиразол-5-ола **2.3n**, который имеет три альтернативных реакционных N¹, N² и O-центра, что создает возможность для получения трех N¹-, N²- и O-изомерных продуктов монозамещения и трех N¹,N²-, N¹,O- и N²,O-изомерных дизамещенных производных. Изменение условий метилирования пиразола **2.3n** позволило найти селективные методы синтеза монозамещенного MeO-пиразола **2.9** (K₂CO₃ (1,5 экв.), MeI (1,5 экв.), MeCN), MeN²-пиразола **2.10** (Me₂SO₄ (1 экв.), толуол) и Me₂-N¹,N²-пиразола **2.11** (5 экв. Me₂SO₄) (схема 5). При использовании DMF-DMA получен 4-диметиламинометилиденпиразолон **2.14** в результате C-аминометилидирования. Для синтеза MeN¹-пиразола **2.3s** более эффективным методом оказалась ранее описанная конденсация трифторацетоуксусного эфира **2.1a** с метилгидразином **2.2i** в этаноле при кипячении. Найдено, что при метилировании этого пиразола преимущественно образуется Me₂-N¹,O-изомер **2.12**. Метилирование пиразола **2.10** приводит к образованию уже полученного нами ранее Me₂-N¹,N²-пиразола **2.11**. Региоспецифичность реакций N- и O-метилирования пиразолола **2.3n** подтверждена с помощью квантово-химических расчетов (с использованием приближения TPSS/6-311G(d,p) + IEFPCM)



i: 5 экв. Me₂SO₄, 80°C; *ii*: Me₂SO₄, 1.5 экв. K₂CO₃, MeCN, *t*_{кун}; *iii*: EtOH, K₂CO₃, *t*_{кун}

Схема 5

Строение всех продуктов подтверждено методами спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C спектроскопии. Для пиразолов **2.9** и **2.10** выполнен РСА (рис. 5–6), кристаллическое строение изомера **2.3s** уже было описано в литературе. Следует отметить, что МеО-пиразол **2.9** существует как в кристаллах, так и в полярных растворителях (ДМСО, MeCN) в виде двух таутомерных форм **I** и **II** в отличие от других пиразолов. Согласно РСА пиразол **2.10** в кристаллах существует в виде гидроксильного таутомера **I**, стабилизация которого происходит за счет ММВС $\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{N}_2$ между

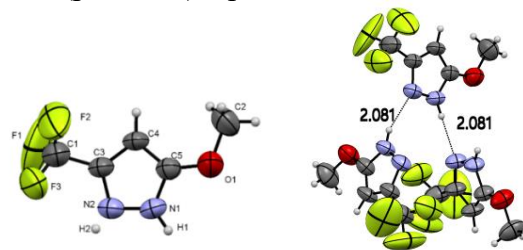


Рисунок 5 – Общий вид молекулы соединения **2.9** по данным РСА

двумя молекулами (рис. 6a). Пиразол **2.14** в кристаллах также существует в виде связанных в димеры молекул (4*Z*)-4-[(диметиламино)метилен]-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (рис. 6b). В спектрах ^1H , ^{19}F и ^{13}C ЯМР соединения **2.14**, измеренных в ДМСО- d_6 , наблюдается один набор сигналов, очевидно, *Z*-изомера.



Рисунок 6 – Кристаллическое строение соединений **2.10** (a) и **2.14** (b) по данным РСА

Диметил- N^2,O -пиразол **2.13** не удалось селективно получить и выделить в индивидуальном виде. Его образование наблюдалось при метилировании МеО-пиразола **2.9**, но в смеси с дизамещенным пиразолом **2.12** (схема 5).

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

Аминопипразолы часто используются в качестве универсальной основы для разработки лекарственных препаратов, поэтому в работе уделено большое внимание разработке способов введения этой фармакофорной группы в полифторалкилсодержащие пиразолы. 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. Другой подход, основанный на каталитическом восстановлении 4-нитропиразолов, требует предварительного нитрования пиразолов, проводимого в более жестких условиях. Сведения о получении полифторалкилсодержащих 4-аминопиразолов до наших работ были ограничены.

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

Для поиска оптимального метода синтеза 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов использовалось три подхода. Сначала мы последовательно обрабатывали полифторалкил-3-оксоэфиры **2.1a,e** нитритом натрия в уксусной кислоте и далее вводили промежуточно образующиеся гидроксииминопроизводные **ГИ** в реакции циклизации с гидразинами **2.2a,k,l** (схема 6). Поскольку данная последовательность процессов давала целевые соединения **2.15** с низкими выходами, было решено использовать более эффективный способ нитрозирования пиразол-5-олов **2.3a,b,d,n-r,u,v** нитритом натрия в уксусной кислоте. При этом удалось повысить выход целевых продуктов до 85%. Однако в качестве наиболее оптимального метода предложен one pot синтез пиразолов **2.15**, включающий циклизацию 3-оксоэфиров **2.1** с гидразинами **2.2a,k,l** в уксусной кислоте без выделения промежуточных пиразол-5-олов **2.3** с последующим нитрозированием нитритом натрия. По данным РСА соединение **2.15t** в кристаллах существует в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров 4-гидроксииминопиразол-5-оного таутомера (рис. 7). Это

характеризуется удвоением атомов гидроксиминной группы (N^3-N^3A , O^2-O^2A , H^2A-H^2AA). Наличие гидроксиминового заместителя установлено распределением хорошо определяемых двойных связей в пиразольном ядре (одна $C=O$ и две $C=N$). Примечательно, что в молекуле не реализуется ВМБС между водородом гидроксиминового заместителя и карбонильным кислородом. Вместо этого одна молекула пиразолона **2.15t** соединена ММБС с двумя другими молекулами ($C=O \dots HON = 2.474 \text{ \AA}$), образуя цепочки связанных пиразолов вдоль оси b.

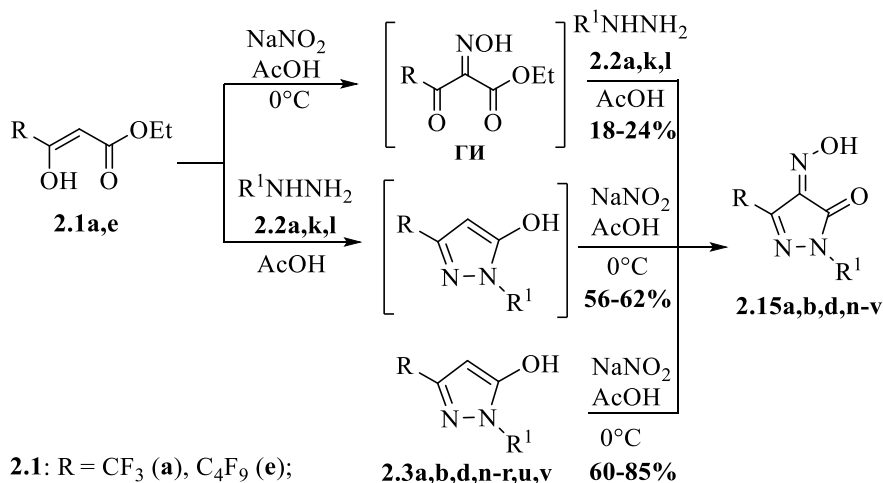


Схема 6

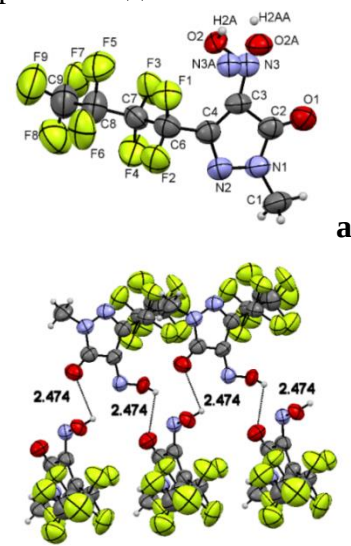


Рисунок 7 – Общий вид (a) и межмолекулярные взаимодействия (b) в пиразоле **2.15t** по данным РСА

Метилирование пиразола **2.15a** диметилсульфатом в присутствии K_2CO_3 в MeCN приводит к образованию *O*-метилированного продукта **2.16**, также существующего в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров (схема 7). Тот факт, что образуется один продукт **2.16**, а не два изомерных продукта метилирования по разным атомам кислорода, подтвержден методом ГХ-МС (m/z для $[M] = 271$ а.е.м.).

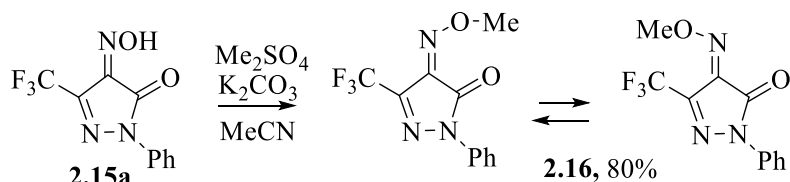
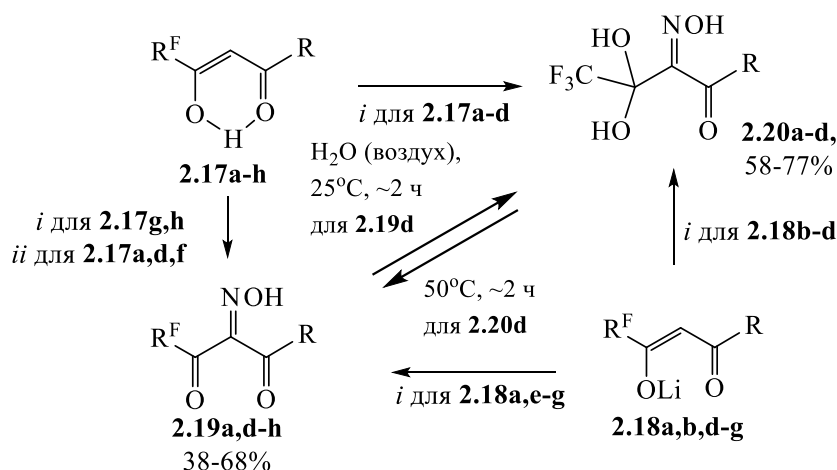


Схема 7

2.3.2 Синтез 4-нитрозо-3-полифторалкилпиразолов

Полифторалкилсодержащие пиразолы не вступают в реакции *C*-нитрозирования, поэтому для синтеза их 4-нитрозопроизводных использовали реакции 2-гидроксимино-1,3-дикетонатов с гидразинами. Для получения последних нами исследована реакция нитрозирования трифторметил-1,3-дикетонатов **2.17a-d** нитритом натрия в кислых условиях, что привело к образованию 4,4,4-трифтор-3,3-дигидрокси-2-гидроксимино-1-*R*-бутан-1-онов **2.20a-d** (схема 8). Однако позже был описан способ получения 3-трифторметил-1-арил-2-гидроксиминопропан-1,3-дионов **2.19a,e** нитрозированием соответствующих 1,3-дикетонатов лития **2.18a,e** в этих же условиях [Filyakova V.I. et al., *Mend. Comm.*, 2017]. Таким методом мы получили пентафторэтилзамещенный гидроксимиин **2.19g**, но попытки распространить этот способ на синтез гидроксиминов из трифторметил-1,3-дикетонатов лития **2.18c,d,f** с алкильными или гетарильными заместителями привели к образованию их гидратов **2.20c,d,f**. Тогда нитрозирование трифторметил-1,3-дикетонатов **2.17a,d,f** было выполнено в безводных условиях в сухом ацетонитриле под действием *трет*-бутилнитрита в присутствии лимонной кислоты, в результате чего получены целевые 2-гидроксимино-1,3-дикетоны **2.19a,d,f**.



$\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$, $\text{R} = \text{Ph}$ (a), фур-2-ил (b), тиен-2-ил (c), Bu^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: NaNO_2 , AcOH , H_2O , 0°C ; *ii*: *t*- BuNO_2 , лимонная кислота, MeCN , 0°C

Схема 8

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 при 50°C подвергается дегидратации, давая снова дикетон **2.19d** (схема 9). 1-Арил-2-гидроксиимино-3- CF_3 -пропан-1,3-дионы **2.19a,e** оказались более стабильными соединениями. Отнесение гидратной или кетоформы выполнено на основании данных спектроскопии ЯМР ^{19}F , поскольку CF_3 - и $\alpha\text{-CF}_2$ -группы, связанные с 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}F обнаружено, что для трифторметилсодержащих 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19a,c,d,e** характерна склонность к гидратации трифторацетильного фрагмента при стоянии в растворе $\text{DMSO-}d_6$. Так, измерение их спектров ЯМР ^{19}F в CDCl_3 показывает преимущественное присутствие кетоформы, тогда как в $\text{DMSO-}d_6$ эта форма практически полностью переходит в гидратную. При этом непосредственно после растворения в $\text{DMSO-}d_6$ кетоформа преобладает. Однако такие превращения не характерны для полифторалкилсодержащих 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19g,h**, которые были получены нитрозированием в стандартных водных условиях (схема 8). Большая стабильность соединений **2.19g,h** может быть обусловлена меньшей акцепторностью их карбонильного атома углерода при полифторалкильной группе по сравнению с атомом углерода трифторацетильного заместителя.

Согласно РСА 2-гидроксиимино-1,3-дикетон **2.19a** и его гидрат **2.20a** в кристаллах существуют в виде *E*-изомеров (рис. 8a,b). При этом для 1,3-дикетона **2.19a** не характерна ВМВС между гидроксиминовым фрагментом и одной из карбонильных групп. Молекулы этого соединения объединены в цепочки за счет ММВС (рис. 8a). В случае гидрата **2.20a** реализуются более сложные межмолекулярные взаимодействия (рис. 8b).

Ранее были описаны превращения 2-гидроксиимино-1,3-дикетона **2.19a** с

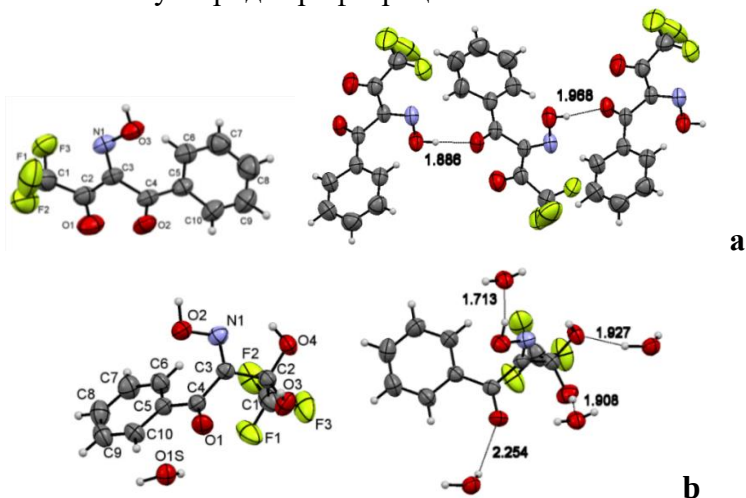
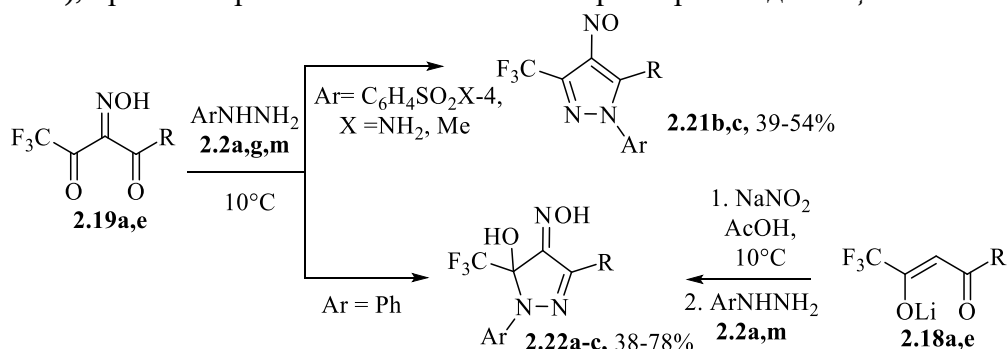


Рисунок 8. Кристаллическое строение соединений **2.19a** (a) и **2.20a** (b) по данным РСА

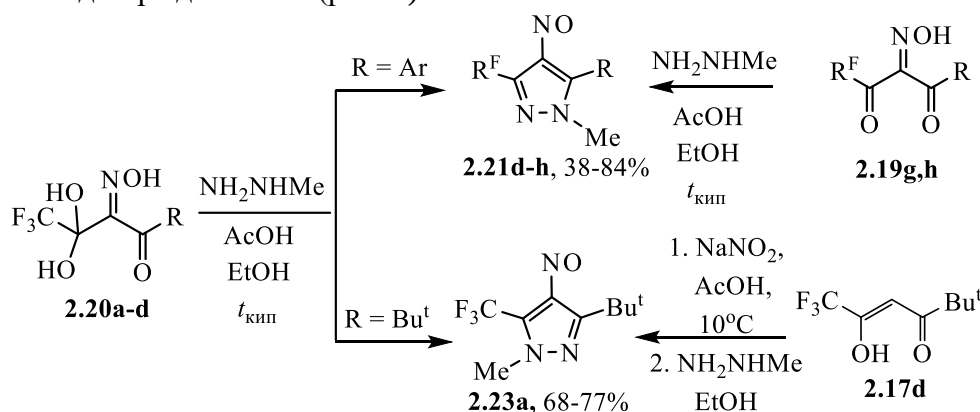
гидратом гидразина в 4-нитропиразол **2.21a** [Saloutin V.I. et al, *J. Fluor. Chem.* 1997]. Однако региоселективность реакций 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19** с замещенными гидразинами не была исследована. Найдено, что 1-арил-3-гидроксиимино-1,3-дикетоны **2.19a,e** реагируют с арилгидразинами **2.2g,m**, образуя *N*-арилзамещенные 4-нитрозо-3-трифторметилпиразолы **2.21b,c** (схема 9), причем пиразол **2.21c** является 4-нитрозопроизводным *целекоксиба*.



2.2: Ar = Ph (**a**), C₆H₄SO₂Me-4 (**g**), C₆H₄SO₂NH₂-4 (**m**); **2.19,2.18:** R = Ph (**a**), *p*-Tol (**e**);
2.21: R = Ph, Ar = C₆H₄SO₂Me-4 (**b**); R = *p*-Tol, Ar = C₆H₄SO₂NH₂-4 (**c**);
2.22: R = Ar = Ph (**a**); R = Tol, Ar = C₆H₄SO₂NH₂-4 (**b**), R = Ph, Ar = C₆H₄SO₂Me-4 (**c**)

Схема 9

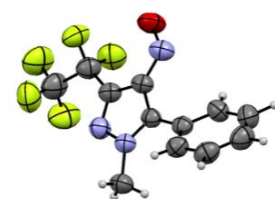
Поскольку CF₃-замещенные 2-гидроксиимино-1,3-дикетоны **2.19** имеют склонность к образованию гидратов **2.20** мы проверили возможность использования гидратов в качестве реагентов для синтеза 4-нитрозопиразолов. Оказалось, что циклизация 4,4,4-трифтор-3,3-дигидрокси-2-гидроксиимино-1-*R*-бутан-1-онов **2.20a-c** с метилгидразином **2.21** позволяет получить 3-CF₃-4-нитрозо-пиразолы **2.21d-f** (схема 10). Аналогичные превращения полифторалкилсодержащих 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19g,h** приводят также к 3-R^F-пиразолам **2.21g,h**. 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-CF₃-4-нитрозопиразол **2.23a**. Его спектр ЯМР ¹⁹F отличался от спектров 3-CF₃-изомеров мультиплетным характером сигнала CF₃-группы. Региоизомерное строение 3-C₂F₅-пиразола **2.21h** подтверждено РСА (рис. 9).



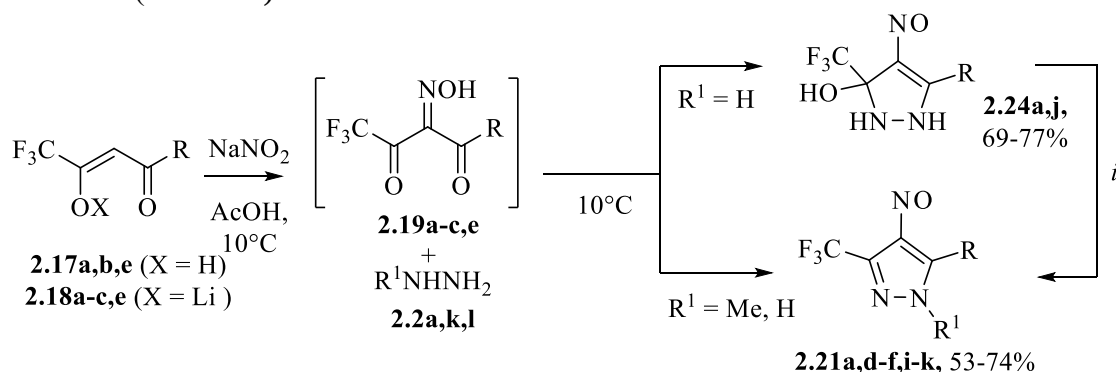
2.19: R^F = C₂F₅, R = Ph (**g**); R^F = C₄F₉, R = Me (**h**);
2.20: R = Ph (**a**), фур-2-ил (**b**), тиен-2-ил (**c**), Bu^t (**d**);
2.21: R^F = CF₃, R = Ph (**d**), фур-2-ил (**e**), тиен-2-ил (**f**);
R^F = C₄F₉, R = Me (**g**); R^F = C₂F₅, R = Ph (**h**)

Схема 10

Хотя 2-гидроксиимино-1,3-дикетоны **2.19** или их гидраты **2.20** могут быть использованы для синтеза 4-нитрозопиразолов, более эффективным является ранее предложенный одnoreакторный подход [Худина О.Г. и др., *Изв. АН. Сер. хим.*, 2010], основанный на нитрозировании 1,3-дикетонов **2.17** и последующей конденсации промежуточных 2-гидроксиимино-1,3-дикетонов **2.19** с гидразинами **2.2**. В данной работе, помимо 1,3-дикетонов

Рисунок 9 – Общий вид молекулы соединения **2.21h** по данным РСА

2.17, мы использовали их литиевые соли **2.18**, которые являются интермедиатами в синтезе 1,3-дикетонатов **2.17** (схема 11).



2.2: R¹ = Ph (**a**), H (**k**), Me (**l**); **2.17**, **2.18**, **2.19**: R = Ph (**a**), фуран-2-ил (**b**), тиен-2-ил (**c**), *p*-Tol (**e**);
2.24: R¹ = H, R = Ph (**a**), тиен-2-ил (**j**); **2.21**: R¹ = H, R = Ph (**a**), фуран-2-ил (**i**), тиен-2-ил (**j**), *p*-Tol (**k**);

R¹ = Me, R = Ph (**d**), фуран-2-ил (**e**), тиен-2-ил (**f**);

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

Схема 11

Найдено, что фенил- и тиенил-1,3-дикетонаты лития **2.18a,c** в реакциях последовательного нитрозирования и циклизации с гидразингидратом **2.2k** образуют 3-гидрокси-4-нитропиразолины **2.24a,j**, которые после дегидратации дают 4-нитропиразолы **2.21a,j** (схема 11). В отличие от этого фуранил- и толил-1,3-дикетоны **2.17b,e** и их соли **2.18b,e** сразу же давали 4-нитропиразолы **2.21i,k**. 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-CF₃-4-нитропиразолов **2.21d-f**. Следует отметить, что продукты **2.24a** и **2.21a,d** были синтезированы ранее из 4-фенил-1,1,1-трифторбутан-2,4-диона **2.17a**, но использование дикетоната лития **2.18a** позволило получить их с большими выходами.

Трехкомпонентная реакция последовательного нитрозирования и гетероциклизации с метилгидразином **2.2l** 1,3-дикетона с *трет*-бутильным заместителем **2.17d** приводит к образованию 5-CF₃-4-нитропиразола **2.23a**, как и при двухкомпонентном синтезе из гидрата **2.20d** (схема 10). Однако, в однореакторном методе из дикетонатов лития **2.18a,e** и арилгидразинов **2.2a,m** получены стабильные 4-гидроксиимино-5-трифторметилпиразолины **2.22a-c** (схема 9). При этом только гидроксипиразолин **2.22a** с фенильным заместителем у азота образуется при реализации обоих методов.

Найдено, что превращения дикетоната лития **2.18f** отличаются от ранее изученных реакций трифторпентан-2,4-диона, поскольку соль **2.18f** при конденсации с гидразин-гидратом **2.2k** сразу образует 4-нитропиразол **2.21l**, а в реакции с метилгидразином **2.2l** - изомерные 3-CF₃- и 5-CF₃-4-нитропиразолы **2.21m** и **2.23b** в соотношении ~ 2 : 1 (схема 12).

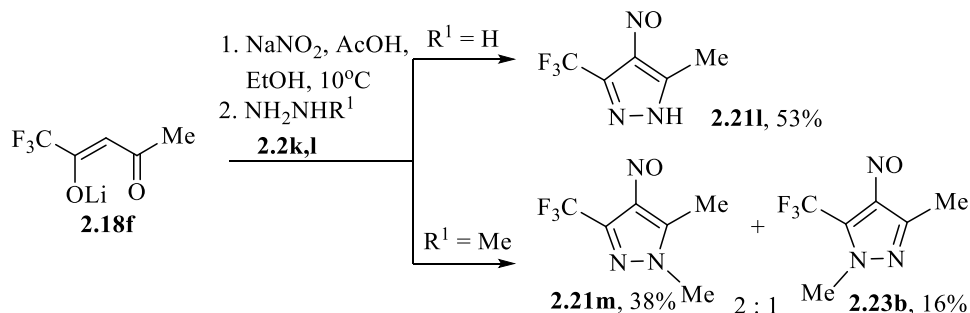


Схема 12

Согласно спектроскопии ЯМР ¹⁹F, атомы фтора CF₃-группы всех 3-трифторметил-4-нитропиразолов **2.21a-f,i-m**, резонируют в виде синглета при δ 97...100 м.д. (в DMSO-*d*₆), тогда

как аналогичный сигнал 5-CF₃-пиразолов **2.23a,b** наблюдается в более слабой области при δ 105 м.д. в виде квартета за счет взаимодействия атомов фтора с протонами соседней Me-группы.

По данным РСА кристаллическая решетка 4-нитропиразола **2.21j** состоит из димерных цепочек (рис. 10а). Между двумя молекулами пиразола **2.21c** реализуется межмолекулярная Н-связь за счет связывания их amino- и сульфогрупп (рис. 10b).

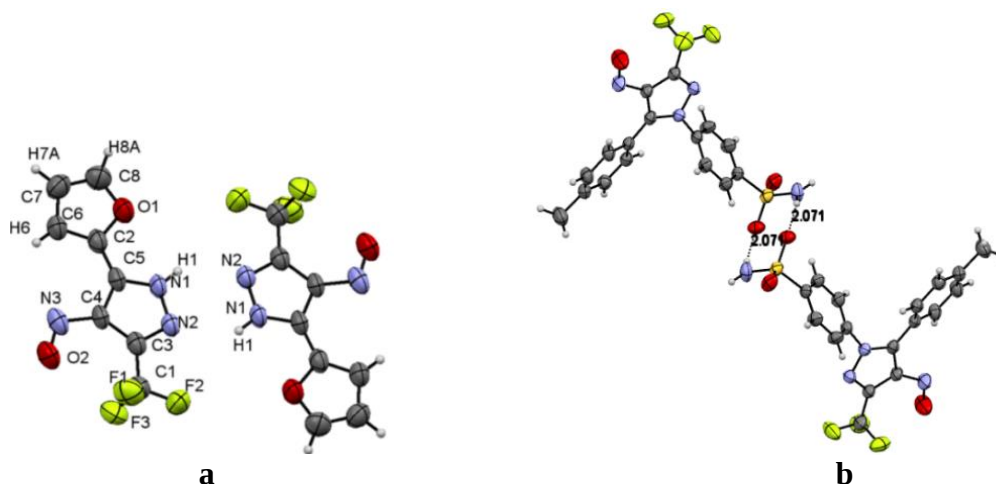


Рисунок 10 – Кристаллическое строение соединений **2.21j** (а) и **2.21c** (b) по данным РСА

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

Наши попытки подвергнуть CF₃-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 соседнего электроноакцепторного фторированного заместителя (схема 13). Значения двойного дескриптора индексов Фукуи (Δf) для центров С4 *антипирина* и CF₃-антипирина **2.4a** подтверждают данное предположение. В связи с этим мы изучили реакции нитрования CF₃-антипиринов **2.4a,f,j,k** нитрующей смесью (HNO₃/H₂SO₄).

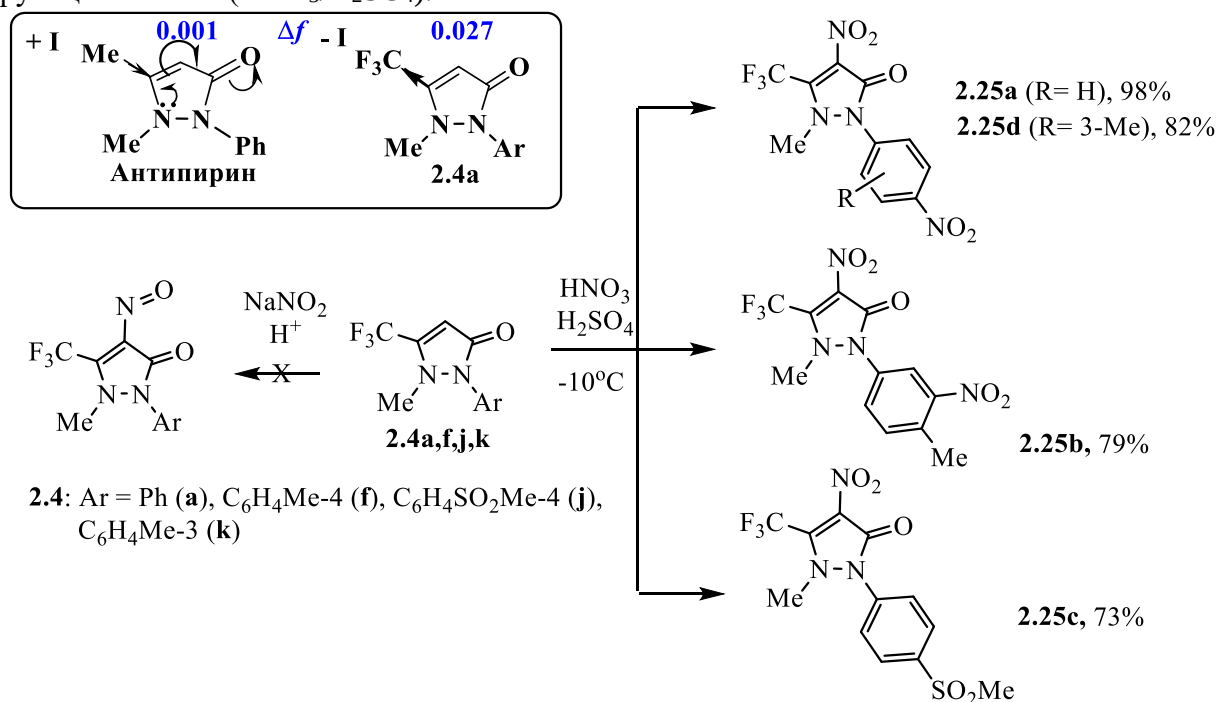


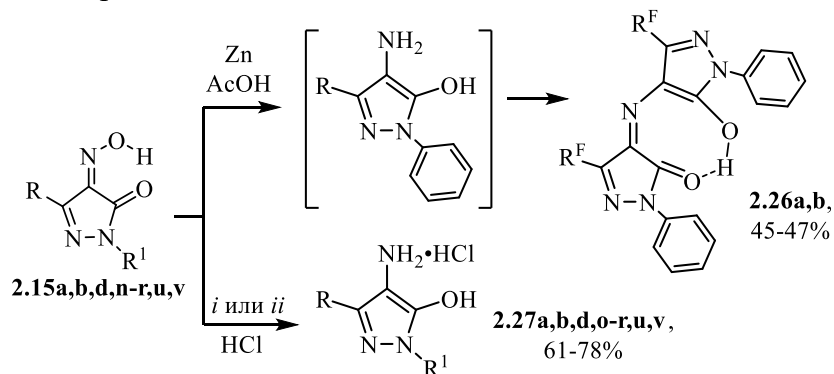
Схема 13

При этом найдено, что даже при комнатной температуре соединения **2.4a,f,k** с N-фенильным или толильным заместителями нитруются по двум положениям: центру С4 пиразольного цикла и пара- или орто-положению арильного фрагмента, давая динитропроизводные **2.25a,b,d**. Только соединение **2.4j**, имеющее электроно-акцепторную

группу в арильном фрагменте, дает продукт моно-нитрования **2.25с**. При использовании более мягких условий нитрование не проходит.

2.3.4 Синтез 3-полифторалкил-4-аминопиразолов

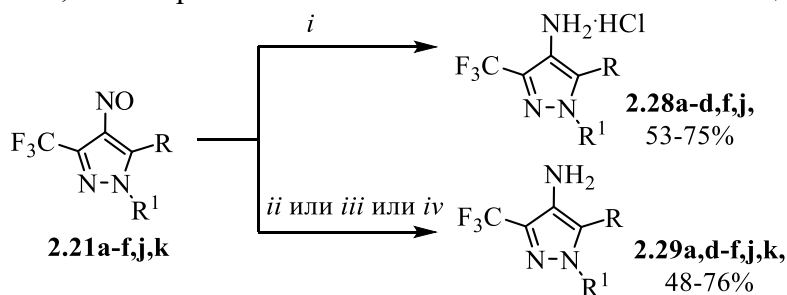
Восстановление гидроксииминопиразолонов **2.15a,b** цинком в уксусной кислоте не приводит к образованию соответствующих аминопроизводных, поскольку из этих реакций выделены бис[5-гидрокси-1-фенил-3-(полифторалкил)-1*H*-пиразол-4-ил]имины **2.26a,b** как результат сшивки двух молекул пиразолона по аминогруппе (схема 14, рис. 11). 4-Аминопиразол-5-олы в виде гидрохлоридов **2.27a,b,d,o-r,u,v** получены двумя способами. Восстановление гидроксииминой группы пиразолонов **2.15a,b,d,o-r** проводили под действием SnCl_2 в HCl . Для синтеза гидрохлоридов 4-аминопиразолов **2.27d,n,u,v** соответствующие 4-гидроксииминопиразолы восстанавливали водородом под давлением в присутствии Pd/C и HCl в этаноле. Второй способ позволил увеличить выходы и чистоту целевых соединений. Попытки получить свободные основания из гидрохлоридов приводили к осмолению реакционной массы или к образованию соединений **2.26**.



i: $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (для **2.27a,b,d,o-r**); *ii*: H_2 (5 атм.), Pd/C , EtOH (для **2.27d,n,u,v**)
 $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R} = \text{CF}_3$ (**a**), C_2F_5 (**b**), C_4F_9 (**d**), Me (**u**)
 $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R} = \text{CF}_3$ (**n**), C_2F_5 (**o**), $\text{H}(\text{CF}_2)_2$ (**p**), C_3F_7 (**q**), C_4F_9 (**r**), Me (**v**)

Схема 14

Восстановление нитрогруппы пиразолов **2.21a,d-h** под действием SnCl_2 позволило получить гидрохлориды 4-амино-3-трифторметилпиразолов **2.28a,d-h** (схема 15, рис. 12). Отметим, что соединение **2.28с** является 4-аминопроизводным *целекоксиба*. Для синтеза 4-аминопиразолов **2.29** в виде оснований нами опробованы различные восстановительные системы: водный раствор дитионита натрия, водород под давлением в присутствии Pd/C , а также Zn/AcOH , из которых наиболее оптимальной оказалась последняя.



i: $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, HCl ; *ii*: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, H_2O (**2.21a**);
iii: Zn , AcOH (**2.21a,d,f,j,k**); *iv*: H_2 (5 атм.), Pd/C , EtOH (**2.21a,e,j**)
2.21, **2.28**, **2.29**: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R} = \text{Ph}$ (**a**), тиен-2-ил (**j**), *p*-Tol (**k**);
 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R} = \text{Ph}$ (**d**), фуран-2-ил (**e**), тиен-2-ил (**f**);
 $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Me}$ -4 (**b**); $\text{R} = p\text{-Tol}$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$ -4 (**c**)

Схема 15

Восстановить нитро-группы пиразолонов **2.25a,c,d** удалось только водородом под давлением в присутствии Pd/C (схема 16).

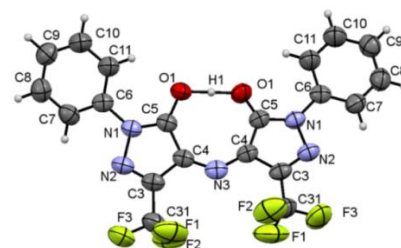


Рисунок 11 – Кристаллическое строение соединения **2.26a** по данным РСА

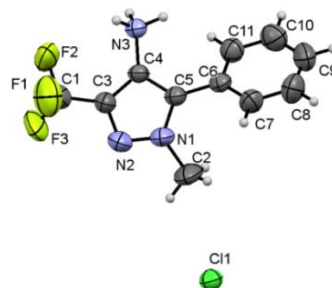


Рисунок 12 – Общий вид молекулы соединения **2.28d** по данным РСА

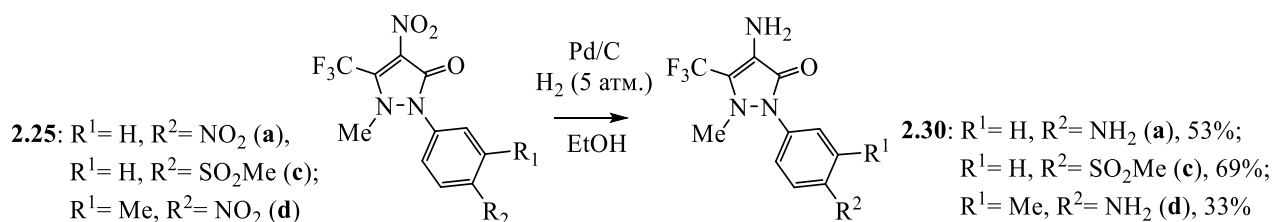


Схема 16

2.3.5 Модификации 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-аминопиразолах **2.27** в какие-либо превращения 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-ацетиламино-3-трифторметилпиразол-5-ол **2.31a** (схема 17).

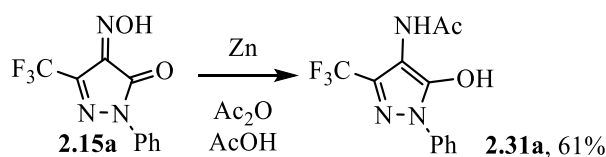


Схема 17

Конденсацией гидрохлоридов 4-аминопиразолов **2.28a,d** с альдегидами (бензальдегидом, фурфуролом и 2-гидроксифурфуролом) синтезированы азометиновые производные **2.32a-d**, а с фенилизотиоцианатом – пиразолы **2.33a,b** (схема 18). Метилирование 4-аминопиразола **2.28d** диметилсульфатом в присутствии K_2CO_3 позволило получить пиразол **2.34** с диметиламинным фрагментом, присутствующим в *аминофеназоне*.

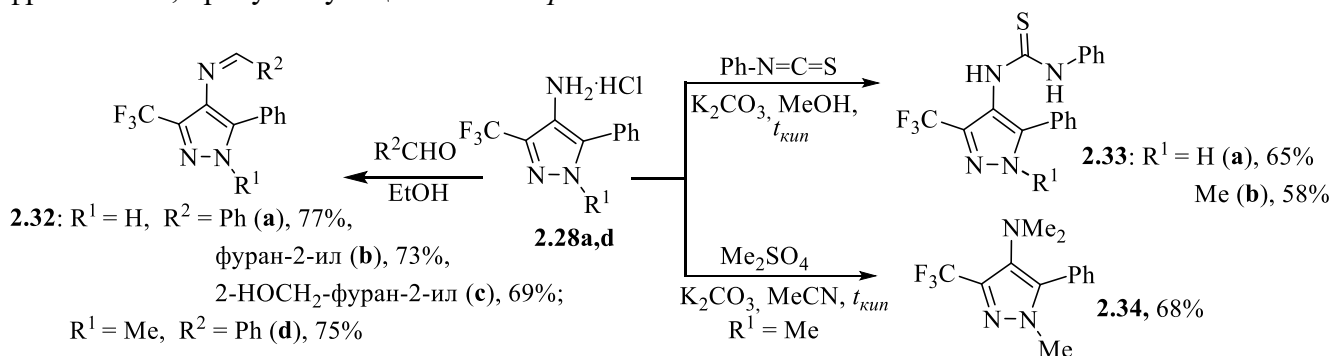


Схема 18

2.4 Биологическая активность

Исследована биологическая активность синтезированных пиразолов. Поскольку большинство из них имели структуры, аналогичные известным анальгетикам, прежде всего изучено их анальгетическое действие. Исследование анальгезии проводили в тесте *in vivo* "горячая пластина" при внутрибрюшинном введении в сочетании с оценкой острой токсичности по сравнению с *диклофенаком* и *анальгином*. Наиболее активные соединения приведены в таблице 1. Идея поиска анальгетически активных соединений среди полифторалкилсодержащих пиразолов оказалась плодотворной. Уже среди исходных CF_3 -пиразол-5-олов **2.3** найдены вещества с ярко-выраженным анальгезирующим действием. Незамещенный пиразол **2.3n** проявлял наиболее сильную анальгетическую активность через 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 после 120 мин после введения вещества.

Таблица 1. Анальгетическая активность и острая токсичность пиразолов

Соединение	Доза, мг/кг	АА*, %	ОТ**	Соединение	Доза, мг/кг	АА, %	ОТ
CF₃-пиразол-5-олы							
2.3a	15	54.5	300 (1)	2.3n	15	17.7 82.6 (2 ч)	150 (3) 300 (0)
2.3s	15	29.0 67.0 (2 ч)	300 (3)	2.10	15	41.1 46.2 (2 ч)	300 (3)
MeN-пиразол-5-оны							
2.4a	15 10	128 59.3	225 (3) 600**** (3)	2.4b	15	98.2	150 (3) 300 (2)
2.4f	15	82.6	150 (3) 300 (2)	2.4m	15	90.5 63.4 (2 ч)	300 (0) 150 (3)
2.4l	15	98.8 172 (2 ч)	300 (0) 150 (3)	2.4k	15	50.3 59.3 (2 ч)	300 (1)
5-AlkO-пиразолы							
2.5a	15 10	82.9 53.3 82.4 (2 ч)	600 (3)	2.5f	15	60.2	300 (3)
2.7b	15	93.3 77.4 (2 ч)	300 (3)	2.7c	15	87.1 92.7 (2 ч)	300 (3)
2.7e	15	103.6 103.2 (2 ч)	300 (3)	2.12	15	52.6 77.4 (2 ч)	300 (3)
4-Гидроксииминопиразол-3-оны							
2.15a	15	62.4	150 (2) 150 (3)***	2.15p	15	н/а 89.5 (2 ч)	150 (3)
2.15t	15	53.2 69.1 (2 ч)	150 (3)	2.15n	25	35.0	300 (1)
4-Нитропиразолы							
2.21a	15	51.7	150 (2)	2.21d	15	80.2	150 (3)
2.21e	15	н/а 48.0 (2 ч)	300 (2)	2.21f	15	29.8* 43.8 (2 ч)**	300 (2)
4-Гидроксииминопиразолины							
2.22c	15	53.7 44.3*	300 (3)	2.22b	15	58.9 96.5	300 (3)
4-Нитропиразолоны							
2.25e	15	82.0 128.0 (2 ч)	150 (3)	2.25c	15	79.5 82.4 (2 ч)	150 (3)
4-Аминопиразолы и их производные							
2.28a	15	91.8	150 (1)	2.28d	15	100.7	60 (3)
2.30a	15	79 87 (2 ч)	150 (3)	2.30c	15	82 101 (2 ч)	150 (3)
2.32a	15	125.6 93.0 (2 ч)	150 (3)	2.33b	15	н/а	150 (3)
Препараты сравнения							
Диклофенак	10	56.0 (83.4)	ЛД ₅₀ 74 (в/б)	Анальгин	15	59.8-93.8	ЛД ₅₀ 2160-3340 (в/б)

*АА – анальгетическая активность после 1 ч: увеличение латентного периода при внутрибрюшинном вводе; **ОТ – острая токсичность: доза, мг/кг (количество выживших в группе из трех животных);

*** введен внутривентрально через зонд; **** вещество введено перорально

Самую высокую активность среди R^F-антипиринов **2.4** проявили соединения **2.4a,l**, содержащие фенильный и *o*-толильный заместитель при атоме N¹. Причем для пиразолона **2.4l** более высокая активность была отмечена через 2 ч после введения, а для **2.4a** – через 1 ч. Для CF₃-антипирина **2.4a** проведены дополнительные биологические тесты, включающие тест механической гипералгезии при воспалении, тест отдергивания хвоста от теплового излучения, оценка жаропонижающей активности и эксперимент «открытое поле». Хорошие результаты этих тестов указывают на перспективность соединения **2.4a** для более углубленного изучения.

Введение нитро-групп в CF₃-антипирин **2.4a** снизило анальгетическую активность 4-нитропиразолона **2.25a** в три раза и увеличило его токсичность. Наличие нитро-групп в структуре пиразолона **2.25e** снизило его активность и токсичность, но она была все еще выше, чем у *диклофенака*. Нитропиразолон **2.25c** проявил анальгетическое действие почти в 3 раза выше по сравнению с исходным пиразолоном **2.4j**. Замена нитрогруппы на амино-функцию незначительно увеличило анальгетическое действие соединений **2.30a,c**.

Все *O*-алкилированные производные 3-трифторметил-1-фенилпиразола **2.7** оказались малотоксичными и вместе с тем высоко анальгетически активными за исключением соединений **2.7a,d**. В этом ряду можно отметить пиразол **2.7e**, имеющий гидроксibuтоксильный заместитель, показавший высокое анальгезирующее действие через 1 и 2 ч после введения.

Также ярко выраженное анальгетическое действие выявлено для 4-гидроксиимино-пиразолонов **2.15a,n,p,t**. Однако CF₃-пиразолол **2.15a** оказался более токсичным, чем аналоги с полифторалкильным заместителем **2.15b,d**.

4-Нитрозопиразолы **2.21a,d-f** и 4-гидроксиимино-5-трифторметилпиразолины **2.22b,c** показали анальгетическую активность на уровне препаратов сравнения. Большинство полученных пиразолов обладали умеренной острой токсичностью.

4-Аминопиразолы **2.28a,d** выявили более сильное анальгезирующее действие, чем нитрозосодержащие предшественники **2.21a,d**, но в сочетании с более высокой токсичностью. Функционализация аминогрупп в пиразолах может быть использована для уменьшения их токсического эффекта и увеличения анальгетической активности, но в этих случаях большую роль играет природа вводимого заместителя. Так, введение остатка тиомочевины в гетероцикл **2.28d** приводит к полной потере активности его производного **2.33b**, тогда как бензилиденовое производное **2.32a** обладает бóльшим анальгетическим действием по сравнению с исходным аминопиразолом **2.28a**.

Для соединений, показавших значительный уровень активности в тесте «горячая пластина», оценено противовоспалительное действие на модели каррагенинового отека лапки крыс линии SD. Объем лапы измеряли через 1, 3 и 5 ч после инъекции каррагинана. Среди производных пиразол-5-ола противовоспалительное действие на уровне препарата сравнения (*диклофенак*) выявлено только у CF₃-антипирина **2.4a** в дозе 15 мг/кг после 1 ч (56.8%) и 3 ч (51.1%) эксперимента, после 5 ч активность снижалась в 2 раза. 4-Гидроксииминопиразолон **2.15a** показал 17.0% ингибирования воспаления в точке 3 ч. Из 4-замещенных пиразолов только 4-аминопроизводное **2.28d** проявило значительный уровень активности через 1 ч (54.3%) и через 3 ч (32.9%) после введения. Его *N*-незамещенный аналог **2.28a** был активен после 1 ч (44.8%), а 4-нитрозопроизводное **2.21a** показало умеренную активность через 3 ч (32.0%). Данные по остальным испытанным соединениям указывали на отсутствие активности в применяемой модели. Присутствие нитрозо- или амино-группы в молекуле *целекоксиба* в соединениях (**2.21c** и **2.28c**) привело к отсутствию активностей в обоих тестах.

При оценке цитотоксического действия ряда пиразолов *in vitro* обнаружено, что 4-гидроксииминопиразолон **2.15a** имеет IC₅₀ = 1.26·10⁻⁵ μM в отношении клеток линии HeLa, что на порядок ниже, чем в отношении фибробластов человека (ФБЧ) (IC₅₀ = 1.21·10⁻⁴ μM). 4-Нитрозопиразолы **2.21c,d** и 4-аминопиразол **2.28f** обладают слабым противораковым действием по сравнению с *доксорубицином* (IC₅₀ = 4.25·10⁻⁶ μM), но они не оказывают значительного влияния на здоровые клетки человека. Однако 4-нитрозопиразол **2.21a** показал равную токсичность в отношении HeLa и ФБЧ. 4-Гидроксииминопиразолин **2.22b** проявил цитотоксическое действие (IC₅₀ = 1.21·10⁻⁶ μM) против клеток HeLa, сравнимое с известными

препаратами, в то время как его токсичность в отношении ФБЧ ниже по сравнению с теми же препаратами. Гидрохлориды 4-аминопиразолов **2.28a,d** проявили противораковую активность против клеток HeLa на уровне или выше *доксорубицина*, при этом они оказались не токсичными по отношению к ФБЧ. Данные по самым активным соединениям представлены в таблице 2.

Таблица 2. Цитотоксичность самых активных пиразолов

Соединение	IC ₅₀ , μ M в отношении клеточных линий		Индекс селективности (SI)
	HeLa	ФБЧ	
2.22b	7.23 $\pm$ 0.04	99.30 $\pm$ 8.56	13.73*
2.28a	1.86 $\pm$ 0.12	н/а	>53.76**
2.28d	0.074 $\pm$ 0.005	н/а	>1351**
Доксирубицин	4.25 $\pm$ 0.55	2.72 $\pm$ 0.26	0.64*

* SI - отношение среднего значения IC₅₀ в нормальных ФБЧ к среднему значению IC₅₀ для HeLa; ** - SI отношение максимальной протестированной нецитотоксической концентрации к нормальным ФБЧ, деленной на среднее значение IC₅₀ для HeLa.

N-Незамещенные 4-нитрозопиразолы **2.21a,i,j,l,m**, имеющие фенил-, метил- или тиенил-заместитель при атоме углерода C5, были наиболее эффективными туберкулостатиками (значение МИК до 0.36 мкг/мл) (таблица 3).

Кроме того, 4-нитрозопиразолы **2.21a,i,j,l** проявили высокую активность по отношению к *Streptococcus pyogenes* (МИК = 7.8 мкг/мл). Соединения **2.21i,l** обладали умеренным антибактериальным действием против *Neisseria gonorrhoeae* (МИК = 15.6 мкг/мл), пиразолы **2.21e,k** имели такую же активность против *Staphylococcus aureus*, а гетероцикл **2.21i** по отношению к *Staphylococcus aureus* MRSA. Эти значения были выше или сопоставимы с активностью *спектиномицина*. 4-Аминопиразолы оказались менее эффективными туберкулостатиками. Наиболее активным также оказался N-незамещенный гидрохлорид 4-аминопиразола **2.28a** с фенильным заместителем при атоме углерода C5 (МИК = 6.2 мкг/мл). Введение заместителя у атома азота привело к снижению активности у соединений **2.28d,j** (значение МИК до 12.5 мкг/мл). Антибактериальная активность в ряду 4-аминопиразолов отсутствовала. Сведения о наиболее активных пиразолах суммированы в таблице 3.

Таблица 3. Антибактериальная активность соединений **2.21a,e,j,i,l** и **2.22a**

Соединение	МИК (мкг / мл) при подавлении контрольных штаммов микроорганизмов											
	<i>M.tuberculosis</i> H ₃₇ Rv	<i>N.gonorrhoeae</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>C.braakii</i>	<i>P.vulgaris</i>	<i>S.marcescens</i>	<i>S.flexneri</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.pyogenes</i>	<i>S.aureus</i>	<i>S.aureus</i> MRSA
2.21a	0.36	62.5	62.5	62.5	62.5	31.2	62.5	31.2	125	7.8	31.2	62.5
2.21j	3.1	62.5	250	500	250	31.2	250	500	>500	7.8	15.6	62.5
2.21i	6.2	15.6	62.5	125	125	62.5	125	125	>500	7.8	31.2	15.6
2.21e	12.5	125	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	н/т	15.6	31.2
2.21l	1.62	15.6	250	500	250	31.2	250	250	500	7.8	31.2	62.5
2.22a	н/т	31.2	250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	31.2	31.2
Пиразинамид	12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спектиномицин	-	15.6	15.6	15.6	31.2	125	15.6	7.8	250	-	31.2	-

4-Нитрозо-1-метил-5-фенилпиразол **2.21a** показал выраженное антимикотическое действие в отношении широкого спектра грибов (значение МИК в диапазоне 0.38...12.5 мкг/мл). Данные о наиболее активных соединениях представлены в таблице 4.

Таблица 4. Микостатическая активность пиразолов **2.21d-f,i,j,l**

Соединение	МИК (мкг / мл) для подавления культуры грибов							
	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypsum</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>
2.21j	12.5	50	50	н/т ^b	50	50	25	50
2.21i	12.5	25	50	н/т	50	50	12.5	25
2.21d	12.5	25	3.12	6.25	12.5	0.38	100	н/а ^c
2.21f	12.5	50	50	н/т	25	50	25	25
2.21e	12.5	50	12.5	6.25	25	12.5	12.5	н/а
2.21l	25	50	50	н/т	50	50	25	50
Флуконазол	6.25	12.5	>100	100	>100	3.12	100	>100

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-Нитропиразолы **2.21** показали слабую активность по улавливанию радикалов или не проявили ее. 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 умеренных 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).

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 диметилацетата 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, CF₃-антипирина, показало его перспективность для дальнейшего изучения.
6. Предложены альтернативные методы синтеза полифторалкилсодержащих 4-гидроксииминопипразол-3-онов, 4-гидроксиимино-5-гидроксипиразолонов и 4-нитропиразолов с заместителями различного рода у атомов азота и углерода C5. Самыми удобными и эффективными подходами являются однореакторные способы синтеза: циклизация соответствующих 3-оксоэфиров с гидразинами и нитрозирование водным раствором нитрита натрия – для 4-гидроксииминопипразол-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-нитрозопиразолов.

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-нитрозопиразолов 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-нитрозопиразолов 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-нитрозо-, 4-аминопиразолов и 4-гидроксиимино-5-гидроксипиразолинов, имеющих фенильный фрагмент у атома углерода C5, причем аминопроизводные оказались более эффективными, чем нитрозо-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-нитрозо-, так и 4-аминопроизводных;

- 4-Нитрозопиразолы 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-нитрозопиразолы и 4-гидроксииминопиразол-5-олы неактивны или значительно менее активны; 4-гидроксииминопиразолины обладали умеренным антирадикальным действием;

- Среди 4-нитрозопиразолов 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. Кроме того, большие перспективы имеет дальнейшая разработка химических модификаций антипиринов и 4-аминопиразолов.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:
статьи в рецензируемых научных изданиях, определённых ВАК РФ и Аттестационным
советом УрФУ**

1. **Агафонова Н.А.** 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. РАН. Сер. хим. 2021. № 6. С. 1135–1140. (0,38 п.л. / 0,08 п.л.) (WOS, Scopus).
2. Burgart Ya.V. Multiple biological active 4-aminopyrazoles containing trifluoromethyl and their 4-nitroso-precursors: Synthesis and evaluation / Ya.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.Yu. 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. N 112768. (1,19 п.л. / 0,07 п.л.) (WOS, Scopus).
3. **Agafonova N.A.** Synthesis and Biological Evaluation of Polyfluoroalkylated Antipyrines and their Isomeric O-Methylpyrazoles / **N.A. Agafonova**, E.V. Shchegolkov, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin, A.N. Trefilova, G.A. Triandafilova, S.Yu. Solodnikov, V.V. Maslova, O.P. Krasnykh, S.S. Borisevich, S.L. Khursan // Med. Chem. 2019. V. 15. N 5. P. 521-536. (1,00 п.л. / 0,10 п.л.) (WOS, Scopus).
4. Burgart Ya.V. The competitive N-1-, N-2-, O- and C-methylation of 3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-5-ol for synthesis of analgesic compounds / Ya.V. Burgart, **N.A. Agafonova**, E.V. Shchegolkov, S.S. Borisevich, S.L. Khursan, V.V. Maslova, G.A. Triandafilova, S.Yu. Solodnikov, O.P. Krasnykh, V.I. Saloutin // J. Fluor. Chem. 2019. V. 218. P. 1-10. (0,63 п.л. / 0,06 п.л.) (WOS, Scopus).
5. Burgart Ya.V. New one-pot synthesis of 4-hydroxyimino-5-polyfluoroalkylpyrazol-3-ones, their structure and biological activity / Ya.V. Burgart, **N.A. Agafonova**, E.V. Shchegolkov, V.V. Maslova, G.A. Triandafilova, S.Yu. Solodnikov, O.P. Krasnykh, V.I. Saloutin // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. V. 55. N 1. P. 52-59. (0,50 п.л. / 0,06 п.л.) (WOS, Scopus).
6. **Nemytova (Agafonova) N.A.** Regiocontrolled N-, O- and C-methylation of 1-phenyl-3-polyfluoroalkyl-1H-pyrazol-5-ols / **N.A. Nemytova**, E.V. Shchegol'kov, Ya.V. Burgart, P.A. Slepukhin, S.S. Borisevich, S.L. Khursan, V.I. Saloutin // J. Fluor. Chem. 2018. V. 206. P. 72-81. (0,63 п.л. / 0,06 п.л.) (WOS, Scopus).
7. Bazhin D.N. Detrifuoroacetylation of 4,4,4-trifluoro-3,3-dihydro-2-(hydroxyimino)butan-1-ones as a convenient synthetic strategy for acyl cyanides / D.N. Bazhin, Yu.S. Kudyakova, **N.A. Nemytova (Agafonova)**, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin // J. Fluor. Chem. 2016. V. 186. P. 28-32. (0,31 п.л. / 0,06 п.л.) (WOS, Scopus).

Тезисы докладов и другие публикации

8. **Агафонова Н.А.** Разработка методов синтеза биологически активных соединений на основе трифтометил-4-аминопиразолов / **Н.А. Агафонова**, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». Сборник тезисов (Пансионат МГУ Красновидово, 17-20 января 2020). С. 28. (0,06 п.л. / 0,02 п.л.)
9. **Агафонова Н.А.** Синтез полифторалкил-2-гидроксиимино-1,3-дикарбонильных соединений как селективных ингибиторов карбоксилэстеразы / **Н.А. Агафонова**, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, Н.С. Болтачёва, В.И. Филякова // Тез. докл. XXIX Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», посвященной 150-летию Периодической таблицы химических элементов (Екатеринбург, 23-26 апреля 2019). С. 330. (0,06 п.л. / 0,02 п.л.)
10. **Агафонова Н.А.** Разработка метода синтеза аналогов антипирина и целебрекса на основе 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов / **Н.А. Агафонова**, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Всероссийская междисциплинарная молодежная научная конференция с международным участием «VII Информационная школа молодого ученого». Сборник научных трудов (Екатеринбург, 23-27 сентября 2019). С. 128-136. (0,56 п.л. / 0,14 п.л.)

- 11. Агафонова Н.А.** Конкурентное метилирование 3-трифторметил-1Н-пиразол-5-ола / **Н.А. Агафонова**, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Тезисы докладов 2-й Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2018) (Екатеринбург, 15-17 ноября 2018). УД-11. (0,06 п.л. / 0,02 п.л.)
- 12. Немытова (Агафонова) Н.А.** Разработка метода региоспецифичного N-, O- и C-метилирования 3-полифторалкилпиразол-5-олов / **Н.А. Немытова**, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Тезисы докладов V молодежной школы-конференции «Современные аспекты химии: материалы» (Пермь, 16-18 мая 2018). С. 156-159. (0,25 п.л. / 0,06 п.л.)
- 13. Немытова (Агафонова) Н.А.** Разработка селективного метода получения полифторалкилсодержащих аналогов антипирина / **Н.А. Немытова**, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // XX Молодежная школа-конференция по органической химии (Казань, 18-21 сентября 2017). С. 52. (0,06 п.л. / 0,02 п.л.)
- 14. Куш С.О.** Разработка методов синтеза полифторалкил-4-аминопиразолов / С.О. Куш, **Н.А. Немытова (Агафонова)**, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Тезисы докладов XXVIII Российской молодежной научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.А. Кузнецова «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 25-27 апреля 2018). С. 346. (0,06 п.л. / 0,01 п.л.)
- 15. Немытова (Агафонова) Н.А.** Разработка селективного метода получения полифторалкилсодержащих аналогов антипирина / **Н.А. Немытова**, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // XX Молодежная школа-конференция по органической химии (Казань, 18-21 сентября 2017). С. 52. (0,06 п.л. / 0,02 п.л.)
- 16. Немытова (Агафонова) Н.А.** Синтез 3-гидроксиимино-2,2-дигидрокси-1,1,1-трифторбутан-4-онов и карбонилнитрилов на их основе / **Н.А. Немытова**, Д.Н. Бажин, Ю.С. Кудякова, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тезисы докладов XXVI Российской молодежной научной конференции, посвященной 120-летию со дня рождения академика Н.Н. Семенова (Екатеринбург, 2016). С. 481-482. (0,13 п.л. / 0,03 п.л.)
- 17. Немытова (Агафонова) Н.А.** Новый подход к синтезу карбонилнитрилов / **Н.А. Немытова**, Д.Н. Бажин, Ю.С. Кудякова, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Сборник материалов (Екатеринбург, 2016). Том 1. С. 273. (0,06 п.л. / 0,01 п.л.)