

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

На правах рукописи



ЕЛКИНА Наталья Андреевна

**ПОЛИФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИЕ
2-АРИЛГИДРАЗИНИЛИДЕН-1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
В СИНТЕЗЕ БИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

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 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Аналитический обзор литературы	10
1.1 Синтез и свойства 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений.....	10
1.1.1 Синтез и строение 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений.....	10
1.1.2 Полифторалкилсодержащие 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфиры как селективные ингибиторы карбоксилэстеразы	11
1.2 Модификация 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с участием арилгидразонного фрагмента	14
1.3 Реакции 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофилами	19
1.3.1 Взаимодействие 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с моноаминами	19
1.3.2 Взаимодействие 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с <i>N,N</i> -, <i>N,O</i> - и <i>C,N</i> -динуклеофилами	22
Глава 2. Результаты и обсуждения.....	38
2.1 Синтез открытоцепных производных полифторалкил-2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений и оценка их биологического действия.....	38
2.1.1 Синтез полифторалкил-2-арилгидразинилиден-3-оксопропионатов и их биологическая активность	38
2.1.2 Синтез трифторметилсодержащих 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфиров, содержащих остатки природных и высших спиртов, и их биологическое действие ...	49
2.1.3 Синтез 3-полифторалкил-2-арилгидразинилиден-3-оксопропионовых кислот и их биологическая активность	56
2.1.4 Синтез амидов 2-арилгидразинилиден-3-оксо-4,4,4-трифторбутановых кислот и их биологическая активность	62
2.1.5 Синтез 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-(арил)гидразинилиден]пропан-2-онов и их биологическая активность	66
2.1.6 Синтез 2-арилаза-1,3-аминоенкетонных и их биологическая активность.....	70
2.1.7 Синтез конъюгатов такрина с 2-арилгидразинилиден-1,3-аминоенкетонами и их биологическая активность	74
2.2 Гетероциклизация 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений как подход к получению биоактивных соединений	85
2.2.1 Синтез 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразол-3-онов и 4-арилдiazенил-3-полифторалкилпиразолов, оценка их биологического действия.....	85
2.2.1.2 Синтез 4-арилдiazенил-3-полифторалкилпиразолов.....	89
2.2.1.3 Оценка биологического действия 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразол-3-онов и 4-арилдiazенил-3-полифторалкилпиразолов.....	90

2.2.2 Синтез 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов и 4-арилдiazенил-5-полифторалкилизоксазолов, оценка их биологического действия.....	103
2.2.2.1 Синтез 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов и 4-арилдiazенил-5-полифторалкилизоксазолов.....	104
2.2.2.2 Оценка биологического действия 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов и 4-арилдiazенил-5-полифторалкилизоксазолов ..	113
2.2.3 Взаимодействие 2-толилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с 3-аминопиразолами: синтез пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов и пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов и их биологическая активность	119
2.2.3.1 Циклизации 2-толилгидразинилиден-3-оксоэфиров с 3-аминопиразолами: синтез пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов	119
2.2.3.2 Циклизации 2-толилгидразинилиден-1,3-дикетонов с 3-аминопиразолами: синтез пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов и пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов.....	123
2.2.3.3 Биологическая активность пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов и пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов	129
2.3 Модификации 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений и их производных по арилгидразонному фрагменту	135
2.3.1 Синтез 2-арил-5-полифторалкилпиридазин-3-онов	135
2.3.2 2-Арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения и 4-арилгидразинилиден-5-трифторметилпиразол-3-оны в реакциях кросс-сочетания Сузуки.....	138
2.3.3 Восстановление 4-арилдiazенил-3-трифторметилпиразолов	141
Глава 3. Экспериментальная часть.....	147
3.1 Синтез 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений 2.3a-aa , 2.5a-q (общая методика)	149
3.2 Синтез литиевых солей полифторалкилсодержащих 3-оксоэфиров 2.6a-j (общая методика)	156
3.3 Синтез 2-арилгидразинилиден-3-полифторалкил-3-оксоэфиров с остатками высших или природных спиртов 2.7a-n (общая методика)	158
3.4 Синтез 2-арилгидразинилиден-3-полифторалкил-3-оксопропановых кислот 2.8a-q (общая методика)	162
3.5 Синтез амидов 2-арилгидразинилиден-3-оксо-4,4,4-трифторбутановых кислот 2.9a-h (общая методика)	167
3.6 Синтез 4-полифторалкилсодержащих 3-оксобутанамидов 2.10a-f	167
3.7 Синтез ароматических амидов 2-толилгидразинилиден-3-оксо-4,4,4-трифторбутановых кислот 2.9c-h (общая методика)	167
3.8 Синтез 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-(4-арил)гидразинилиден]пропан-2-онов 2.12a,b (общая методика)	169
3.9 Синтез 2-арилаза-1,3-аминоенкетонов 2.13a-c (общая методика).....	170

3.10 Синтез конъюгатов такрина и 2-арилгидразинилиден-1,3-аминоенкетонов 2.17-2.19a-c (общая методика)	171
3.11 Синтез 4-арилгидразинилиденпиразол-3-онов 2.23-2.27 (общая методика)	175
3.12 Синтез 4-арилдiazенилпиразолов 2.28a-f (общая методика)	185
3.13 Синтез 4-арилгидразинилиден-3-трифторметилпиразолов 2.28h-o (общая методика)	187
3.14 Синтез полифторалкилсодержащих 4-арилгидразинилиденизоксазолов	189
3.14.1 Синтез 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов 2.29a-e (общая методика)	189
3.14.2 Синтез 4-арилгидразинилиден-5-гидрокси-5-полифторалкилизоксазолинов 2.30a-h (общая методика)	190
3.14.3 Синтез 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилизоксазолов 2.31a,c,i-l (общая методика)	194
3.15 Синтез пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов 2.37a-h и 7-гидрокси-1,6-дигидро-5 <i>H</i> -7,8-пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов 2.38a-c (общая методика)	196
3.16 Синтез пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов и пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридинов 2.39a-d, 2.40a, 2.41a-h (общая методика)	200
3.17 Синтез 2-арил-5-полифторалкилпиридазин-3-онов 2.42a-d, 2.43a-e (общая методика)	205
3.18 Синтез 2-(бифенил-4-ил)гидразинилиденпиразол-3-онов 2.46a-n (общая методика) ..	207
3.19 Восстановление 4-арилазопиразолов 2.28h-o (общая методика)	212
Заключение	214
Перечень условных обозначений и сокращений	216
Список литературы	219

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования

1,3-Дикарбонильные соединения и их 2-функционализированные производные являются широко востребованными реагентами в органическом синтезе для получения не только разнообразных биологически активных соединений, но и лекарственных препаратов, таких как противовоспалительные и анальгетические средства (*антипирин, анальгин, пропифеназон, целебрекс*), противовирусные (*диуцифон*), противоопухолевые (*фторурацил*) и противомикробные агенты (*сульфадимидин*).

2-Арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения (2-А-1,3-ДКС) также предоставляют богатые возможности для синтеза биоактивных веществ, поскольку в синтетическом плане они способны к разнообразным химическим модификациям благодаря сочетанию в их структуре реакционноспособных 1,3-дикарбонильного и арилгидразонного фрагментов. На основе этого скаффолда создан препарат *эльтромбопаг*, используемый для лечения тромбоцитопении и тяжелых форм анемии. Фторсодержащие аналоги 2-А-1,3-ДКС имеют значительные перспективы для исследований из-за уникальных свойств атомов фтора, модулирующих физические, химические и биологические свойства содержащих их молекул.

В лаборатории фторорганических соединений Института органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук (ЛФОС ИОС УрО РАН) на протяжении более 20 лет разрабатывается химия полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДКС [1,2]. Среди их гетероциклических производных найдены вещества с туберкулостатической, антирадикальной, противовирусной активностями. Однако потенциал 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильного скаффолда для создания биоактивных молекул до сих пор не раскрыт. Ярким подтверждением этому является недавнее обнаружение среди полифторалкилзамещенных 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфиров (2-А-3-ОЭ) эффективных ингибиторов карбоксилэстеразы (CES) [3,4], ключевого фермента гидролитического метаболизма многочисленных этерифицированных и амидированных лекарственных препаратов различного назначения. Ингибиторы CES, влияющие на скорость гидролиза таких лекарств, определяя скорость превращения действующего вещества в неактивный метаболит или, наоборот, пролекарства в активный агент, приобретают большое терапевтическое значение, а их разработка является важным инновационным направлением.

Целью работы является разработка методов химических трансформаций фторсодержащих 2-А-1,3-ДКС и их производных для получения биоактивных молекул.

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

1. Разработка методов модификации открытоцепного 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильного остова для создания селективных и эффективных ингибиторов карбоксилэстераз, а также функционально родственных ацетил- и бутирилхолинэстераз.
2. Развитие способов гетероциклизации 2-А-1,3-ДКС по 1,3-дикарбонильному фрагменту для получения биоактивных веществ.
3. Исследование путей преобразований 2-А-1,3-ДКС и их производных с участием арилгидразонного фрагмента.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

- Разработаны методы синтеза полифторалкилсодержащих 2-арилгидразинилиден-3-оксокислот (2-А-ОК), а также их эфиров, содержащих остатки высших и природных спиртов, как новых высокоэффективных и селективных ингибиторов CES с антирадикальными свойствами. Найдено, что варьированием арильного или эфирного фрагментов можно достичь селективности создаваемых ингибиторов по отношению к изомерам CES человека (hCES1/2). Установлено, что замена сложноэфирной функции в 2-А-3-ОЭ на кетонную или сульфоновую группы приводит к снижению антикарбоксилэстеразного действия и повышению антирадикальной активности в полифторалкил-2-арилгидразинилиден-1,3-дикетонах (2-А-1,3-ДК) и 2-арилгидразинилиден-1,3-кетосульфонах. Эти свойства полученных 2-арилгидразинилиден-3-оксоамидов (2-А-3-ОА) зависят от заместителя в амидном фрагменте.

- Предложен подход к перспективным для терапии болезни Альцгеймера (БА) конъюгатам такрина с 2-арилгидразинилиден-1,3-аминоенкетонами (2-А-1,3-АК) как антихолинэстеразных агентов с антирадикальной и хелатирующей способностью и потенциальными антиагрегатными свойствами в отношении бета-амилоида.

- Показано, что 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразол-3-оны могут быть синтезированы в результате региоспецифичной циклизации полифторалкил-2-А-3-ОЭ с гидразинами, азосочетанием 4-незамещенных пиразололов с солями арилдиазония и найденной нами кислотно-промотируемой самоциклизацией 2-А-3-ОЭ. Выявлен значительный потенциал полученных пиразолонов для создания ингибиторов CES, антигонорейных, противоопухолевых и анальгетических средств. Получены новые сульфонилсодержащие 4-ариадиазенилпиразолы, обладающие противогриппозной активностью.

- Установлено, что полифторалкил-2-А-3-ОЭ реагируют с гидрохлоридом гидроксилamina региоспецифично с образованием 4-арилгидразинилиден-3-

полифторалкил-изоксазол-5-онов, а 2-А-1,3-ДК в аналогичных реакциях меняют направление циклообразования, давая 4-арилгидразинилиден-5-гидрокси-5-полифторалкилизоксазолины. Синтезированные изоксазолы обладают ярко выраженными антифунгальным и антирадикальным действиями.

- Найдено, что основным направлением реакции полифторалкил-2-А-3-ОЭ с 3-аминопиразолами является *N,N*-циклизация с образованием 6-толилгидразинилиденпиразоло[1,5-*a*]пиримидинонов. В случае 2-А-1,3-ДК направление циклизации зависит от строения субстратов и сопровождается как образованием изомерных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов за счет конкурентных *N,N*-циклизаций, так и получением пиразоло[3,4-*b*]пиридинов за счет *C,N*-циклизации. В ряду пиразолоазинов найдены анальгетически активные соединения.

- Обнаружено, что циклизация полифторалкил-2-А-1,3-ДКС с (этоксикарбонилметил)трифенилфосфораном проходит региоспецифично по арилгидразон-полифторацильному фрагменту и приводит к функционализированным 5-полифторалкилпиридазин-3-онам.

- Показано, что 4-бром- и 4-йодфенилгидразинилиденпиразолоны в реакциях кросс-сочетания Сузуки с (гет)арилбороновыми кислотами образуют 4-[(гет)арилфенилгидразинилиден]пиразол-3-оны с улучшенными красящими свойствами.

- Предложен подход к получению биоактивных 4-амино-3-СF₃-пиразолов в результате каталитического гидрирования 4-арилдiazенилпиразолов.

Практическая значимость. Предложены методики получения 2-А-3-ОК, а также их амидов и эфиров, содержащих остатки природных спиртов, азааминокетонов и их конъюгатов с такрином, а также функционализированных пиразолов, изоксазолов, пиразолоазинов, пиридазинонов, которые могут быть использованы для дальнейших модификаций при создании биоактивных соединений. Разработаны новые ингибиторы CES и мультитаргентные агенты для лечения БА, а также анальгетические, антимикробные, противогриппозные и антирадикальные средства, перспективные для дальнейшего изучения.

Объекты исследования. Полифторалкилсодержащие 2-А-1,3-ДКС и их производные.

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, РСА). Для анализа использовано оборудование Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ

органических соединений» (ЦКП САОС). Для исследования механизма некоторых реакций и изучения таутомерного строения соединений привлечены КМ расчеты.

Степень достоверности результатов обеспечена применением современного высокоточного оборудования и методик обработки результатов, а также воспроизводимостью экспериментов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП САОС.

Положения, выносимые на защиту:

- Методы модификации 2-А-1,3-ДКС для получения открытоцепных производных;
- Подходы к гетероциклизации 2-А-1,3-ДКС по 1,3-дикарбонильному фрагменту;
- Модификация 2-А-1,3-ДКС и их производных по арилгидразонному фрагменту;
- Данные по биологической активности синтезированных соединений.

Личный вклад соискателя состоит в поиске и систематизации данных литературы по синтезу и реакционной способности 2-А-1,3-ДКС. Экспериментальная часть исследований, наработка соединений для биологических испытаний. Подготовка публикаций, написание на их основе диссертационной работы.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы доложены на 2-ой Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2018) (Екатеринбург, 2018), VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019), Международной конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (OrgChem BioTech 2020) (Екатеринбург, 2020), Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2021), Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2022).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 20-33-90204 и в рамках соглашения № 075-15-2020-777 от 01.10.2020 г. Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, и 5 тезисных докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации Работа общим объемом 246 страниц состоит из трех основных глав: литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 308 ссылок на литературные источники, 33 таблицы, 68 схем и 29 рисунков.

Благодарность. Автор выражает глубокую признательность и благодарность научным руководителям д.х.н. Бургарт Я.В. и к.х.н. Щеголькову Е.В. за руководство и поддержку, зав. лаб., член-корр. Салоутину В.И. и коллегам из ЛФОС за ценные советы по работе; ЦКП под руководством к.х.н. Кодесса М.И. за выполнение физико-химических исследований. Автор также благодарит к.х.н. Махаеву Г.Ф. (ИФАВ РАН, г. Черноголовка), д.м.н. Евстигнееву Н.П., к.б.н. Герасимову Н.А. (УрНИИДВиИ, г. Екатеринбург), к.б.н. Улитко М.В. (ИЕНиМ УрФУ, г. Екатеринбург), д.б.н. В.В. Зарубаева (НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург) за проведение биологических исследований *in vitro*, к.х.н. Красных О.П. (ПНИПУ, г. Пермь) за проведение испытаний *in vivo*, к.х.н. Борисевич С.С. (УФИХ РАН, г. Уфа) за выполнение КМ расчетов.

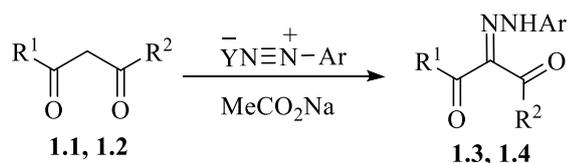
Глава 1. Аналитический обзор литературы

В качестве исходных блоков для создания биоактивных соединений в настоящей работе использованы 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения (2-А-1,3-ДКС), причем акцент сделан на полифторалкилсодержащие производные из-за уникальных свойств атомов фтора, присутствие которых в органических соединениях способно модулировать их биологические свойства, которые могут быть полезными при разработке лекарственных препаратов [5–7]. Литературные данные до 2019 года по вопросам синтеза, строения, химических превращений и возможных практических приложений 2-А-1,3-ДКС подробно рассмотрены в обзорах [1,2]. В этой работе представлены основные литературные сведения по синтезу и возможным химическим трансформациям 2-А-1,3-ДКС, а также проанализированы новые публикации, не вошедшие в опубликованные ранее обзоры. Для обоснования выбора 2-А-1,3-ДКС в качестве основы для синтеза физиологически активных веществ в обзоре обсуждены данные по биологическим свойствам изучаемых соединений и их производных.

1.1 Синтез и свойства 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений

1.1.1 Синтез и строение 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений

Известным методом синтеза 2-А-1,3-ДКС **1.3**, **1.4** является реакция Яппа-Клингеманна в результате азосочетания солей арилдиазония с 1,3-дикетонами **1.1** или 3-оксоэфирами **1.2** [8]. Проведение реакции в водно-спиртовой или водно-ацетоновой среде в присутствии ацетата натрия обычно обеспечивает хорошие выходы продуктов **1.3**, **1.4**. Иногда в качестве побочных продуктов образуются формазаны за счет кислотного расщепления 2-А-1,3-ДКС и последующего присоединения второй молекулы соли арилдиазония к метиленовому центру промежуточного 3-(2-арилгидразинилиден)пропан-2-онов. К настоящему времени синтезировано большое количество 2-А-1,3-ДКС **1.3**, **1.4**, содержащих разнообразные заместители в 1,3-дикарбонильном остатке и арилгидразонном фрагменте (схема 1.1). Условия реакции азосочетания и заместители вовлекаемых и получаемых соединений **1.1-1.4** подробно описаны и проанализированы в обзорах [1,2].



1.1, 1.3: R² = Alk, Ar,

1.2, 1.4: R² = OAlk

Схема 1.1

Деалкилированием этил-2-фенилгидразинилиден-3-оксобутаноата **1.4** в различных условиях получена соответствующая кислота **1.5** (схема 1.2) [9].

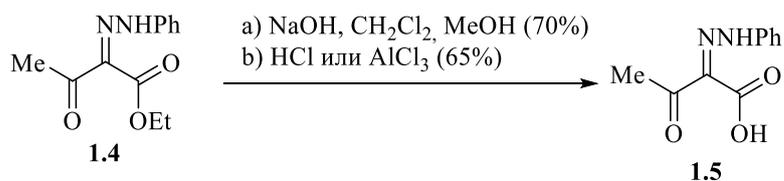


Схема 1.2

Для 2-А-1,3-ДКС **1.3**, **1.4** характерна *Z,E*-изомерия, определенная различным положением заместителей относительно С=N связи. При этом устойчивость изомеров обусловлена образованием внутримолекулярной водородной связи (ВВС) между карбонильным атомом кислорода и атомом водорода NH-группы арилгидразонного заместителя [10]. Геометрическая изомерия полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДКС подробно изучена в работах [11–15]. Методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и РСА установлено, что 2-А-1,3-ДКС существуют в кристаллах в виде единственного изомера А', стабилизированного ВВС между атомом водорода арилгидразонного остатка и карбонильной группой при нефторированном заместителе. В растворах же может присутствовать смесь геометрических изомеров, при этом содержание второго изомера А'', где ВВС реализуется за счет участия полифторацильной группы, является минорным (схема 1.3).

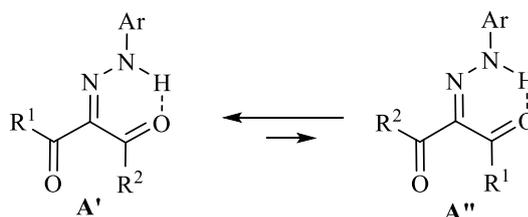


Схема 1.3

Таким образом, 2-А-1,3-ДКС являются синтетически легкодоступными соединениями с возможностью широкого варьирования заместителей в арилгидразонном и дикарбонильном фрагментах, что может быть весьма полезно для целенаправленного синтеза биоактивных веществ.

1.1.2 Полифторалкилсодержащие 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфиры как селективные ингибиторы карбоксилэстеразы

Недавно в ЛФОС ИОС УрО РАН совместно с группой Г.Ф. Махаевой (ИФАВ РАН) было установлено, что полифторалкилсодержащие 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфиры (2-А-3-ОЭ) **1.4** эффективно ингибируют карбоксилэстеразы (CES) – ферменты первой фазы метаболизма лекарственных препаратов со сложноэфирными, амидными или карбаматными группировками, которые в значительной степени определяют их

фармакокинетику, биодоступность, эффективность и возможные токсические эффекты [16–18].

Селективные ингибиторы CES могут быть использованы как безопасные вспомогательные лекарственные средства (компоненты комбинированной лекарственной терапии), повышающие полупериод жизни препаратов короткого действия, используемых в клинической практике. Например, *флестолол* и *эсмолол* – бета-адреноблокаторы, являющиеся на данный момент единственным средством, снижающим риск летального исхода у больных ишемической болезнью сердца, содержат в своей структуре сложноэфирные группы, из-за чего они быстро гидролизуются и инактивируются под действием CES. Полупериод жизни этих препаратов в плазме составляет менее 10 минут, т.е. это препараты сверхкороткого действия. Применение их в комбинации с селективными ингибиторами CES может увеличить полупериод жизни таких препаратов, а, следовательно, повысить их эффективность [19].

В метаболизме лекарственных препаратов у человека участвуют два основных изофермента CES: это карбоксилэстераза 1 – hCES1 (CES1), локализованная преимущественно в печени, и карбоксилэстераза 2 – hCES2 (CES2), которая находится преимущественно в тонком кишечнике [20,21]. Изоферменты различаются по своей субстратной специфичности: hCES1 предпочитает эфиры с большой разветвленной ацильной группой и маленькой спиртовой, примером такого субстрата является противовирусный препарат *тамифлю*. Кроме того, hCES-1 способна также катализировать реакцию переэтерификации. hCES2, наоборот, гидролизует преимущественно субстраты с маленькой ацильной и большой спиртовой группой [22]. Например, именно под действием hCES2 происходит гидролиз антиагреганта *прасугрела* до его активного метаболита [16] и гидролиз героина в морфин. Соответственно, для медицинского применения нужны ингибиторы как hCES1, так и hCES2. При этом для применения *in vivo* соединения должны эффективно и селективно ингибировать CES и не обладать перекрестной специфичностью с функционально близкими ферментами, в частности, холинэстеразами.

В литературе имеется ограниченное число сообщений о селективных ингибиторах CES. Это прежде всего фосфорорганические ингибиторы, необратимо и продолжительно ингибирующие CES. К ним относятся бис(*para*-нитрофенил)фосфат (BNPP) [23] и циклические производные фосфорной кислоты Vomín-1, 2 и 3 [24], а также ряд *O*-фосфорилированных 1-гидроперфторизопропанолов [25,26]. Однако практическое применение фосфорорганических ингибиторов CES, особенно для человека, вызывает известную настороженность в связи с их возможным отложенным нейротоксическим

эффектом. Селективные псевдо-необратимые ингибиторы CES с низкой острой токсичностью найдены в ряду *O*-карбамоилированных 1-гексафторизопропанолов [26].

Соединений, обладающих способностью обратимо селективно ингибировать CES, известно немного. Основные и чрезвычайно активные исследования по поиску селективных ингибиторов CES ведутся в лаборатории проф. Р. Potter и сотрудничающих с ним R.M. Wadkins, С.Е. Wheelock, М. Ross. Этими исследователями были найдены два основных класса эффективных и селективных обратимых ингибиторов CES: это соединения ряда ароматических 1,2-дионов [27] и бис-бензолсульфамидов, которые специфически ингибируют CES тонкого кишечника (hCES2) с константами IC₅₀ в наномолярной области [28,29], но обладают очень низкой растворимостью и слабой проницаемостью через мембраны. Замещенные 1,2-дионы являются, согласно последним данным [30], наиболее перспективным классом соединений для применения *in vivo*. Установлено, что именно 1,2-дионовый фрагмент обуславливает эффективное ингибирование CES. Так, эффективными ингибиторами CES оказались изатины (индол-2,3-дионы) [30], 1-фенил-2-пиридинилэтан-1,2-дионы [31], ряд природных соединений с 1,2-дионовым фрагментом [32,33]. О механизме действия дионов ингибиторов CES имеются только предположения. В лаборатории Р. Potter в настоящее время ведутся активные исследования в области дионов структур с задачей найти ингибиторы CES для клинического применения.

К известным высокоактивным обратимым ингибиторам CES относятся также производные трифторметилкетонов [34]. Предполагают, что механизм их действия реализуется через присоединение трифторацетильной группы к серину активного центра CES с образованием *gem*-диолов, которые являются аналогом переходного состояния при гидролизе субстратов данными ферментами [35]. Трифторметилкетоны преимущественно ингибируют CES по сравнению с холинэстеразами, но их селективность невысока. Кроме того, эти соединения довольно гигроскопичны.

В предшествующих работах нашего коллектива было найдено, что полифторалкилсодержащие 2-А-3-ОЭ **1.4** ингибируют CES с величинами IC₅₀ в наномолярном диапазоне, проявляя на три порядка более низкую активность в отношении функционально близких сериновых эстераз – АСhE и ВСhE [3,4,36] Полученные величины IC₅₀, характеризующие эстеразный профиль соединений **1.4**, представлены в таблице 1.1. Следует отметить, что нефторированный аналог **1.4g** не обладает антикарбоксилэстеразным действием.

Таблица 1.1 – Ингибиторная активность соединений **1.4** в отношении CES, AChE и BChE

Структура			IC ₅₀ (нМ), n=3			IC ₅₀ AChE / IC ₅₀ CES	IC ₅₀ BChE / IC ₅₀ CES
R ¹	R ²	R ³	CES	AChE	BChE		
CF ₃	OEt	H	6.14 ± 0.73	3220 ± 408	8420 ± 720	524	1371
CF ₃	OEt	4-Me	7.41 ± 0.54	7320 ± 270	8340 ± 420	988	1126
CF ₃	OEt	4-MeO	13.10 ± 1.28	4620 ± 180	70430 ± 5310	353	5376
CF ₃	OEt	2-NO ₂	4.95 ± 0.60	759 ± 74	8060 ± 270	153	1628
C ₃ F ₇	OMe	4-MeO	103 ± 84	н.а.	90240 ± 6480	-	876
CF ₂ H	OMe	4-Me	1570 ± 176	н.а.	н.а.	-	-
Me	OEt	4-Me	>100000	н.а.	н.а.	-	-
BNPP			(1.8±0.1)×10 ⁻⁶	н.а.	н.а.	-	-

Данные по ингибиторной активности семейства алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов **1.4** в отношении CES указывают на перспективность дальнейших расширенных исследований по поиску в данном ряду активных и селективных ингибиторов CES с фармакокинетическими и токсикологическими характеристиками, позволяющими их использование *in vivo*.

1.2 Модификация 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с участием арилгидразонного фрагмента

Отличительной особенностью 2-А-1,3-ДКС по сравнению с их дикарбонильными предшественниками **1.1** и **1.2** является их способность участвовать во внутримолекулярной C,C-циклизации по арилгидразонному фрагменту. Так, арилгидразоны **1.3** и **1.4** в присутствии хлорида алюминия циклизируются с участием *орто*-атома углерода арильного заместителя этого фрагмента и ацетильной (для производных ацетилаcetона **1.3**) или этоксикарбонильной (для производных 3-оксоэфира **1.4**) группы, давая 3-ацилциннолины **1.6** и 3-ацил-4-гидроксициннолины **1.7**, соответственно (схема 1.4) [37–40].

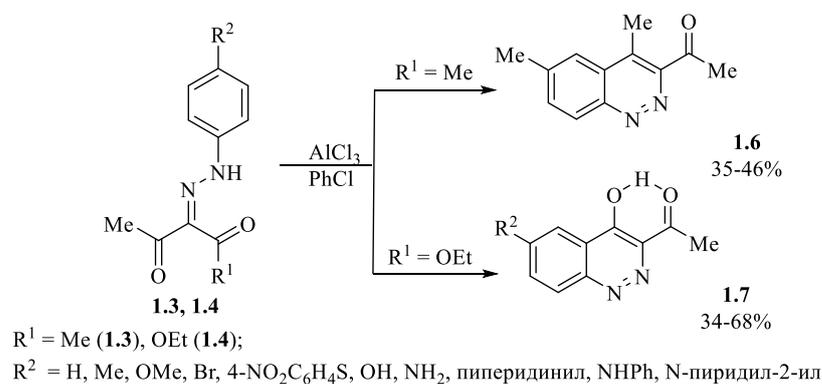


Схема 1.4

Такое свойство 2-А-1,3-ДКС использовано для синтеза серии пирозоло[4,3-*c*]циннолинов **1.9** при разработке новых противовоспалительных агентов. Авторы работы [41] утверждают, что при кипячении этил-2-[2-(3-хлор-4-фторфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноата **1.4** в хлорбензоле в присутствии безводного AlCl_3 образуется 3-ацетил-7-хлор-6-фторцинолин-4(1*H*)-он **1.8**, который далее циклизуется в пирозоло[4,3-*c*]циннолины **1.9** под действием гидразидов ароматических кислот при кипячении в течении 15 ч в 1,4-диоксане в присутствии концентрированной HCl (схема 1.5). Однако, убедительных данных о строении продуктов **1.8** и **1.9** в статье не приводится.

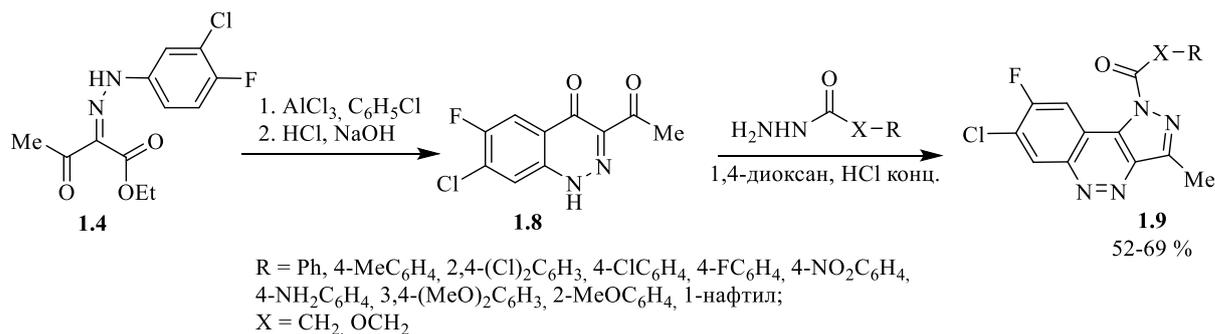


Схема 1.5

Установлено, что соединения **1.9** ($\text{X} = \text{CH}_2$, $\text{R} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) обладают значительным противовоспалительным действием, а производные **1.9** ($\text{X} = \text{CH}_2$, $\text{R} = 2,4\text{-(Cl)}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) проявляют антибактериальную активность. Кроме того, гетероцикл **1.9** ($\text{R} = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{CH}_2$) наряду с противовоспалительными свойствами оказывает низкий ulcerогенный эффект (не раздражает слизистую желудка).

Циклизация полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДК **1.3** реализуется под действием кислот Льюиса, от природы которых зависит направление реакции. Так, в присутствии TiCl_4 или SnCl_4 образуются 3-ацил-4-полифторалкилциннолины **1.10**, тогда как 2-арилгидразинилиден-1-полифторалкил-3-фенилпропан-1,3-дионы **1.3** ($\text{R} = \text{Ar}$) под действием AlCl_3 подвергаются конкурентной циклизации по бензоильному заместителю в 3-гидрокси-2-(арилгидразинилиден)-3-полифторалкилиндан-1-оны **1.11** (Схема 1.6). Для селективного получения инданонов **1.11** эффективно использовать в качестве катализатора $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ [12]. При исследовании туберкулостатических свойств полученных соединений выявлено, что циннолины **1.10** и инданон **1.11** проявляют умеренное туберкулостатическое действие при минимальной ингибирующей концентрации (МИК) от 6.2 до 12.5 мкг/мл на уровне препарата пиразинамид. Инданон **1.11** ($\text{R}^F = \text{CF}_3$, $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{Me}$) обладает также антирадикальными свойствами в ABTS тесте на уровне тролокса.

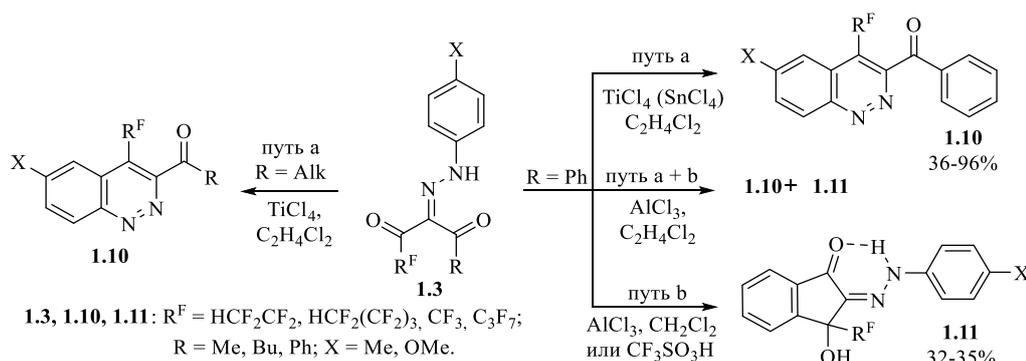


Схема 1.6

Помимо внутримолекулярных циклизаций, 2-А-1,3-ДКС **1.3** и **1.4** способны вступать в другие взаимодействия с участием арилгидразонного заместителя. Так, тандемная реакция 2-А-3-ОЭ **1.4** с ацетатом аммония через последовательную *C—N* конденсацию по ароматной карбонильной функции и медь-катализируемое окислительное *N—N* сочетание в присутствии кислорода воздуха использована для получения 2-*N*-арилзамещенных 1,2,3-триазолов **1.12** (схема 1.7) [42].

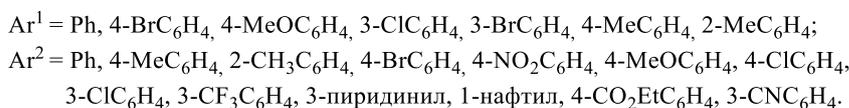
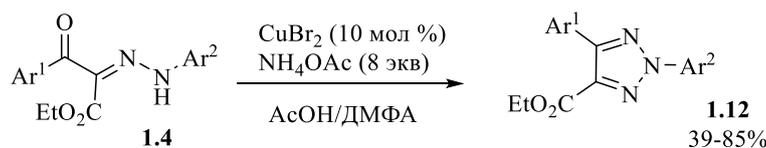


Схема 1.7

Серия работ посвящена циклизациям 2-А-1,3-ДКС **1.3**, **1.4** под действием илидов серы и фосфора, при этом могут образовываться различные гетероциклические системы. Так, 2-А-1,3-ДКС **1.3**, **1.4** под действием илидов серы, генерируемых из соответствующих солей в присутствии основания, образуют 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **1.13** при использовании в качестве основания карбоната цезия, а при добавлении DBU – дегидратированные 1*H*-пиразолы **1.14** (схема 1.8) [43]. При этом во всех случаях циклизация проходит по ацетильной группе 2-А-1,3-ДКС **1.3**, **1.4**.

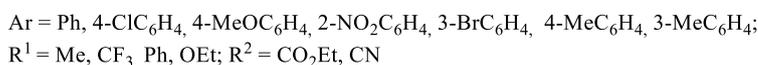
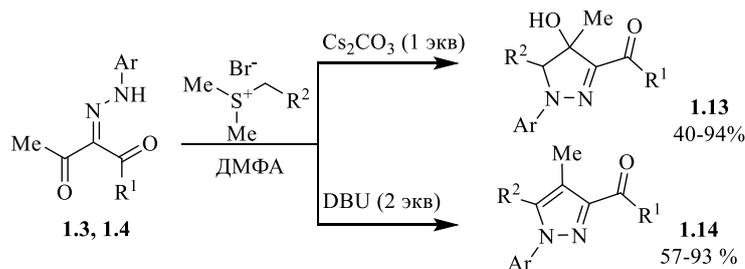


Схема 1.8

В работе [44] продемонстрирована возможность циклизации *N*-арил-2-(2-арилгидразинилиден)-3-оксобутанамидов **1.15** по арилгидразонному и ацильному фрагментам с триметилсульфоний йодидом **1.16** в присутствии Cs₂CO₃, при этом при комнатной температуре образуются 4-гидрокси-*N*,1-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоксамиды **1.17**, а при нагревании – продукты их дегидратации **1.18**, которые также могут быть получены дегидратацией соединения **1.17** в соляной кислоте (схема 1.9).

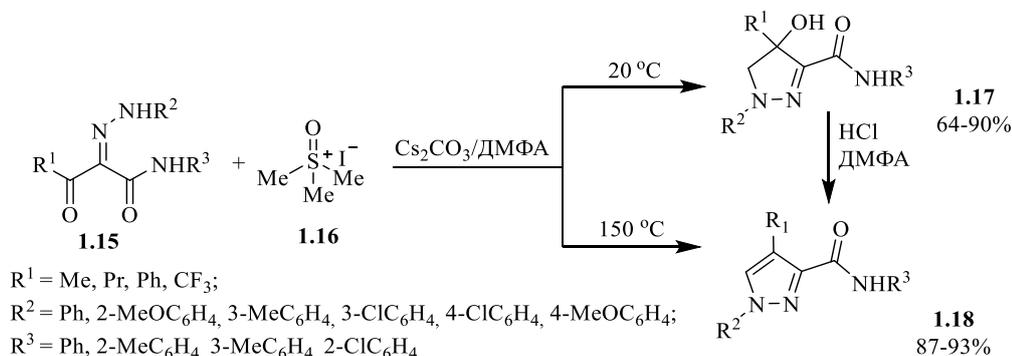


Схема 1.9

В реакциях 2-А-3-ОЭ **1.4** с этил(трифенилфосфоранилиден)ацетатом основными продуктами реакции являются этил-1-арил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилаты **1.19**, образующиеся за счет нуклеофильной атаки по карбонильному атому ацильного фрагмента [45–49] (схема 1.10). В аналогичной реакции ДМФ-ДМА первоначально атакует метильную группу ацильного фрагмента 2-А-3-ОЭ **1.4** (R= Me) с образованием интермедиата **I**, который в дальнейшем циклизуется в этил-1-арил-4-оксо-1,4-дигидропиридазин-3-карбоксилат **1.20** за счет присоединения NH-группы арилгидразонного фрагмента по сопряженной двойной связи [46,47]. Пиридазины **1.20** далее были модифицированы по карбоксильной группе с целью синтеза соединений, обладающих противораковой активностью.

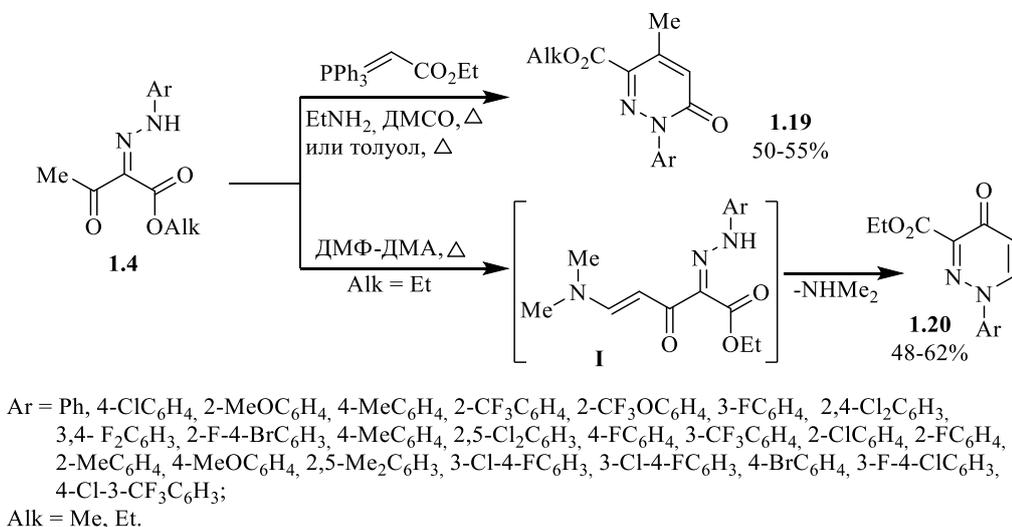


Схема 1.10

Синтез 1-арил-3-алкоксикарбонил-4-трифторметилпиридазин-3-онов **1.19** описан также в ряде патентов (схема 1.10) по аналогичной реакции циклизации трифторметилсодержащих 2-А-3-ОЭ с трифенилфосфоранилиден-ацетатами [50–52]. При этом заявлено, что фторсодержащие пиридазины обладают гербицидными свойствами.

В работе [53] взаимодействием *N*-(4-метоксифенил)-3-оксобутаномида **1.21** с алкилгалогенидами получены производные пиразола **1.22** (схема 1.11). При взаимодействии данного амида с цианотиоацетамидом или малонитрилом образуются замещенные 1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамиды **1.23**. Отметим, что при формировании гетероциклов **1.22** и **1.23** помимо арилгидразонного фрагмента участвует ацетильный заместитель, а амидный фрагмент не задействован в этих превращениях. 5-Циано-6-имино-*N*-(4-метоксифенил)-4-метил-1-фенил-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксамид **1.23** проявил высокую антимикробную активность (МИК 0.49 – 3.9 мкг/мл). Выходы в статье не указаны.

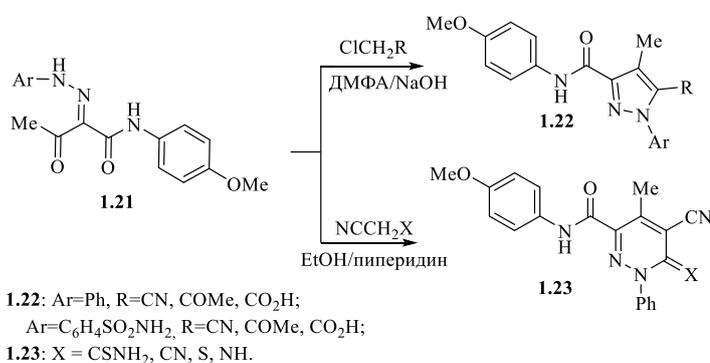


Схема 1.11

Многообещающей синтетической способностью 2-А-1,3-ДКС и их производных является возможность восстановления арилгидразонной функции до аминной с последующими химическими трансформациями. Однако за последний период на эту тему обнаружена единственная ссылка. Так, в работе [49] показано, что 2-А-3-ОЭ **1.4** восстанавливаются под действием цинковой пыли в соответствующие эфиры аминокислот, которые *in situ* реагируют с 2-тетралоном по реакции Кнорра с образованием дигидробензо[*e*]индолов (выходы до 82%). Последующая обработка дигидробензоиндолов тетраацетатом свинца приводит к ароматизации гетероцикла с получением бензо[*e*]индолов **1.24** (схема 1.12).

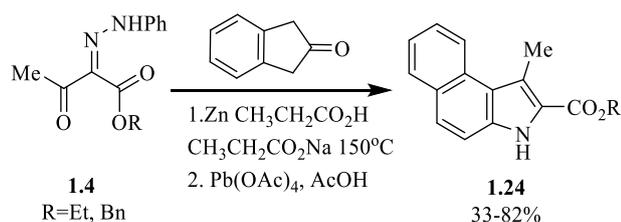


Схема 1.12

Таким образом, наиболее видимой отличительной особенностью 2-А-1,3-ДКС по сравнению с их 1,3-дикарбонильными предшественниками является возможность их химической модификации по арилгидразонному фрагменту, образующиеся при этом гетероциклические системы зачастую обладают биологической активностью.

1.3 Реакции 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с нуклеофилами

2-А-1,3-ДКС **1.3**, **1.4** содержат два неэквивалентных электрофильных карбонильных центра, по которым они могут взаимодействовать с нуклеофильными реагентами аналогично 2-незамещенным предшественникам, хотя регионаправленность этих превращений может изменяться из-за присутствия арилгидразонного заместителя в *мезо*-положении. При этом реакции с мононуклеофилами могут быть использованы для синтеза открытоцепных производных, а с динуклеофилами – для создания гетероциклических продуктов.

1.3.1 Взаимодействие 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с моноаминами

В литературе сведения о взаимодействиях 2-А-1,3-ДКС с моноаминами немногочисленны. В ранее опубликованном обзоре описаны темплатные конденсации 2-А-1,3-ДК **1.3** с моноаминами в присутствии ацетатов меди(II) и никеля(II), приводящие к образованию тетразахелатных комплексов **1.25** (схема 1.13) [1].

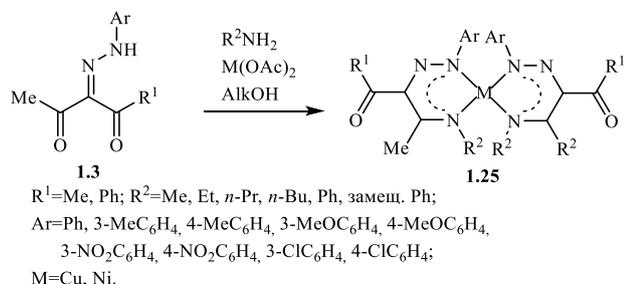


Схема 1.13

В статье [9] из 2-фенилгидразинилиден-3-оксобутановой кислоты **1.5** взаимодействием по ацильному заместителю с гидразидами как мононуклеофилами и последующей обработкой бороновой кислотой синтезированы бороновые комплексы **1.26** (схема 1.14).

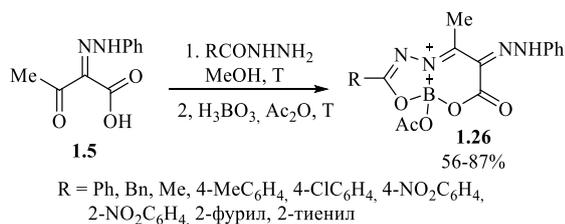
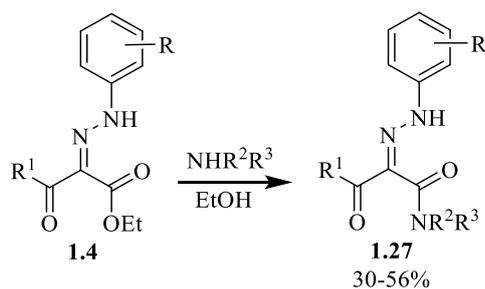


Схема 1.14

2-А-3-ОЭ **1.4** реагируют с аминами по сложноэфирной группе, давая производные амидов **1.27** (схема 1.15) [55,56].



R = H, 3-Cl, 3,4-Cl₂, 2-OH, 4-NO₂, 4-Me, 3,4,5-(MeO)₃;
R¹ = Me, Ph; R² = H, Me; R³ = H, Me, Ph

Схема 1.15

Реакции полифторалкилсодержащих 2-А-3-ОЭ **1.4** с метиламином также характеризуются преимущественной конденсацией амина по сложноэфирной группе с образованием амидов **1.28** (схема 1.16). Однако для эфиров **1.4** с длинным полифторалкильным заместителем это направление сопровождается присоединением амина по полифторалкильному фрагменту с последующим галоформным расщеплением и образованием диамида **1.29** [57].

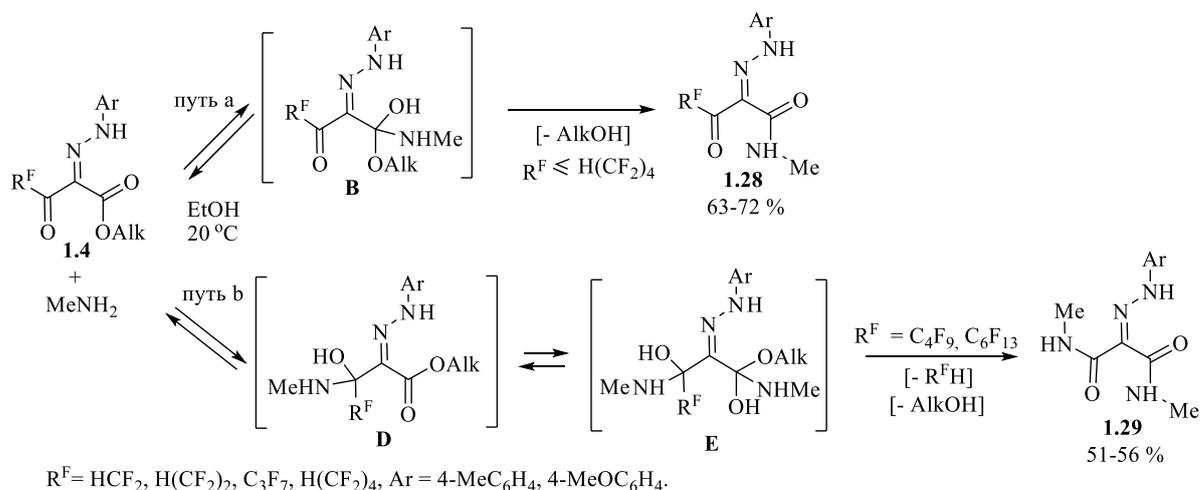


Схема 1.16

2-Арилаза-1,3-аминоенкетоны получены через предварительную конденсацию 1,3-дикетонных **1.1** с аминами (схема 1.17). При этом взаимодействие 4,4-диметил-1-фенилпентан-1,3-диона **1.1** (R = t-Bu) с метиламином протекает преимущественно по бензоильной группе с образованием 4,4-диметил-1-(метиламино)-1-фенилпент-1-ен-3-онов **1.30** [58], тогда как аналогичная реакция 1-фенилбутан-1,3-диона **1.1** (R = Me) приводит к 3-алкил(арил)амино-1-фенилбут-2-ен-1-онам **1.31** за счет взаимодействия с аминами по ацильной группе [59]. Последующее азосочетание енаминов **1.30** и **1.31** с тетрафторборатом диазония дает 2-арилаза-1,3-аминоенкетоны **1.32** и **1.33**, соответственно.

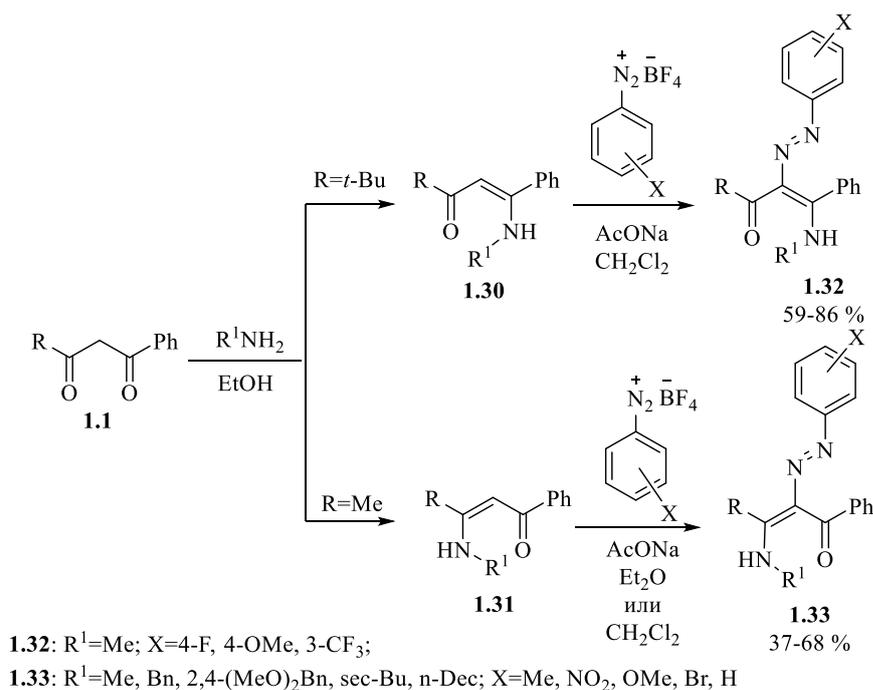


Схема 1.17

2-А-1,3-ДК **1.3**, содержащие полифторалкильные заместители, где $C \leq 2$, в реакциях с газообразным метиламином образуют продукты моноконденсации по карбонильной группе при нефторированном заместителе (путь *a*) – 2-арилазо-1,3-енаминокетоны **1.34** (схема 1.18) [57]. Однако превращения 2-А-1,3-ДК **1.3** с метиламином, содержащих ацильную и более «длинную» полифторированную группу ($C \geq 3$), не являются селективными, так как помимо енаминокетонов **1.34**, из этих реакций выделены *N*-метил-2-арилгидразинилиден-3-оксоамиды **1.35**, образующиеся за счет галоформного расщепления промежуточных интермедиатов и элиминирования полифторалкана (путь *b*). Из аналогичных реакций арилгидразонов **1.3** с полифторалкильным ($C \geq 3$) и объемным *трет*-бутильным или фенильным заместителями выделены только амиды **1.35** [60].

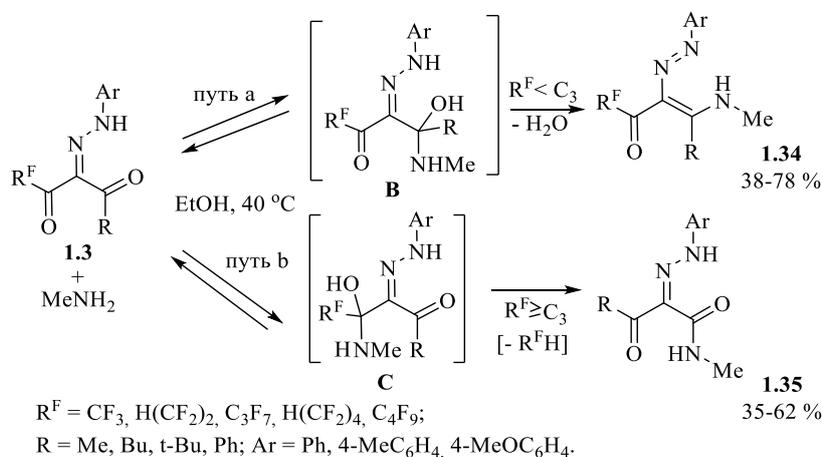


Схема 1.18

1.3.2 Взаимодействие 2-арилгидразинилен-1,3-дикарбонильных соединений с *N,N*-, *N,O*- и *C,N*-динуклеофилами

Повышенного исследовательского внимания заслуживают циклизации 2-А-1,3-ДКС по дикарбонильному фрагменту с *N,N*-, *N,O*- и *C,N*-динуклеофилами, которые приводят к широкому ряду гетероциклических производных, представляющих интерес для биологического тестирования. Такой интерес обусловлен тем, что аналогичные превращения 1,3-дикарбонильных соединений позволили синтезировать ряд лекарственных препаратов, таких как противовоспалительные и анальгетические средства (*антипирин*, *анальгин*, *пропифеназон*, *целебрекс*), противовирусные (*диуцифон*), противоопухолевые (*фторурацил*) и противомикробные агенты (*сульфадимидин*).

Большой цикл работ посвящен циклизациям 2-А-1,3-ДК **1.3** и 2-А-3-ОЭ **1.4** с α -*N,N*-динуклеофилами: гидразинами, гидразидами и тиосемикарбазидами, которые при кипячении в уксусной кислоте или этаноле приводят к образованию 4-(гет)арилазозамещенных пиразолов **1.36** и пиразолонов **1.37**, соответственно (схема 1.19) [61-75]. Иногда циклизации проводили при нагревании в метаноле в присутствии ацетата натрия [61]. Значительное увеличение скорости реакции и выходов продуктов наблюдалось при использовании микроволнового излучения [83,84], а также эти условия реализованы в присутствии каталитического количества HCl [63].

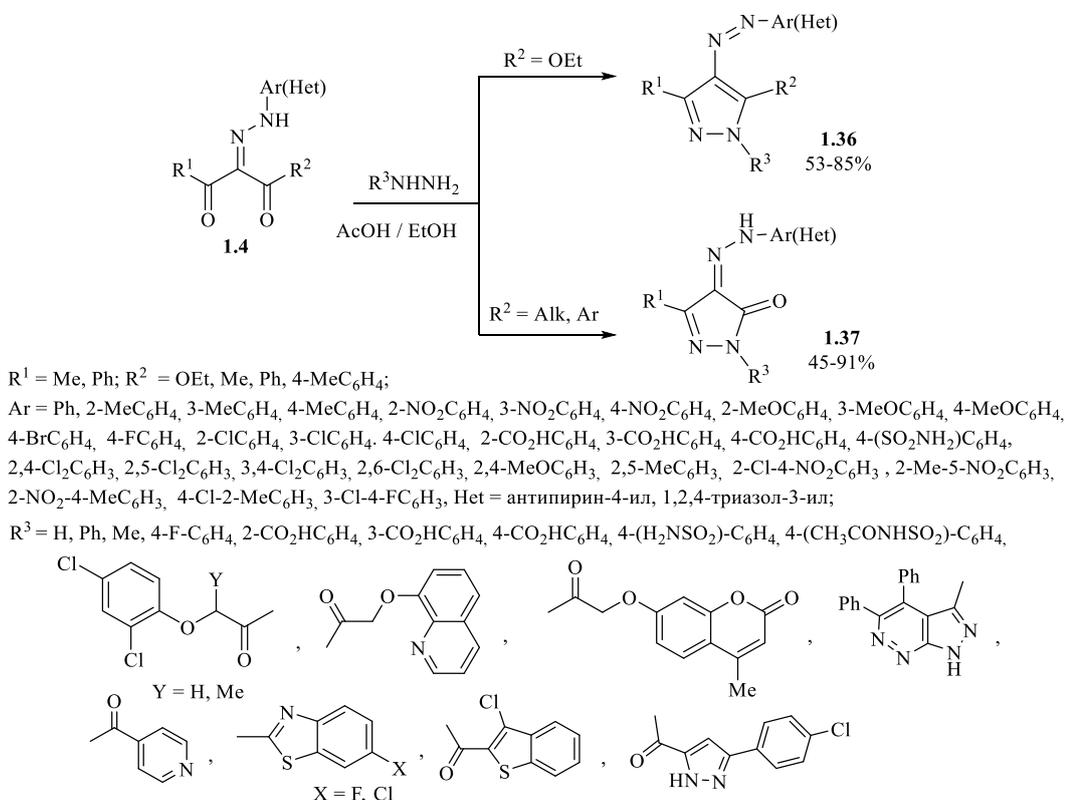
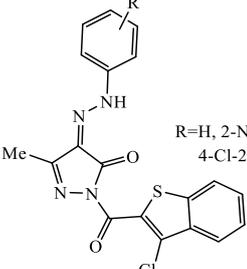
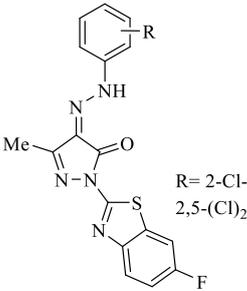
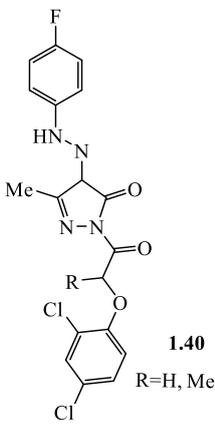
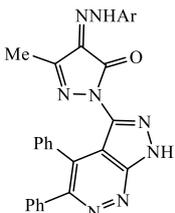


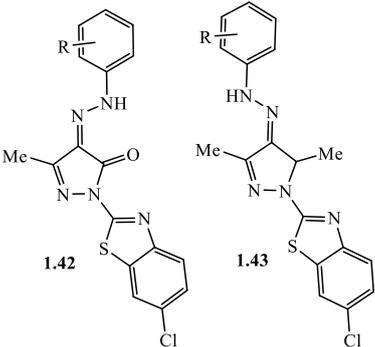
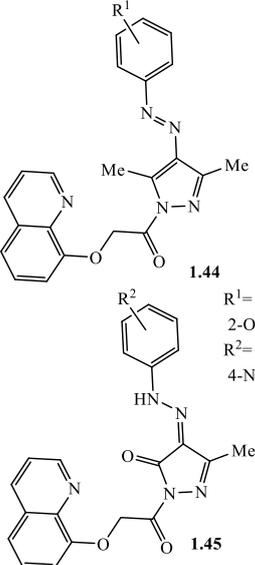
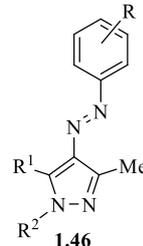
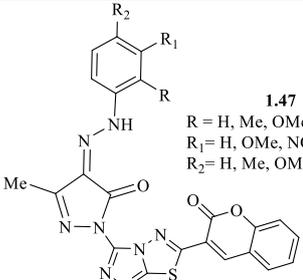
Схема 1.19

Варьирование заместителей в исходных 2-А-1,3-ДКС **1.3**, **1.4** и гидразинах и их аналогах позволило получить широкий ряд пиразолов с различными видами биологического действия (таблица 1.2).

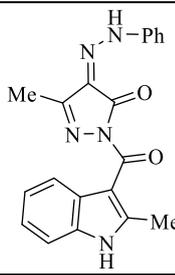
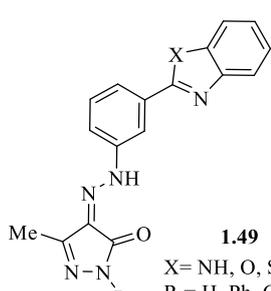
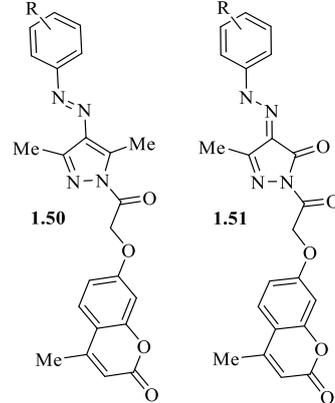
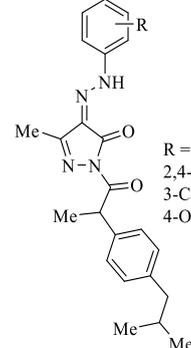
Таблица 1.2 – Биоактивные пиразолы на основе 2-А-1,3-ДКС **1.3** и **1.4**

Структура	Биологическое действие	Литер. ссылка
1	2	3
 <p>1.38 R=H, 2-NO₂-4-Me, 2,5-Cl, 4-Cl-2-Me, 2,5-Me</p>	<p>противовоспалительная активность, наибольшую активность показало соединение 1.38 (R= 2-NO₂-4-Me)</p>	<p>[64]</p>
 <p>1.39 R= 2-Cl-4-NO₂, 4-NO₂, 2,4-(Cl)₂, 2,5-(Cl)₂, 2-Me-5-NO₂</p>	<p>противогрибковое действие в отношении <i>C. albicans</i> и <i>A. fumigatus</i></p>	<p>[65]</p>
 <p>1.40 R=H, Me</p>	<p>противоопухолевая активность в отношении клеток АКЭ (асцитной карциномы Эрлиха)</p>	<p>[66]</p>
 <p>1.41 Ar = Ph, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄</p>	<p>противогрибковое действие в отношении <i>C. albicans</i></p>	<p>[67]</p>

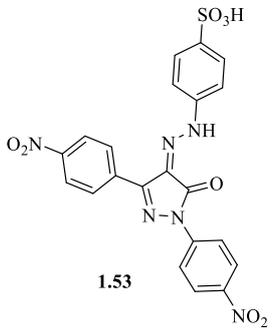
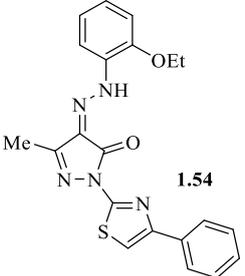
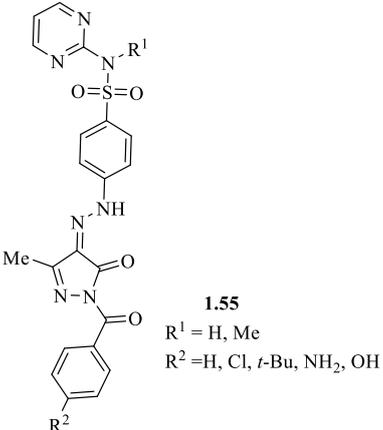
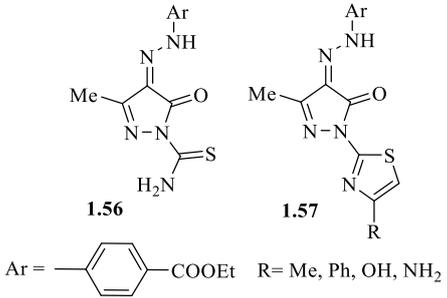
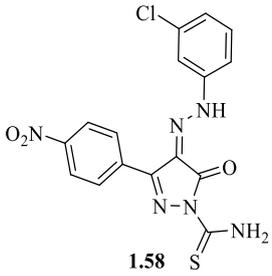
Продолжение таблицы 1.2

1	2	3
 <p>1.42 1.43</p> <p>R = 4-CO₂H, 2-CO₂H, 2-OH, 4-OCH₃, 4-Br, 4-F, 4-Cl, 4-CH₃, 2-CH₃</p>	<p>антимикробная активность в отношении <i>S. aureus</i>, <i>E. coli</i></p>	<p>[68]</p>
 <p>1.44 1.45</p> <p>R¹ = H, 4-Me, 4-Cl, 4-NO₂, 2-OMe, 2-Cl, 2-NO₂; R² = H, 4-OMe, 4-SO₂NH₂, 4-Cl, 4-NO₂, 2-OMe, 2-Cl, 2-NO₂</p>	<p>антибактериальная активность <i>in vitro</i> в отношении грамположительных (<i>S. aureus</i>, <i>B. subtilis</i>), грамотрицательных (<i>E. coli</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. typhi</i>) бактерий, а также фунгицидная активность против <i>A. niger</i>, <i>U. maydis</i>. Наибольшую активность показали пиразолы 1.44 и 1.45 (R = 4-NO₂)</p>	<p>[69]</p>
 <p>1.46</p> <p>R¹ = Me, OH; R² = H, Ph R = 4-NO₂, 4-Br</p>	<p>ингибиторы фермента ВИЧ клеточных линии TZM-bl; антибактериальная активность в отношении грамположительных <i>S. aureus</i>, <i>B. subtilis</i>, <i>B. cereus</i>, <i>S. epidermidis</i> и грамотрицательных <i>P. aeruginosa</i>, <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>P. vulgaris</i> бактерий на уровне цефиксима</p>	<p>[70]</p>
 <p>1.47</p> <p>R = H, Me, OMe, NO₂, CO₂H; R₁ = H, OMe, NO₂; R₂ = H, Me, OMe, Cl.</p>	<p>потенциальное противовоспалительное действие</p>	<p>[61]</p>

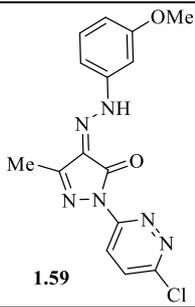
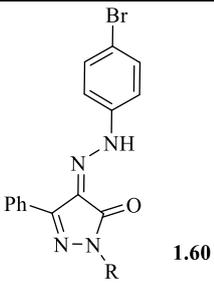
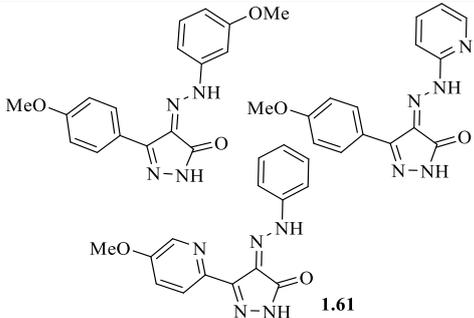
Продолжение таблицы 1.2

1	2	3
 <p style="text-align: right;">1.48</p>	<p>антимикробное действие в отношении бактерий <i>S. aureus</i>, <i>B. subtilis</i>, <i>E. coli</i> и грибка <i>C. albicans</i> на уровне препарата триметоприм</p>	<p>[63]</p>
 <p style="text-align: right;">1.49</p> <p>X= NH, O, S; R = H, Ph, COMe</p>	<p>антипролиферативная активность против карциномы молочной железы (MCF-7) и немелкоклеточного рака легкого (A549). Соединение 1.49 (X= NH, R = COMe) наиболее активно против линий MCF-7 и A549 с IC₅₀ 6.42 и 8.46 мМ, соответственно. Предлагаемый механизм их антипролиферативного действия - ингибирующая активность в отношении ферментов ЦОГ. Пиразолы (X=S) (IC₅₀ 0.10 мкМ, SI 101.1) и (X=NH) (IC₅₀ 0.12 мкМ, SI 104.67) - наиболее активные и селективные ингибиторы ЦОГ-2 по сравнению с <i>целекоксибом</i></p>	<p>[71]</p>
 <p style="text-align: right;">1.50 1.51</p> <p>R = H, 2,4-Me₂, 4-Br, 4-NO₂, 4-Cl, 4-F, 3-NO₂, 4-CO₂H, 2-CO₂H, Me</p>	<p>цитотоксическое действие против клеток лимфомы Далтона (DLA) и асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ). Пиразол 1.50 (R= 4-Br) является наиболее активным цитотоксическим агентом</p>	<p>[72]</p>
 <p style="text-align: right;">1.52</p> <p>R = 4-Cl, 3-NO₂, 4-F, 2,4-F₂, 4-CO₂H, 2-CO₂H, 3-Cl, 4-NO₂, 2-NO₂, 2-OMe, 4-OMe, 3-Cl-4-F</p>	<p>ингибиторы альфа-амилазы, которая является мишенью для разработки лекарств для лечения диабета и ожирения; пиразолы 1.52 (R=4-CO₂H, 2-CO₂H, 4-Cl, 3-Cl) проявляют высокую ингибиторную активность</p>	<p>[74]</p>

Продолжение таблицы 1.2

1	2	3
 <p>1.53</p>	<p>селективный ингибитор SHP2 (протеинтирозинфосфатазы-2) с IC_{50} 71 нМ; блокатор стимулируемого фактором роста гепатоцитов эпителиально-мезенхимального перехода клеток аденокарциномы поджелудочной железы человека; ингибитор образования колоний в клеточной линии немелкоклеточного рака легкого LXFA 526L, а также ингибитор роста опухоли на мышинной модели ксенотрансплантата</p>	[75]
 <p>1.54</p>	<p>противораковое действие как прямого активатора ВАХ, проапоптотического члена семейства BCL-2</p>	[76,77]
 <p>1.55 $R^1 = H, Me$ $R^2 = H, Cl, t-Bu, NH_2, OH$</p>	<p>ингибиторы АКТ (фосфолипид-связывающей серин/треониновой киназы), индукторы апоптоза; замедление пролиферации раковых клеток</p>	[78]
 <p>1.56 1.57 $Ar = \text{---} \text{COOEt}$ $R = Me, Ph, OH, NH_2$</p>	<p>умеренная антиоксидантная активность в ABTS-тесте</p>	[79]
 <p>1.58</p>	<p>ингибитор ВИЧ-1</p>	[80]

Окончание таблицы 1.2

1	2	3
 <p style="text-align: center;">1.59</p>	<p>ингибитор агрегации амилоидного полипептида человека (hIAP), участвующего в гликемическом контроле вместе с инсулином</p>	[81]
 <p style="text-align: center;">1.60</p> <p>R = H, Ph, 2,5-(Me)₂C₆H₃, 3,4-(Me)₂C₆H₃, 4-FC₆H₄, 2,4,6-(Cl)₃C₆H₂, 2,4-(NO₂)₂C₆H₃</p>	<p>ингибитор изоферментов карбоангидразы I и II человека (hCAs I и II) и фермента AChE. Значения K_i в диапазоне 17.4–40.7 нМ для hCA I, 16.1–55.2 нМ для hCA II и 48.2–84.1 нМ для AChE</p>	[82]
 <p style="text-align: center;">1.61</p>	<p>ингибиторы гликогенсинтазы киназы 3β GSK3β, основной протеинкиназы, участвующей в регуляции метаболизма глюкозы</p>	[83]

Ряд работ посвящен синтезу 4-арилгидразилиден-5-оксопиразол-1-карботиамидов **1.62** на основе 2-А-3-ОЭ **1.4** и тиосемикарбазида с последующей гетероциклизацией карботиамидного остатка по Ганчу с арилацетилбромидами. Таким образом в статье [84] получены пиразолоны **1.63**. Анти-ВИЧ-1 активность полученных веществ изучали на тропических штаммах YU2, JRCSF, HxB2. Наибольшую активность проявили дисульфонафтилсодержащие пиразолы **1.63** (МИК 1–23 мкМ), при этом они оказались мало- или нетоксичными соединениями.

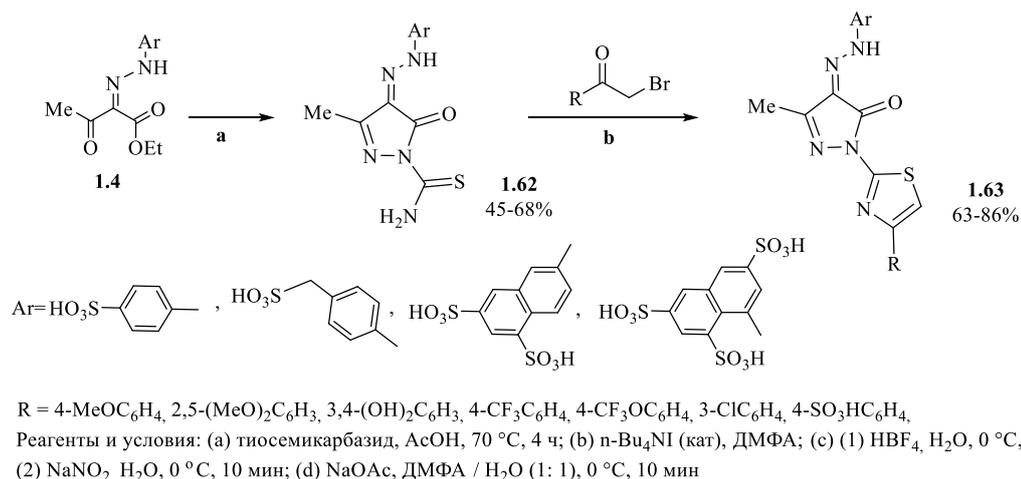


Схема 1.20

В статье [85] для синтеза пиразол-1-карботиамидов **1.65** предложено использовать не только гетероциклизацию 2-А-3-ОЭ **1.4** с тиосемикарбазидом при нагревании в уксусной кислоте, но и азосочетание пиразол-1-карботиамидов **1.64** с солями арилдиазония. О выходах продуктов **1.65** не сообщается. Полученные 4-арилгидразинилиденпиразолы **1.65** вступают в реакцию Ганча с арилацилбромидом при кипячении в диоксане с образованием 4-арилгидразинилиден-2-арилтиазолилпиразол-3-онов **1.66** (схема 1.21). Соединения **1.66** были протестированы против трех антиапоптотических белков семейства Bcl-2, однако они оказались неактивными.

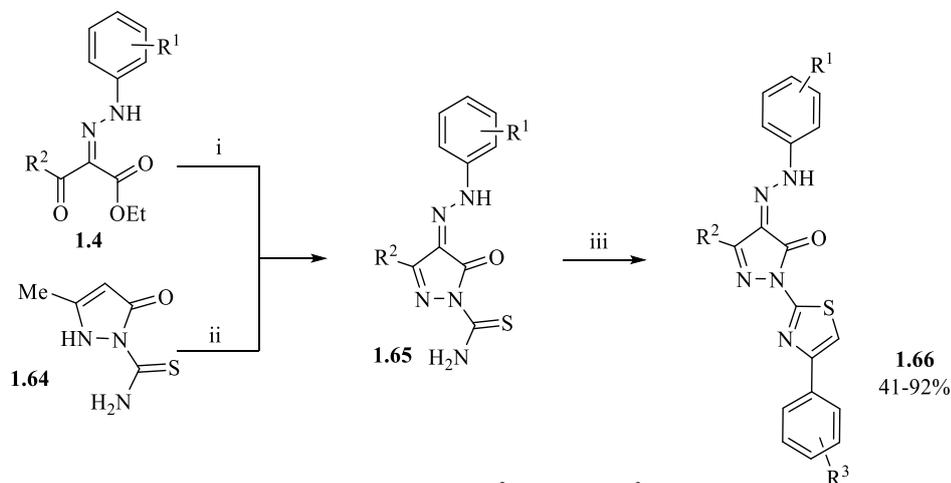


Схема 1.21

3-Метил-5-оксо-4-арилгидразинилиденпиразол-1-карботиамиды **1.67** были трансформированы в производные тиазолилпиразолов **1.68** за счет их реакций с различными гидразоноилхлоридами (схема 1.22) [86].

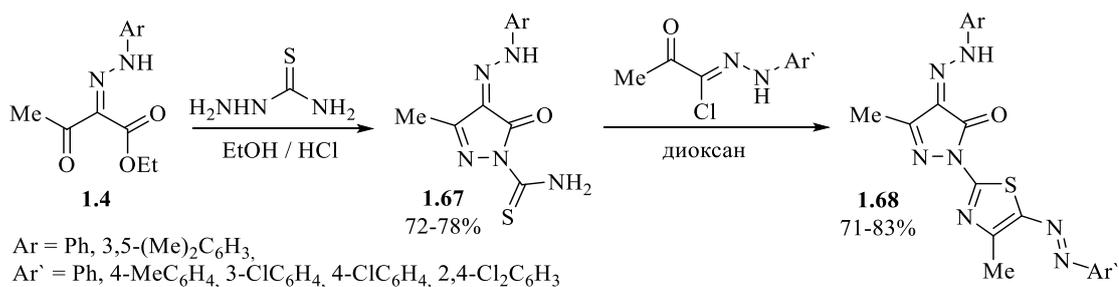


Схема 1.22

Описана [87] также трёхкомпонентная реакция 2-А-3-ОЭ **1.4** с фенацилбромидом **1.69** и тиосемикарбазидом **1.70** при кипячении в АсОН в присутствии АсОНа с образованием 4-арилгидразинилиден-3-метил-1-арилтиазилилпиразол-5-онов **1.71** (схема 1.23).

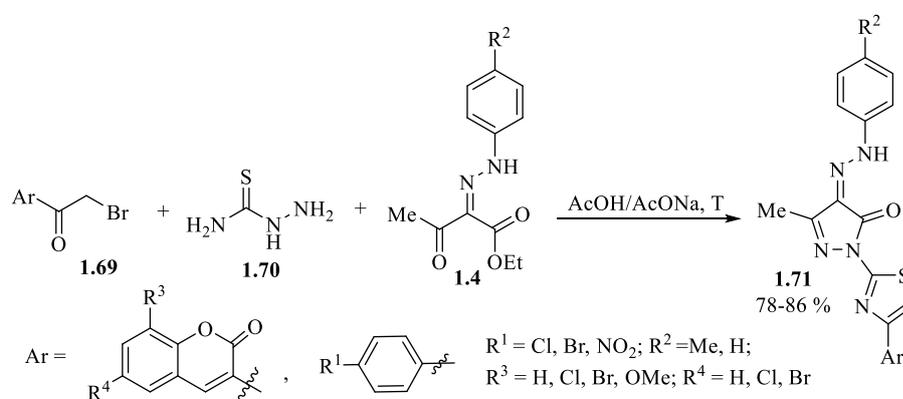


Схема 1.23

Трёхкомпонентная циклизация 2-А-3-ОЭ **1.4** с 4-амино-5-гидразино-4*H*-[1,2,4]-триазол-3-тиолом **1.72** и 3-(2-бромацетил)кумаринами **1.73**, **1.75** использована для синтеза триазолотиадиазинилпиразолонов **1.74** и **1.76** (схема 1.24) [88].

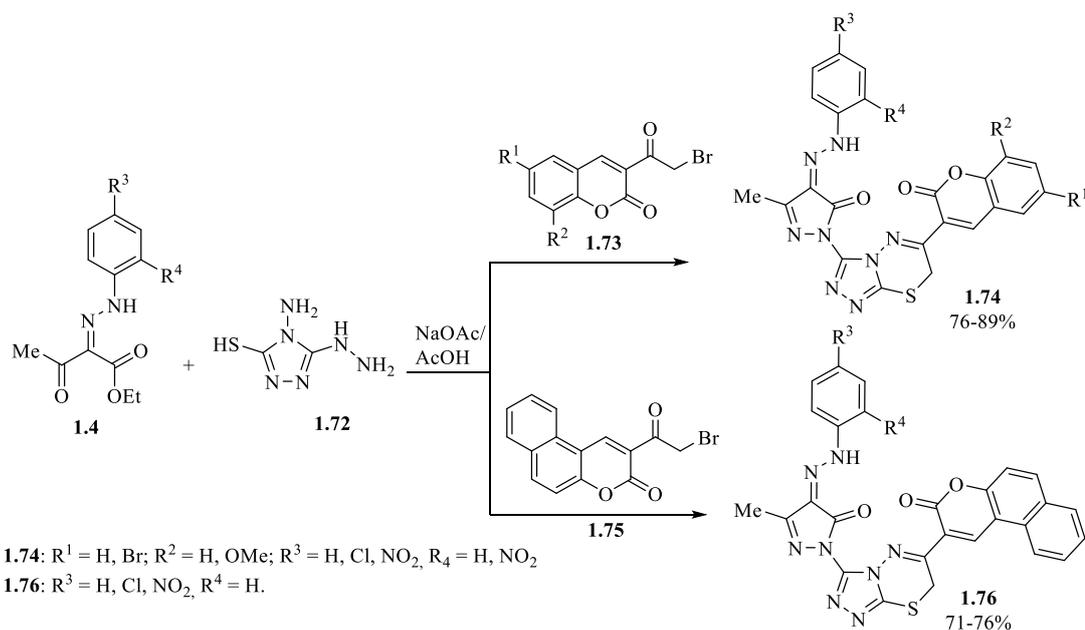


Схема 1.24

Аналогичный одnoreакторный синтез использован в работе [89], при этом были получены (пиразолил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-6-ил)пиран-2-оны **1.78** (схема 1.25). При исследовании антимикробной активности гетероциклов **1.78** *in vitro* в отношении грамположительных (*S. aureus* и *B. subtilis*) и грамотрицательных (*E. coli* и *K. pneumonia*) бактерий, противогрибкового действия против *C. albicans* и нематоцидной активности против *M. incognita* обнаружено, что они проявляют высокую антибактериальную и нематоцидную активность. В статье отсутствуют заместители и выходы.

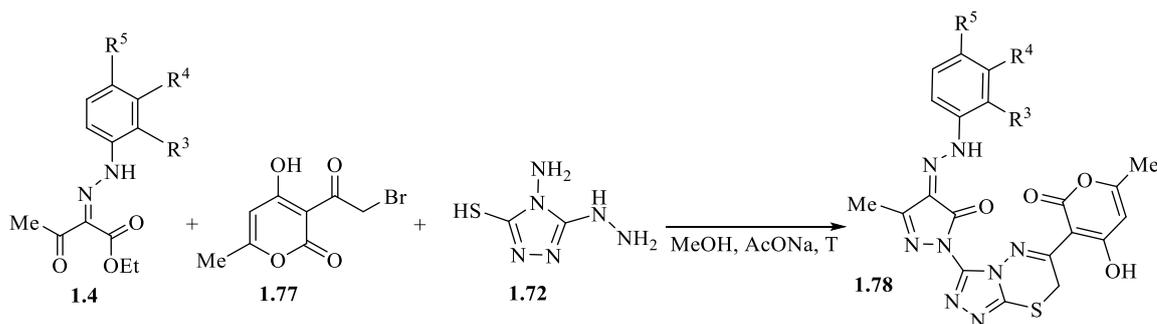


Схема 1.25

В статье [90] получены 3-амино-4-арилгидразинилиденпиразол-5-оны **1.80**, из которых в одну стадию взаимодействием с различными этил-(*N*-арилгидразинилиден)-хлорацетатами синтезирована серия 7-арилазопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазолов **1.81** (схема 1.26). Показано, что некоторые производные обладают хорошей активностью против линий раковых клеток HEPG-2 и HCT-116.

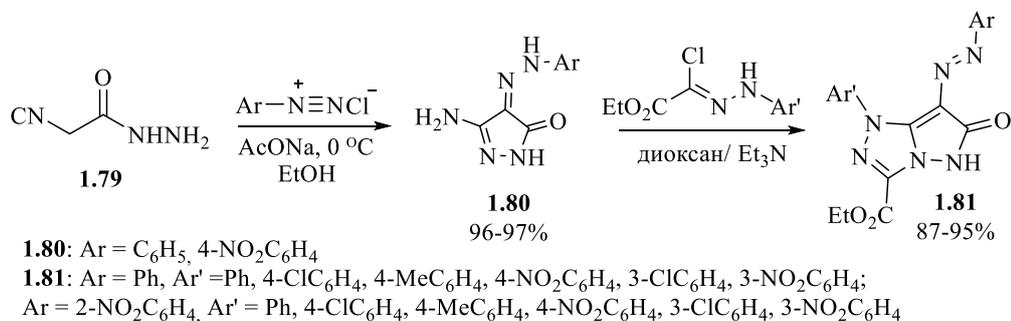


Схема 1.26

Полифторалкилсодержащие 2-А-1,3-ДКС также были вовлечены в реакции с α -*N,N*-динуклеофилами для синтеза новых пиразольных систем. Трансформации фторированных 2-А-1,3-ДК **1.3** с гидразинами протекают региоспецифично с образованием 3- R^F -пиразолов **1.82** [91] (схема 1.27). Следует отметить, что в литературе имеются ограниченные сведения по взаимодействию фторированных 3-оксоэфиров **1.4** с гидразинами, при этом образуются 3- R^F -пиразол-5-оны **1.83** [92,93]. Кроме того, трифторметилсодержащие пиразолы **1.83** получали азосочетанием 3-трифторметилпиразол-3-онов **1.84** с хлоридами арилдиазония [94].

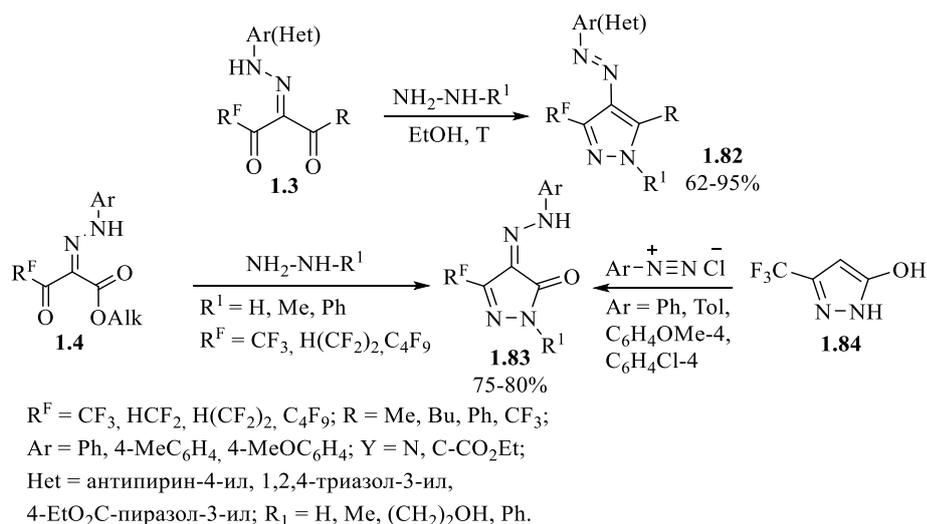


Схема 1.27

В отличие от превращений с гидразинами, полифторалкилсодержащие 2-А-1,3-ДК **1.3** реагируют с гидразидами и тиосемикарбазидом, образуя 5- R^{F} -5-гидроксипиразолины **1.85** (схема 1.28) за счет изменения направления первоначальной атаки [95]. Отметим, что в реакциях нефторированных 2-А-1,3-ДК с гидразидами и гидразидами не наблюдалось изменения направления циклоконденсации [1].

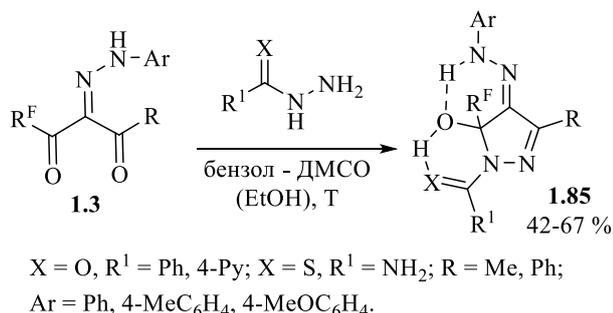


Схема 1.28

В ряде работ описано взаимодействие 2-А-1,3-ДК с α -*N,O*-динуклеофилом, таким как гидросиламин гидрохлорид. Циклизацией этил-2-(2-(*R*-фенил)гидразинилиден)-3-оксобутаноатов **1.4** с этим реагентом в этаноле и уксусной кислоте в качестве катализатора получены 3-метил-4-арилгидразинилиденизоксазол-5-оны **1.87** (схема 1.29) [96–99], которые проявили антимикробную активность против грамположительных бактерий *B. subtilis*, *S. aureus* и дерматофитов *E. coli*, *A. flavus* [96,98,100,101] и противоопухолевое действие в отношении клеток промиелоцитарного лейкоза человека HL-60 [97]. Кроме того, изоксазолонны **1.87** могут быть получены в результате реакции азосочетания солей арилидазония с предварительно синтезированным 3-метилизоксазол-5-оном **1.86** (схема 1.29) [96,102].

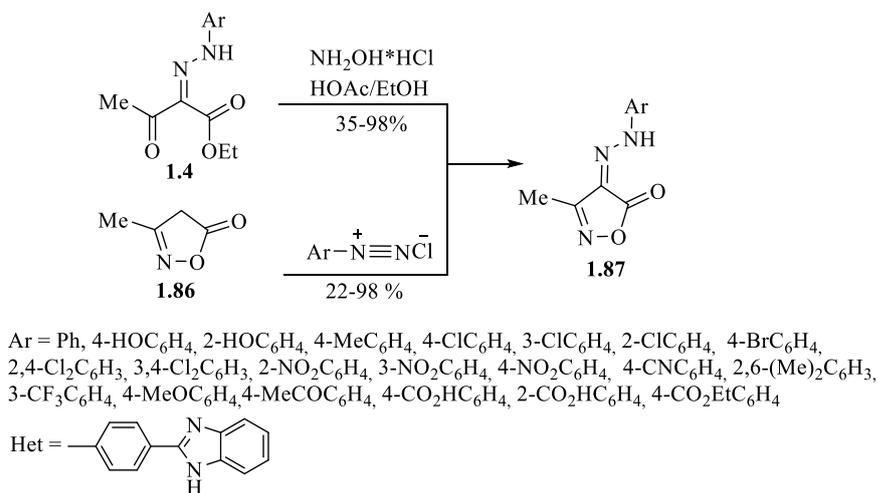
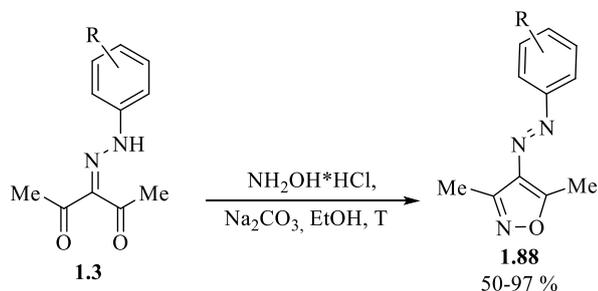


Схема 1.29

В работе [97] проведена оценка цитотоксического действия 3,4,5-тризамещенных изоксазолонов **1.87** на клетки промиелоцитарной лейкемии человека HL-60 и установлено, что ряд их представителей (R= 4-Cl, 4-NO₂, 2-HO, 3-Cl) проявляет значительную цитотоксическую активность с IC₅₀ < 83 мкМ. Авторами работ [96,102] найдено, что изоксазолонны **1.87** (Ar = 2-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 3,4-Cl₂C₆H₃, 3-CF₃C₆H₄, 4-CO₂HC₆H₄, 4-CO₂EtC₆H₄) обладают умеренной или слабой ингибирующей активностью в отношении бактерий *E. coli*, *S. aureus* и патогенных грибов *C. albicans*, *A. niger*.

На основе 2-А-1,3-ДК **1.3** в реакциях с гидрохлоридом гидроксилamina при кипячении в этаноле в присутствии Na₂CO₃ синтезирован широкий ряд 4-арилазо-3,5-диметилизоксазолонов **1.88** (схема 1.30) [103], а также исследована их способность к фотопереключению в растворах и в твердом состоянии. Кроме того, среди них найдены соединения, обладающие цитотоксическими свойствами по отношению к клеточной линии промиелоцитарного лейкоза человека (схема 1.30) [104].



R = 4-H, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 4-I, 2-OH, 3-OH, 4-OH, 3-CF₃, 4-CF₃, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 2-NO₂, 4-NO₂, 4-Me, 3-NHCOMe, 4-NHCOMe, 4-N(CH₃)₂, 4-CO₂H, 4-CO₂Et, 4-COCH₃, 4-CN, 4-CH₂CO₂Et, 2-CO₂H, α-нафтил, 2,5-Cl₂, 2,6-Cl₂, 2,4-F₂, 2,5-F₂, 2,6-F₂, 3,5-F₂, 2-NH₂, 3-NH₂, 4-NH₂, 2-CN, 3-пиридил, P-Ph = 4-(Ph-N=N-Ph)

Схема 1.30

Описан единственный случай циклизации 2-(4-метоксифенил)-гидразинилидензамещенного этилтрифторацетилацетата **1.4** ($R = \text{OEt}$, $R^F = \text{CF}_3$) с гидрохлоридом гидроксиламина в 3-трифторметил-4-(метоксигидразинилиден)пирозол-5-он **1.89**. Примеров циклизации фторсодержащих 2-А-1,3-ДК **1.3** с этим же динуклеофилом приведено в литературе больше, при этом все они описывают синтез 4-арилгидразинилиден-5-гидрокси-5-полифторалкилизоксазолинов **1.90**, дегидратация которых давала 4-арилазоизоксазолы **1.91** (схема 1.31) [105–107]. Большинство изоксазолов **1.90** проявило антибактериальную и фунгицидную активности.

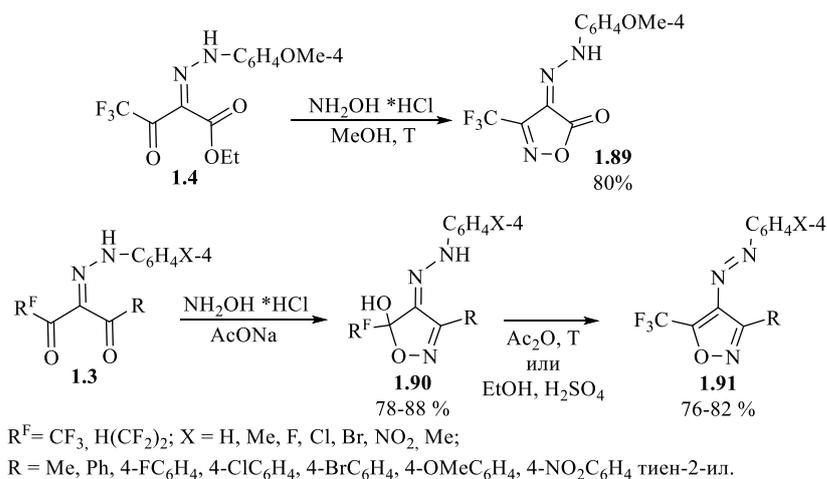


Схема 1.31

В качестве *N,N*-динуклеофилов в реакциях с 2-А-1,3-ДКС **1.3**, **1.4** были использованы также мочевины, тиомочевины и гуанидин. Взаимодействие с данными реагентами позволило получить производные пиримидина **1.92**, **1.93** (схема 1.32) [37,70,98,108–110].

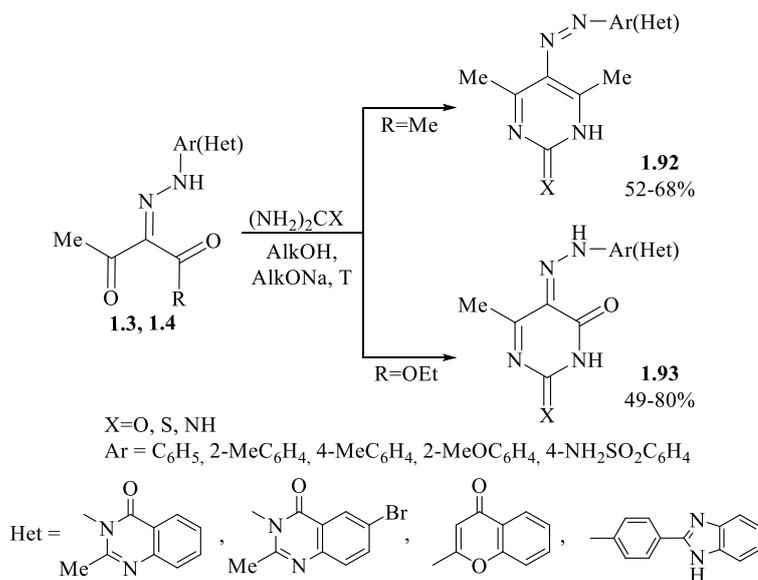


Схема 1.32

2-Арилгидразинилидензамещенные ацетоуксусные эфиры **1.4** способны циклизироваться по дикарбонильному фрагменту с гетариламинами **1.94** в гетероаннелированные пириимидины **1.95** [109,111–117]. Следует отметить, что эти циклизации протекают региоселективно, поскольку формирование пириимидинового скелета происходит путем взаимодействия аминогруппы гетариламина с ацетильным заместителем эфира **1.4**, а α -NH-группы – с карбонилom сложноэфирного фрагмента (схема 1.33). Варьирование аминогетарильного реагента обеспечивает возможность получения различных конденсированных производных пириимидина (таблица 1.3).

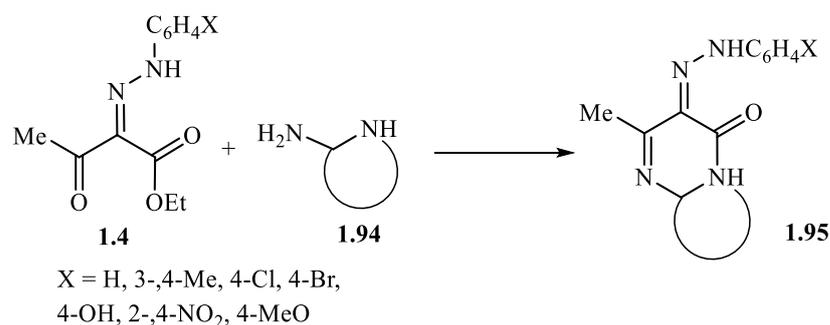
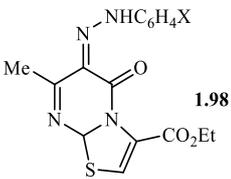
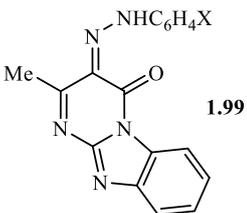
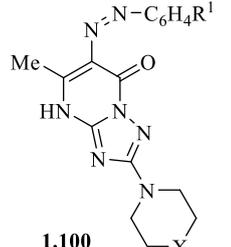
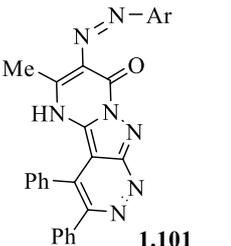


Схема 1.33

Таблица 1.3 – Синтез гетероаннелированных пириимидинов

Соединение	Условия	Выходы, %	Ссылки
1	2	3	4
<p>1.96 X = H, 3-,4-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-OH, 2-,4-NO₂, 4-MeO; Y = N, CH, CCF₃</p>	<p><i>o</i>-ксилол, пиперидин, T или EtOH, пиридин, T</p>	65-86	[111,112]
	абс. EtOH, 90 °C, 16 ч	60	[109]
<p>1.97 X = H, 3-,4-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-OH, 2-,4-NO₂, 4-MeO; R = Me, NH₂</p>	EtOH, пиридин, T	50-76	[113,114]

Окончание таблицы 1.3

1	2	3	4
 <p>1.98 X = H, 3-,4-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-OH, 2-,4-NO₂, 4-MeO</p>	<p><i>o</i>-ксилол, пиперидин, T или EtOH, пиридин, T</p>	<p>60-75</p>	<p>[111]</p>
 <p>1.99 X = H, 3-,4-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-OH, 2-,4-NO₂, 4-MeO</p>	<p>абс. EtOH, 90 °C, 16 ч</p>	<p>80</p>	<p>[109]</p>
 <p>1.100 R¹ = 4-Cl, 4-Br, 4-NO₂, 4-OCH₃ X = O, NCH₃</p>	<p>AcOH, T</p>	<p>48-78</p>	<p>[116] X= O, R²=NO₂ цитотоксиче- ское действие против АКЭ с IC₅₀ 47 ± 1</p>
 <p>1.101 Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄</p>	<p>EtOH, пиридин, T</p>	<p>66-94</p>	<p>[117] красители тканей</p>

Известных примеров циклизаций 2-А-1,3-ДК **1.3** с аминоксолами мало, описаны только превращения 2-арилгидразилидензамещенных ацетилацетонов **1.3** с 2-аминобензимидазолом и 2-аминоиндолом в соответствующие трициклические пиримидины **1.102** [111] (схема 1.34).

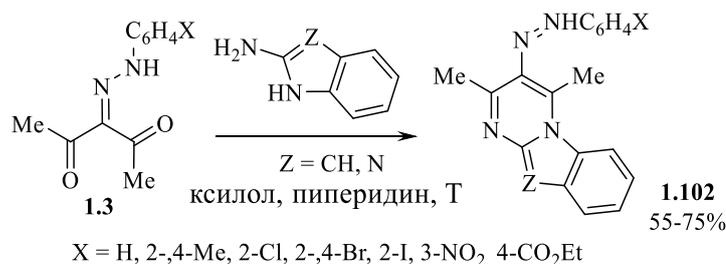


Схема 1.34

В ряде случаев гетариламины могут выступать в качестве *C,N*-динуклеофилов, при этом их гетероциклизация с 2-арилгидразинилидензамещенными ацетоуксусными эфирами **1.4** приводит к конденсированным пиридинам **1.103** [111], **1.104** [118] (схема 1.35), впрочем, достоверных данных о представленных в этих статьях региоизомерных структурах нет.

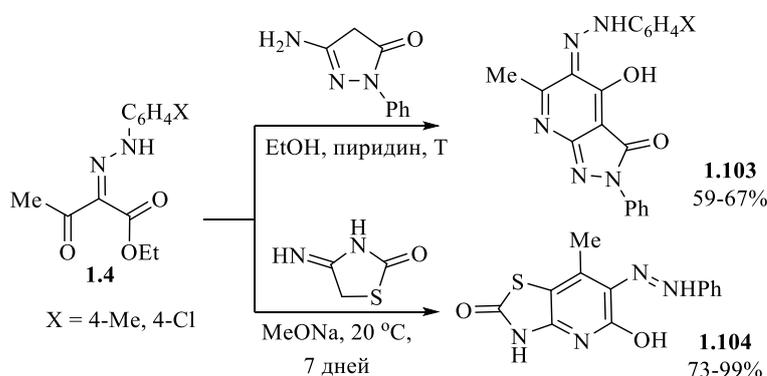


Схема 1.35

В литературе имеются сведения о циклизации 3-арилгидразинилиденпентан-2,4-дионов **1.3** с 4-аминотолуолом как *C,N*-динуклеофилом в 3-арилазо-2,4,6-триметилхинолины **1.105** (схема 1.36) [119].

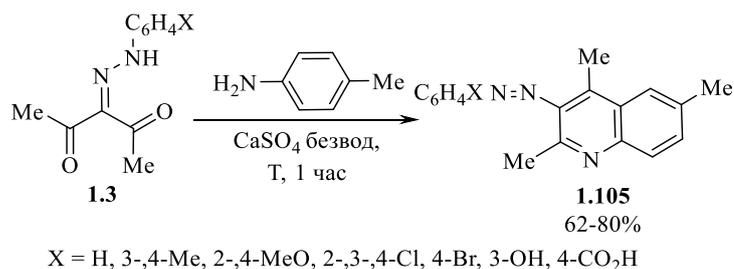


Схема 1.36

Литературных сведений о превращениях полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДКС с аминазолами нами не обнаружено. Помимо этого, в реакциях 2-А-1,3-ДКС, имеющих неэквивалентные электрофильные карбонильные группы, с несимметрично замещенными динуклеофилами возникают вопросы региоселективности реализуемых циклизаций, которые авторы приведенных выше публикаций никак не обсуждают.

1.4. Выводы к главе 1

Представленный обзор литературных данных свидетельствует о том, что 2-А-1,3-ДКС являются синтетически легкодоступными реагентами, которые широко используются в органическом синтезе для создания биоактивных веществ. При этом их химическая модификация может проходить по активной NH-группе гидразонного остатка, одной из карбонильных групп или сразу по 1,3-дикарбонильному фрагменту.

Оказалось, что в литературных источниках практически отсутствуют сведения о химической модификации открыто-цепного остова этих соединений, хотя генерируемые при этом новые нециклические производные, несомненно, представляют интерес для биологического тестирования, ярким примером чему является обнаружение среди полифторалкилсодержащих 2-А-3-ОЭ мощных СЕС ингибиторов. Очевидно, что исследования в этой области позволят создать антикарбоксилэстеразные агенты, перспективные для медицинского применения.

Трансформации арилгидразонного остатка в 2-А-1,3-ДКС также до сих пор остаются малоизученными. Например, мы не нашли сведений о взаимодействиях полифторалкилсодержащих представителей с электрофильными реагентами по этому заместителю. Не обнаружены также данные о возможности вовлечения 2-А-1,3-ДКС и их гетероциклических производных в катализируемые реакции кросс-сочетания по галогензамещенному арилгидразонному фрагменту.

Для создания физиологически активных соединений наиболее значительный потенциал имеют гетероциклические системы, синтезированные на основе 2-А-1,3-ДКС, среди которых особенно выделяются пиразольные и изоксазольные структуры, зачастую обладающие антимикробной и противоопухолевой активностью. В собранном литературном материале никак не обсуждаются вопросы региоселективного протекания циклизаций 2-А-1,3-ДКС, что больше всего должно касаться превращений полифторалкилзамещенных аналогов. Кроме того, литературный обзор показал ограниченность информации относительно циклизаций фторсодержащих 2-А-1,3-ДКС с различными динуклеофильными реагентами, например, аминоксолами.

В целом, можно заключить, что 2-А-1,3-ДКС, и, прежде всего, полифторалкилсодержащие, являются многообещающей основой для генерирования биологически активных веществ.

Глава 2. Результаты и обсуждения

2.1 Синтез открытоцепных производных полифторалкил-2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений и оценка их биологического действия

Первая задача направлена на модификацию открытоцепного остова полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДКС с целью разработки на их основе селективных ингибиторов CES, которые могут быть использованы в качестве солекарства, регулирующего метаболизм лекарственных средств, гидролизующихся под действием этого фермента. Предпосылкой для такого направления было обнаружение среди полифторалкил-2-А-3-ОЭ соединений с высоким антикарбоксилэстеразным действием [3,4].

Для создания ряда селективных и безопасных ингибиторов CES в данной работе не только значительно расширена линейка полифторалкил-2-А-3-ОЭ, но и разработаны способы химических трансформаций полифторалкил-2-А-3-ОЭ по сложноэфирному фрагменту с получением новых сложных эфиров, кислот и амидов (рисунок 2.1). Предложены также подходы для модификации 2-арилгидразинилиден-1,3-дикетонного каркаса. При этом перспективен поиск других видов биологической активности среди синтезированных открытоцепных производных, так как до сих пор эти классы органических соединений остаются малоизвестными.

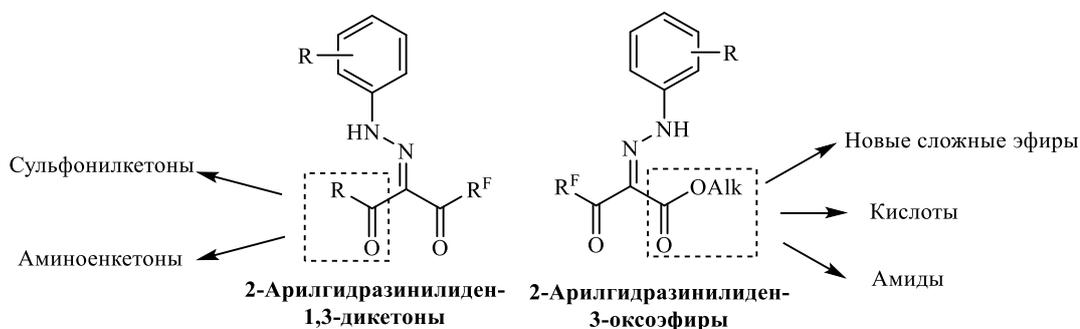


Рисунок 2.1 – Способы изменения открытоцепного остова 2-А-1,3-ДКС

2.1.1 Синтез полифторалкил-2-арилгидразинилиден-3-оксопропионатов и их биологическая активность

Для биологического тестирования и дальнейших химических модификаций на основе реакций азосочетания 3-оксоэфиров **2.1a-j** с солями арилдиазония **2.2a-m** нами получена большая серия 2-А-3-ОЭ **2.3a-aa** (схема 2.1), в которых широко варьировался арильный и полифторалкильный заместители [120]. При этом эфиры **2.3c,f-i,k,l,n-p,r,s,u,y** были получены впервые. Кроме того, для сравнения биологического действия были синтезированы нефторированные аналоги **2.3z,aa**, а также азосочетанием соли

толилдиазония с 1,3-дикетонатами лития **2.4a,b** получены производные дикетонов **2.5a,b** (схема 2.1) [121].

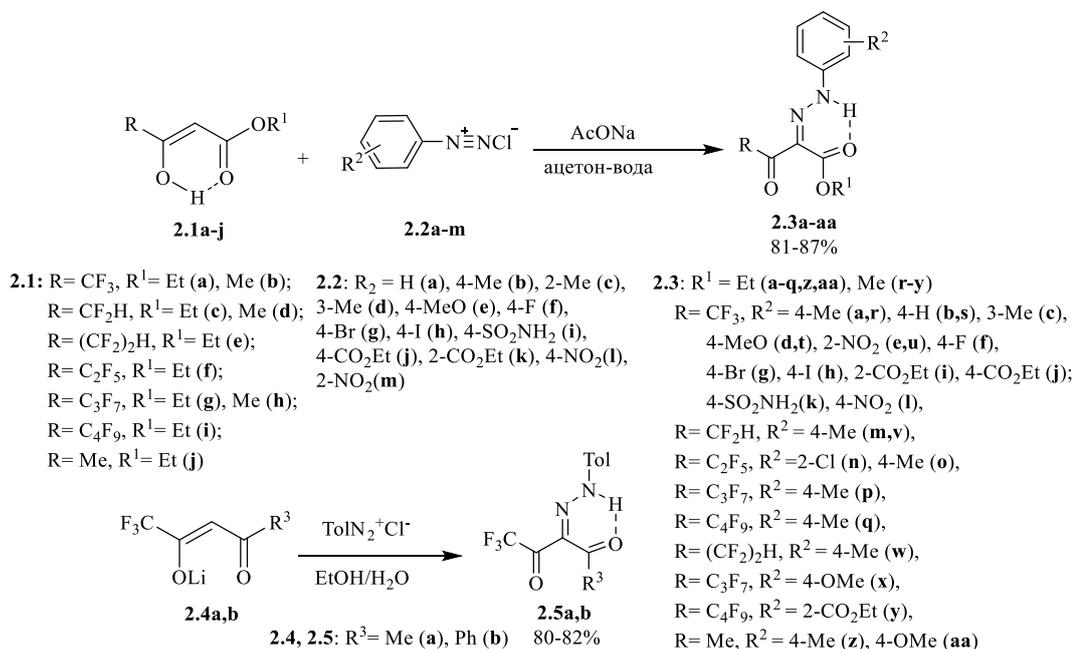


Схема 2.1 – Синтез 2-А-3-ОЭ **2.3a-aa** и 2-А-1,3-ДК **2.5a,b**

Строение полученных 2-А-3-ОЭ **2.3a-aa** подтверждено методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии.

Ранее на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C и PCA было установлено, что полифторалкилсодержащие 2-А-3-ОЭ **2.3** в твердом состоянии и в растворах (CD₃)₂CO и CDCl₃ существуют в виде *s-cis,s-trans-Z*-изомеров, стабилизированных ВВС между протоном NH-группы арилгидразонного фрагмента и атомом кислорода карбонила сложноэфирной группы (схема 2.2). Исключение составляют дифторметилзамещенные эфиры **2.3n,o**, которые существуют в растворе (CD₃)₂CO как смесь *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием *Z*-формы. В отличие от фторированных аналогов этил-2-(4-метилфенил)гидразинилиден-3-оксобутаноат **2.3q** имеет в кристаллах *E*-форму, тогда как в растворах (CD₃)₂CO и CDCl₃ он существует как смесь *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием *E*-формы [15]. Новые фторсодержащие 2-А-3-ОЭ **2.3c,f,i,k,l,n-p,r,s,u,y**, синтезированные в работе, по данным спектроскопии ЯМР также существуют в виде одного *s-cis,s-trans-Z*-изомера, стабилизированного ВВС между атомом водорода NH-группы и атомом кислорода алкоксикарбонильного остатка. В их спектрах ЯМР ¹⁹F сигналы атомов фтора полифторалкильных групп наблюдаются в областях (например, для CF₃-2-А-3-ОЭ **2.3c,f,i,k,l** синглет 91.01-91.31 м.д. в CDCl₃, при δ 91.28-93.19 м.д. в DMSO-*d*₆), указывающих на их соседство с несвязанной ВВС карбонильной группой согласно ранее установленным данным [128]. Их спектры ЯМР ¹H содержат слабополюный сигнал протона

NH-группы, участвующего в ВВС, при δ 13.44-13.76 м.д. в CDCl_3 и при δ 12.87-13.52 м.д. в $\text{DMSO-}d_6$.

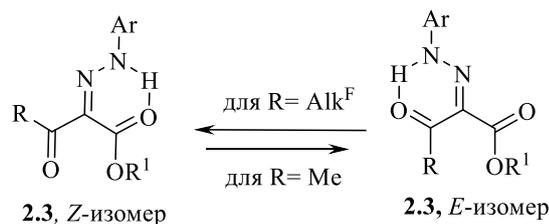


Схема 2.2 – Геометрическая изомерия 2-А-3-ОЭ **2.3**

Для 2-А-3-ОЭ **2.3a-g,i,j,m,o-v,x,z** проведены квантово-механические (КМ) расчеты (метод DFT (B3LYP/6-31G), программа GAMESS-US с использованием неявной модели растворителя PCM) [122]), которые показали энергетическую выгодность существования *Z*-изомера (таблица 2.1). Например, для соединения **2.3r** разница в энергии между *Z* и *E* формами составляла 3.5 ккал/моль (рисунок 2.2). Для *Z*-изомера также существует возможность образования водородной связи между *NH*-группой арилгидразонного фрагмента и атомом кислорода сложноэфирной алкоксигруппы, но такая конформация была еще менее благоприятной (разница в 5.5 ккал/моль для соединения **2.3s**).

Таблица 2.1 – Различия в энергии двух конформеров *Z*-изомеров относительно уровня энергии *E*-изомера для 2-А-3-ОЭ **2.3a-g, i,j,m,o-v,x,z**

Соединение	ΔE , ккал/моль	
	<i>Z1-E</i>	<i>Z2-E</i>
2.3a	-3.7	2.1
2.3b	-3.6	2.1
2.3c	-3.6	2.1
2.3d	-3.5	2.3
2.3e	-3.7	-1.1
2.3f	-3.6	2.2
2.3g	-3.7	2.1
2.3i	-2.5	3.3
2.3j	-3.8	2.0
2.3s	-3.8	1.7
2.3r	-3.5	2.0
2.3t	-3.7	1.9
2.3u	-3.9	-1.3
2.3m	-3.1	2.5
2.3v	-1.5	4.1
2.3o	-3.0	2.7
2.3p	-2.3	3.0
2.3x	-2.4	3.2
2.3q	-0.1	5.4
2.3z	-0.8	5.0

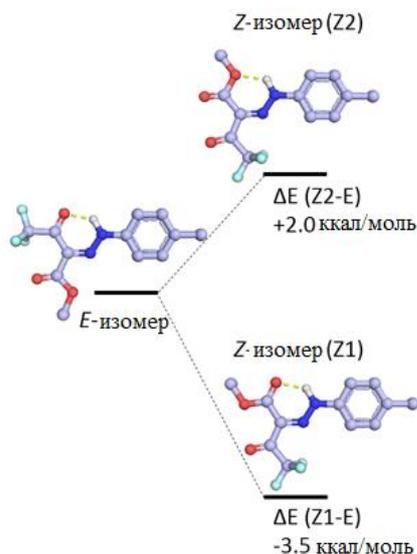


Рисунок 2.2 – Энергетическая диаграмма *E*-изомера и двух конформеров *Z*-изомера для соединения **2.3r**. Две возможные конформации *Z*-изомера имеют ВВС с карбонильным кислородом (Z1) и с атомом кислорода сложноэфирной алкоксигруппы (Z2).

Оценка биологического действия полифторалкил-2-арилгидразинилиден-3-оксопропионат

В первую очередь нами определен эстеразный профиль 2-А-3-ОЭ **2.3**, включающий оценку их ингибирующей активности в отношении трех структурно и функционально родственных ферментов: CES, AChE и BChE. Ингибирующую способность определяли с использованием коммерчески доступных ферментов: CES печени свиньи (КФ 3.1.1.1), AChE эритроцитов человека (КФ 3.1.1.7) и BChE сыворотки лошади (КФ 3.1.1.8) (Sigma, США)*. AChE эритроцитов человека использовалась вместе с двумя ферментами животного происхождения из-за их относительно низкой стоимости и исследовательского характера этой работы. Высокая идентичность белковых последовательностей между BChE человека и лошади (90%), CES1 человека и CES печени свиньи (77%) [123] подтверждают применимость этого набора ферментов для определения профилей эстеразы новых соединений. Бис-(4-нитрофенил)фосфат (BNPP), известный селективный ингибитор CES, использовали в качестве положительного контроля. Полученные данные представлены в таблице 2.2.

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махеевой Г.Ф.

Таблица 2.2 – Эстеразный профиль полифторалкил-2-А-1,3-ДКС **2.3a-g,i,j,m,o-v,x,z** и **2.5a,b**

№	Соединение			Ингибиторная активность IC ₅₀ ± SEM (М) или % ингибирования при 20 мкМ.		
	R ¹	R ²	R ³	AChE	BChE	CES
2.3a	CF ₃	OEt	4-Me	(7.32±0.58)×10 ⁻⁶	(8.34±0.66)×10 ⁻⁶	(7.41±0.58)×10 ⁻⁹
2.3b	CF ₃	OEt	H	(3.22±0.28)×10 ⁻⁶	(8.42±0.72)×10 ⁻⁶	(6.14±0.55)×10 ⁻⁹
2.3c	CF ₃	OEt	3-Me	(3.04±0.21)×10 ⁻⁵	(3.81±0.29)×10 ⁻⁵	(7.27±0.58)×10 ⁻⁹
2.3d	CF ₃	OEt	4-OMe	(4.62±0.41)×10 ⁻⁶	24.3±1.9%	(1.31±1.0)×10 ⁻⁸
2.3e	CF ₃	OEt	2-NO ₂	(7.59±0.61)×10 ⁻⁷	(8.06±0.64)×10 ⁻⁶	(4.95±0.39)×10 ⁻⁹
2.3f	CF ₃	OEt	4-F	(2.67±0.21)×10 ⁻⁷	(1.13±0.9)×10 ⁻⁵	(7.16±0.57)×10 ⁻⁹
2.3g	CF ₃	OEt	4-Br	(1.36±0.11)×10 ⁻⁶	(2.02±0.14)×10 ⁻⁶	(5.14±0.41)×10 ⁻⁹
2.3i	CF ₃	OEt	2-CO ₂ Et	(4.8±0.38)×10 ⁻⁷	(1.22±0.07)×10 ⁻⁷	(4.16±0.33)×10 ⁻⁸
2.3j	CF ₃	OEt	4-CO ₂ Et	(3.79±0.26)×10 ⁻⁶	(1.96±0.16)×10 ⁻⁵	(4.71±0.32)×10 ⁻⁸
2.3r	CF ₃	OMe	4-Me	(2.83±0.22)×10 ⁻⁵	(3.30±0.23)×10 ⁻⁵	(2.78±0.25)×10 ⁻⁸
2.3s	CF ₃	OMe	H	(2.01±0.16)×10 ⁻⁵	(1.45±0.11)×10 ⁻⁵	(5.55±0.44)×10 ⁻⁸
2.3t	CF ₃	OMe	4-OMe	(3.03±0.24)×10 ⁻⁵	(4.96±0.39)×10 ⁻⁵	(4.67±0.32)×10 ⁻⁸
2.3u	CF ₃	OMe	2-NO ₂	(2.09±0.18)×10 ⁻⁵	(4.51±0.41)×10 ⁻⁵	(7.65±0.68)×10 ⁻⁹
2.3m	CF ₂ H	OEt	4-Me	18.2±1.4%	12.4±1.9%	(3.230±0.28)×10 ⁻⁶
2.3v	CF ₂ H	OMe	4-Me	5.8±1.1%	2.3±0.5%	(1.570±0.12)×10 ⁻⁶
2.3o	C ₂ F ₅	OEt	4-Me	11.5±1.9%	(3.11±0.21)×10 ⁻⁵	(1.64±0.11)×10 ⁻⁷
2.3p	C ₃ F ₇	OEt	4-Me	23.6±2.1%	(4.21±0.37)×10 ⁻⁵	(1.02±0.08)×10 ⁻⁷
2.3x	C ₃ F ₇	OMe	4-OMe	7.1±1.3%	21.2±1.9%	(1.03±0.09)×10 ⁻⁷
2.3q	C ₄ F ₉	OEt	4-Me	17.2±1.5%	4.0±1.1%	(8.93±0.42)×10 ⁻⁸
2.3z	Me	OEt	4-Me	6.8±1.2%	н.а.	12.1±1.8%
2.5a	CF ₃	Me	4-Me	11.0± 1.9%	13.4± 2.3%	(5.66±0.51)×10 ⁻⁵
2.5b	CF ₃	Ph	4-Me	9.1± 1.7%	19.4±1.6%	(5.54±0.44)×10 ⁻⁶
BNPP				н.а.	н.а.	(1.8±0.1)×10 ⁻⁶

Данные выражены как среднее ± SEM, n = 3; н.а. – неактивно при 20 мкМ; значения, выраженные в %, соответствуют % ингибирования при 20 мкМ.

Анализ эстеразного профиля показал, что все полифторалкилсодержащие 2-А-3-ОЭ проявляют высокую ингибиторную активность в отношении CES. Самую высокую антикарбоксилэстеразную активность показал ряд CF₃-2-А-3-ОЭ **2.3a-c,e-g,u**. При замене CF₃-группы в эфире **2.3a** на метильный фрагмент в соединении **2.3z** ингибирующая активность в отношении CES резко снизилась (с IC₅₀ = 7.41 нМ для **2.3a** до 12.1% ингибирования при 20 мкМ для **2.3z**). Замена CF₃-группы в 2-А-3-ОЭ **2.3a,r** на CHF₂ в аналогичных 2-А-3-ОЭ **2.3m,v** привела к примерно 400-кратному (**2.3a** против **2.3m**) и 100-кратному (**2.3r** против **2.3v**) снижению анти-CES активности с почти полным исчезновением AChE и BChE ингибирования. Снижение активности против CES, хотя и менее заметное, происходило с увеличением длины группы CF₃ до C₂F₅ **2.3o**, C₃F₇ **2.3p,x** и

C₄F₉ **2.3q**. Таким образом, результаты указывают на важность полифторкетонного фрагмента для высокой эффективности 2-А-3-ОЭ **2.3** в отношении CES. Ослабление ингибирующей активности эфиров **2.3m,v** и **2.3z**, содержащих CHF₂- и метильную группы, может быть связано с уменьшением δ^+ на атоме углерода ацильного фрагмента, который участвует в связывании с активным центром CES. Снижение ингибирующей активности в случае полифторалкил-2-А-3-ОЭ **2.3o-q,x** может быть вызвана как электронными, так и стерическими факторами.

Интересно, что большинство метиловых эфиров **2.3r-t,v,x** были в 4-9 раз менее эффективны против CES, чем соответствующие этиловые эфиры **2.3a-d,f,g,i,j,m,o-q,z**, за исключением 2-А-3-ОЭ **2.5e,u**, имеющих 4-NO₂-группу в арилгидразонном фрагменте, которые проявляли примерно одинаково высокую активность против CES (таблица 2.2).

Трифторметилсодержащие 2-А-3-ОЭ **2.3a-c,e-g,u** обладают высокой ингибиторной активностью в наномолярном диапазоне по отношению CES, которая на три порядка меньше по сравнению с их антихолинэстеразным действием в отношении BChE и AChE, что позволяет говорить об их высокой селективности. Изменение количества атомов фтора в полифторалкильном заместителе приводит к снижению анти-CES активности, но при этом ведет к возрастанию селективности, так как эфиры **2.3m,o-q,v,x,z** являются практически неактивными по отношению к BChE и AChE.

Присутствие PhC(O)-группы в 2-А-1,3-ДК **2.5b** вместо сложноэфирного фрагмента приводит к снижению анти-CES активности примерно в 700 раз по сравнению с этоксикарбонильным аналогом **2.3a** и примерно в 200 раз по сравнению с метильным эфиром **2.3r**. Более того, его замена на MeC(O)-фрагмент в 2-А-1,3-ДК **2.5a** снижает эффективность ингибитора еще на порядок. 2-А-1,3-ДК **2.5a** и **2.5b** в отношении холинэстераз проявили очень слабую активность (таблица 2.2).

Для наиболее активных CF₃-2-А-3-ОЭ **2.3a-g,r-u** и некоторых полифторалкильных представителей **2.3o,x** изучена также способность ингибировать основные изоферменты человека: hCES1 и hCES2. Эти данные в сравнении с их активностью в отношении CES печени свиньи представлены в таблице 2.3. Анализ данных по ингибированию изоферментов CES человека показал, что электронодонорные заместители ($R^2 = \text{Me}, \text{OMe}$) в арилгидразонном фрагменте в этиловых эфирах **2.3a,c,d** и метиловых эфирах **2.3r,t** способствуют увеличению ингибирующей активности и селективности в отношении hCES1, в то время электроноакцепторные заместители ($R^2 = \text{NO}_2, \text{F}$) в этиловых эфирах **2.3e,f** и метиловых эфирах **2.3u** благоприятствуют повышению анти-hCES2 действия. 2-А-3-ОЭ **2.3b,s**, содержащие фенилгидразонный заместитель ($R^2 = \text{H}$), проявляют одинаковую степень ингибирования hCES1 и hCES2 человека. Замена CF₃-группы на C₂F₅- или C₃F₇-

заместители привела к снижению ингибирующей активности соединений **2.3o,p** против обоих изоферментов CES человека.

Таблица 2.3 – Ингибирующая активность соединений **2.3a-g,o,r-u,x** против hCES1, hCES2 и CES печени свиньи

№	Соединение			IC ₅₀ (M) ± SEM			Коэффициент селективности IC ₅₀ (hCES1) / IC ₅₀ (hCES2)
	R	R ¹	R ²	hCES1	hCES2	CES свиной печени	
2.3a	CF ₃	OEt	4-Me	(2.92±0.23)×10 ⁻⁹	(7.23±0.51)×10 ⁻⁸	(7.41±0.58)×10 ⁻⁹	0.04
2.3b	CF ₃	OEt	H	(6.10±0.48)×10 ⁻⁹	(4.3±0.38)×10 ⁻⁹	(6.14±0.55)×10 ⁻⁹	1.42
2.3c	CF ₃	OEt	3-Me	(5.17±0.47)×10 ⁻⁹	(2.34±0.16)×10 ⁻⁸	(7.27±0.58)×10 ⁻⁹	0.22
2.3d	CF ₃	OEt	4-MeO	(4.29±0.34)×10 ⁻⁹	(7.05±0.63)×10 ⁻⁸	(1.31±0.10)×10 ⁻⁸	0.06
2.3e	CF ₃	OEt	2-NO ₂	(2.41±0.21)×10 ⁻⁸	(04.04±0.28)×10 ⁻⁹	(4.95±0.39)×10 ⁻⁹	5.88
2.3f	CF ₃	OEt	4-F	(2.23±0.17)×10 ⁻⁸	(09.84±0.78)×10 ⁻⁹	(7.16±0.57)×10 ⁻⁹	2.27
2.3g	CF ₃	OEt	4-Br	(1.53±0.11)×10 ⁻⁸	(1.08±0.08)×10 ⁻⁸	(5.14±0.41)×10 ⁻⁶	0.71
2.3r	CF ₃	OMe	4-Me	(1.63±0.13)×10 ⁻⁸	(1.93±0.15)×10 ⁻⁷	(2.78±0.25)×10 ⁻⁷	1.41
2.3s	CF ₃	OMe	H	(1.15±0.09)×10 ⁻⁸	(4.77±0.38)×10 ⁻⁸	(5.55±0.44)×10 ⁻⁸	0.24
2.3t	CF ₃	OMe	4-MeO	(2.13±0.14)×10 ⁻⁸	(3.39±0.30)×10 ⁻⁷	(4.67±0.32)×10 ⁻⁸	0.06
2.3u	CF ₃	OMe	2-NO ₂	(1.02±0.08)×10 ⁻⁷	(1.69±0.13)×10 ⁻⁸	(7.65±0.68)×10 ⁻⁹	5.88
2.3o	C ₂ F ₅	OEt	4-Me	(4.74±0.42)×10 ⁻⁸	(1.61±0.11)×10 ⁻⁶	(1.64±0.11)×10 ⁻⁷	0.03
2.3x	C ₃ F ₇	OMe	4-MeO	(1.11±0.08)×10 ⁻⁸	(1.23±0.09)×10 ⁻⁶	(1.03±0.84)×10 ⁻⁷	0.09

Молекулярный докинг

Полифторалкил-2-А-3-ОЭ **2.3** содержат две функциональные группы: полифторалкилкетонный и сложноэфирный фрагменты, которые оба могут реагировать с серином активного центра фермента, влияя таким образом на эффективность ингибирования сериновых эстераз. Для того, чтобы получить представление о структурных аспектах высокой эффективности и селективности 2-А-3-ОЭ **2.3** по отношению к CES, был проведен молекулярный докинг их взаимодействий с hCES1, AChE и BChE, для этого были использованы данные PCA кристаллической структуры hCES1 (PDB: 2H7C [124], разрешение 2.00 Å) и программное обеспечение AutoDock 4.2.6 [125]). Для холинэстераз использовали данные PCA кристаллических структур AChE человека (PDB ID 4EY4 и 4EY7 [126]) и BChE человека (PDB ID 1P0I [127])^{*}.

Молекулярный докинг Z-изомеров 2-А-3-ОЭ **2.3a-g,i,j,r-u** в активный сайт CES выявил два основных кластера позиций связывания, предполагающих дальнейшую

^{*} Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махавой Г.Ф.

реакцию: один кластер с трифторметилкетонной группой в активном сайте (рисунок 2.3 А, В), а другой - со сложноэфирной группой в активном центре (рисунок 2.3 С, D). Для каждого из двух кластеров имелось по две возможные ориентации лигандов по отношению к каталитическим остаткам. Таким образом, существует четыре основных положения связывания соединений в каталитическом сайте CES.

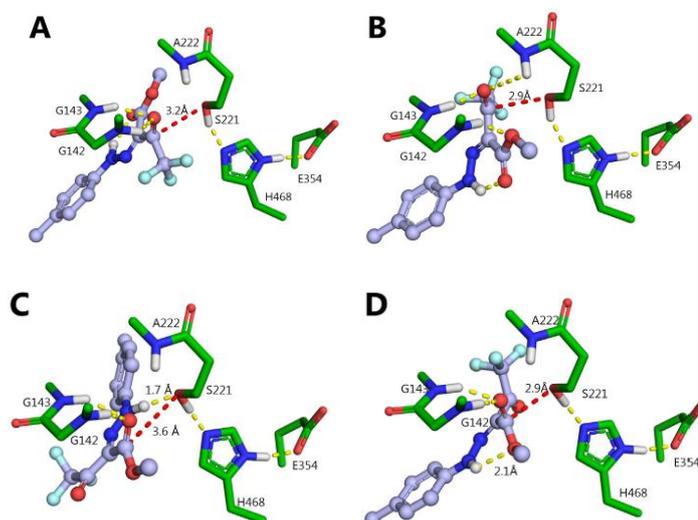


Рисунок 2.3 – Положения связывания соединения **2.3r** с hCES1: **A** и **B** – две разные ориентации CF_3 -группы в активном центре; **C** и **D** - две разные ориентации сложноэфирных групп в активном центре. Желтые штрихи показывают водородные связи, красные штрихи указывают направления возможной последующей нуклеофильной атаки.

Атомы углерода остатков фермента окрашены в зеленый цвет, углероды лигандов - в голубой, атомы фтора - в бирюзовый, азота - в синий, кислорода – в красный; водорода - в белый цвет.

Увеличение длины фторированного заместителя сделало реакционное положение кетогруппы 2-А-3-ОЭ **2.3q** ($\text{R}^{\text{F}} = \text{C}_4\text{F}_9$) в активном центре hCES1 менее выгодным из-за стерических затруднений с окружающими остатками. Как показано на рисунок 2.4, для соединения **2.3q** карбонильный атом смещен из реакционной позиции в активном центре. Эти результаты объясняют, почему CF_3 -заместитель является оптимальным для максимальной активности ингибитора hCES1, а соединения с более длинными полифторалкильными группами были менее активными в 10-20 раз.

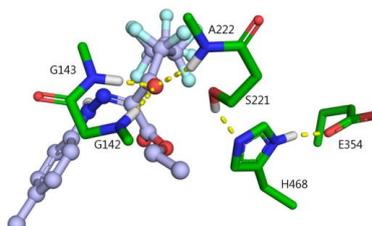


Рисунок 2.4 – Положение связывания соединения **2.3q** ($\text{R}^{\text{F}} = \text{C}_4\text{F}_9$) в hCES1 ПФК-группой в активном центре. Углерод белкового остатка - зеленый; углерод лиганда - голубой; азот - синий; кислород - красный; фтор - бирюзовый; водород - белый цвет. Желтые пунктирные линии - водородные связи

Различия в способах связывания 2-А-3-ОЭ **2.3** с активными центрами hCES1, AChE и BChE определяют причины их селективности. Большой активный центр hCES1 (~1300 Å) выстлан преимущественно гидрофобными аминокислотами с алифатическими цепями, что позволяет проникать многочисленным структурно разнообразным субстратам [128]. Из-за различий в форме и размере активного центра hCES1 по сравнению с каталитическими сайтами холинэстераз, AChE и BChE проявляли меньшее разнообразие в позициях связывания ингибитора. Так, хотя эфир **2.3r** имеет места связывания как в полости, так и в активном центре AChE, его положение в активном центре не предполагает возможность последующей ковалентной реакции (рисунок 2.5А). BChE имела только одну потенциально реакционную ориентацию в активном центре с CF₃-группой эфира **2.3r** (рисунок 2.5В). Однако водородная связь этого фрагмента с активным центром Glu197 препятствует химической реакции, и, в отличие от hCES1, активный центр BChE не позволяет переориентировать молекулу **2.3r** в более реакционноспособное положение. Эти наблюдения служат для объяснения сниженной эффективности 2-А-3-ОЭ **2.3r** против холинэстераз по сравнению с hCES1 (CES).

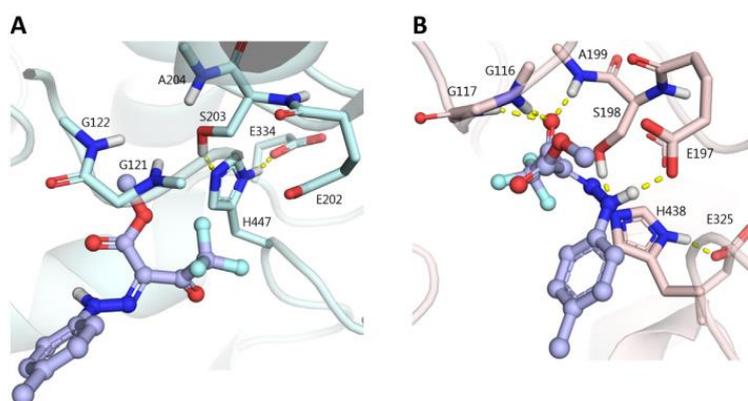


Рисунок 2.5 – Пример связывания 2-А-3-ОЭ **2.3r** с холинэстеразами: (А) соединение **2.3q** в активном центре AChE; (В) соединение **2.3r** в активном центре BChE. Азот - синий; кислород - красный; углероды остатка AChE - бирюзовые, углероды остатка BChE - светло-розовые; углероды лиганда - голубые; фтор - бирюзовый; водород - белый цвет.

Антирадикальная активность

Учитывая близкую локализацию CES и цитохрома Р-450 как ферментов I фазы метаболизма ксенобиотиков [129], для ингибиторов CES дополнительным полезным свойством может быть их антиоксидантное действие, защищающее печень от повреждения, вызванного высокореактивными метаболитами, возникающими в результате биотрансформации лекарственных средств под действием микросомальной ферментной системы цитохрома Р-450 [130]. В связи с этим мы исследовали собственную

антиоксидантную активность 2-А-3-ОЭ **2.3a-c,e-g,u** с помощью спектрофотометрического АВТС-теста [131,132], используя тролокс в качестве препарата сравнения (таблица 2.4)*.

Таблица 2.4 – Антирадикальная активность 2-А-1,3-ДКС **2.3a-g,i,j,m,o-v,x,z** и **2.5a,b**

№	Соединение			АВТС ⁺ -связывающая активность	
	R ¹	R ²	R ³	ТЕАС ^a	IC ₅₀ , мкМ
2.3a	CF ₃	OEt	4-Me	0.95±0.05	21.4±0.9
2.3b	CF ₃	OEt	H	0.80±0.04	26.7 ±1.2
2.3c	CF ₃	OEt	3-Me	0.85±0.04	25.4±1.1
2.3d	CF ₃	OEt	4-OMe	1.0 ± 0.04	19.3±0.5
2.3e	CF ₃	OEt	2-NO ₂	0.04±0.01	н.о.
2.3f	CF ₃	OEt	4-F	0.60±0.04	35.3±1.4
2.3g	CF ₃	OEt	4-Br	0.53±0.03	36.3±1.5
2.3i	CF ₃	OEt	2-CO ₂ Et	0.04±0.01	н.о.
2.3j	CF ₃	OEt	4-CO ₂ Et	0.1 ± 0.01	193±2.6
2.3r	CF ₃	OMe	4-Me	0.98±0.03	21.2±0.9
2.3s	CF ₃	OMe	H	0.78±0.04	26.6±1.3
2.3t	CF ₃	OMe	4-OMe	0.97±0.05	22.5±1.1
2.3u	CF ₃	OMe	2-NO ₂	0.03±0.01	н.о.
2.3m	CF ₂ H	OEt	4-Me	0.37±0.02	53.3±2.1
2.3v	CF ₂ H	OMe	4-Me	0.38±0.02	52.6±2.5
2.3o	C ₂ F ₅	OEt	4-Me	0.36±0.02	55.2±2.1
2.3p	C ₃ F ₇	OEt	4-Me	0.30±0.02	62.3±1.8
2.3x	C ₃ F ₇	OMe	4-OMe	0.40±0.03	50.3± 2.1
2.3q	C ₄ F ₉	OEt	4-Me	0.26±0.02	66.6±2.5
2.3z	Me	OEt	4-Me	0.38±0.03	52.4±1.8
2.5a	CF ₃	Me	4-Me	1.33±0.2	15.6±0.9
2.5b	CF ₃	Ph	4-Me	1.7 ± 0.18	12.8 ± 0.5
Тролокс				1.0	20.4±0.6

^aТЕАС – антиоксидантная способность в эквиваленте тролокса; н.о. - не определено

Как показано в таблице 2.4, АВТС⁺-связывающая активность CF₃-2-А-3-ОЭ **2.3a-g,i,j,m,o-v,x,z** зависит от заместителя в арилгидразонной части. Соединения **2.3a,c,d,r,t** с электронодонорными заместителями Me или MeO обладают высокой антирадикальной активностью (диапазон ТЕАС 0.85-1.0), сравнимой с тролоксом. Эфиры **2.3b,s** содержащие незамещенный фенилгидразонный фрагмент, также показали хорошее улавливание радикалов (ТЕАС 0.78-0.8). АВТС⁺-активность снижалась для соединений с электроноакцепторными заместителями **2.3f** (4-F, ТЕАС 0.6), **2.3g** (4-Br, ТЕАС 0.53), с

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махавой Г.Ф.

самыми низкими значениями для соединений **2.3j** (4-CO₂Et, TEAC 0.1), **2.3e,u,i** (2-NO₂, 2-CO₂Et, TEAC 0.03-0.04).

Замена CF₃-группы (**2.3a**, TEAC 0.95) на CHF₂ (**2.3m**, TEAC 0.37) и Me (**2.3z**, TEAC 0.38), а также удлинение полифторалкильной группы (**2.3o** – C₂F₅, **2.3p** – C₃F₇, **2.3q** – C₄F₉) приводило к снижению активности (TEAC 0.36, 0.30, 0.26, соответственно). Аналогичные данные были получены для метиловых эфиров: **2.3r** (CF₃, TEAC 0.98) против **2.3v** (CHF₂, TEAC 0.38) и **2.5x** (C₃F₇, TEAC 0.4).

Соединения, в которых сложноэфирный фрагмент заменен на кетонную группу, 2-А-1,3-ДК **2.5a,b**, оказались более активными антиоксидантами, причем 2-А-1,3-ДК **2.5b** с бензоильной группой (TEAC 1.7) был более эффективным, чем ацилсодержащий аналог **2.5a** (TEAC 1.33) (таблица 2.4).

Цитотоксичность и острая токсичность

Для наиболее активных 2-А-3-ОЭ **2.3a-c,e,g,u,v** исследована их цитотоксичность *in vitro* и острая токсичность *in vivo* (таблица 2.5)*. Обнаружено, что все изученные 2-А-3-ОЭ **2.3a-c,e,g,u,v** обладают относительно низким действием в отношении клеток FetMSC человека в тесте МТТ со значениями IC₅₀ > 500 мкМ. Более высокие концентрации не использовались из-за ограниченной растворимости соединений.

Таблица 2.5 – Цитотоксичность 2-А-3-ОЭ **2.3a-c,e,g,u,v** и их острая токсичность для мышей.

Соединение				Цитотоксичность, IC ₅₀ , мкМ	Доза, мг/кг	Жизнеспособность мышей через 14 дней (количество животных в эксперименте / количество выживших)
№	R	R ¹	R ²			
2.3a	CF ₃	OEt	4-Me	> 500	900	3/3
2.3b	CF ₃	OEt	H	> 500	600	3/3
2.3c	CF ₃	OEt	3-Me	> 500	300	3/3
2.3e	CF ₃	OEt	2-NO ₂	> 500	300	3/3
2.3f	CF ₃	OEt	4-F	> 500	н.о.	н.о.
2.3g	CF ₃	OEt	4-Br	> 500	300	3/3
2.3u	CF ₃	OMe	2-NO ₂	н.о.	300	3/3
2.3v	CHF ₂	OMe	4-Me	> 500	н.о.	н.о.

* Исследования *in vitro* выполнены в ИФВ РАН группой к.х.н. Махоевой Г.Ф.
Тесты по оценке острой токсичности *in vivo* проведены сотрудниками ПНИПУ, г. Пермь

Острая токсичность 2-А-3-ОЭ **2.3a-c,e,g,u,v** оценивалась на мышах CD-1. Тестируемые соединения в 2% (мас./об.) в растворе крахмальной слизи вводили внутривентриально (в/бр). За поведением животных наблюдали в течение 14 дней. Полученные данные (таблица 2.5) позволили сделать вывод, что значения ЛД₅₀ для этих соединений должны превышать 300 мг/кг, поскольку после введения этой дозы ни одно из животных не погибло. Увеличение дозы соединения **2.3b** до 600 мг/кг и **2.3a** до 900 мг/кг не привело к гибели ни одного животного в эксперименте.

Таким образом, нами найдено, что трифторметилсодержащие 2-А-3-ОЭ **2.3** обладают высокой ингибиторной активностью (в наномолярном диапазоне) по отношению к CES, которая на три порядка меньше по сравнению с их антихолинэстеразным действием, что позволяет говорить об их высокой селективности. Уменьшение или увеличение количества атомов фтора в полифторалкильном заместителе приводит к существенному снижению анти-CES активности. В ряду 2-А-3-ОЭ **2.3** этиловые эфиры оказались активнее метильных аналогов, а замена сложноэфирной группы на кетонную приводит к снижению активности на три-четыре порядка. Установлено также, что в результате варьирования заместителя в арилгидразонном фрагменте можно достичь повышения селективности в отношении ферментов человека hCES1 и hCES2. С помощью молекулярного моделирования показано, что мощная ингибиторная активность CF₃-2-А-3-ОЭ **2.3** может быть обусловлена возможностью их взаимодействия с активным сайтом CES двумя способами за счет связывания оксианионного центра фермента сложноэфирной или полифторацильной функциями. Помимо этого, обнаружена высокая радикал-связывающая активность CF₃-2-А-3-ОЭ **2.3**, имеющих электронодонорные заместители в арилгидразонном фрагменте, что для потенциальных ингибиторов CES может быть дополнительным полезным свойством. Выполненные исследования по цитотоксичности и острой токсичности показали относительную безопасность CF₃-2-А-3-ОЭ.

2.1.2 Синтез трифторметилсодержащих 2-арилгидразинилиден-3-оксоэфиров, содержащих остатки природных и высших спиртов, и их биологическое действие

В последние годы поиск специфических и эффективных ингибиторов CES на основе фитохимических веществ привлекает все большее внимание, поскольку среди различных классов природных соединений обнаружены вещества с мощным ингибирующим эффектом в отношении CES человека [135]. В связи с этим для направленной модификации 2-А-3-ОЭ как эффективных и селективных ингибиторов CES перспективным является введение в их структуру фрагмента высшего или природного спирта, поэтому нами разработан подход к синтезу трифторметилсодержащих 2-А-3-ОЭ, содержащих остатки различных природных и высших спиртов [132,133].

Для переэтерификации 3-оксоэфиров известно два основных подхода. Первый способ основан на применении катализаторов различной природы, в качестве которых использовались различные неорганические соли (Cs_2CO_3 [134], MnSO_4 [135], MnCO_3 [135], LiClO_4 [136], SmCl_3 [137], органические основания (Et_3N [138], 4-диметиламинопиридин [139,140]) и комплексы (хлорид [*N,N*-этилен-бис(салицилиденаминато)]марганца(III), ацетат ванадия(IV) [141], трифлат иттербия(III) [142], оловоорганические соединения ($\text{X}(\text{n-Bu})_2\text{Sn-O-Sn}(\text{n-Bu})_2\text{OH}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{SCN}$)) [143]). Переэтерификацию метил/этил-3-оксоэфиров первичными, вторичными, аллильными, циклическими и бензиловыми спиртами проводили в условиях отсутствия растворителей с использованием катализатора $\text{V}_2\text{O}_5/\text{ZrO}_2$ [144]. К этому же типу реакций можно отнести переэтерификацию медных(II) хелатов полифторалкилсодержащих 3-оксоэфиров борнеолом [145]. Природные глины также эффективно катализируют переэтерификацию 3-оксоэфиров углеводными производными [146]. Однако, большинство из этих методов имеют недостатки, такие как жесткие условия реакции, умеренные выходы, использование сложных экспериментальных установок и дорогостоящих, токсичных и чувствительных к воздействию воздуха и влаги катализаторов.

Более простым и перспективным подходом является алкоголиз 3-оксоэфиров, выполняемый без катализаторов при кипячении в толуоле [136] или без растворителя [147]. Использование молекулярных сит в этих условиях способствует увеличению выхода до 95% [148]. При этом переэтерифицированные 3-оксоэфиры очищали перегонкой или колоночной хроматографией, а чаще всего использовали далее без очистки, что в любом случае приводило к снижению выходов целевых продуктов.

Однако наши попытки подвергнуть этил-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат **2.3a** переэтерификации гексанолом в присутствии каталитических количеств триэтиламина или солей переходных металлов, а также без катализатора не привели к образованию каких-либо продуктов (схема 2.3). Тогда мы решили изменить стратегию синтеза и подвергнуть переэтерификации сначала этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат **2.1a**.

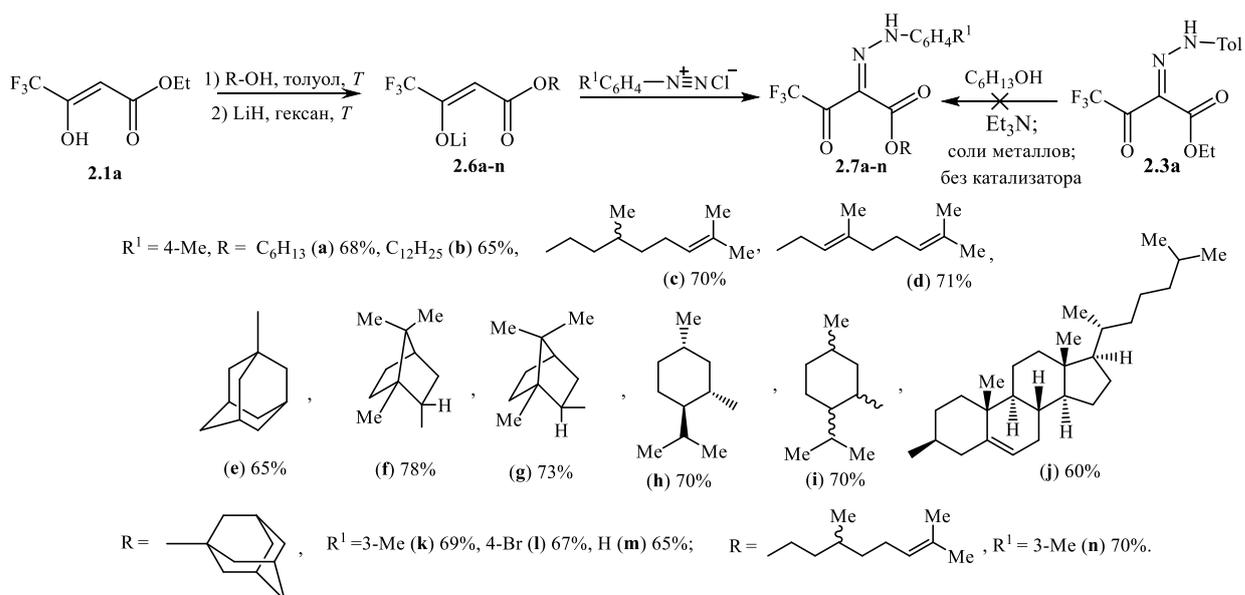


Схема 2.3 – Синтез 2-арилгидразинилиден-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноатов **2.7a-n**, содержащих остатки высших или природных спиртов

Оказалось, что переэтерификация 3-оксоэфира **2.1a** под действием гексанола одинаково хорошо протекала как при катализе Et_3N , так и в отсутствие катализатора, поэтому переэтерификация эфира **2.1a** другими спиртами была проведена в толуоле с азеотропной отгонкой этанола без катализатора. В качестве спиртового реагента кроме гексанола были использованы додеканол, цитронеллол, гераниол, борнеол, изоборнеол, *L*-ментол, *DL*-ментол, адамантол, холестерол. Переэтерифицированные эфиры эффективно выделять в виде литиевых солей **2.6a-n**, поскольку при очистке оксоэфиров перегонкой происходит их разложение. Литиевые соли переэтерифицированных оксоэфиров **2.6a-n** далее введены в реакции азосочетания с хлоридом арилдиазония, что позволило получить 3-оксо-2-арилгидразинилиден-4,4,4-трифторбутаноаты **2.7a-n**, содержащие различные остатки высших или природных спиртов (схема 2.3).

Строение полученных 2-А-3-ОЭ **2.7a-n** подтверждено методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии, а для эфиров **2.7e,f** выполнен РСА.

С помощью РСА установлено, что 2-А-3-ОЭ **2.7e,f** в кристаллах существуют в виде *s-цис,s-транс*-конформации *Z*-изомеров (рисунок 2.6), стабилизированных ВВС между атомом водорода NH-группы гидразонного заместителя и карбонильным атомом кислорода алкоксикарбонильного фрагмента. В конформерах трифторметильный и алкоксильные заместители расположены в *транс*-положении относительно фрагмента $\text{C}(=\text{O})\text{--C}(=\text{NNHAr})\text{--C}(=\text{O})$. Для эфира **2.7e** внутримолекулярное расстояние $\text{N1H1}\dots\text{O2}$ составляет 1.917 (1) Å, а для эфира **2.7f** – $\text{N2H2}\dots\text{O3}$ 2.064 (3) Å.

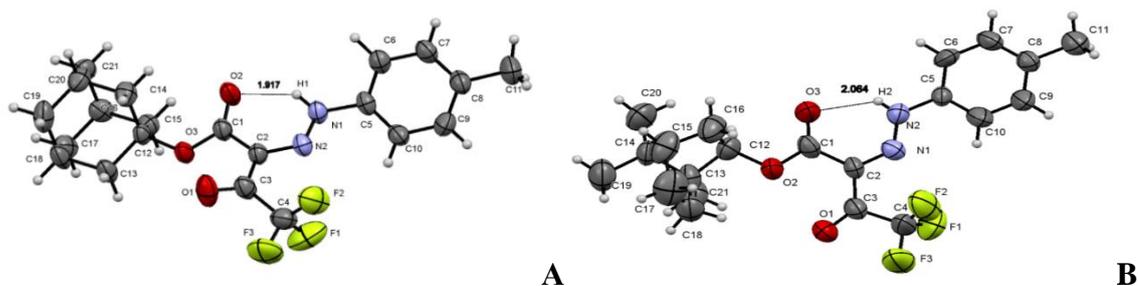


Рисунок 2.6 – Общий вид молекул соединений **2.7e** (А) и **2.7f** (В) по данным РСА

Идентичность ИК спектров соединений **2.7e,f**, измеренных для твердых состояний и для растворов в хлороформе, позволяет говорить об их существовании в растворах хлороформа также в виде *Z*-изомера, как и в кристаллах.

ИК спектры всех эфиров **2.7a-n**, измеренных для твердых состояний, имеют сходный характер полос поглощения колебаний характеристичных карбонильных групп (ν_{CO} 1706–1717, 1665–1677 cm^{-1}). Спектры ЯМР ^{19}F соединений **2.7a-n** характеризуются одинаковыми химическими сдвигами CF_3 -группы (δ_{F} 93.40–93.51 м.д. в $\text{DMSO-}d_6$ и 91.28–91.40 м.д. в CDCl_3). Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , во всех соединениях **2.7a-n** реализуется образование ВВС, так как обнаружены слабopольные сигналы протонов NH-группы (δ_{H} 13.40–13.45 м.д.).

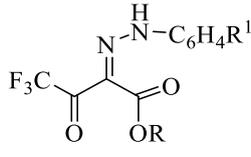
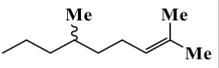
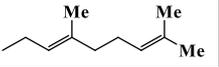
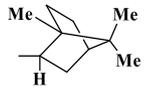
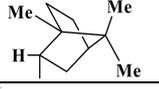
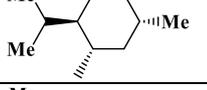
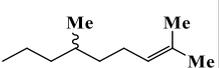
Эти данные позволяют сделать вывод о существовании 2-А-3-ОЭ **2.7a-n** как в кристаллах, так и в растворах в виде *s-цис,s-транс-Z*-изомера аналогично ранее изученным 2-А-3-ОЭ **2.3**, имеющих короткий алкильный остаток [15]. Очевидно, что введение объемного алкоксильного заместителя не влияет на строение этих соединений.

Эстеразный профиль

Исследование эстеразного профиля 3-оксо-2-арилгидразинилиден-4,4,4-трифторбутаноатов **2.7a,c-i,k-n**, содержащих остатки высших или природных спиртов, показало, что все они являются высокоселективными и эффективными ингибиторами CES печени свиньи со значениями IC_{50} в диапазоне от 0.01 до 0.092 мкМ (таблица 2.6)*. При этом хотя они и потеряли в антикарбоксилэстеразной активности на один порядок, их селективность значительно выросла, так как они оказались практически неактивными по отношению к ВСhE и АСhE за исключением гексилсодержащего эфира **2.7a**, проявившего ингибиторную активность против данных эстераз в микромолярных концентрациях.

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махавой Г.Ф.

Таблица 2.6 – Эстеразный профиль 2-А-3-ОЭ **2.7a,c-i,k-n**

№			IC ₅₀ (M) ± SEM или % ингибирования при концентрации соединения 20 мкМ			Антирадикальная активность	
	R	R ¹	AChE	BChE	CES	TEAC	IC ₅₀ , мкМ
2.7a	C ₆ H ₁₃	4-Me	8.4±1.5 %	(5.13±0.41) ×10 ⁻⁵	(2.58±0.002) ×10 ⁻⁸	1.10	16.5±0.9
2.7c		4-Me	н.а.	6.3±1.1 %	(9.18±0.73) ×10 ⁻⁸	1.10	17.3±1.9
2.7d		4-Me	н.а.	5.0±1.4 %	(2.81±0.25) ×10 ⁻⁸	0.78	26.5±1.5
2.7e		4-Me	н.а.	3.1±0.8 %	(1.31±0.12) ×10 ⁻⁸	0.86	24.0±1.1
2.7f		4-Me	н.а.	9.7±1.5 %	(3.04±0.27) ×10 ⁻⁸	0.96	18.5±1.3
2.7g		4-Me	н.а.	8.8±1.4 %	(3.57±0.29) ×10 ⁻⁸	0.95	17.8±1.0
2.7h		4-Me	н.а.	н.а.	(3.91±0.35) ×10 ⁻⁸	0.96	17.6±1.4
2.7i		4-Me	н.а.	3.5±0.9 %	(4.39±0.28) ×10 ⁻⁸	0.80	18.2±1.1
2.7k		3-Me	н.а.	9.4±1.6 %	(3.52 ± 0.28) ×10 ⁻⁸	н.о.	н.о.
2.7l		4-Br	н.а.	9.7±1.5 %	(1.82 ± 0.24) ×10 ⁻⁸	н.о.	н.о.
2.7m		H	н.а.	13.2±1.7 %	(1.02 ± 0.16) ×10 ⁻⁸	н.о.	н.о.
2.7n		3-Me	н.а.	8.8±1.4 %	(3.42 ± 0.41) ×10 ⁻⁸	н.о.	н.о.
BNPP			н.а.	н.а.	(0.18 ± 11) ×10 ⁻⁶	-	-
Тролокс			-	-	-	1.0	20.4±0.8

Анализируя закономерность «структура – активность», можно заметить, что все исследуемые 2-А-3-ОЭ **2.7a,c-i,k-n** проявляют высокую и достаточно близкую анти-CES активность, независимо от спиртового остатка и заместителя в арильном фрагменте, разве что цитронеллоловый эфир **2.7c** показал чуть меньшую эффективность.

Исследована ингибиторная способность 2-А-3-ОЭ **2.7d-g**, содержащих разные остатки природных спиртов, в отношении основных изоферментов человека - hCES1 и hCES2* (таблица 2.7).

ферментом и ингибиторами. Однако в случае расположения CF_3 -группы в активном центре возможно только образование «аналога переходного состояния» [149] (в действительности, тетраэдрического интермедиата) без дальнейшего гидролиза [150,151].

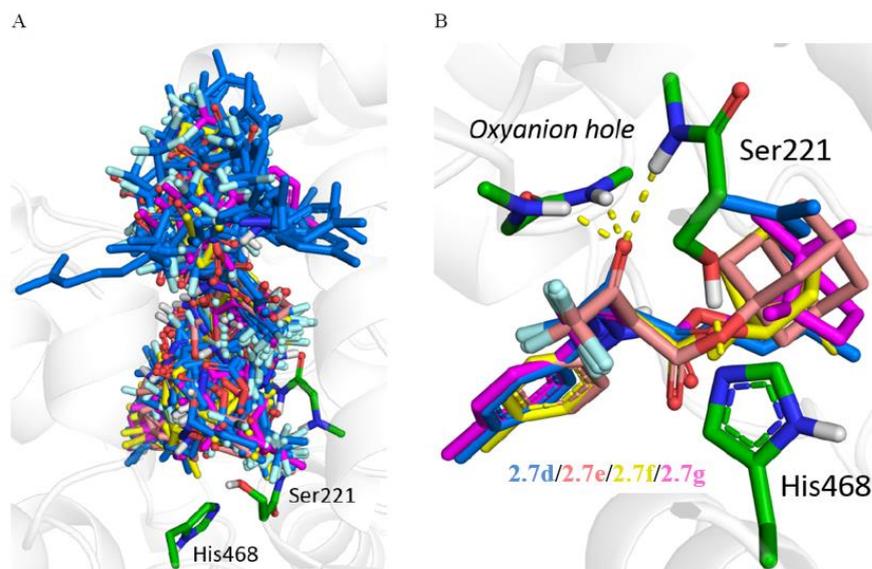


Рисунок 2.7 – Молекулярный докинг соединений в hCES1. (А) Докинг, охватывающий все активные сайты. (В) Положения в каталитически активном центре эквивалентны положениям субстратов. Цветной ключ для атомов углерода в соединениях: **2.7d** (синий), **2.7e** (розовый), **2.7f** (желтый) и **2.7g** (пурпурный).

Антирадикальная активность

Антирадикальную активность синтезированных соединений **2.7a,c-i** оценивали с помощью ABTS-теста с использованием тролокса в качестве стандартного антиоксиданта*. Как показано в таблице 2.6, активность всех протестированных соединений **2.7a,c-i** по улавливанию катион-радикалов ABTS^{•+} (ТЕАС в диапазоне 0.86–1.1) была сравнима с активностью тролокса и этиловыми / метиловыми 2-А-3-ОЭ **2.3a,c,d,r,t** (ТЕАС 0.85–1.0).

Общая токсичность

Оценку острой токсичности проводили на взрослых самцах мышей CD-1 (по три мыши в группе на 1 исследуемое соединение) на основании рекомендаций ОЭСР и руководств по доклиническим исследованиям лекарственных средств [152]**. Исследуемые соединения вводили в/бр в дозе 300 мг/кг в 2% (масса/объем) растворе крахмальной слизи [152]. Постдозовый период наблюдения составил 14 дней с определением количества выживших животных. Для тестируемых соединений **2.7a,c-i** в указанных условиях

* Исследования *in vitro* выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махоевой Г.Ф.

** Тесты по оценке острой токсичности *in vivo* проведены сотрудниками ПНИПУ, г. Пермь

выживаемость животных составила 100%, что указывает на их перспективность как соединений с относительно низкой острой токсичностью.

Таким образом, синтезирована серия новых 3-оксо-2-арилгидразинилиден-4,4,4-трифторбутаноатов **2.7**, содержащих фрагменты высших или природных спиртов, которые показали высокую эффективность и высокую селективность к ингибированию CES независимо от спиртового остатка и арильного фрагмента. При этом установлено, что варьирование фрагмента природного спирта позволяет добиться большей селективности по ингибированию изоферментов человека hCES1 и hCES2. Кроме того, 3-оксо-2-толилгидразинилиден-4,4,4-трифторбутаноаты **2.7** оказались мощными антиоксидантами.

В целом, полученные результаты показывают, что представители 3-оксо-2-толилгидразинилиден-4,4,4-трифторбутаноатов, содержащих природные спиртовые фрагменты, могут быть хорошими кандидатами в качестве ингибиторов hCES1 или hCES2 для биомедицинских применений.

2.1.3 Синтез 3-полифторалкил-2-арилгидразинилиден-3-оксопропионовых кислот и их биологическая активность

Для расширения ряда ингибиторов CES и оценки значимости сложноэфирного фрагмента на анти-CES свойства разработаны методы синтеза 2-арилгидразинилиден-3-оксокислот (2-А-3-ОК) **2.8**.

Для гидролиза 2-А-3-ОЭ **2.3a** нами опробованы кислотные условия (20%-ная серная кислота или этанол, насыщенный газообразным HCl), однако даже при нагревании реакция гидролиза в этих условиях не проходила. Щелочной гидролиз эфира **2.3a** под действием 20%-ного раствора КОН уже при комнатной температуре приводил к образованию трудно интерпретируемой смеси продуктов разложения. В связи с этим нами предложено провести деалкилирование сложноэфирной группы 2-А-3-ОЭ **2.3a** с использованием кислоты Льюиса. Действительно, под действием AlCl₃ происходило деалкилирование эфира **2.3a** с образованием кислоты **2.8b** (схема 2.4) [153].

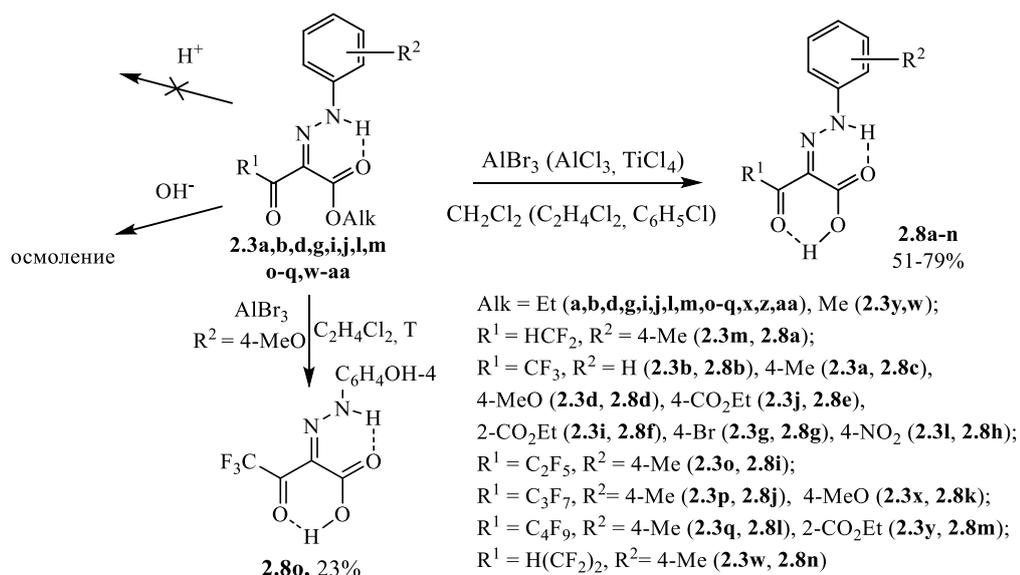


Схема 2.4 – Синтез 2-А-3-ОК **2.8a-o**

Для поиска оптимальных условий нами проведена серия экспериментов по деалкилированию 2-А-3-ОЭ **2.3a**, в ходе которых варьировались кислоты Льюиса и различные растворители. При проведении реакций под действием AlCl_3 или TiCl_4 в дихлорметане наблюдалась неполная конверсия исходного эфира **2.3a**, а замена растворителя на дихлорэтан приводила к осмолению реакционной массы и к резкому снижению выхода кислоты **2.8b**. Оптимальными условиями деалкилирования оказалось нагревание 2-А-3-ОЭ **2.3a** в дихлорметане в присутствии 2 эквивалентов AlBr_3 . По данным ТСХ конверсия исходного 2-А-3-ОЭ **2.3a** в этих условиях достигает 100%, а выход кислоты **2.8b** после очистки увеличивается до 74%. Этот метод мы распространили на другие 2-А-3-ОЭ **2.3a,b,d,g,i,j,l,m,o-q,w-aa**, из которых был синтезирован широкий ряд полифторалкилсодержащих 2-А-3-ОК **2.8a-o** (схема 2.4).

Следует отдельно отметить, что из реакции эфира **2.3d**, содержащего метоксигруппу, в дихлорэтаноле в течение 6 ч с небольшим выходом выделена кислота **2.8o** в результате деалкилирования не только этоксикарбонильного заместителя, но и метоксигруппы арилгидразонного фрагмента (схема 2.4).

В ходе работы опровергнуты литературные данные по циклизации арилгидразинилидензамещенных ацетоуксусных эфиров **2.3z,aa** под действием AlBr_3 в хлорбензоле в 3-ацил-4-гидроксииннолины [154]. Установлено, что при нагревании эфиров **2.3z,aa** с AlCl_3 в дихлорметане или AlBr_3 в хлорбензоле образуются также 2-А-3-ОК **2.8p,q** (схема 2.5). Аналогичная 3-оксо-2-(2-фенилгидразинилиден)бутановая кислота получена в работе [9] под действием AlCl_3 при нагревании в хлорбензоле или этилбензоле.

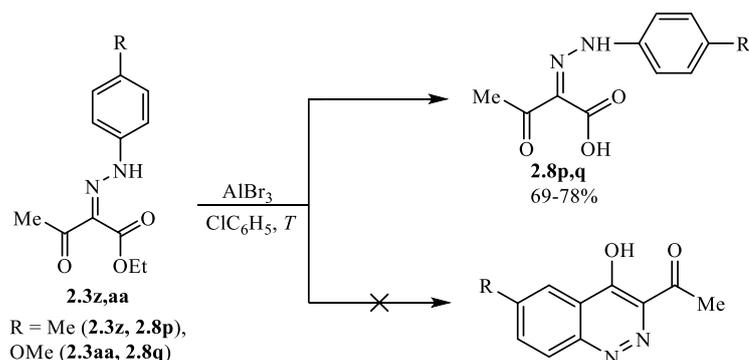


Схема 2.5 – Превращения 2-А-3-ОК **2.3z,aa**

Строение полученных 2-А-3-ОК **2.8a-q** подтверждено методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Для кислот **2.8a,b** выполнен РСА.

С помощью РСА установлено, что 2-А-3-ОК **2.8a,b** в кристаллах существуют в виде *Z*-изомера (рисунок 2.8), стабилизированного двумя ВВС между атомом водорода *NH*-группы арилгидразонного заместителя и атомом кислорода карбоксильного фрагмента, а также между атомом водорода гидроксильной группы и атомом кислорода полифторацетильного фрагмента. Внутримолекулярное расстояние N1H1...O2 составляет 1.897 Å, а O3H3...O1 – 1.775 Å для кислоты **2.8a** и N1H1...O2 – 1.974 Å и O1H1A...O3 – 1.884 Å для соединения **2.8b**. В кристаллах для кислот **2.8a,b** реализуется *s-цис,s-транс*-конформация *Z*-изомера, в результате чего полифторалкильный и гидроксильный заместители расположены в *транс*-положении относительно фрагмента $\text{C(=O)-C(=NNHAr)-C(=O)}$.

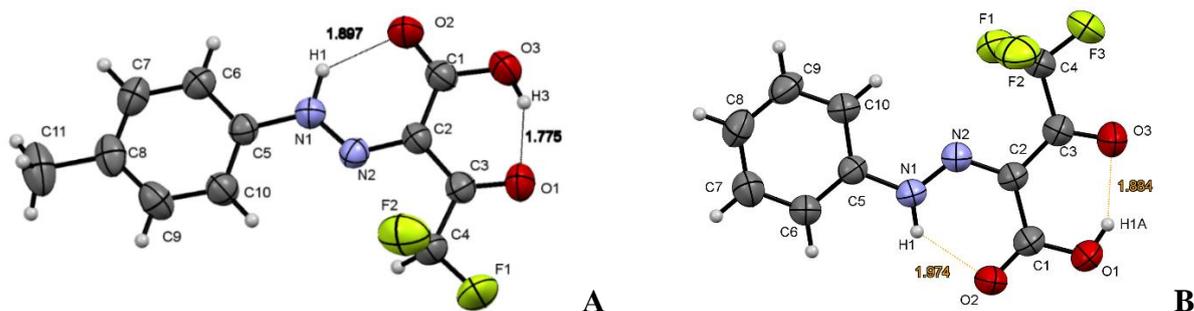


Рисунок 2.8 – Общий вид молекул 2-А-3-ОК **2.8a** (А), **2.8b** (В) по данным РСА

ИК спектры соединения **2.8a**, записанные для кристаллов и раствора в CHCl_3 , имеют сходный характер, что свидетельствует об его существовании в виде *Z*-изомера как в кристаллах, так и в растворе CHCl_3 . ИК спектры кислот **2.8a-q** имеют сходный характер колебаний характеристичных групп. Так, колебания карбонильных групп обнаружены в виде одной полосы поглощения в области ν_{CO} 1694-1725 cm^{-1} . Отсюда можно предположить,

что для всех 2-А-3-ОК **2.8** характерно существование в твердом состоянии в виде *Z*-изомера.

Спектры ЯМР ^1H 2-А-3-ОК **2.8a-q**, зарегистрированные в CDCl_3 , содержат один набор сигналов, который характеризуется наличием двух (реже одного за счет дейтерообмена) уширенных синглетных сигналов протонов ОН и NH групп в области δ 12.3–15.8 м.д. Слабополюсный сдвиг этих протонов говорит о наличии в молекуле прочных ВВС.

В отличие от фторированных аналогов нефторированные кислоты **2.8p,q** по данным спектроскопии ЯМР ^1H в растворах CDCl_3 существуют в виде смеси двух *Z,E*-изомеров в соотношении 10 : 90 аналогично исходным 2-А-ОЭ **2.3z,aa** [15].

Эстеразный профиль

Исследование эстеразного профиля полученных 2-А-3-ОК **2.8a-f,h-n,p,q** (таблица 2.8)* показало, что все они слабо или совсем не ингибируют АСhЕ и ВСhЕ. Нефторированные кислоты **2.8p,q** были практически не способны ингибировать СЕС, тогда как трифторметилсодержащие 2-А-3-ОК **2.8b-f,h** проявили ингибирующую активность в диапазоне от 0.0696 до 2.76 мкМ в зависимости от заместителя в арильном фрагменте. Наибольшую анти-СЕС активность ($\text{IC}_{50} = (6.96 \pm 0.64) \times 10^{-8}$ М) показала кислота **2.8f**, имеющая этоксикарбонильный заместитель в положении 2 арильного фрагмента, тогда как 4-замещенный аналог **2.8e** проявил ингибирующую активность в 5 раз меньше ($\text{IC}_{50} = (3.24 \pm 0.25) \times 10^{-7}$ М). Кислота **2.8c**, содержащая 4-толильную группу, ингибировала СЕС также в субмикромольном диапазоне ($\text{IC}_{50} = (6.30 \pm 0.52) \times 10^{-7}$ М). Менее эффективными ингибиторами, проявляющими микромольную ингибирующую активность, были кислоты **2.8d** ($\text{IC}_{50} = (2.62 \pm 0.23) \times 10^{-6}$ М) и **2.8h** ($\text{IC}_{50} = (2.76 \pm 0.24) \times 10^{-6}$ М), имеющие 4-МеО- и 4-NO₂-заместители, соответственно.

Таблица 2.8 – Эстеразный профиль и антирадикальная активность 2-А-3-ОК **2.8a-f,h-n,p,q**

№	Соединение		Ингибиторная активность $\text{IC}_{50} \pm \text{SEM}$ (мкМ) или % ингибирования при 20 мкМ			АВТС ⁺ -связывающая активность	
	R ¹	R ²	СЕС	АСhЕ	ВСhЕ	ТЕАС	IC_{50} , мкМ
1	2	3	4	5	6	7	8
2.8a	HCF ₂	4-Me	23.8±2.1%	10.2±1.7%	н/а	1.67±0.06	9.8 ± 0.7
2.8b	CF ₃	H	(7.5±0.5)×10 ⁻⁷	16.5±2.1%	4.0±0.8%	1.6±0.05	8.6 ± 0.6
2.8c	CF ₃	4-Me	(6.30±0.52)×10 ⁻⁷	н.а.	18.1±1.6 %	1.69±0.07	12.1±0.8
2.8d	CF ₃	4-MeO	(2.62±0.23)×10 ⁻⁶	н.а.	17.3±3.2 %	1.9±0.08	11.0±1.3

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махеевой Г.Ф.

Окончание таблицы 2.8

1	2	3	4	5	6	7	8
2.8e	CF ₃	4-CO ₂ Et	(3.24±0.25)×10 ⁻⁷	8.1±1.5 %	3.4±0.9 %	0.25±0.015	96.4±2.6
2.8f	CF ₃	2-CO ₂ Et	(6.96±0.64)×10 ⁻⁸	16.5±1.4 %	8.7±1.6 %	0.01±0.001	н.т
2.8h	CF ₃	4-NO ₂	(2.76±0.24)×10 ⁻⁶	6.1±1.1 %	17.3±1.5%	0.05±0.003	н.т
2.8i	C ₂ F ₅	4-Me	(1.2±0.1)×10 ⁻⁷	10.2±1.7%	15.5±1.3%	1.45±0.03	9.9 ± 0.5
2.8j	C ₃ F ₇	4-Me	(9.6±0.7)×10 ⁻⁸	14.7±1.7%	11.6±1.6%	1.95±0.07	9.1 ± 0.5
2.8k	C ₃ F ₇	4-MeO	(4.7±0.3)×10 ⁻⁸	19.4±1.7%	13.4±1.9%	2.1±0.07	8.2 ± 0.4
2.8l	C ₄ F ₉	4-Me	(4.2±0.2)×10 ⁻⁸	9.8±1.4%	н.а.	1.37±0.05	8.9 ± 0.6
2.8m	C ₄ F ₉	2-CO ₂ Et	(1.4±0.1)×10 ⁻⁷	24.0±1.9%	13.7±1.6%	0.02±0.002	н.т
2.8n	H(CF ₂) ₂	4-Me	(5.58±0.44)×10 ⁻⁶	н.а.	5.7±1.0%	1.7±0.05	9.3 ± 0.6
2.8p	Me	4-Me	9.3±1.6 %	н.а.	н.а.	1.65±0.09	12.8±0.5
2.8q	Me	4-MeO	н.а.	н.а.	5.4±1.4%	1.9±0.1	9.7 ± 0.7
BNPP			(1.8±0.1)×10 ⁻⁶	н.а.	н.а.	-	-
Тролокс			-	-	-	1.0	20.4±0.8

Уменьшение количества атомов фтора в фторированном заместителе привело к потере анти-CES свойств, поскольку дифторметилсодержащая кислота **2.8a** не активна в отношении данного фермента. Увеличение числа атомов фтора, напротив, привело к усилению антикарбоксилэстеразного действия, так как полифторалкил-2-А-3-ОК **2.8i-m** активны в диапазоне IC₅₀ = 42-140 нМ. При этом наибольшую активность среди синтезированных 2-А-3-ОК **2.8** проявили соединения **2.8k** (R^F = C₃F₇, Ar = 4-MeOC₆H₄) и **2.8l** (R^F = C₄F₉, Ar = 4-MeC₆H₄).

2-А-ОК **2.8b-f,h-n** показали анти-CES активность на один-три порядка меньшую по сравнению с аналогичными 2-А-ОЭ **2.3a-g,u**. При этом обнаружена обратная зависимость их ингибиторного действия от фторированного заместителя, поскольку наибольшая анти-CES активность была обнаружена для полифторалкилзамещенных 2-А-ОК **2.8** в отличие от 2-А-3-ОЭ **2.3**, самыми активными среди которых были трифторметилированные производные.

Молекулярный докинг

Более низкая ингибиторная активность против CES для 2-А-3-ОК **2.8** по сравнению с соответствующими 2-А-3-ОЭ **2.3** может быть связана с присутствием в ферменте карбоновой кислоты Glu220 (в дополнение к каталитической Glu354) в непосредственной близости от места связывания ингибитора, что может привести к отталкиванию карбоксильных групп фермента и субстрата. Чтобы проверить эту гипотезу, мы выполнили молекулярный докинг кислоты **2.8c** в активный центр hCES1 с использованием

кристаллической структуры PDB:2H7C [124] (hCES1; разрешение 2.00 Å) и программного обеспечения AutoDock 4.2.6 [125]*.

Как показано на рисунке 2.9, присутствие отрицательно заряженного остатка Glu220 приводит к менее благоприятному связыванию лиганда **2.8c** из-за отталкивания карбоксильных групп. Однако, несмотря на наличие двух кислотных остатков в активном сайте фермента, ингибирование возможно по причине благоприятной конформации некаталитической аминокислоты Glu220 и ее способности к протонированию. Для сравнения показана конформация гомологичной аминокислоты Glu197 BChE, приводящее к стерическому конфликту двух карбоксигрупп.

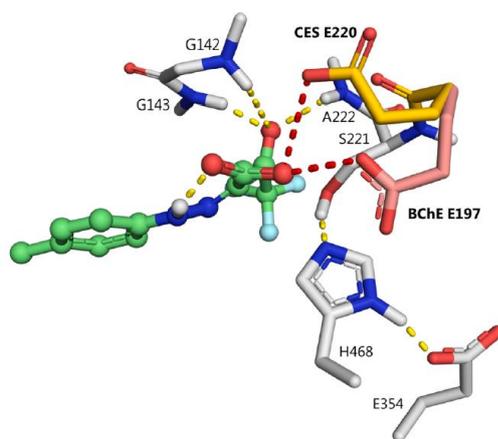


Рисунок 2.9 – Молекулярный докинг кислоты **2.8c** в активный сайт hCES1 (Атомы углерода hCES1 показаны белым цветом, за исключением атомов углерода Glu220, показанных желтым). Гомологичный Glu197 BChE наложен, его атомы углерода показаны розовым цветом. Желтыми пунктирными линиями показаны водородные связи. Красные пунктирные линии соединяют пары отрицательно заряженных групп. В случае протонирования Glu220/Glu197 водородные связи образуются вдоль красных линий.

Антирадикальная активность

Антирадикальную активность синтезированных 2-А-3-ОК **2.8a-f,h-n,p,q** оценивали с помощью АВТС-теста с использованием тролокса в качестве стандартного антиоксиданта*. Как видно из таблицы 2.8, кислоты **2.8a-f,h-n,p,q** проявляют различную степень радикал-связывающей активности в АВТС-тесте, которая практически не зависит от присутствия фторированного или нефторированного заместителя, а определяется электронными характеристиками заместителя в арильном фрагменте. Кислоты **2.8a,c,d,i-l,n,p,q** имеющие электронодонорные метильные или метоксизаместители в положении 4 арильного фрагмента, показывают высокую антирадикальную активность, примерно в 1.5-2 раза превышающую активность тролокса. Фенилгидразинилидензамещенная кислота **2.8b**

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махеевой Г.Ф.

имеет также высокое радикалсвязывающее действие. Напротив, наличие электроноакцепторных групп (NO_2 и CO_2Et) в соединениях **2.8e,f,h,m** приводит к существенному снижению антирадикальной активности.

Таким образом, нами разработан удобный способ получения 2-А-3-ОК **2.8a-q** за счет деалкилирования их алкиловых эфиров **2.3** под действием кислот Льюиса. Тестирование эстеразного профиля полученных 2-А-3-ОК **2.8** показало, что для фторсодержащих производных характерна значимая анти-CES активность, хотя и на один-три порядка меньшая по сравнению с 2-А-ОЭ **2.3**. При этом в ряду 2-А-3-ОК **2.8** наибольшую активность показали полифторалкилзамещенные производные в отличие от 2-А-ОЭ **2.3**. Кроме того, для 2-А-3-ОК **2.8**, имеющих электронодонорные заместители в арилгидразонном фрагменте, характерна высокая радикалсвязывающая активность, превышающая действие тролокса в 1.5-2 раза.

2.1.4 Синтез амидов 2-арилгидразинилиден-3-оксо-4,4,4-трифторбутановых кислот и их биологическая активность

Далее мы изучили влияние на эстеразный профиль замены сложноэфирной группы в 2-А-3-ОЭ **2.3** или кислотной функции в 2-А-3-ОК **2.8** на структурно родственный амидный фрагмент, для чего были получены 2-арилгидразинилиден-3-оксоамиды (2-А-3-ОА).

Ранее в ЛФОС на основе реакций полифторалкилсодержащих 2-А-3-ОЭ **2.3** с избытком газообразного метиламина в этаноле при комнатной температуре были получены 2-А-3-ОА **1.28** (схема 1.16, см. лит. обзор) [57]. Однако реакция трифторметилсодержащего аналога **2.3a** в этих условиях приводила к образованию трудноразделимой смеси продуктов. Нами была переисследована реакция эфира **2.3a** с моноаминами. Найдено, что амиды **2.9a,b** легко образуются из этого эфира при использовании водных растворов аммиака или метиламина в этаноле при нагревании (схема 2.6).

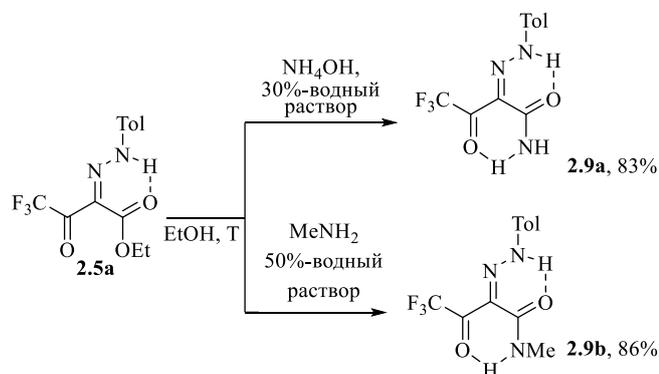


Схема 2.6 – Синтез 2-А-3-ОА **2.9a,b**

Строение синтезированных 2-А-3-ОА **2.9a,b** подтверждено методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Так, ИК спектры этих амидов, записанные для твердых субстанций, характеризуются присутствием одной полосы поглощения при ν 1690 (**2.9a**) и 1664 (**2.9b**) см^{-1} , отвечающей колебаниям карбонильных групп. В ИК спектре соединения **2.9b**, зарегистрированном в растворе CHCl_3 , наблюдается незначительное смещение полосы поглощения карбонильных групп в высокочастотную область (ν 1672 см^{-1}). Спектры ЯМР ^1H продуктов **2.9a,b**, записанные в CDCl_3 , содержат один набор сигналов и характеризуются наличием двух слабopольных синглетных сигналов NH-группы гидразонного фрагмента при δ 15.1–15.3 м.д. и NH-группы амидного фрагмента при δ 8.5–8.6 м.д., что свидетельствует о наличии в молекулах амидов двух ВВС. Следует отметить, что второй протон аминогруппы соединения **2.9a** не участвует в образовании ВВС, и его химический сдвиг наблюдается в более сильном поле при δ 5.65 м.д. Таким образом, на основе спектральных данных можно предположить, что 2-А-3-ОА **2.9a,b** как в растворе, так и в твердом виде существуют в виде *s-цис,s-транс*-конформера Z-формы, стабилизированного ВВС.

Далее нами была предпринята попытка получить ариламида **2.9** реакцией 3-полифторалкил-2-А-3-ОЭ **2.3** с ароматическими аминами. Однако оказалось, что при проведении реакций 2-А-3-ОЭ **2.3a** с менее основными ариламидами **2.10a,b,d,f** в различных условиях (в этаноле при комнатной температуре или при нагревании до 80 °C) конверсии исходных реагентов не наблюдалось. Нами предложен альтернативный путь получения арил-2-А-3-ОА **2.9** путем реакции азосочетания предварительно полученных 3-оксобутанамидов **2.11a-f** [106] с хлоридом толилдиазония (схема 2.7). В результате синтезирована серия ароматических амидов **2.9c-h** с выходами 45-80%.

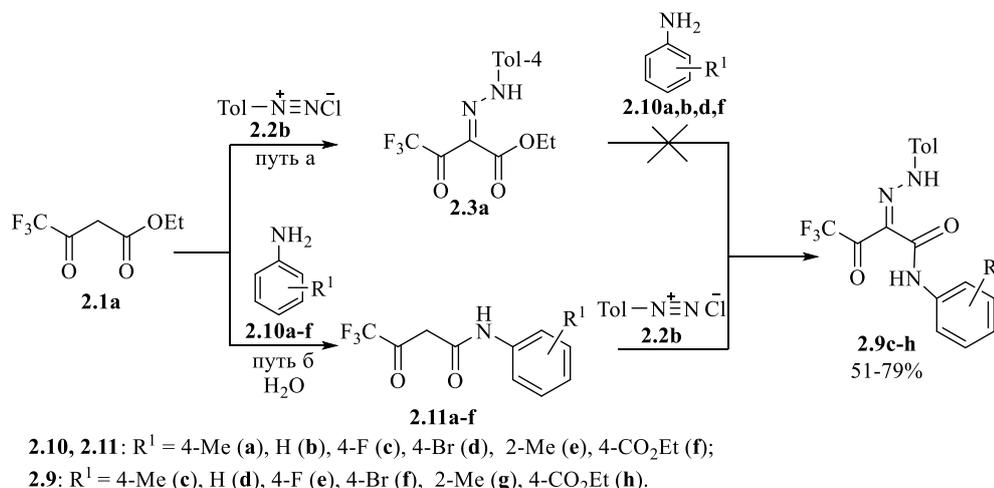


Схема 2.7 – Синтез 2-А-3-ОА **2.9c-h**

Строение полученных 2-А-3-ОА **2.9c-h** подтверждено методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Для амидов **2.9c,g** выполнен РСА.

Согласно РСА, соединение **2.9c** представляет собой (2*Z*)-4,4,4-трифтор-*N*-(4-метилфенил)-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутанамид (рисунок 2.10А), а **2.9g** - (2*Z*)-4,4,4-трифтор-*N*-(2-метилфенил)-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутанамид (рисунок 2.10В), стабилизация которых осуществляется за счет образования двух ВВС между протоном Н1 группы NH ариламинного фрагмента и кислородом О2 трифторацетильного заместителя, и между протоном Н3 группы NH арилгидразонного фрагмента и кислородом О1 амидной группы. Для амида **2.9c** – расстояния Н1...О2 1.973, Н3...О1С1 1.665 Å, а для соединения **2.9g** – Н1...О2 1.901, Н3...О1 1.757 Å. Помимо этого, обе молекулы имеют практически плоское строение. В кристаллах для амидов **2.9c,g** реализуется *s-цис,s-транс*-конформация *Z*-изомера, в результате чего трифторметильный и амидный заместители расположены в *транс*-положении относительно фрагмента С(=О)–С(=NNHAr)–С(=О).

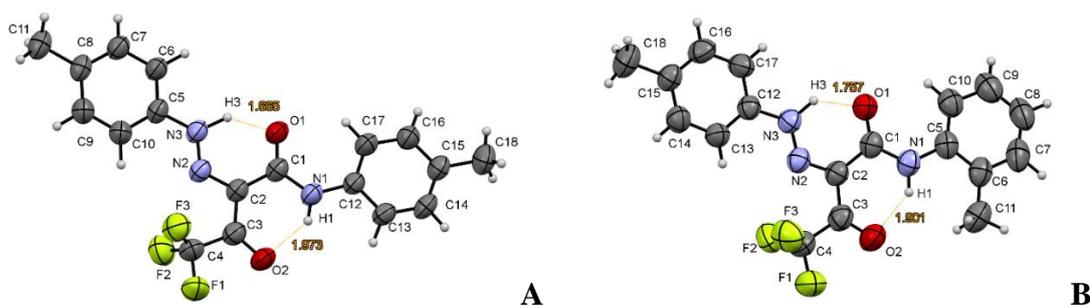


Рисунок 2.10 – Общий вид молекул 2-А-3-ОА **2.9c** (А), **2.9g** (В) по данным РСА

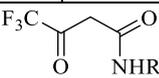
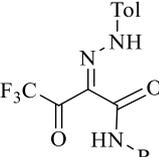
ИК спектры амидов **2.9c-h** имеют сходный характер колебаний характеристичных групп. Так, колебания карбонильных групп обнаружены в виде одной полосы поглощения в области ν_{CO} 1660–1709 cm^{-1} . Отсюда можно предположить, что для всех 2-А-3-ОА **2.9** характерно существование в твердом состоянии в виде *Z*-изомера.

Спектры ЯМР соединений **2.9c-h**, зарегистрированные в CDCl_3 , содержат один набор сигналов, что указывает на присутствие одного изомера в каждом случае. В спектрах ЯМР ^1H амидов **2.9c-h** наблюдаются сигналы протона =NNH группы при δ 15.19–15.32 м.д. и сигналы протона NH–Ar остатка при δ 10.56–10.85 м.д. Сдвиг этого сигнала амидов **2.9c-h** в более слабое поле по сравнению с аналогичным сигналом амидов **2.9a,b** может быть вызван дезэкранирующим эффектом фенильного кольца. Низкочастотный сдвиг сигналов NH-групп свидетельствует о реализации в молекулах 2-А-3-ОА **2.9c-h** двух ВВС. Таким образом, можно заключить, что арил-2-А-3-ОА **2.9c-h** существуют в растворах хлороформа также в виде *s-цис,s-транс*-конформеров *Z*-формы.

Эстеразный профиль

При исследовании эстеразного профиля 2-А-3-ОА **2.9a-d,f,g** и 3-оксобутанамидов **2.11a-d** (таблица 2.9)* установлено, что амиды **2.11a-d** селективно ингибируют CES в микромолярном диапазоне. При этом они практически не ингибируют AChE, BChE. В ряду 2-А-3-ОА **2.9** только метиламид **2.6b** проявил умеренную антикарбоксилэстеразную активность, тогда как 2-А-3-ОА **2.9a,c-h** оказались неактивными в отношении всех изучаемых ферментов.

Таблица 2.9 – Ингибиторная и антирадикальная активности 3-оксоамидов **2.10a-d** и 2-А-3-ОА **2.9a-d,f,g**

№	Соединение	Ингибиторная активность в отношении AChE, BChE и CES IC ₅₀ (M) и % ингибирования активности фермента соединением при 20 мкМ			Антирадикальная активность	
		AChE	BChE	CES	ABTS	IC ₅₀ (мкМ n=3)
						
2.11a	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	7.2±1.2 %	(3.24±0.24)×10 ⁻⁶	0.05 ± 0.0003	н.о.
2.11b	C ₆ H ₅	н.а.	6.0±1.1 %	(4.30±0.35)×10 ⁻⁶	0.05 ± 0.0003	н.о.
2.11c	4-FC ₆ H ₄	н.а.	8.1±1.3 %	(1.39±0.11)×10 ⁻⁵	0.05 ± 0.0003	н.о.
2.11d	4-BrC ₆ H ₄	5.6±1.1%	9.9±1.5 %	(3.81±0.29)×10 ⁻⁶	0.05 ± 0.0003	н.о.
						
2.9a	H	3.2%	0.4%	8.0%	0.04 ± 0.0003	н.о.
2.9b	Me	0.25%	5.6%	(1.57±0.22)×10 ⁻⁵	0.05 ± 0.0003	н.о.
2.9c	4-MeC ₆ H ₄	7.1±1.0%	10.7±1.4 %	10.3±1.6 %	0.6 ± 0.003	29.8 ± 1.3
2.9d	Ph	н.а.	6.9±0.9 %	15.8±1.6 %	0.6 ± 0.004	28.8 ± 1.5
2.9f	4-FC ₆ H ₄	н.а.	7.9±1.2 %	15.7±1.4 %	0.70 ± 0.004	27.3± 1.3
2.9g	4-BrC ₆ H ₄	н.а.	6.3±0.8 %	15.2±1.3 %	0.75 ± 0.005	25.2 ± 1.2
BNPP		н.а.	н.а.	(0.180 ± 11)×10 ⁻⁶	-	-
Тролокс		-	-	-	1.0	20.1± 0.7 (n=8)

Очевидно, что введение в молекулу ариламидов **2.11** арилгидразонного фрагмента привело к потере антикарбоксилэстеразного действия амидов **2.9**. Если посмотреть со

* Исследования выполнены в ИФAB РАН группой к.х.н. Махавой Г.Ф.

стороны модификации 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильного остова, то замена сложноэфирной группы в 2-А-3-ОЭ **2.3** или кислотной функции в 2-А-3-ОК **2.8** на амидный фрагмент обусловила утрату ингибиторных свойств для 2-А-3-ОА **2.9**, за исключением метиламида **2.9b**, имеющего наиболее близкую структуру к 2-А-3-ОЭ **2.3r**.

Антирадикальная активность

Далее была проведена оценка антирадикальной активности 3-оксоамидов **2.11a-d** и 2-А-3-ОА **2.9a-d,f,g** в АВТS-тесте (таблица 2.9)*. Установлено, что 3-оксоамиды **2.11a-d** проявляют очень слабую радикалсвязывающую активность, то есть практически неактивны. 2-А-3-ОА **2.9a,b** также были практически неактивны в данном тесте, тогда как арил-2-А-3-ОА **2.9c,d,f,g** демонстрируют достаточно высокую антирадикальную активность (ТЕАС 0.6–0.75, IC₅₀ 25.2–29.8 мкМ), независимо от арильного остатка.

В результате нами предложено два подхода к синтезу трифторметилсодержащих 2-А-3-ОА **2.9**, реализуемых для разных групп амидов в зависимости от основности вводимого амина. Так, амид **2.9a** и метиламид **2.9b** были получены напрямую реакцией 2-А-3-ОЭ **2.3a** с аммиаком и метиламином, тогда как синтез арил-2-А-3-ОА **2.9c-h** осуществлен реакцией азосочетания предварительно полученных 3-оксоамидов **2.11a-d** с солями арилдiazония. Установлена микромолярная антикарбоксилэстеразная активность соединений **2.11a-f**, тогда как введение в их структуру арилгидразонного остатка привело к потере ингибирующего действия. Антирадикальные свойства ариламидов **2.9a-d,f,g** и **2.11a-d** имеют обратную зависимость: 3-оксоамиды **2.11** не способны связывать свободные радикалы, тогда как их арилгидразонные производные **2.9** обладают антирадикальным действием.

2.1.5 Синтез 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-(арил)гидразинилиден]пропан-2-онов и их биологическая активность

Далее нами исследовано влияние на анти-CES активность замены карбонильной группы при фенильном заместителе 2-А-1,3-ДК **2.5b** на сульфонильный фрагмент. Для этого мы получили 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-арилгидразинилиден]-пропан-2-оны **2.13** [155].

Сначала конденсацией Кляйзена этилтрифторацетата **2.1a** и (метилсульфонил)бензола в безводном тетрагидрофуране в присутствии NaN получен 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифторпропан-2-онат натрия **2.12**, который без очистки был введен в реакцию азосочетания с хлоридами арилдiazония **2.4b,c** с получением целевых

* Исследования выполнены в ИФAB РАН группой к.х.н. Махаевой Г.Ф.

арилгидразинилиден-сульфонилпропан-2-онов **2.13a,b** (схема 2.8). Следует отметить, что ранее арилгидразинилиденсульфокетоны **2.13a,b** были синтезированы с выходами 27-28% по схожей методике, но с использованием 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифторпропан-2,2-диола [156]. Нами обнаружено, что можно повысить выходы соединений **2.13a,b**, если использовать в реакции натриевую соль **2.12**. По предложенной методике выходы целевых арилгидразинилиденсульфокетонов **2.13a,b** составили 45 и 42%, соответственно.

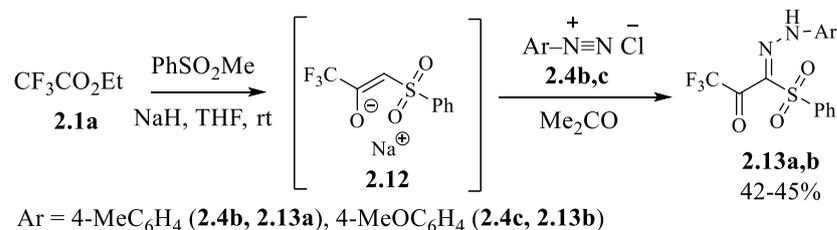


Схема 2.8 – Синтез 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-арилгидразинилиден]пропан-2-онов **2.13a,b**

Таутомерное и пространственное строение 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-арилгидразинилиден]пропан-2-онов **2.13a,b** в работе [156] не обсуждалось, хотя этим соединениям может быть свойственна азо-гидразонная таутомерия и/или *Z,E*-изомерия относительно C=N связи гидразонного фрагмента. При этом стабилизация *Z*-изомера (**A**) будет реализовываться за счет ВВС по одному из атомов кислорода бензолсульфонильной группы, а *E*-изомера (**B**) - по карбонилу трифторацетильного заместителя (рисунок 2.11). Отметим, что их карбонильный структурный аналог, 4,4,4-трифтор-2-[2-(толил)гидразинилиден]-1-фенилбутан-1,3-дион **2.5b**, существует в растворе CDCl₃ в виде *E*-изомера со свободной трифторацетильной группой (изомер **A**), а в (CD₃)₂CO – как смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 89:11 [157].

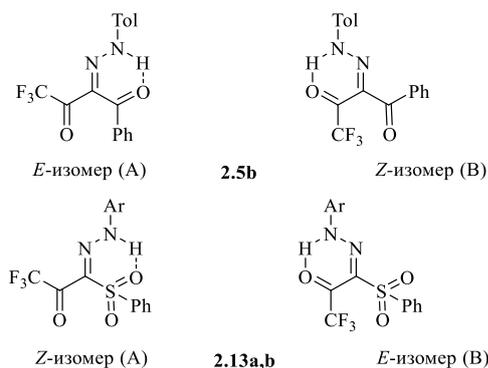


Рисунок 2.11 – *Z,E*-изомерия 1,1,1-трифтор-3-[2-(толил)гидразинилиден]-4-фенилбутан-2,4-диола **2.5b** и 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-(арил)гидразинилиден]пропан-2-онов **2.13a,b**

Строение полученных арилгидразинилиденсульфокетонов **2.13a,b** подтверждено методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Установлено, что спектры ЯМР

арилгидразинилиденсульфокетонов **2.13a,b**, зарегистрированные в растворах CDCl_3 и ацетоне- d_6 , содержат один набор сигналов кетогидразонного таутомера. Химический сдвиг трифторметильной группы соединений **2.13a,b** в спектрах ЯМР ^{19}F присутствует в областях (δ 90.6 м.д. в CDCl_3 и δ 92.9–93.0 м.д. в ацетоне- d_6), характерных для свободного трифторацильного остатка, по аналогии с сигналом изомера **A** дикетона **2.5b** (δ 91.5 м.д. в CDCl_3 и δ 93.6 м.д. в ацетоне- d_6), тогда как сигнал атомов фтора CF_3CO группы, связанной ВВС, изомера **B** наблюдался при δ 91.0 м.д. в CDCl_3 [157]. Химический сдвиг протона $=\text{NNH}$ группы в спектрах ЯМР ^1H арилгидразинилиденсульфокетонов **2.13a,b** находится в более сильном поле (δ 12.8 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом 2-А-1,3-ДК **2.5b** (δ 14.1 м.д.), что связано с образованием более слабой ВВС при участии менее электроноакцепторной сульфонильной группы [158].

Основные характеристичные полосы частот поглощения в ИК спектрах соединений **2.13a,b**, измеренных в твердом состоянии с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения, практически совпадают с данными ИК спектров этих же соединений, измеренных в КВг в работе [156]. При этом полоса поглощения колебаний карбонильной группы соединений **2.13a,b** находится в области ν 1708 и 1676 cm^{-1} , соответственно, что отвечает свободной трифторацильной группе [157]. Небольшой сдвиг полосы поглощения карбонильной группы в более низкочастотную область для соединения **2.13b** может быть обусловлен увеличением сопряжения в молекуле из-за более сильных донорных свойств метоксильной группы по сравнению с метильной.

КМ расчеты (метод DFT (B3LYP/6-31G), программа GAMESS-US с использованием неявной модели растворителя PCM [122]) соединения **2.13a** также показывают, что *Z*-изомер (**A**) более стабилен, чем *E*-изомер (**B**), в котором атом кислорода трифторацильной группы участвует во ВВС (рисунок 2.12), причем разница в энергии составила 3.7 ккал/моль.



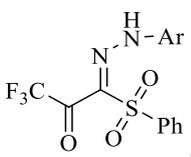
Рисунок 2.12 – Возможные конформации *Z*-(**A**) и *E*-(**B**) изомеров соединения **2.13a** по результатам КМ-расчетов

Эстеразный профиль

Далее были изучены эстеразный профиль и антиоксидантная активность арилгидразинилиденсульфокетонов **2.13a,b**. Полученные данные представлены в таблице

2.10*. Как видно из таблицы 2.10, соединения **2.13a,b** практически не ингибируют или очень слабо ингибируют холинэстеразы, но в то же время они показывают микромолярную ингибиторную активность в отношении CES. Анти-CES активность соединения **2.13a** в 4.5 раза превышает активность аналогичного дикетонного производного **2.5b**. При этом замена Me-группы в арилгидразонном фрагменте сульфокетона **2.13a** на MeO-заместитель в соединении **2.13b** приводит к снижению анти-CES активности.

Таблица 2.10 – Эстеразный профиль и антирадикальная активность арилгидразинилиденсульфокетонов **2.13a,b**

№	Соединение  где Ar	Ингибиторная активность в отношении AChE, BChE и CES IC ₅₀ (M) и % ингибирования активности фермента соединением при 20 мкМ.			Антирадикальная активность	
		AChE	BChE	CES	ABTS	IC ₅₀ (мкМ n=3)
2.13a	4-MeC ₆ H ₄	11.2±1.3%	2.1±0.2 %	(1.24±0.03)×10 ⁻⁶	1.2±0.11	16.0±1.8
2.13b	4-MeOC ₆ H ₄	3.9±0.3 %	3.1±0.2 %	(1.18±2.22)×10 ⁻⁵	1.8±0.19	8.6 ± 0.6
BNPP		н.а.	н.а.	(0.18± 11)×10 ⁻⁶	-	-
Тролокс		-	-	-	1.0	20.1 ± 0.7 (n=8)

Молекулярный докинг

Молекулярный докинг выполнен для арилгидразинилиденсульфокетонов **2.13a,b** в сравнении с 2-A-1,3-ДК **2.5b** с использованием кристаллической структуры hCES1 (PDB: 2H7C [124], разрешение 2.00 Å) и программного обеспечения AutoDock 4.2.6 [125]*. Структуры лигандов для молекулярного докинга оптимизировали при помощи КМ (метод DFT (B3LYP/6-31G), программа GAMESS-US [159] с использованием неявной модели растворителя PCM).

Соединения **2.13a,b**, **2.5b** связываются с активным сайтом CES одинаково в положении (рисунок 2.13). Различий в специфических взаимодействиях для соединений не отмечается, но при этом наиболее активное соединение **2.13a** имеет наибольшее сродство к ферменту по оценке энергии связывания в ходе процедуры докинга (**2.13a** – 8.20 ккал/моль, **2.13b** – 7.25 ккал/моль, **2.5b** – 7.63 ккал/моль).

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махеевой Г.Ф.

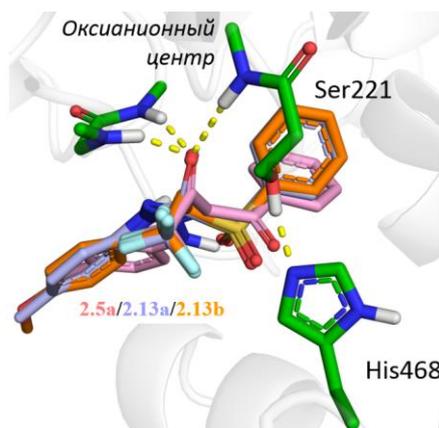


Рисунок 2.13 – Положения арилгидразинилиденсульфокетонов **2.13a,b** и 2-А-ДК **2.5b** в активном сайте hCES1 по результатам молекулярного докинга

Антирадикальная активность

При исследовании радикалсвязывающей активности найдено, что оба арилгидразинилиденсульфокетона **2.13a,b** как и дикетон **2.5b** являются эффективными антиоксидантами на уровне и выше стандартного антиоксиданта тролокс (таблица 2.10). При этом способность связывать АВТС-радикал возрастает при замене Ме-группы в арилгидразонном фрагменте соединения **2.13a** на электронодонорный МеО-заместитель аналога **2.13b**.

Таким образом, нами показано, что замена карбонильной группы при фенильном заместителе трифторметилсодержащих 2-А-1,3-ДК **2.5** на сульфонильный фрагмент сохраняет микромолярную ингибиторную активность и селективность 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-арилгидразинилиден]пропан-2-онов в отношении CES, а также их высокое радикалсвязывающее действие.

2.1.6 Синтез 2-арилаза-1,3-аминоенкетонов и их биологическая активность

Далее мы проверили влияние на эстеразный профиль замены одной из карбонильных групп в 2-А-1,3-ДК **2.5** на алкиламинную функцию.

Ранее было показано, что трифторметилсодержащие 2-А-1,3-ДК **1.3** в реакциях с газообразным метиламином образуют 2-арилазо-1,3-енаминокетоны **1.34** за счет конденсации по карбонильной группе при нефторированном заместителе (схема 1.18 см. лит. обзор) [57].

В настоящей работе нами изучено взаимодействие 2-А-1,3-ДК **2.5** с гексиламином, который имеет более длинный алкильный остаток. При этом найдено, что результат этих реакций зависит от строения заместителей дикетонного фрагмента 2-А-1,3-ДК **2.5**. Взаимодействие 1,1,1-трифтор-3-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]пентан-2,4-диона **2.5a** с гексиламином протекает не селективно, о чем свидетельствует образование смеси

продуктов, из которой с умеренным выходом был выделен 1,1,1-трифтор-4-гексилимиин-3-(2-[4-метилфенил]гидразинилиден)пентан-2-он **2.14a** (схема 2.9). Его региоизомерное строение подтверждено спектром ЯМР ^{13}C , в котором квартетный сигнал карбонильного атома при трифторметильной группе наблюдается в той же области при $\delta \sim 177$ м.д., что и для исходного дикетона **2.5a** [157]. Отметим, что предпочтительность конденсации трифторметилсодержащих 2-А-1,3-ДК **2.5** по карбонильной группе при нефторированном заместителе была отмечена ранее и для реакций с метиламином [57]. Однако в масс-спектре реакционной массы 2-А-1,3-ДК **2.5a** с гексиламином обнаружены пики молекулярных ионов 2,2,2-трифтор-*N*-гексилацетамида **2.15** (m/z $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}]^+ = 198$) и 1-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]пропан-1-она **2.16a** (m/z $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}]^+ = 176$), образующихся в результате конкурентной конденсации гексиламина по карбонильной группе при трифторметильном заместителе и последующего распада интермедиата **A**. Протеканием этой побочной реакции обусловлен умеренный выход продукта **2.14a**.

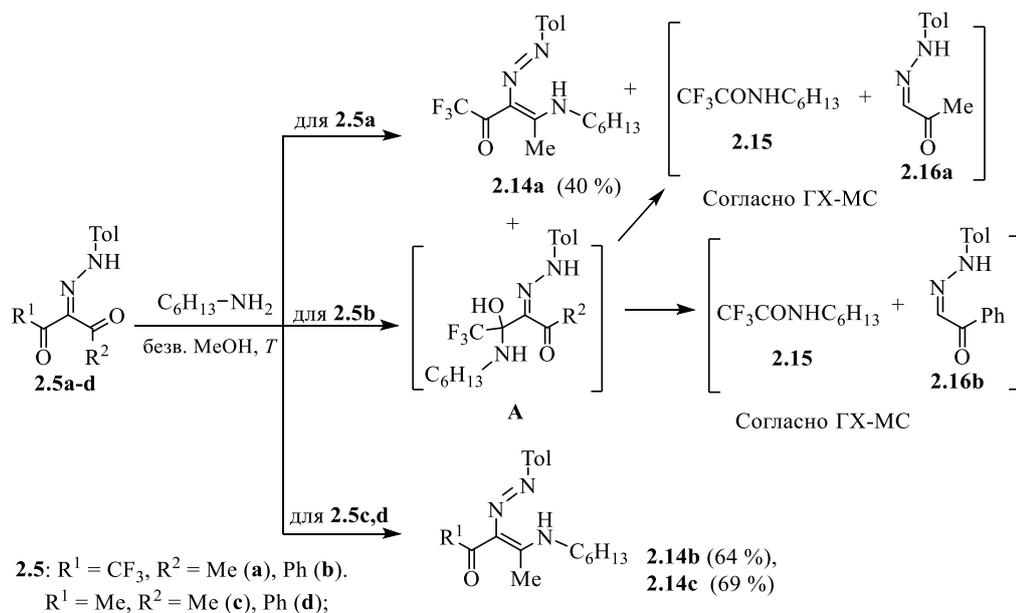


Схема 2.9 – Реакции 2-А-1,3-ДК **2.5a-d** с гексиламином

В отличие от этого реакция 4,4,4-трифтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-1-фенилбутан-1,3-диона **2.5b** с гексиламином при кипячении в метаноле или при комнатной температуре приводит к смеси продуктов, состав которой был определен с помощью метода ГХ-МС-спектроскопии. В масс-спектре реакционной массы преимущественными были пики молекулярных ионов 2,2,2-трифтор-*N*-гексилацетамида **2.15** и 1-фенил-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]этан-1-она **2.16b** (m/z $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}]^+ = 239$). По-видимому, в этом случае предпочтительным становится присоединение гексиламина по трифторацильной группе 1,3-дикетона **2.5d** с образованием интермедиата **A** и

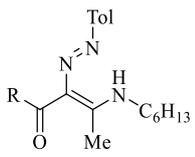
последующим его расщеплением до амида **2.15** и кетона **2.16b** (схема 2.9). Следует отметить, что при проведении реакции при комнатной температуре наблюдается неполная конверсия исходного 2-А-1,3-ДК **2.5b** с образованием продуктов расщепления **2.15** и **2.16b**, а при пониженных температурах (4–6 °С) не происходит заметных изменений исходных реагентов.

Нами были также изучены реакции нефторированных 2-А-1,3-ДК **2.5c,d** с гексиламином. Установлено, что 2-толилгидразинилидензамещенные ацетил- и бензоилацетоны **2.5c,d** взаимодействуют с гексиламином более селективно при кипячении в метаноле по ацетильному фрагменту с образованием 2-арилаза-1,3-аминоенкетон (2-А-1,3-АК) **2.14b,c** с хорошими выходами (схема 2.9). Отметим, что реакция производного бензоилацетона **2.5b**, имеющего неэквивалентные карбонильные центры, проходит хемоселективно с образованием одного продукта **2.14c**. Региоизомерное строение соединения **2.14c** установлено на основании его спектра ЯМР ^{13}C , в котором сигнал карбонильного атома углерода присутствовал при $\delta \sim 193$ м.д., что характерно для бензоильного фрагмента, так как резонирование атома углерода ацетильной группы в продукте **2.14b** наблюдается в более слабом поле при $\delta \sim 198$ м.д. [59].

Эстеразный профиль

Исследование эстеразного профиля 2-А-1,3-АК **2.14a-c** показало потерю анти-CES активности даже для CF_3 -производного **2.14a** (таблица 2.11)* по сравнению с исходным 2-А-1,3-ДК **2.5a**.

Таблица 2.11 – Эстеразный профиль 2-арилаза-1,3-аминоенкетон **2.14a-c**

№	Соединение  где R	Ингибирующая активность в отношении AChE, BChE и CES % ингибирования при 20 мкМ или IC ₅₀ , М		
		AChE	BChE	CES
2.14a	CF ₃	14.7±3.2%	35.3±2.7%	н.а.
2.14b	Me	22.9±1.2%	(1.81±0.08)×10 ⁻⁵	н.а.
2.14c	Ph	12.5±0.6%	25.0±2.0%	н.а.
Такрин		(6.01±0.47)×10 ⁻⁷	(2.95±0.02)×10 ⁻⁸	н.а.
BNPP		н.а.	н.а.	(1.8±0.1) ×10 ⁻⁶

Однако для всех 2-А-1,3-АК **2.14a-c** была найдена тенденция к ингибированию BChE. При этом наиболее активным соединением в отношении BChE оказался

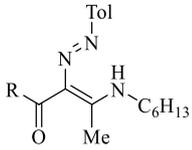
* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махавой Г.Ф.

аминоенкетон **2.14b** (R = Me, IC₅₀ 18.1 мкМ), а CF₃-содержащие производное **2.14a** оказалось активнее исходного 2-А-1,3-ДК **2.5a** примерно в 2.5 раза.

Антирадикальная активность

Антиоксидантную активность соединений **2.14a-c** оценивали с помощью тестов ABTS и FRAP*. Анализ ABTS оценивает связывание катион-радикала ABTS (ABTS^{•+}), которое реализуется по механизму переноса одиночного электрона (SET) и/или переноса атома водорода (HAT) [131,132]. Анализ FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) измеряет способность соединений восстанавливать комплекс железа 2,4,6-трипиридил-*s*-триазина [Fe(TPTZ)₂]³⁺ до Fe(TPTZ)₂²⁺, который происходит исключительно по механизму SET [160,161]. Результаты представлены в таблице 2.12.

Таблица 2.12 – Антиоксидантная активность 2-А-1,3-АК **2.14a-c**

№	Соединение  , где R	Антиоксидантная активность (среднее ± SEM)		
		ABTS ^{•+} - связывающая активность (n=3, 1 ч, t=30°C)		FRAP (Fe ³⁺ - восстанавливающая активность) (n=3, 1 ч, t=37°C)
		TEAC*	IC ₅₀ , мкМ	TE*
2.14a	CF ₃	1.00 ± 0.04	19.9 ± 1.4	н.а.
2.14b	Me	0.94 ± 0.03	20.3 ± 1.6	0.57 ± 0.02
2.14c	Ph	0.98 ± 0.03	18.9 ± 1.2	0.52 ± 0.02
Тролокс		1.0	19.7 ± 1.4 (n=8)	1.0

*TEAC – антиоксидантная способность в эквиваленте тролокса (ABTS) и *TE (FRAP) – антиоксидантная активность в эквиваленте тролокса

Установлено, что 2-А-1,3-АК **2.14a-c** проявляют высокую антирадикальную активность в тесте ABTS на уровне стандартного антиоксиданта тролокс. Активность соединений не зависела от заместителя R при карбонильном атоме углерода (CH₃, Ph или CF₃). В тесте FRAP соединения **2.14a,b** также показали достаточно хорошую активность. Однако их активность в тесте FRAP была вдвое ниже, чем в тесте ABTS, а CF₃-производное **2.14a** оказалось неактивным. На основании этих данных можно предположить, что 2-А-1,3-АК **2.14a-c** в тесте ABTS проявляют антиоксидантное действие по HAT механизму, а в FRAP тесте – по SET механизму.

Таким образом, найдено, что CF₃-содержащие 2-А-1,3-ДК **2.5a,b** взаимодействуют с гексиламином неселективно по обеим карбонильным группам в отличие от ранее изученных реакций с метиламином, при этом выделить целевой 2-А-1,3-АК **2.14a** удалось только из реакции метилзамещенного 2-А-1,3-ДК **2.5a**. В отличие от этого нефторированные аналоги **2.5c,d** в реакции с гексиламином легко образовывали 2-А-1,3-АК **2.14b,c**. Биологическое тестирование показало потерю анти-CES активности даже для

CF₃-2-A-1,3-AK **2.14a**. Однако для всех 2-A-1,3-AK **2.14a-c** была найдена способность ингибировать BChE. Дополнительным полезным качеством соединений **2.14a-c** оказалась их антиоксидантная активность, обнаруженная в тестах ABTS (TEAC 0.94–1.0) и FRAP (TE 0.52–0.57).

2.1.7 Синтез конъюгатов такрина с 2-арилгидразинилиден-1,3-аминоенкетонами и их биологическая активность

Далее мы решили использовать склонность к ингибированию BChE и антиоксидантные свойства 2-A-1,3-AK **2.14** для создания на их основе средств, перспективных для лечения болезни Альцгеймера (БА), которая, как известно, имеет мультитаргетную природу.

Согласно одной из первых гипотез развития БА, основанной на нарушении работы холинергической системы из-за снижения синтеза нейромедиатора ацетилхолина, ингибирование AChE является важной мишенью для терапии БА [162,163]. BChE также участвует в развитии БА [164,165], поскольку он тоже гидролизует ацетилхолин и способен компенсировать некоторые функции AChE [166–168]. По мере прогрессирования БА на фоне снижения активности AChE действие BChE увеличивается [167,169]. В связи с этим возрастает роль BChE как терапевтической мишени для снижения наблюдаемого при БА холинергического дефицита [170–172]. Одним из первых препаратов, одобренных для лечения БА, был такрин – эффективный ингибитор AChE и BChE [173,174].

Еще одним важнейшим фактором, содействующим развитию БА, является окислительный стресс [175–177], поскольку мозг по сравнению с другими тканями организма более чувствителен к повреждению свободными радикалами [177,178], которое с возрастом усиливается. Все это обуславливает целесообразность использования антиоксидантов в терапии БА [179], а создание ингибиторов холинэстераз с антиоксидантными свойствами рассматривается как одно из перспективных направлений в разработке мультифункциональных препаратов терапии БА [180–182].

Учитывая многофакторную природу БА, перспективным подходом является разработка мультитаргетных препаратов, оказывающих комплексное воздействие на несколько биологических мишеней, ответственных за патогенез этого заболевания [183–187]. В связи с этим нами было предложено получить конъюгаты 2-A-1,3-AK с такрином, связанных через полиметиленовый спейсер [188].

Найдено, что 2-A-1,3-ДК **2.5a,c,d** реагируют с аминополиметилен-производными такрина **2.17a-c**, полученными по методу [189], с образованием конъюгатов **2.18a-c**, **2.19a-**

с, **2.20a-c**, в которых варьировался заместитель дикетонного фрагмента и длина полиметиленового линкера (схема 2.10).

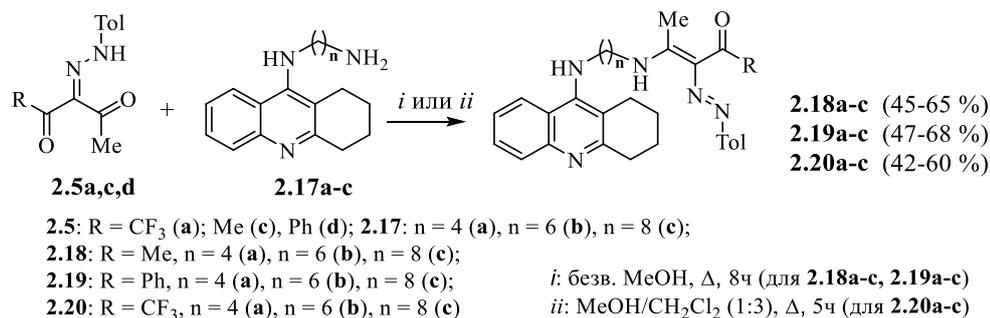


Схема 2.10 – Синтез конъюгатов **2.18-2.20**

Наиболее хорошие выходы продуктов **2.18a-c** и **2.19a-c** были достигнуты при проведении реакций нефторированных 1,3-дикетонов **2.5c,d** с такринами **2.17a-c** в сухом метаноле при кипячении в течение 8 ч (схема 2.10). Реакцию трифторметилсодержащего аналога **2.5a** проводили в смеси сухого хлористого метилена и безводного метанола (3:1) при кипячении в течение 5 ч. Следует отметить, что при проведении реакции в безводном метаноле или этаноле даже при комнатной температуре наблюдалось кислотное расщепление исходного 2-А-1,3-ДК **2.5a**, что приводило к значительному снижению выхода целевых конъюгатов **2.20a-c**.

Региоизомерное строение соединений **2.18a-c**, **2.19a-c**, **2.20a-c** установлено на основании их спектров ЯМР ¹³C, поскольку во всех спектрах присутствуют сигналы карбонильных атомов углерода в областях, зависящих от их окружения. Так, для производных ацетилацетона **2.18a-c** характерно присутствие сигнала карбонильного атома углерода ацетильной группы при δ ~ 198 м.д., в случае производных бензоилацетона **2.19a-c** карбонильный атом углерода бензоильного фрагмента резонирует при δ – 193 м.д., тогда как спектры производных трифторацетилацетона **2.20a-c** характеризуются квартетным сигналом трифторацетильного атома углерода при δ ~ 177 м.д. Отсюда можно сделать вывод, что все соединения **2.18a-c**, **2.19a-c**, **2.20a-c** образуются в результате конденсации 1,3-дикетонов **2.5a,c,d** с аминополиметилензамещенными такринами **2.17a-c** по ацетильному фрагменту аналогично превращениям с гексиламином.

Следует отметить, что проведение реакции 2-А-1,3-ДК **2.5b** с аминополиметилензамещенными такринами **2.17a-c** даже при варьировании условий не было результативным.

Синтезированные конъюгаты **2.18a-c**, **2.19a-c** и **2.20a-c**, также как и соединения **2.14a-c** имеют гидразоно-дикетонный фрагмент с подвижным атомом водорода, благодаря чему им может быть свойственна прототропная имино-аминная, азо-гидразонная и кето-енольная таутомерия с существованием четырех таутомерных форм ААК, НІК, АІЕ и АІК,

для первых трех из которых характерна *Z,E*-изомерия (схема 2.11). Все формы за исключением таутомера АИК стабилизированы ВВС.

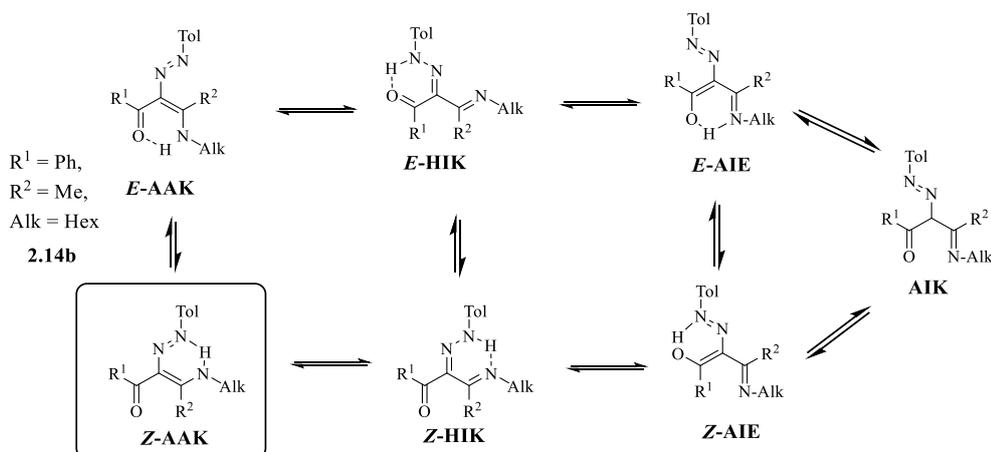


Схема 2.11 – Возможные таутомеры соединений **2.14a-c**, **2.18a-c**, **2.19a-c** и **2.20a-c**

В их спектрах ЯМР ^1H , измеренных в CDCl_3 , отсутствовал сигнал СН протона формы АИК, вместо этого наблюдался слабополюный сигнал протона HN - или HO -группы при δ 14.7 – 15.4 м.д. и, как уже упоминалось, все спектры ЯМР ^{13}C содержали слабополюные сигналы карбонильных атомов углерода. Эти спектральные данные позволили нам исключить из рассмотрения формы АИК и АИЕ.

Выбор между таутомерами ААК и НИК сделан с использованием спектральных данных ЯМР ^1H . Ранее было показано, что 4-(*N*-метил)амино-1,1,1-трифтор-3-фенилазопент-3-ен-2-он [57] в твердом виде по данным РСА существует в виде *Z*-азо-аминно-кетонный таутомера (*Z*-ААК), а при растворении в хлороформе переходит в *Z*-гидразо-кето-иминный таутомер (*Z*-НИК), так как в его спектре ЯМР ^1H сигнал *N*-метильной группы наблюдался в виде синглета при δ 2.92 м.д. В отличие от этого в спектрах ЯМР ^1H соединений **2.14a-c**, **2.18a-c**, **2.19a-c** и **2.20a-c** сигналы N-CH_2 групп наблюдаются в виде триплета дублетов при δ 3.4–3.5 м.д., что указывает на их соседство с NH протоном, которое может иметь место только для ААК-изомеров.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C продуктов **2.14a,c**, **2.18a-c**, **2.19a-c** и **2.20a-c**, зарегистрированные в CDCl_3 , содержат один набор сигналов, тогда как спектры соединения **2.14b**, содержащего бензоильный и *N*-гексиламиновый заместитель, характеризуются присутствием второго набора сигналов, причем в его спектре ЯМР ^1H наблюдаются два триплета дублетов HN-CH_2 группы при δ 3.18 и 3.52 м.д., обусловленные, очевидно, существованием соединения **2.14b** в виде *Z,E*-изомеров в соотношении 87 : 13.

На основании проведенного анализа мы полагаем, что в растворе CDCl_3 соединения **2.14a-c**, **2.18a-c**, **2.19a-c** и **2.20a-c**, в отличие *N*-метильного аналога [57], преимущественно существуют в *Z*-ААК форме (схема 2.11).

Нам удалось вырастить монокристаллы соединения **2.20a** методом медленной кристаллизации из ацетонитрила. РСА показал, что в твердом состоянии конъюгат **2.20a** существует также в виде *Z*-ААК (рисунок 2.14) с образованием ВВС между водородом Н3 группы NH и азотом N2 арилгидразонной группы (расстояние Н3⋯N2 составляет 1.65 Å) аналогично *N*-метильному аналогу [57]. Молекула соединения **2.20a** имеет практически плоскую структуру, так как 4-амино-1,1,1-трифтор-3-(толилдиазенил)пент-3-ен-2-оновый фрагмент и такриновое ядро расположены в одной плоскости. Однако бутиловый спейсер C18C17C16C15 характеризуется искажением с отклонением от общей плоскости на 1.293 Å (для C18) и 1.131 Å (для C15). Расстояние бутиленового линкера между атомами азота N3⋯N4 составляет 5.304 Å.

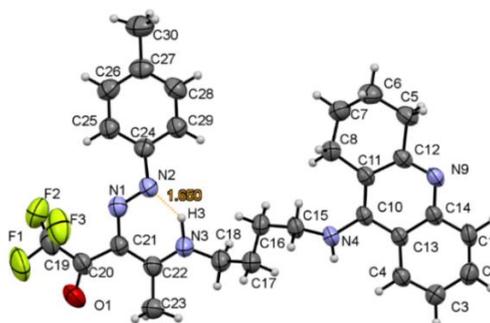


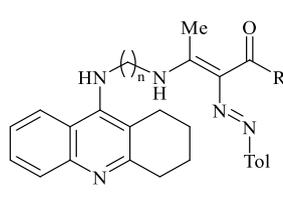
Рисунок 2.14 – Общий вид молекулы (3*Z*)-3-[(*E*)-(4-метилфенил)дiazенил]-4-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]бутил}амино)-1,1,1-трифторпент-3-ен-2-она **2.20a** по данным РСА

Эстеразный профиль

Результаты исследования эстеразного профиля конъюгатов **2.18-2.20** приведены в таблице 2.13*. Все три группы соединений **2.18-2.20** проявляют высокую ингибиторную активность в отношении холинэстераз – на уровне и выше исходного такрина с преимущественным ингибированием ВChE при слабом ингибировании CES. До проведения исследований мы опасались, что синтезированные конъюгаты **2.18-2.20** могут проявлять нежелательную для препаратов терапии БА анти-CES активность, поскольку нами было установлено, что 2-А-1,3-ДК **2.5a**, проявляет умеренную способность ингибировать этот фермент (таблица 2.2) [120]. Однако оказалось, что замена одной из карбонильных групп на алкиламинную функцию, повлекшее за собой изомеризацию гидразонного таутомера в азо-форму, привело к значительному ослаблению анти-CES активности.

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махеевой Г.Ф.

Таблица 2.13 – Эстеразный профиль соединений **2.18-2.20** и их способность вытеснять пропирид из периферического анионного сайта *Electrophorus electricus* AChE

№		Ингибирующая активность в отношении AChE, BChE и CES			% вытеснения пропиридия из EeAChE* PAS при 20 мкМ
		% ингибирования при 20 мкМ или IC ₅₀ , М			
		AChE	BChE	CES	
1	2	3	4	5	6
2.18a	n=4, R=Me	(1.39±0.04)×10 ⁻⁶	(1.39±0.17)×10 ⁻⁷	23.3±0.4%	17.8 ± 1.4
2.18b	n=6, R=Me	(3.42±0.15)×10 ⁻⁷	(1.38±0.02)×10 ⁻⁷	29.0±0.1%	19.0 ± 1.3
2.18c	n=8, R=Me	(2.72±0.17)×10 ⁻⁷	(5.43±0.37)×10 ⁻⁸	30.1±1.2%	15.6 ± 1.2
2.19a	n=4, R=Ph	(8.89±0.07)×10 ⁻⁷	(3.59±0.20)×10 ⁻⁸	31.2±2.9%	11.9 ± 0.8
2.19b	n=6, R=Ph	(3.80±0.03)×10 ⁻⁷	(4.70±0.38)×10 ⁻⁸	33.2±1.7%	15.5 ± 1.3
2.19c	n=8, R=Ph	(2.49±0.20)×10 ⁻⁷	(7.45±0.60)×10 ⁻⁸	23.4±2.2%	14.1 ± 1.1
2.20a	n=4, R=CF ₃	(1.69±0.05)×10 ⁻⁶	(2.46±0.16)×10 ⁻⁷	28.6±4.0%	13.7 ± 1.2
2.20b	n=6, R=CF ₃	(2.76±0.20)×10 ⁻⁷	(1.25±0.06)×10 ⁻⁷	19.9±2.9%	13.9 ± 1.1
2.20c	n=8, R=CF ₃	(2.41±0.14)×10 ⁻⁷	(9.85±0.13)×10 ⁻⁸	12.2±1.7%	16.2 ± 1.4
	Такрин	(6.01±0.47)×10 ⁻⁷	(2.95±0.02)×10 ⁻⁸	н.а.	4.4 ± 0.6
	Донепезил	(4.00±0.37)×10 ⁻⁸	(1.92±0.20)×10 ⁻⁵	н.а.	11.9 ± 0.9
	BNPP	н.а.	н.а.	(1.8±0.1)×10 ⁻⁶	н.о.

*EeAChE – AChE из *Electrophorus electricus* (электрический угорь)

Ингибирование AChE. Структура заместителя R при карбонильном атоме углерода (Me, Ph или CF₃) практически не сказывается на анти-AChE активности конъюгатов. В то же время для всех групп соединений **2.18-2.20** с увеличением длины спейсера (с 4 до 8 CH₂-групп) происходит увеличение ингибиторной активности конъюгатов в отношении AChE. При этом самое существенное изменение наблюдается при переходе от спейсера с 4 до 6 CH₂ групп. Анти-AChE активность конъюгатов **2.18b,c**, **2.19b,c** и **2.20b,c** превосходит активность исходного фармакофора такрина (IC₅₀ 0.27, 0.25, 0.28 и 0.24 мкМ, соответственно, по сравнению с IC₅₀ 0.6 мкМ такрина).

Ингибирование BChE. Все исследуемые конъюгаты **2.18-2.20** активны также в отношении BChE. При этом не наблюдается выраженного влияния длины радикала на ингибиторную активность, но отмечается влияние структуры заместителя R при карбонильном атоме углерода: конъюгаты **2.19** с R = Ph наиболее активны и достигают активности такрина. Интересно, что соединение **2.18c** (R = Me) с самым длинным спейсером (8 CH₂-групп) близко по активности с фенильными производными **2.19**. Наиболее активны как ингибиторы BChE соединения **2.18c**, **2.19a**, **2.20b**, **2.20c** (IC₅₀ = 0.054, 0.036, 0.047 и 0.0745 мкМ, соответственно, по сравнению с IC₅₀ 0.029 мкМ такрина).

Молекулярный докинг

Для молекулярного докинга были использованы кристаллическая структура AChE человека, сокристаллизованная с донепезилом (PDB ID 4EY7 [126]) после удаления молекул воды и других молекул, и оптимизированная структура PCA BChE человека (hBChE) (PDB ID 1P0I [127,190]). Молекулярный докинг проводили с помощью программы AutoDock 4.2.6 [191]*.

Для изучения молекулярного докинга был взят наиболее стабильный конформер Z-ААК соединений **2.18-2.20**. Обнаружено, что все соединения одинаково связываются с AChE, занимая как каталитический анионный сайт (CAS), так и периферический анионный сайт (PAS). В CAS протонированный фрагмент такрина связывается, образуя π - π стэкинг-взаимодействия, с боковой цепью Trp86 и водородную связь с водородом и кислородом его основной цепи (рисунок 2.15, А-С), как это наблюдалось ранее для конъюгатов, содержащих такрин [192,193]. Соединения **2.18a-c** также образуют несколько водородных связей между фенильной гидроксильной группой Tyr124 и линкерным атомом азота или карбонильным атомом кетогруппы (рисунок 2.15, А). С увеличением длины линкера толильный заместитель занимает большую часть PAS, образуя π - π взаимодействия с Trp286. Для соединений **2.19a-c** фенильный радикал находится в PAS и взаимодействует с Trp286 вместо толильного заместителя арилгидразонного фрагмента. Кроме того, карбонильный атом кислорода кетогруппы образует водородные связи с атомами азота основной цепи Phe295 и Arg296 (рисунок 2.15, В). В случае CF₃-содержащих соединений **2.20a-c** меняются специфические взаимодействия с удлинением линкера. Для соединения **2.20a** один из атомов фтора находится в оксианионной полости. Для конъюгата **2.20b** атомы фтора образуют водородные связи с атомами азота основной цепи Phe295 и Arg296. Для соединения **2.20c** наблюдаются взаимодействия с боковой цепью Trp286 с образованием контакта F- π [194] (рисунок 2.15, В).

* Исследования выполнены в ИФAB РАН группой к.х.н. Махачевой Г.Ф.

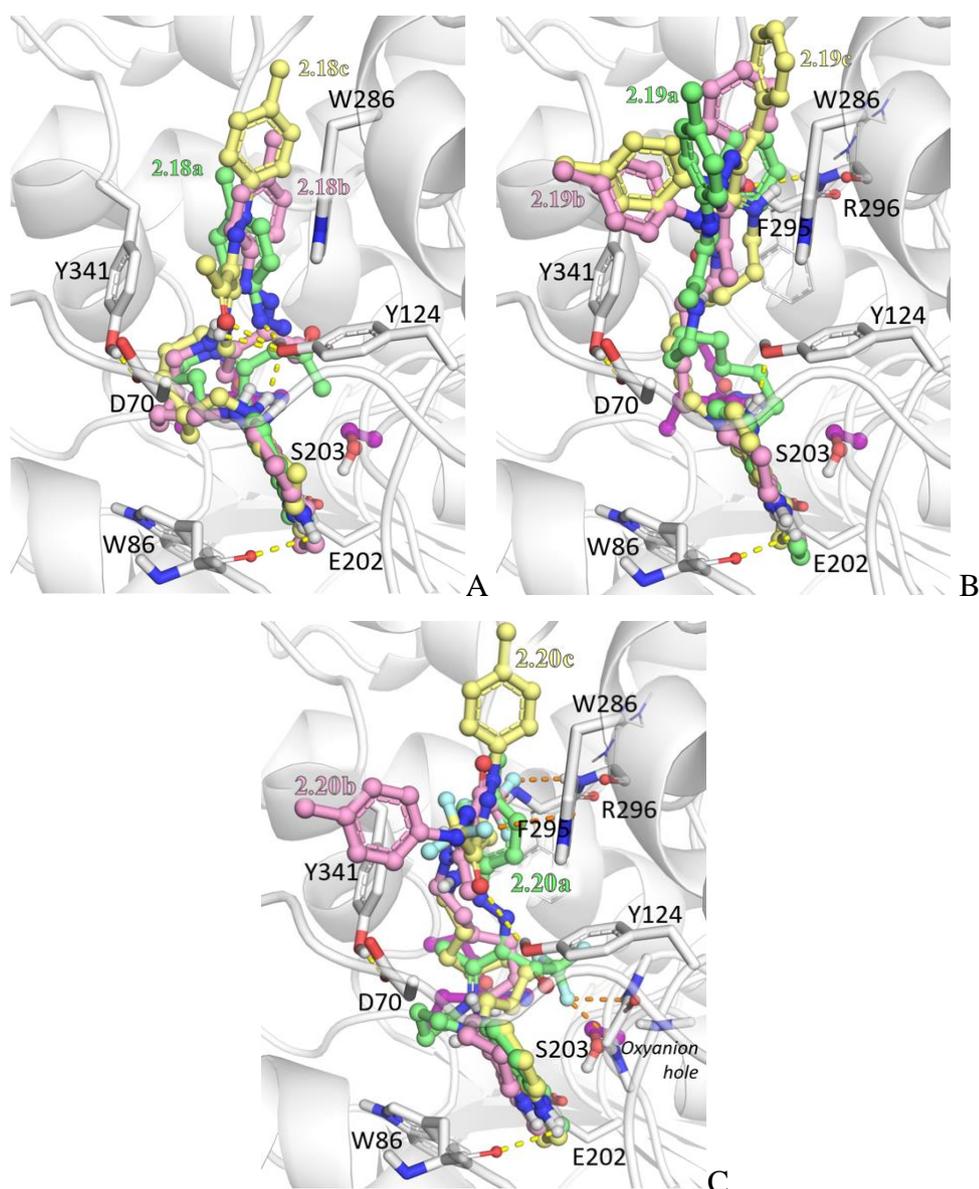


Рисунок 2.15 – Молекулярный докинг в активный центр hAChE конъюгатов **2.18a-c** (A), **2.19a-c** (B), **2.20a-c** (C). Атомы углерода соединений **2.18-2.20a** окрашены в зеленый цвет, **2.18-2.20b** – в розовый, **2.18-2.20c** – в желтый.

В случае BChE связывание гораздо равномернее с карбонильным атомом кислорода кетогруппы в оксианионном сайте (рисунок 2.16, A–C). В то время как лиганды с увеличивающейся длиной линкера занимают аналогичные позиции в активном центре BChE, такриновый фрагмент может образовывать π -катион и π - π стэкинг-взаимодействия с Tyr332 или Trp82, поддерживаемые ионными взаимодействиями и водородными связями с атомом кислорода основной цепи Asp70 или His438, соответственно.

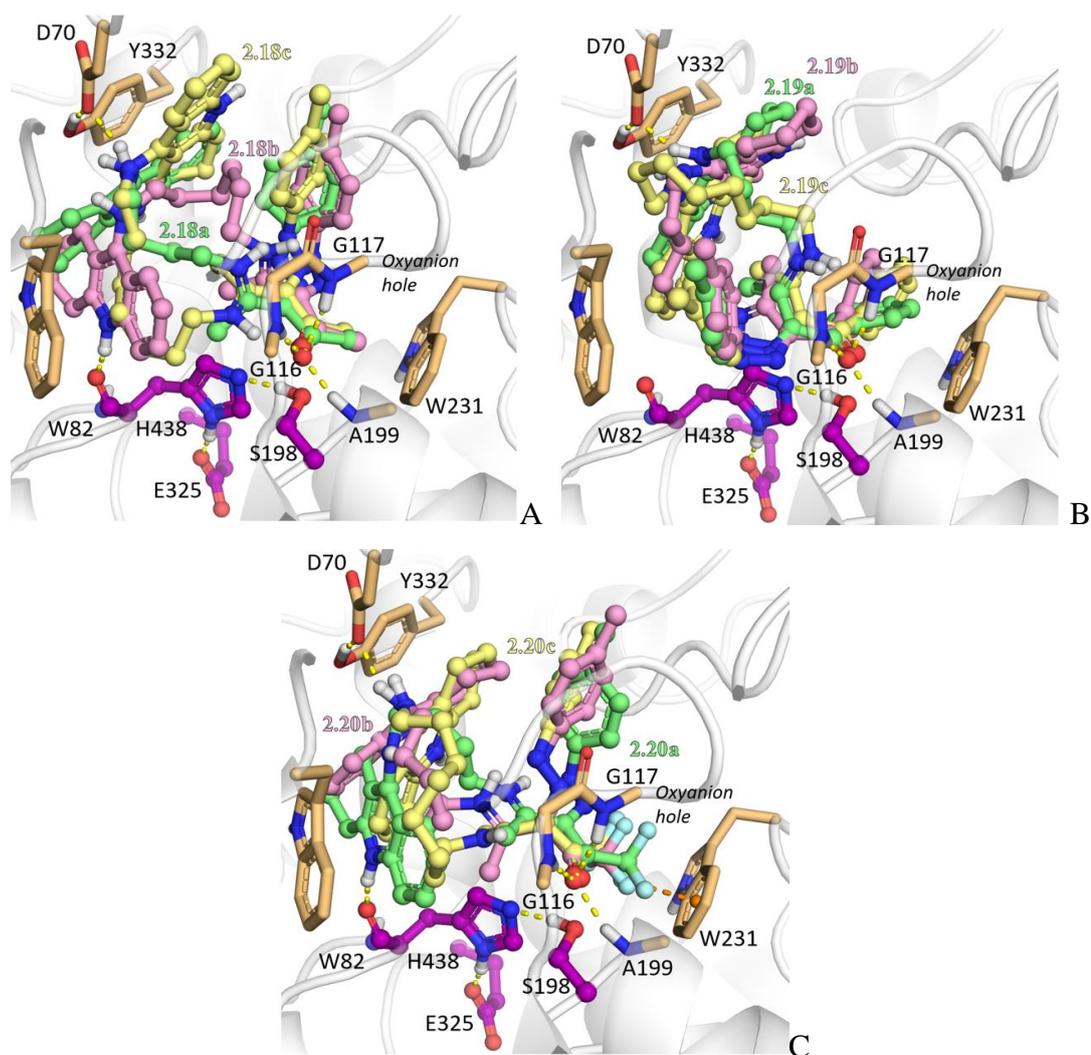


Рисунок 2.16 – Молекулярный докинг в активный центр BChE конъюгатов **2.18a–c** (A), **2.19a–c** (B), **2.20a–c** (C). Атомы углерода соединений **2.18-2.20a** окрашены в зеленый цвет, **2.18-2.20b** – в розовый, **2.18-2.20c** – в желтый.

Соединения **2.19a-c** образуют дополнительные π - π взаимодействия толильного заместителя с боковой цепью Trp231 (рисунок 2.16, B). В случае соединений **2.20a-c** CF₃-группа образует взаимодействия F- π с боковой цепью Trp231 (рисунок 2.16, C). В целом, положение трифторацильной группы соединений **2.20a-c** в каталитическом центре BChE свидетельствует об образовании лабильной ковалентной связи и тетраэдрического аддукта.

Известно, что агрегация и отложение пептидов бета-амилоида в мозге играет ключевую роль в возникновении и прогрессии БА [195,196]. AChE помимо классической функции гидролиза ацетилхолина обладает проагрегантными свойствами в отношении бета-амилоида через участие PAS, который взаимодействует с растворимыми пептидами бета-амилоида, промотируя их агрегацию [197,198], то есть соединения, связывающиеся с PAS AChE, могут быть потенциальными антиагрегантами [199,200]. В связи с этим нами изучена способность конъюгатов **2.18a-c**, **2.19a-c**, **2.20a-c** как потенциальных ингибиторов проагрегантной активности AChE вытеснить из PAS AChE *Electrophorus electricus*

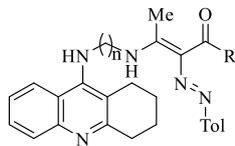
селективный лиганд йодид пропидия, ответственный за связывание с бета-амилоидом [201,202] *.

Как видно из таблицы 2.13, конъюгаты **2.18a-c**, **2.19a-c**, **2.20a-c** в концентрации 20 мкМ снижают интенсивность флуоресценции связанного с АСhЕ пропидия и вытесняют пропидий на уровне или выше контрольного соединения донепезила (11-19%), что указывает на их потенциальную способность блокировать АСhЕ-индуцируемую агрегацию β -амилоида. Способность вытеснять пропидий для всех групп соединений **2.18-2.20** возрастает с увеличением длины спейсера с 4 до 6 CH_2 -групп (для конъюгатов **2.20** - до 8 CH_2 групп). Максимальную активность проявляют конъюгаты **2.18a-c** ($R = \text{Me}$), вытесняя пропидий из *Ee*АСhЕ PAS в диапазоне (15–19%), при этом оптимальной длиной спейсера является $n=6$.

Антирадикальная активность

Антиоксидантную активность конъюгатов **2.18-2.20** оценивали с помощью тестов АВТС и FRAP*. Полученные данные приведены в таблице 2.14.

Таблица 2.14 – Антиоксидантная активность конъюгатов **2.18-2.20a-c**

№		Антиоксидантная активность (среднее \pm SEM)		
		АВТС ⁺ - связывающая активность ($n=3$, 1 ч, $t=30$ °C)		FRAP (Fe^{3+} - восстанавливающая активность) ($n=3$, 1 ч, $t=37$ °C)
		TEAC	IC ₅₀ , мкМ	TE
2.18a	$n=4$, $R=\text{Me}$	1.00 ± 0.03	19.5 ± 1.1	0.37 ± 0.06
2.18b	$n=6$, $R=\text{Me}$	1.00 ± 0.02	18.6 ± 1.4	0.48 ± 0.04
2.18c	$n=8$, $R=\text{Me}$	0.80 ± 0.03	27.5 ± 1.6	0.49 ± 0.05
2.19a	$n=4$, $R=\text{Ph}$	0.90 ± 0.04	22.3 ± 1.9	0.43 ± 0.04
2.19b	$n=6$, $R=\text{Ph}$	0.91 ± 0.03	21.8 ± 1.6	0.51 ± 0.06
2.19c	$n=8$, $R=\text{Ph}$	0.92 ± 0.03	21.8 ± 1.6	0.58 ± 0.03
2.20a	$n=4$, $R=\text{CF}_3$	1.13 ± 0.05	17.7 ± 1.3	0.06 ± 0.01
2.20b	$n=6$, $R=\text{CF}_3$	1.00 ± 0.04	17.9 ± 0.6	0.11 ± 0.03
2.20c	$n=8$, $R=\text{CF}_3$	0.95 ± 0.03	19.4 ± 1.3	0.12 ± 0.01
Тролокс		1.0	19.7 ± 1.4 ($n=8$)	1.0

Найдено, что изменение структуры заместителя R при карбонильном углероде, равно как и вариация длины спейсера в конъюгатах, не влияют на их радикал-связывающую активность в АВТС тесте (TEAC 0.80–1.13), которая остается на уровне 2-А-1,3-АК **2.14a-**

* Исследования выполнены в ИФAB РАН группой к.х.н. Махавой Г.Ф.

с. То же самое можно сказать и про их активность в тесте FRAP, за исключением CF_3 -производных (TE 0.48–0.58) (таблица 2.14). Видимо, введенный 2-арилаза-1,3-аминоенкетонный фрагмент отвечает за проявление конъюгатами **2.18-2.20** антиоксидантных свойств.

Хелатирующая способность

Известно, что снижение избыточных концентраций ионов металлов, с возрастом накапливающихся в головном мозге, с помощью хелатирующих агентов является одним из подходов к лечению БА [203,204]. В синтезированных конъюгатах **2.18-2.20** присутствует 2-арилаза-1,3-аминоенкетонный фрагмент, который должен обладать хелатирующей способностью, поэтому нами исследованы их комплексообразующие свойства.

Комплексообразующая способность соединений **2.18a**, **2.19a**, **2.20a** с такими ионами биометаллов, как Cu^{2+} , Fe^{2+} и Zn^{2+} , в ацетонитриле была изучена нами методом УФ-видимой спектроскопии [189]*, и результаты для соединения **2.20a** представлены на рисунке 2.17.

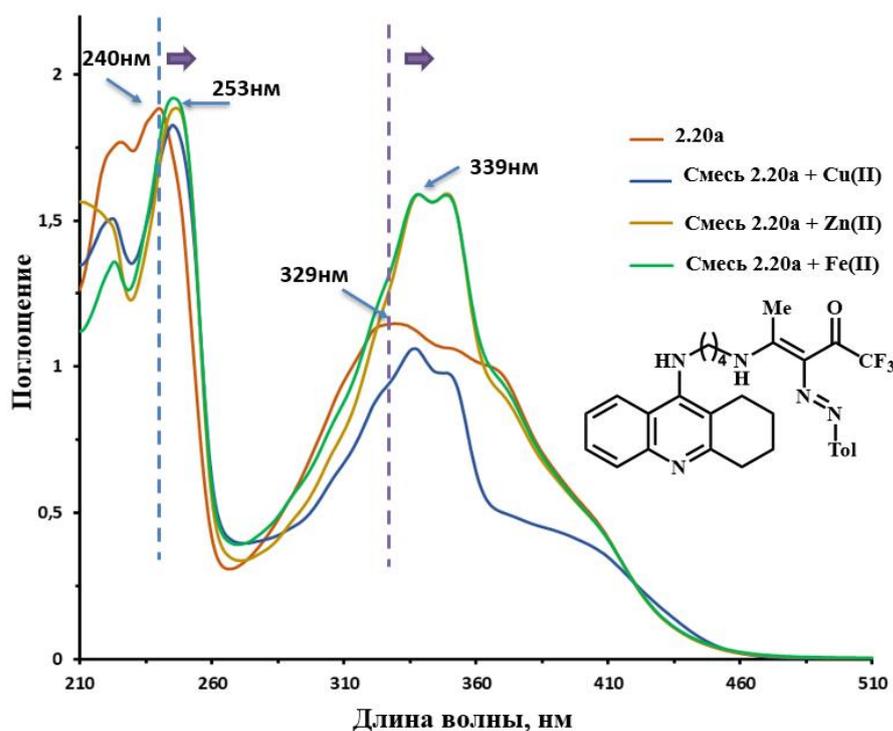


Рисунок 2.17 – Спектры поглощения конъюгата **2.20a** и его смеси с растворами солей CuCl_2 , $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ в ацетонитриле в концентрации 10^{-5} М.

В УФ спектрах соединений **2.18a**, **2.19a**, **2.20a** очень широкие полосы от 340 до 470 нм и от 280 до 340 нм приписываются π - π^* -переходам, а пик около 240 нм обусловлен внутримолекулярным переносом заряда. Спектры ионов и соединений вычитали из

* Работа выполнена совместно с к.х.н. Жилиной Е.Ф. в Лаборатории спектральных методов исследования ИОС УрО РАН

спектров смесей каждого соединения с каждым ионом. Красное смещение полосы поглощения, рассчитанное таким образом, указывает на образование комплекса лиганд-ион в смеси.

В результате, мы синтезировали новые конъюгаты **2.18-2.20** на основе такрина, модифицированного остатками 2-толилазо-1,3-аминоенкетона с различными ацильными заместителями через алкиленовые спейсеры различной длины. Полученные конъюгаты **2.18-2.20** проявили высокую ингибирующую активность в отношении обеих холинэстераз: AChE и BChE с селективностью в отношении BChE и слабое ингибирование CES. Все конъюгаты **2.18-2.20** показали хорошую способность вытеснять пропилий из *Ee*AChE PAS, что свидетельствует об их потенциальной способности блокировать АХЭ-индуцированную агрегацию бета-амилоида. Кроме того, они обладают хорошей антиоксидантной активностью и способностью к хелатированию ионов биометаллов.

Полученные результаты позволяют рассматривать синтезированные конъюгаты как новые многофункциональные средства для потенциальной терапии БА. В частности, нефторированные конъюгаты **2.18b,c**, **2.19b,c** с линкерами $-(\text{CH}_2)_6-$ и $-(\text{CH}_2)_8-$ проявляют наиболее многообещающий набор свойств и могут быть интересны для дальнейших углубленных исследований.

Выводы к разделу 2.1

Таким образом, нами разработаны способы модификации открытоцепного остова 2-А-1,3-ДКС для получения новых селективных ингибиторов сериновых эстераз. Разработаны методы синтеза 2-А-3-ОК, их амидов и эфиров с остатками природных спиртов за счет реакций деалкилирования, амидирования и переэтерификации по сложноэфирной группе, в результате чего созданы новые высокоактивные безопасные ингибиторы CES с антирадикальным действием, в которых можно регулировать эффективность и селективность путем варьирования заместителей. Кроме того, на основе 2-А-1,3-ДК скаффолда получены конъюгаты такрина и 2-А-1,3-АК, имеющие ингибиторную активность в отношении AChE и BChE в сочетании с антиоксидантным и металлхелатирующим действием, что позволяет перейти от разработки ингибиторов CES к созданию мультитаргетных средств для лечения БА.

2.2 Гетероциклизация 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений как подход к получению биоактивных соединений

В рамках второй задачи мы продолжили развивать подходы к гетероциклизации 2-А-1,3-ДКС для получения новых биоактивных соединений. При этом мы задействовали синтетический потенциал 1,3-дикарбонильного фрагмента и арилгидразонной группы.

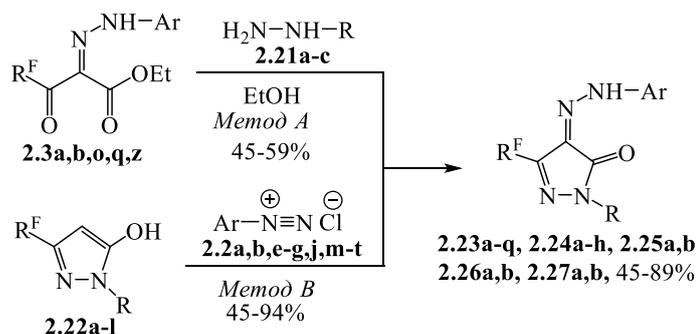
2.2.1 Синтез 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразол-3-онов и 4-арилдiazенил-3-полифторалкилпиразолов, оценка их биологического действия

2.2.1.1 Синтез 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразол-3-онов

Для синтеза биоактивных молекул большие перспективы имеет пиразолоновый остов, так как на его основе созданы различные физиологически активные вещества, включая применяемые в клинической практике лекарственные средства, например, анальгетики-антипиретики пиразолонового ряда, такие как *аминопирин*, *пропифеназон*, *метамизол*, *нифеназон*, *фампрофазон*, *моразон* и др.[205].

Анализ литературных данных показал большую перспективность 4-арилгидразинилиденпиразолонов (см. таблицу 1.2) для разработки соединений с различными видами биологического действия. На основе этого скаффолда создан препарат *эльтромбопаг*, используемый для лечения тромбоцитопении и тяжелых форм анемии. Среди нуклеозидов 5-трифторметил-4-арилгидразинилиденпиразол-3-онов найдены производные, обладающие противораковыми [206,207] и противовирусными [208] свойствами. Известно, что их *N*- и *N,O*-бис- β -D-гликозиды проявляют антимикробную активность [94]. 4-Арилгидразинилиден-2-[2-(пиразол-1-ил)-2-оксоэтил]-5-трифторметилпиразолоны проявляют также антимикробные свойства [209] в то время как, аналогичные гетероциклы, имеющие *N*-нафтилди- и трисульфокислотные остатки, ингибируют ВИЧ-1 [84]. Однако биологический потенциал полифторалкилсодержащих 4-арилгидразинилиденпиразол-3-онов совсем не раскрыт. Хотя введение атомов фтора или трифторметильной группы в молекулу органического соединения является одним из перспективных магистральных путей получения новых лекарственных препаратов [210–214].

Для синтеза полифторалкилсодержащих 4-арилгидразинилиденпиразол-3-онов **2.23-2.27** мы использовали два самых популярных подхода и нашли новый метод получения. Первый способ синтеза целевых пиразолонов основан на циклизации 2-А-3-ОЭ **2.3a,b,o,q,z** с гидразинами **2.21a-c**, которую проводили при кипячении в этаноле (схема 2.12). Во втором методе продукты синтезированы путем азосочетания 3-полифторалкилпиразол-3-онов **2.22a-l** с хлоридами арилдiazония **2.2a,b,e-g,j,m-t** по методу Луска А. и соавторов [215].



- 2.2:** Ar = Ph (**a**), 4-Tol (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**e**), 4-FC₆H₄ (**f**), 4-BrC₆H₄ (**g**), 4-CO₂EtC₆H₄ (**j**), 2-ClC₆H₄ (**m**), 3-ClC₆H₄ (**n**), 2,6-Cl₂C₆H₃ (**o**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**p**), 4-SO₂MeC₆H₄ (**q**), 4-SO₂NH₂C₆H₄ (**r**), 4-SO₃HC₆H₄ (**s**), 4-IC₆H₄ (**t**);
- 2.3:** Ar = Ph, R^F = CF₃ (**b**); Ar = 4-Tol, R^F = CF₃ (**a**), C₂F₅ (**o**), C₄F₉ (**q**), Me (**z**); **2.21:** R = H (**a**), Me (**b**), Ph (**c**);
- 2.22:** R^F = CF₃, R = H (**a**), Me (**b**), Ph (**c**), 4-SO₂NH₂C₆H₄ (**d**), 4-SO₂MeC₆H₄ (**e**); R^F = C₂F₅, R = H (**f**), Ph (**g**); R^F = C₃F₇, R = Ph (**h**); R^F = C₄F₉, R = H (**i**), Ph (**j**); R^F = Me, R = H (**k**), Ph (**l**);
- 2.23:** R^F = CF₃, R = H, Ar = Ph (**a**), Tol-4 (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), R = Me, Ar = 4-Tol (**d**), R = Ph, Ar = Ph (**e**), 4-Tol (**f**), 4-MeOC₆H₄ (**g**), 4-FC₆H₄ (**h**), 2-ClC₆H₄ (**i**), 2,6-Cl₂C₆H₃ (**j**), 4-BrC₆H₄ (**k**), 4-CO₂EtC₆H₄ (**l**), 4-SO₂MeC₆H₄ (**m**), 4-SO₂NH₂C₆H₄ (**n**), 4-SO₃HC₆H₄ (**o**), Ar = 4-Tol, R = 4-SO₂NH₂C₆H₄ (**p**), 4-SO₂MeC₆H₄ (**q**);
- 2.24:** R^F = C₂F₅, R = H, Ar = 4-Tol (**a**), R = Ph, Ar = 4-Tol (**b**), 2-ClC₆H₄ (**c**), 3-ClC₆H₄ (**d**), 2,6-Cl₂C₆H₃ (**e**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**f**), 4-CO₂EtC₆H₄ (**g**), 4-SO₂MeC₆H₄ (**h**);
- 2.25:** R^F = C₃F₇, Ar = 4-Tol, R = H (**a**), Ph (**b**); **2.26:** R^F = C₄F₉, Ar = 4-Tol, R = H (**a**), Ph (**b**);
- 2.27:** R^F = Me, Ar = Tol, R = H (**a**), Ph (**b**)

Схема 2.12 – Синтез 4-арилгидразинилиденпиразол-3-онов **2.23-2.27**

В результате реализации этих двух подходов получена большая серия 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразолин-3-онов **2.23a-q**, **2.24a-h**, **2.25a,b**, **2.26a,b** и **2.27a,b**, в которых варьировался полифторалкильный остаток, заместитель при атоме азота N₂, а также арилгидразонный фрагмент с различными по характеру заместителями (схема 2.12). Отметим, что из всей серии синтезированных соединений только трифторметил-содержащие пиразолоны **2.23a,b,e** были получены и охарактеризованы ранее [93,94]. Соединения **2.23f,m,n** упомянуты в патенте [216], но без приведения их характеристик. Для сравнения биологического действия синтезированы также нефторированные 4-арилгидразинилиденпиразолоны **2.27a,b**.

Сравнивая два подхода, можно сказать, что второй способ является наиболее предпочтительным, поскольку получение исходных 2-А-3-ОЭ **2.3** часто осложняется образованием формазанов как побочных продуктов кислотного расщепления дикарбонильного фрагмента [92,107], что затрудняет их очистку, так как требуется одна-две процедуры колоночной хроматографии и последующая перекристаллизация. Пиразолоны **2.23-2.27**, полученные по второму способу, не требуют сложной очистки, поскольку они не подвержены реакции кислотного расщепления при азосочетании. В результате этого нам удалось повысить общий выход пиразолонов **2.23-2.27** почти до количественного. Кроме того, второй метод позволяет на основе одного полифторалкилпиразолонового остова **2.22** синтезировать различные арилгидразонные

производные. Хотя применение первого подхода позволяет на основе одного 2-А-3-ОЭ **2.3** получать пиразолоны с различными заместителями при атоме азота N2.

При использовании сульфата метилгидразина **2.21b** в реакции с 2-А-3-ОЭ **2.3a** в кипящем этаноле, помимо целевого пиразолона **2.23d**, образующегося в результате циклизации *N,N*-динуклеофила **2.21c** с 2-А-3-ОЭ **2.3a**, был выделен пиразолон **2.23s**, имеющий толильный заместитель при атоме азота N2 (схема 2.13). Очевидно, что такой продукт мог образоваться только при циклизации двух молекул 3-оксоэфира **2.3a**, сопровождающейся частичным разложением второй молекулы. Действительно, при кипячении 2-А-3-ОЭ **2.3a** в этаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты пиразолон **2.23r** образовывался в качестве единственного продукта с выходом 49% в течении 24 ч. Однако в этих условиях не наблюдалось полной конверсии исходного эфира **2.3a**. Для улучшения выхода целевого продукта **2.23r** нами опробованы различные условия, в которых мы варьировали растворитель и кислотный катализатор (EtOH, HCl; MeCN, HCl; толуол, TsOH; CF₃CH₂OH, HCl; EtOH, CF₃CO₂H или *n*-BuOH, HCl). Самым эффективным оказалось проведение реакции в кипящем *n*-BuOH при катализе HCl, поскольку в этих условиях время реакции сократилось до 9 ч, и выход увеличился до 52%. Самоконденсация 2-А-3-ОЭ **2.3o,z** также успешно проходит в аналогичных условиях, в результате чего получены пиразолоны **2.24i**, **2.27c**.

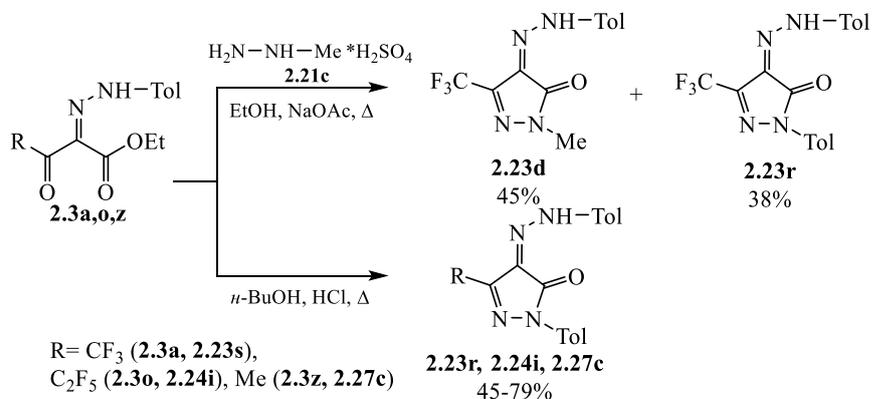


Схема 2.13 – Синтез 2-толил-4-толилгидразинилиденпиразол-3-онов **2.23r**, **2.24i**, **2.27c**

При взаимодействии 2-А-3-ОЭ **2.3** с замещенными гидразинами **2.21** могут образовываться два региоизомера за счет первоначальной атаки свободной аминогруппы по полифторацильному или сложноэфирному фрагменту. Однако реакции эфиров **2.3** с гидразинами **2.21** протекают хемоселективно с образованием только одного региоизомера, поскольку из реакций в каждом случае было выделено по одному продукту, спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F (CDCl₃) которых содержали один набор сигналов. Анализ реакционных смесей с помощью ГХ-МС также не показал образование второго изомера.

Региоизомерное строение гетероциклов **2.23-2.27**, синтезированных циклизацией 2-А-3-ОЭ **2.3** с замещенными гидразинами **2.21**, установлено нами на основании их идентичности с продуктами, полученными по второму методу с использованием пиразолов **2.22а,с**, структура которых была подтверждена РСА ранее [217]. Эти данные позволяют заключить, что присутствие арилгидразонного заместителя в молекуле 3-оксоэфира не изменяет направление циклизации с замещенными гидразинами, которое реализуется за счет конденсации первичной аминогруппы динуклеофила по полифторацильному фрагменту.

Для соединений **2.23b**, **2.24с,г** выполнен РСА (рисунки 2.18А-С), благодаря которому удалось не только подтвердить 5- R^F -региоизомерное строение 4-арилгидразинилиденпиразолонов, но и установить, что в кристаллах они существуют в виде *Z*-изомеров гидразоно-кетонного таутомера (*Z*-НК), стабилизация которого реализуется за счет образования ВВС между протоном NH-группы арилгидразонного заместителя и карбонильным атомом кислорода пиразольного фрагмента (для **2.23b** расстояние O2...H3 2.045 Å (рисунок 2.18А), для двух кристаллографически независимых молекул **2.24с** расстояние H4...O3 и H4A...O3A 2.043 и 2.019 Å, соответственно (рисунок 2.18В)). В пиразолоне **2.24g** (рисунок 2.18С), помимо аналогичной ВВС (H4... O1 1.992 Å), можно отметить образование межмолекулярных хлор-кислородных связей (Cl1...O1' 3.177 Å), что приводит к формированию димерных цепочек молекул.

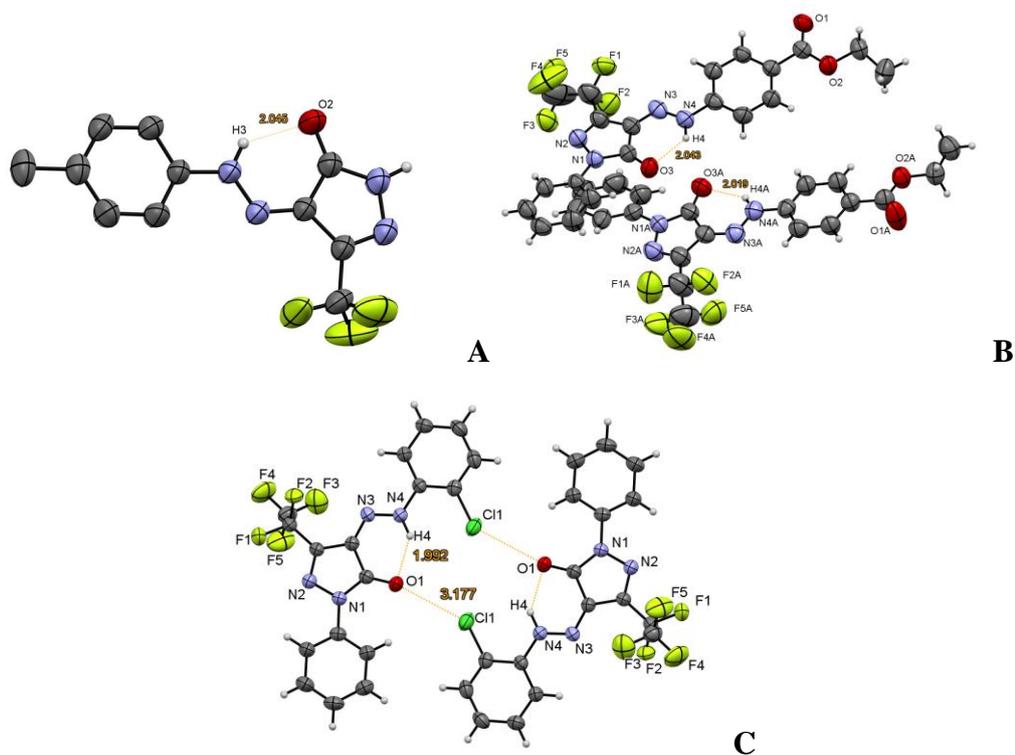


Рисунок 2.18 – Общий вид молекул соединений **2.23b** (А), **2.24с** (В), **2.24g** (С) по данным РСА

ИК спектры всех соединений **2.23–2.27**, зарегистрированные в твердом виде, содержат полосу поглощения карбонильной группы примерно в одной области при ν 1652–1667 см^{-1} , что говорит об их существовании в *Z*-НК форме в каждом случае.

В растворах гетероциклам **2.23–2.27** может быть свойственна азо-гидразонная и кето-енольная таутомерия, в результате чего они могут существовать не только в виде гидразоно-кетонного таутомера НК, которому в свою очередь свойственна *Z*- и *E*-изомерия, но и в виде азо-енольного таутомера АЕ (схема 2.14).

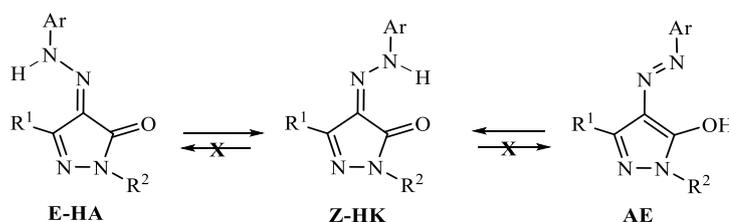


Схема 2.14 – Возможные изомерные и таутомерные формы 2-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразол-3-онов **2.23–2.27**

Присутствие полос поглощения характеристичных колебаний карбонильных групп при ν 1660–1670 см^{-1} в ИК спектрах соединения **2.23b**, **2.24c,g**, зарегистрированных для 0.1 М раствора CHCl_3 и для твердого состояния, позволяет предположить для них существование *Z*-НК формы и в растворах.

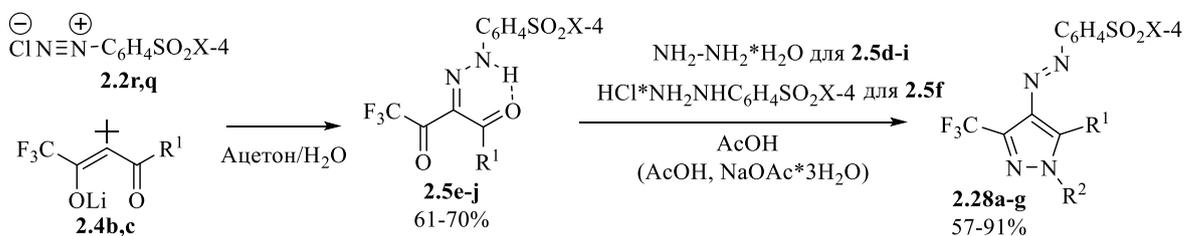
Спектры ЯМР гетероциклов **2.23–2.27**, зарегистрированные в растворах CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$, содержат один набор сигналов, отвечающий также *Z*-НК таутомеру, поскольку в спектрах ЯМР ^1H обнаружены слабopольные сигналы протона при δ 13–14 м.д., характерные для протона NNH группы, участвующего в ВВС, а в спектрах ЯМР ^{13}C – сигнал атома углерода карбонильной группы при δ 157–160 м.д. [157].

2.2.1.2 Синтез 4-арилдiazенил-3-полифторалкилпиразолов

Обзор литературных данных показал особую перспективность для дизайна биоактивных соединений 2-арилдiazенилпиразолов, содержащих фармакофорную сульфонильную группу [69,75,78,84,85]. Сведений о синтезе таких фторсодержащих пиразолов нами не обнаружено, хотя циклизации трифторметил-2-А-1,3-ДК **2.5a,b** с гидразинами в 4-арилдiazенил-3-полифторалкилпиразолы хорошо изучены [1,2].

Сначала азосочетанием солей арилдiazония с 1,3-дикетонатами лития **2.4b,c** синтезированы новые 2-А-1,3-ДК **2.5e-j**, содержащие сульфонильную группу в арилдiazенильном фрагменте (схема 2.15). Затем циклоконденсацией 2-А-1,3-ДК **2.5a-j** по 1,3-дикетонильному фрагменту с гидразингидратом синтезированы *N*(1)-незамещенные пиразолы **2.28a-f** с выходами 57–91%. Взаимодействием 2-А-1,3-ДК **2.5g** с гидрохлоридом 4-гидразинилбензолсульфонамида в присутствии ацетата натрия получен только один

3-CF₃-региоизомерный пиразол **2.28g** с выходом 58%, который формируется за счет первоначального присоединения NH₂-группы динуклеофила по трифторацильному фрагменту (схема 2.15) [218]. Отметим, что пиразол **2.28g** является 4-арилдiazенилзамещенным аналогом известного противовоспалительного препарата *целекоксиб*.



2.2: X = NH₂ (r), Me (q); **2.4:** R = Ph (b), 4-MeC₆H₄ (c);

2.5: X = Me, R = Me (e), Ph (f), 4-MeC₆H₄ (g), 4-NO₂C₆H₄ (h); X = NH₂, R = Ph (i), 4-MeC₆H₄ (j);

2.28: R² = H, X = Me, R¹ = Me (a), Ph (b), 4-MeC₆H₄ (c), 4-NO₂C₆H₄ (d);

X = NH₂, R¹ = Ph (e), 4-MeC₆H₄ (f); R² = 4-SO₂NH₂C₆H₄, X = Me, R¹ = 4-MeC₆H₄ (g)

Схема 2.15 – Синтез 4-арилдiazенилпиразолов **2.28a-g**

Строение полученных пиразолов **2.28a-g** подтверждено методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Спектры ЯМР пиразолов **2.28a-g** характеризуются одинаковым характером сигналов атомов фтора (синглет при $\delta(\text{CF}_3)$ 101-102 м.д.) и атомов углерода $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$ (квартет при δ_{C} 121.20 м.д., $^1J_{\text{C,F}} = 267-268$ Гц).

2.2.1.3 Оценка биологического действия 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразол-3-онов и 4-арилдiazенил-3-полифторалкилпиразолов

Эстеразный профиль 4-арилгидразинилиденпиразол-3-онов

Полученные фторсодержащие 4-арилгидразинилиденпиразол-3-оны **2.23–2.26** сочетают в своей структуре 1,2-оксоарилгидразонный фрагмент и полифторалкильный заместитель, поэтому они могут проявлять анти-CES действие аналогично исходным полифторалкил-2-А-3-ОЭ **2.3**. Исследование их эстеразного профиля (таблица 2.15)* показало, что они не ингибируют или проявляют слабую ингибиторную активность в отношении AChE и BChE, тогда как по отношению к CES проявляют широкий спектр действия от полной неактивности до высоких значений.

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махеевой Г.Ф.

Таблица 2.15 – Эстеразный профиль 4-арилгидразинилиденпиразол-3-онов 2.23-2.27

№	Соединение			Ингибиторная активность в отношении AChE, BChE и CES. IC ₅₀ (M) или % ингибирования активности фермента соединением при 20 мкМ.		
	R ^F	R ¹	Ar	AChE	BChE	CES
1	2	3	4	5	6	7
2.23a	CF ₃	H	Ph	12.8±2.3%	10.7±1.8%	(2.48±0.22)x10 ⁻⁷
2.23b	CF ₃	H	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	10.1±1.7 %
2.23c	CF ₃	H	4-BrC ₆ H ₄	3.4±0.6 %	5.9±1.0%	5.5±0.9%
2.23d	CF ₃	Me	4-MeC ₆ H ₄	4.5±1.1%	н.а.	(2.56±0.16)x10 ⁻⁶
2.23e	CF ₃	Ph	Ph	н.а.	5.1±0.9%	(4.81±0.43)x10 ⁻⁷
2.23f	CF ₃	Ph	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	(1.01±0.09)x10 ⁻⁶
2.23g	CF ₃	Ph	4-OMeC ₆ H ₄	12.3±2.3%	н.а.	(2.16±0.20)x10 ⁻⁶
2.23h	CF ₃	Ph	4-FC ₆ H ₄	7.0±1.2%	3.2±0.6%	(1.90±0.15)x10 ⁻⁶
2.23i	CF ₃	Ph	2-ClC ₆ H ₄	6.3±1.0%	6.4±1.3%	23.2±1.8%
2.23j	CF ₃	Ph	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	н.а.	7.1±1.2%	(2.26±0.18)x10 ⁻⁶
2.23k	CF ₃	Ph	4-BrC ₆ H ₄	5.4±0.9%	6.0±1.1%	23.2±2.0%
2.23l	CF ₃	Ph	4-CO ₂ EtC ₆ H ₄	16.7±1.5%	3.2±0.8%	(8.71±0.69)x10 ⁻⁷
2.23m	CF ₃	Ph	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	5.5±0.5%	4.0±1.0%	20.4±1.6%
2.23n	CF ₃	Ph	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	н.а.	3.5±0.6%	н.а.
2.23o	CF ₃	Ph	4-SO ₃ HC ₆ H ₄	н.а.	7.4±1.2%	5.2±1.0%
2.23p	CF ₃	4-SO ₂ NH ₂ -C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	3.6±0.9%	5.7±1.0 %
2.23q	CF ₃	4-SO ₂ Me-C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	4.3±0.8%	н.а.	н.а.
2.23r	CF ₃	4-Me-C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	4.0±1.0%	(1.19±0.09)x10 ⁻⁵
2.24a	C ₂ F ₅	H	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	3.3±0.9%	7.8±1.4%
2.24b	C ₂ F ₅	Ph	4-MeC ₆ H ₄	8.3±1.4 %	5.7±1.3%	(9.54±0.62)x10 ⁻⁷
2.24c	C ₂ F ₅	Ph	2-ClC ₆ H ₄	3.3±0.6%	6.5±1.0%	(7.34±0.66)x10 ⁻⁶
2.24e	C ₂ F ₅	Ph	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₄	6.0±1.0%	6.2±1.2%	н.а.
2.24f	C ₂ F ₅	Ph	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	3.4±0.7%	4.3±0.8%	6.6±0.9%
2.24g	C ₂ F ₅	Ph	4-CO ₂ EtC ₆ H ₄	6.2±0.9%	4.2±0.8%	(1.81±0.01)x10 ⁻⁶
2.24h	C ₂ F ₅	Ph	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	4.1±0.8%	5.2±0.9%	30.8±2.7%
2.25a	C ₃ F ₇	H	4-MeC ₆ H ₄	35.6±0.8%	10.5±1.1%	9.9±0.7%
2.25b	C ₃ F ₇	Ph	4-MeC ₆ H ₄	12.6±1.8%	4.5±1.2%	(2.44±0.18)x10 ⁻⁶
2.26a	C ₄ F ₉	H	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	(1.52±0.11)x10 ⁻⁵
2.26b	C ₄ F ₉	Ph	4-MeC ₆ H ₄	9.0±1.4%	н.а.	12.1±1.9%
2.27a	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	4.3±1.0%	н.а.
2.27b	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	10.3±2.4%
BNPP				н.а.	н.а.	(0.180 ± 11)x10 ⁻⁶

Проведенное исследование позволило выделить группу из 15 фторсодержащих 4-арилгидразинилиденпиразолонов 2.23a,d-h,j,l,r, 2.24b-d,g, 2.25b, 2.26a как селективных ингибиторов CES, причем пять из них (2.23a,e,f,l и 2.24b) проявило высокую анти-CES активность в диапазоне субмикромольных значений IC₅₀ (от 0.248 до 1.01 мкМ).

Максимальную активность с IC_{50} 0.248 и 0.481 мкМ показали CF_3 -пиразолоны **2.23a** и **2.23e**, имеющие фенилгидразонный заместитель. Высокой анти-CES активности CF_3 -пиразолонов **2.23** способствует также введение этоксикарбонильной группы в положение 4 этого заместителя (соединение **2.23i**). В ряду C_2F_5 -пиразолонов **2.24** самым активным оказалось производное **2.24b**, имеющее толилгидразонный фрагмент.

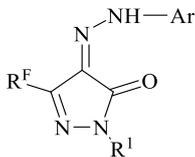
Остальные соединения **2.23b,c,i,k,m-q**, **2.24a,e,f,h**, **2.25a**, **2.26b**, **2.27a,b** не проявляют анти-CES активности и не ингибируют или очень слабо ингибируют холинэстеразы, что свидетельствует о потенциальном отсутствии у них нежелательных побочных эффектов, связанных с ингибированием данных ферментов при различном биомедицинском применении.

Антиоксидантная активность

Исследователями описана высокая антиоксидантная активность 4-арилгидразинилиденпиразолонов, содержащих фрагмент кумарина, в DPPH тесте [219] и *N*-тиазолилных производных в ABTS тесте [79]. Однако антиоксидантные свойства 4-арилгидразинилиден-5-метилпиразол-5-оного ядра, тем более его полифторалкильных аналогов до сих пор не исследованы, хотя, учитывая присутствие в молекуле пиразольного структурного фрагмента известного антиоксиданта эдаравон, можно предполагать наличие у соединений **2.23-2.27** радикалсвязывающих свойств.

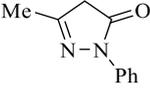
Нами изучена антиоксидантная активность синтезированных 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразол-3-онов **2.23-2.26** в сравнении с нефторированными аналогами **2.27a,b** с применением двух распространенных подходов: ABTS, FRAP тестов (таблица 2.16)*.

Таблица 2.16 – Антиоксидантная активность 4-арилгидразинилиденпиразолонов **2.23-2.27**

№	Соединение			Антиоксидантная активность (среднее ± SEM)		
				ABTS ^{•+} - связывающая активность (n=3, 1 ч, t =30°C)		FRAP (Fe ³⁺ -восстанавливающая активность) (n=3, 1 ч, t =37°C)
	R ^F	R ¹	Ar	TEAC	IC ₅₀ , мкМ	
1	2	3	4	5	6	7
2.23a	CF ₃	H	Ph	0.5± 0.03	42.8 ± 2.3	0.09±0.01
2.23b	CF ₃	H	4-MeC ₆ H ₄	0.42± 0.03	46.2 ± 2.4	0.05±0.02
2.23c	CF ₃	H	4-BrC ₆ H ₄	0.4± 0.02	41.5 ± 2.4	н.а.
2.23d	CF ₃	Me	4-MeC ₆ H ₄	0.15± 0.01	160.8 ± 3.2	н.а.
2.23e	CF ₃	Ph	Ph	0.02	н.о.	н.а.
2.23f	CF ₃	Ph	4-MeC ₆ H ₄	0.1± 0.006	н.о.	н.а.
2.23g	CF ₃	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	0.35 ± 0.03	55.6 ± 2.4	н.а.

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махавой Г.Ф.

Окончание таблицы 2.16

1	2	3	4	5	6	7
2.23h	CF ₃	Ph	4-FC ₆ H ₄	0.05 ± 0.004	н.о.	н.а.
2.23i	CF ₃	Ph	2-ClC ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.23j	CF ₃	Ph	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	н.а.	н.о.	н.а.
2.23k	CF ₃	Ph	4-BrC ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.23l	CF ₃	Ph	4-CO ₂ EtC ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.23m	CF ₃	Ph	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.23n	CF ₃	Ph	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.23o	CF ₃	Ph	4-SO ₃ HC ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.23p	CF ₃	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	0.03± 0.002	н.о.	н.а.
2.23q	CF ₃	4-SO ₂ Me C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	0.02± 0.001	н.о.	н.а.
2.23r	CF ₃	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	0.13± 0.007	н.о.	н.а.
2.24a	C ₂ F ₅	H	4-MeC ₆ H ₄	0.45± 0.03	46.8 ± 2.1	0.15
2.24b	C ₂ F ₅	Ph	4-MeC ₆ H ₄	0.04± 0.002	н.о.	н.а.
2.24c	C ₂ F ₅	Ph	2-ClC ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.24d	C ₂ F ₅	Ph	3-ClC ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.24e	C ₂ F ₅	Ph	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.24f	C ₂ F ₅	Ph	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.24g	C ₂ F ₅	Ph	4-CO ₂ EtC ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.24h	C ₂ F ₅	Ph	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	н.а.	н.о.	н.а.
2.25a	C ₃ F ₇	H	4-MeC ₆ H ₄	0.54 ± 0.03	41.5 ± 1.8	н.а.
2.25b	C ₃ F ₇	Ph	4-MeC ₆ H ₄	0.03± 0.002	н.о.	н.а.
2.26a	C ₄ F ₉	H	4-MeC ₆ H ₄	0.43± 0.03	48.3 ± 2.2	н.а.
2.26b	C ₄ F ₉	Ph	4-MeC ₆ H ₄	0.05± 0.03	>400	н.а.
2.27a	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	0.86± 0.04	25.4 ± 1.1	0.51±0.01
2.27b	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	0.80± 0.05	28.3 ± 1.2	0.11±0.01
Тролокс				1.0	19.7 ± 0.8	1.0
 Эдаравон				0.96 ± 0.04	21.4±1.8	0.80 ±0.01

Найдена умеренная ABTS^{•+}-связывающая способность NH-незамещенных 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилпиразолонов **2.23a,b,c**, **2.24a**, **2.25a**, **2.26a** (TEAC 0.40–0.54), тогда как *N*-арил-замещенные аналоги **2.23d-r**, показали слабую антирадикальную активность (TEAC 0.02–0.15) или совсем были не активны. В отличие от этого нефторированные пиразолоны **2.27a,b** (TEAC 0.80–0.86) независимо от присутствия заместителя при атоме азота показали радикал-связывающее действие на тролокса и эдаравона. При этом соединение **2.27b** имеет наиболее близкую структуру к эдаравону.

В тесте FRAP все соединения **2.23–2.27** были менее активны. Небольшую железовосстанавливающую активность показали только NH-пиразолоны **2.23a,b**, **2.24a** (TE 0.05–0.15) с «коротким» полифторалкильным заместителем. Такую же активность проявил *N*-фенил-5-метилпиразолон **2.27b** (TE 0.11), тогда как его NH-аналог **2.27a** (TE 0.51) был значительно более активен (на уровне тролокса и эдаравона).

Отсутствие корреляций для активностей в тестах FRAP и ABTS для фторсодержащих NH-пиразолонов **2.23a-c**, **2.24a**, **2.25a**, **2.26a** говорит о разных механизмах их действия в этих испытаниях. Очевидно, что они более склонны к антирадикальному действию по НАТ механизму (ABTS тест), чем по SET механизму (FRAP тест). То же самое характерно для нефторированных пиразолонов **2.27a,b**.

Антимикробная активность

В последние годы ряд работ был посвящен дизайну антибактериальных и антифунгальных агентов на основе 4-арилгидразинилиденпиразолонового остова [62,63,69,89,220]. При этом мы нашли всего две работы, в которых исследовались антимикробные свойства производных 4-арилгидразинилиден-5-трифторметилпиразол-3-онов, имеющих остатки в *N*-положении гетероцикла β-D-гликозида [94] или пиразола [209]. Однако влияние самого 4-арилгидразинилиден-5-трифторметилпиразольного скелета на эту активность до сих пор не ясно.

Принимая во внимание высокую значимость поиска новых антимикробных средств для современного мира, мы протестировали ряд синтезированных соединений в отношении контрольных штаммов трех патогенных дерматофитов (*T. rubrum*, *E. floccosum*, *M. canis*), 1 штамма дрожжеподобных грибов рода *C. albicans* и 1 штамма клинически значимых облигатных и условно-патогенных бактерий *N. gonorrhoeae**. В качестве положительного контроля использовали флуконазол и спектиномицин. Оказалось, что из тестируемых пиразолонов только соединение **2.23c**, сочетающее 4-бромфенилгидразонный заместитель с NH-фрагментом, проявило существенную противогрибковую активность при минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 12.5 мкг/мл в отношении дерматофитов *T. rubrum* и *E. floccosum* и при МИК 25 мкг/мл против *M. canis*.

Среди 4-арилдiazенилпиразолов **2.28a-g** наибольшую антимикотическую активность (МИК 6.25–12.5 мкг/мл) в отношении 3 штаммов дерматофитов *T. interdigitale*, *T. mentagraphites*, *E. floccosum* проявил *N*-незамещенный пиразол **2.28a**, содержащий метильную группу при C5. Слабую антимикотическую активность показали пиразолы **2.28b,d** по отношению к штамму *E. floccosum* (МИК 50–100 мкг/мл). Пиразолы **2.28c,f,g** не проявили активность по отношению к патогенным грибам – дерматофитам.

В ряду изучаемых пиразолонов, веществ, способных ингибировать рост бактерий *N. gonorrhoeae*, оказалось значительно больше (таблица 2.17). Так, пиразолы **2.23g**, **2.24b** проявили высокое антигонорейное действие при МИК 0.9 мкг/мл. Умеренную активность показали соединения **2.23d**, **2.24d,g** (МИК 15.6 мкг/мл) и **2.23j,k** (МИК 31.2 мкг/мл). Рост

* Тесты *in vitro* проведены сотрудниками УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург

N. gonorrhoeae слабо ингибировали пиразолоны **2.23b,f,p**, **2.24e** при МИК 62.5 мкг/мл и соединения **2.23e,h,m** при МИК 125 мкг/мл.

Таблица 2.17 – Антибактериальная активность 4-арилгидразинилиденпиразолонов **2.23-2.27** против *N. gonorrhoeae*

№	Соединение			МИК (мкг/мл)	№	R ^F	R ¹	R ²	МИК (мкг/мл)
	R ^F	R ¹	R ²						
2.23b	CF ₃	H	4-Me	62.5	2.24a	C ₂ F ₅	H	4-Me	62.5
2.23c	CF ₃	H	4-Br	125	2.24b	C ₂ F ₅	Ph	4-Me	0.9
2.23d	CF ₃	Me	4-Me	15.6	2.24c	C ₂ F ₅	Ph	2-Cl	>250
2.23e	CF ₃	Ph	H	>250	2.24d	C ₂ F ₅	Ph	3-Cl	15.6
2.23f	CF ₃	Ph	4-Me	62.5	2.24e	C ₂ F ₅	Ph	2,6-Cl ₂	62.5
2.23g	CF ₃	Ph	4-MeO	0.9	2.24f	C ₂ F ₅	Ph	2,4-Cl ₂	>250
2.23h	CF ₃	Ph	4-F	125	2.24g	C ₂ F ₅	Ph	4-CO ₂ Et	15.6
2.23i	CF ₃	Ph	2-Cl	>250	2.24h	C ₂ F ₅	Ph	4-SO ₂ Me	250
2.23j	CF ₃	Ph	2,6-Cl ₂	31.2	2.25a	C ₃ F ₇	H	4-Me	>250
2.23k	CF ₃	Ph	4-Br	31.2	2.25b	C ₃ F ₇	Ph	4-Me	31.2
2.23l	CF ₃	Ph	4-CO ₂ Et	31.2	2.26a	C ₄ F ₉	H	4-Me	250
2.23m	CF ₃	Ph	4-SO ₂ Me	125	2.26b	C ₄ F ₉	Ph	4-Me	>250
2.23o	CF ₃	Ph	4-SO ₃ H	62.5	2.27a	Me	H	4-Me	>250
2.23p	CF ₃	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	4-Me	62.5	2.27b	Me	Ph	4-Me	>250
2.23q	CF ₃	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	4-Me	>250	Спектиноцин				12.5
2.23r	CF ₃	4-C ₆ H ₄ Me	4-Me	>250					

При этом четкого влияния структурных факторов на антимикробное действие не выявлено. Можно сказать только, что фторсодержащие соединения оказались более активными, чем нефторированные.

По отношению к бактериям *N. gonorrhoeae* ни одно из исследованных пиразолов **2.28a-g** не показало активности.

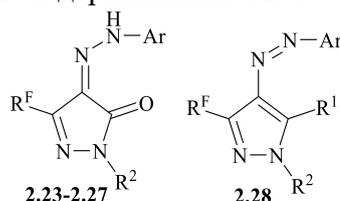
Цитотоксичность

Исследования последних лет показали, что 4-арилгидразинилиденпиразолоны перспективны также для разработки антипролиферативных агентов [71] с различным механизмом действия, так как среди них найдены селективные ингибиторы протеинтирозинфосфатазы (SHP2) [75,221], активаторы VAX (Vcl-2-связанный X белок) [76,77], антагонисты киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [86] и АКТ (фосфолипид-связывающая серин/треонинкиназа) ингибиторы домена гомологии плекстрина [78]. Противораковая активность обнаружена для некоторых трифторметил-

содержащих нуклеозидов 4-арилгидразинилиденпиразол-3-онов [206,207]. Однако действие трифторметил- и тем более полифторалкилзамещенных 4-арилгидразинилиденпиразолонов на опухолевые клетки до сих пор не изучалось.

Мы исследовали цитотоксическую активность соединений **2.23b,f,m,p,q**, **2.24a,b**, **2.25a**, **2.26b**, **2.27a,b** и **2.28c,f** на перевиваемой культуре клеток карциномы шейки матки человека HeLa и культуре клеток человека дермальные фибробласты, в качестве препаратов сравнения использовали доксорубицин и камптотецин. Значения IC_{50} и индекс селективности (SI) определяли для соединений, обладающих цитостатической активностью (таблица 2.18)*. Высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток линии HeLa проявили NH-пиразолонны **2.23b**, **2.24a**, **2.27a** (IC_{50} 1.47–3.16 мкМ), причем фторсодержащие пиразолонны **2.23b** и **2.24a** были активнее нефторированного аналога **2.27a**. Самым активным цитостатиком был C_2F_5 -пиразолон **2.24a**, имеющий IC_{50} на уровне камптотецина. Из протестированных арил-N-пиразолоннов CF_3 -производное **2.23f** показало активность, сравнимую с доксорубицином, тогда как соединения **2.25a**, **2.27b** были на порядок менее активными (таблица 2.18). NH-пиразолонны **2.28c,f** проявили еще меньшую цитотоксичность (IC_{50} 105–151 мкМ). В клетках, подвергшихся действию веществ, происходит разрушение цитоплазматической мембраны и всех внутренних структур, кроме ядра. Наиболее показательным является действие вещества **2.23f**, так как в данном случае происходит полное разрушение клеток. Сульфонилсодержащие пиразолонны **2.23m,p,q** не показали противоопухолевого действия.

Таблица 2.18 – IC_{50} соединений **2.23b,f,m,p,q**, **2.24a,b**, **2.25b**, **2.26b**, **2.27a,b**, **2.28c,f** по отношению к клеткам линии HeLa и дермальным ФБЧ



№	Соединение				IC_{50} , мкМ		Индекс селективности (SI)*
	R ¹	R ^F	R ²	Ar	HeLa	ФБЧ	
1	2	3	4	5	6	7	8
2.23b	-	CF ₃	H	4-MeC ₆ H ₄	2.26± 0.14	8.18±0.73	3.62
2.23f	-	CF ₃	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4.49± 0.18	20.50±2.52	4.56
2.23m	-	CF ₃	Ph	4-SO ₂ Me-C ₆ H ₄	н.а.	н.а.	-

* Исследования выполнены в ИЕНиМ УрФУ к.б.н. М.В. Улитко

Окончание таблицы 2.18

1	2	3	4	5	6	7	8
2.23p	-	CF ₃	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	-
2.23q	-	CF ₃	4-SO ₂ Me C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	-
2.24a	-	C ₂ F ₅	H	4-MeC ₆ H ₄	1.47± 0.13	12.98±2.56	8.83
2.24b	-	C ₂ F ₅	Ph	4-MeC ₆ H ₄	65.88±5.22	98.56±6.32	1.49
2.25b	-	C ₃ F ₇	Ph	4-MeC ₆ H ₄	59.67±6.34	73.79±5.32	1.24
2.26b	-	C ₄ F ₉	Ph	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	-
2.27a	-	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	3.16±0.25	24.30±1.82	7.68
2.27b	-	Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	46.45±1.98	24.12±3.21	0.52
2.28c	4- Tol	CF ₃	H	4-SO ₂ Me- C ₆ H ₄	105	н.о.	-
2.28f	4- Tol	CF ₃	H	4-SO ₂ NH ₂ - C ₆ H ₄	151	н.о.	-
Камптотецин					1.08±0.98	5.38 ± 0.48	4.98
Доксорубицин					4.25 ± 0.55	2.72 ± 0.26	0.64
н.а. – не активно; н.о. – не определено							
* SI – отношение среднего значения IC ₅₀ в нормальных ФБЧ к среднему значению IC ₅₀ для HeLa;							

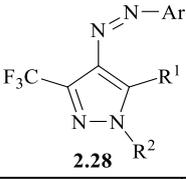
В отношении клеток ФБЧ цитотоксические свойства проявили только пиразолонны **2.23b**, **2.24a** и **2.27a,b**, но все они оказались менее токсичны по сравнению с препаратами доксорубицин и камптотецин. Стоит также отметить специфическую активность NH-пиразолонна **2.27a**, так как он при воздействии на ФБЧ окрашивает ядра в бледно-жёлтый цвет.

Противовирусная активность

Учитывая потенциал синтезированных соединений как противовирусных агентов [222,223], мы исследовали активность пиразолов **2.28** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) на культуре клеток MDCK с использованием рибавирина для сравнения*. В результате тестирования определены концентрации (CC₅₀), вызывающие гибель 50% клеток в культуре MDCK, и концентрации (IC₅₀), приводящие к снижению продукции вируса на 50% по сравнению с контролем, а также индекс селективности (SI = CC₅₀/IC₅₀) (таблица 2.19).

* Исследования выполнены в НИИ гриппа, Санкт-Петербург, группой д.б.н. В.В. Зарубаева

Таблица 2.19 – Цитотоксичность и противовирусная активность пиразолов **2.28a-g** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) на культуре клеток MDCK

№	Соединение			CC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ	SI
	R ¹	R ²	Ar			
	 <chem>C1=CN(C(=N1)N=NAr)C(F)(F)F</chem> 2.28					
2.28a	Me	H	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	>903	75.8±9.3	12
2.28b	Ph	H	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	>761	487±54.2	2
2.28c	4-Tol	H	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	>735	51.4±6.6	14
2.28d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	>683	6.8±1.2	100
2.28e	Ph	H	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	>581	56.5±7.0	10
2.28f	4-Tol	H	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	>733	205±22.4	4
2.28g	4-Tol	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	>532	44.4±5.1	12
Рибавирин				>2130	36±5	59

При изучении цитотоксичности соединений на линии клеток MDCK установлено, что все NH-пиразолы **2.28a-f** оказались малотоксичными (CC₅₀ >532 – >903 мкМ). Введение бензолсульфонамидой группы в положение N(2) пиразола **2.28c** привело к увеличению цитотоксичности пиразола **2.28g** на 203 мкМ.

Ингибирующее действие пиразолов **2.28a,c-e,g** в отношении вируса гриппа А значительна (IC₅₀ 6.8 – 75.8 мкМ) по сравнению с активностью пиразолов **2.28b,f** (IC₅₀ 205–487 мкМ), вследствие чего для малотоксичных соединений **2.28a,c-e,g** их SI находится в диапазоне 10–100. Наибольшее соотношение цитотоксических и ингибирующих свойств (SI = 100) показал N(1)-незамещенный пиразол **2.28d**, содержащий 4-нитрофенильную группу при C(5). Таким образом, большинство исследованных пиразолов обладают противогриппозной активностью.

Анальгетическая активность

Пиразольный скелет, безусловно, предоставляет богатые возможности для создания анальгетически активных средств, поскольку на его основе создано целое семейство анальгетиков-антипиретиков пиразолонового ряда и ряд селективных ингибиторов ЦОГ-1, самым известным из которых является целекоксиб. 4-Арилгидразинилиденпиразолоновый остов также привлекателен для этих целей [98,99,224–226]. Ярким подтверждением этому является обнаружение высокой антиноцицептивной активности в тесте «горячая пластина» для 5-метил-4-[(Z)-(4-нитрофенил)диазенил]пиразол-3-она, как авторы полагают, за счет ингибирования

ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [99]. Для 4-аминосульфонилфенил-содержащих производных установлено мощное ингибиторное действие по отношению к ЦОГ-2 [224].

Перед исследованиями *in vivo* мы оценили ориентировочную острую токсичность соединений **2.23-2.28** на минимальном рекомендованном количестве мышей линии CD-1 (три животных) при в/бр введении в дозе 150 и 300 мг/кг (таблица 2.20)*. Во всех случаях выживаемость животных составляла 100% в течение всего периода наблюдения (14 дней).

Таблица 2.20 –Анальгетическая активность и острая токсичность пиразолов **2.23–2.28**

№	Соединение				Анальгетическая активность. Увеличение латентного периода, %		Острая токсичность	
	R ^F	R ¹	R ²	Ar	1 ч	2 ч	До за, мг/кг в/б	Выживаемость, %
	2	3	4	5	6	7	8	9
2.23a	CF ₃	-	H	Ph	40*	н.а.	300	100
2.23b	CF ₃	-	H	4-MeC ₆ H ₄	69.5**	59.7*	300	100
2.23c	CF ₃	-	H	4-BrC ₆ H ₄	н.а.	51**	300	100
2.23d	CF ₃	-	Me	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	300	100
2.23e	CF ₃	-	Ph	Ph	100***	129**	300	100
2.23f	CF ₃	-	Ph	4-MeC ₆ H ₄	63****	68**	300	100
2.23g	CF ₃	-	Ph	4-MeO C ₆ H ₄	н.а.	76.9*	300	100
2.23h	CF ₃	-	Ph	4-FC ₆ H ₄	66**	67 [§]	300	100
2.23i	CF ₃	-	Ph	2-ClC ₆ H ₄	42*	61*	300	100
2.23j	CF ₃	-	Ph	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₄	н.а.	н.а.	300	100
2.23k	CF ₃	-	Ph	4-BrC ₆ H ₄	89**	76***	300	100
2.23l	CF ₃	-	Ph	4-CO ₂ Et C ₆ H ₄	68.1**	107.2**	300	100
2.23m	CF ₃	-	Ph	4-SO ₂ Me C ₆ H ₄	116**	144***	300	100
2.23n	CF ₃	-	Ph	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	н.а.	84****	300	100
2.23o	CF ₃	-	Ph	4-SO ₃ H C ₆ H ₄	109**	54*	300	100
2.23p	CF ₃	-	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	62.1*	70.9*	150	100
2.23q	CF ₃	-	4-SO ₂ Me C ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	103.8****	110.3**	300	100

* Тесты по оценке анальгетической активности и острой токсичности проведены сотрудниками ПНИПУ, г. Пермь

Окончание таблицы 2.20

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.23r	CF ₃	-	4-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	63.2*	74.2*	300	100
2.24a	C ₂ F ₅	-	H	4-MeC ₆ H ₄	83.9****	63.3*	300	100
2.24b	C ₂ F ₅	-	Ph	4-MeC ₆ H ₄	158.5****	74.3****	300	100
2.24c	C ₂ F ₅	-	Ph	2-ClC ₆ H ₄	75**	51**	300	100
2.24d	C ₂ F ₅	-	Ph	3-ClC ₆ H ₄	93****	63**	300	100
2.24e	C ₂ F ₅	-	Ph	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₄	н.а.	н.а.	300	100
2.24f	C ₂ F ₅	-	Ph	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	н.а.	н.а.	300	100
2.24g	C ₂ F ₅	-	Ph	4-CO ₂ Et C ₆ H ₄	67**	73*	300	100
2.24h	C ₂ F ₅	-	Ph	4-SO ₂ Me C ₆ H ₄	80**	98**	300	100
2.25a	C ₃ F ₇	-	H	4-MeC ₆ H ₄	42**	52**	300	100
2.25b	C ₃ F ₇	-	Ph	4-MeC ₆ H ₄	144****	82.3**	300	100
2.26a	C ₄ F ₉	-	H	4-MeC ₆ H ₄	62.9*	40.4*	300	100
2.26b	C ₄ F ₉	-	Ph	4-MeC ₆ H ₄	95.2**	124.8****	300	100
2.27a	Me	-	H	4-MeC ₆ H ₄	80.8**	н.а.	300	100
2.27b	Me	-	Ph	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	140.2**	300	100
2.28a	CF ₃	Me	H	4-SO ₂ Me C ₆ H ₄	42****	71****	300	100
2.28c	CF ₃	4- MeC ₆ H ₄	H	4-SO ₂ Me C ₆ H ₄	н.а.	58****	300	100
2.28d	CF ₃	4- NO ₂ C ₆ H ₄	H	4-SO ₂ Me C ₆ H ₄	н.а.	н.а.	300	100
2.28f	CF ₃	4- MeC ₆ H ₄	H	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	н.а.	41**	300	100
2.28g	CF ₃	4- MeC ₆ H ₄	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	4-SO ₂ Me C ₆ H ₄	н.а.	н.а.	300	100
Диклофенак, 10 мг/кг					63.5±18.2 ¹	70.0± 20.8 ¹	100	66
Анальгин, 15 мг/кг					34.2±11.3 ²	64.6± 22.5 ²	300	100
Латентный период (в секундах) в экспериментальной группе по сравнению с соответствующими данными в контрольной группе: § - p = 0.05; *- p < 0.05; ** - p < 0.01; ***- p < 0.001, **** - p < 0.0001. н.а.– не активны (p>0.05)								
¹ Данные для 8 независимых экспериментов; ² данные для 5 независимых экспериментов								

Далее проведена оценка анальгетической активности 4-арилгидразинилиденпиразол-5-онов **2.23-2.27** и 4-арилдiazенилпиразолов **2.28a,c,d,f,g** на крысах линии SD в дозе 15 мг/кг в тесте «горячая пластина» при в/бр введении в виде 1% суспензии крахмальной слизи [227]. Оценивали изменение болевой чувствительности на основе сравнения болевых реакций у группы животных, которым вводили препарат, и у контрольной группы животных. Величину латентного периода реакции животного на ноцицептивную стимуляцию измеряли через 1 и 2 ч после введения вещества. В качестве

препаратов сравнения выступали метамизол натрия (анальгин) и диклофенак.

Все исследованные пиразолоны **2.23-2.27** проявили в той или иной степени антиноцицептивное действие за исключением пиразолона **2.23d**, содержащего метильный заместитель при атоме азота, и пиразолонов **2.23j**, **2.24e,f**, имеющих два атома хлора в арилгидразонном фрагменте.

Анализ «структура – свойство» показал, что NH-пиразолоны были менее активны по сравнению с фенил-*N*-замещенными аналогами (**2.23a** против **2.23e**, **2.23c** против **2.23k**, **2.24a** против **2.24b**, **2.25a** против **2.25b** и **2.27a** против **2.27b**). Из этого ряда выбивается только соединения **2.23b** и **2.23f**, показавшие примерно одинаковый уровень активности.

В ряду NH-незамещенных CF₃-пиразолонов толилгидразинилиденовое производное **2.23b** было самым активным. Введение метильного заместителя в *N*-положение пиразольного цикла приводит к полной потере анальгетического действия соединения **2.23d**. CF₃-пиразолон **2.23e**, содержащий два фенильных заместителя, показал ярко выраженное обезболивающее действие, превышающее активность препаратов сравнения. Присутствие метильной или метоксильной группы, а также атомов фтора, хлора или брома в *para*-положении арилгидразонного фрагмента 5-CF₃-2-фенилпиразол-3-онов **2.23f,g,h,i** привело к снижению их антиноцицептивного действия. Введение второго атома хлора в арилгидразонный заместитель соединения **2.23j** сказалось негативным образом на его активности. 4-Этоксикарбонилзамещенный пиразолон **2.23l** показал хороший анальгетический эффект, но все же меньший, чем фенильный аналог **2.23e**. Наиболее результативным оказалось введение 4-метилсульфонильной группы, так как соединение **2.23m** проявило значительную анальгезирующую активность как на 1 ч, так и на 2 ч после измерения. Замена этой группы на сульфокислотный остаток привела к частичной потере активности пиразолона **2.23l** на 2 ч после введения, тогда как его замена на сульфаниламидный фрагмент сделала соединение **2.23n** существенно менее активным.

CF₃-пиразолон **2.23s**, имеющий два толильных заместителя, показал активность на уровне фенильного аналога **2.23f**. Введение 4-метилсульфонильной группы в *N*-фенильный фрагмент было эффективно, поскольку соединение **2.23r** в обеих точках измерения выявило сильный анальгезирующий эффект, в отличие сульфаниламидного аналога **2.23p**.

Из C₂F₅-пиразолонов **2.24** заметно выделяется 4-толилгидразинилиден-2-фенилпиразолон **2.24b**, показавший очень высокую активность на 1 ч после введения, причем существенно большую, чем CF₃-аналог **2.24f**. Соединение **2.24h**, сочетающий C₂F₅- и 4-MeSO₂-заместители, проявил выраженное анальгетическое действие, но меньшее, чем CF₃-аналог **2.23m**. Влияние остальных заместителей в C₂F₅-пиразолонах **2.24c-g** на их антиноцицептивные свойства были сходными с тенденциями для CF₃-производных **2.23i,j,l**.

В ряду C_3F_7 - и C_4F_9 -содержащих пиразолонов, Ph-N-производные **2.25b** и **2.26b** в обеих точках измерения были активнее NH-аналогов **2.25a** и **2.26a**. При этом пиразолон **2.25b** показал мощное анальгезирующее действие на 1 ч после введения, уступающее только активности C_2F_5 -аналога **2.25b**, а пиразолон **2.26b** обнаружил на 2 час сильное действие, оказавшееся ниже только активности CF_3 -соединений **2.23m** и **2.23e**.

Нефторированные пиразолоны **2.27a,b** имели достаточно высокую активность, но только на 1 или 2 час измерений, соответственно.

В качестве соединений-лидеров, показавших значительное обезболивающее действие в обеих временных точках, можно выделить CF_3 -пиразолоны **2.23e,m,r** и C_4F_9 -пиразолон **2.26b**. Помимо этого, фенил-N-замещенные C_2F_5 - и C_3F_7 -пиразолоны **2.24b**, **2.25b** обнаружили самую высокую активность на первый час тестирования, а Me-аналог **2.27b** был активен на уровне пиразолона **2.23m** на 2 час после введения.

Серия сульфониловсодержащих пиразолов **2.28** оказалась менее активной. NH-производные **2.28c** и **2.28f**, структура которых отличается природой *para*-заместителя в 4-арилдiazенильном фрагменте (метилсульфонильный и сульфамидный, соответственно), неактивны через час после введения и проявили умеренную активность через два часа. Замена донорной метильной группы в арильном заместителе при C5 в пиразоле **2.28c** на электроотрицательную нитрогруппу привела к исчезновению обезболивающего действия в пиразоле **2.28d**. Введение в положение C5 метильной группы вместо ароматического заместителя способствовало более выраженному эффекту: соединение **2.28a** активно в течение двух часов в отличие от **2.28c**. 4-Арилдiazенильное производное *целекоксиба* (пиразол **2.28g**) было неактивно в обеих временных точках.

Таким образом, нами показано, что 4-арилгидразинилиденпиразолоны, для синтеза которых использовано три подхода, обладают мощным потенциалом для дизайна биоактивных соединений. При этом присутствие в их структуре полифторалкильного заместителя обуславливает возможность проявления ими антикарбоксилэстеразного действия, которое зависит от заместителя в арилгидразонном фрагменте. Появлению способности связывать радикалы благоприятствует присутствие в молекуле NH-фрагмента, а также замена полифторалкильного остатка на метильную группу. Нельзя не признать тот факт, что исследуемые соединения не имеют достаточного значения как антифунгальные средства, но они весьма интересны как антибактериальные агенты, о чем свидетельствует найденная нами высокая антигонорейная активность.

В целом, изучаемый класс соединений не выявил токсичных свойств при опытах на крысах в дозе 300 мг/кг. Однако CF_3 -производные, имеющие незамещенный атом азота, проявили умеренную цитотоксичность на клетках ФБЧ, которая исчезала при введении

фенильного заместителя или уменьшалась при удлинении полифторалкильного остатка. Отдельно отметим нецитотоксичность сульфонилсодержащих пиразолонов. Определенно, 4-арилгидразинилиденпиразолоновый скелет может быть полезен при разработке противораковых агентов, и здесь, наоборот, оказалось важным присутствие NH-фрагмента. Помимо этого, 4-арилгидразинилиденпиразол-3-оны представляют интерес для создания веществ, которые могут быть использованы для биовизуализации живых систем.

Однако 4-арилгидразинилиденпиразолоновый каркас имеет особые перспективы при разработке эффективных анальгетических средств. В этом отношении оказалось полезным введение метилсульфонильных групп, которые не только способствуют усилению антиноцицептивного действия, но и уменьшают цитотоксичность и антикарбоксилэстеразную активность, что позволяет исключить возможные нежелательные лекарственные взаимодействия. Среди таких соединений пиразолоны **2.23m** и **2.23r** являются лидерами, заслуживающими дальнейшего изучения.

На основе циклизации 2-А-1,3-ДК **2.5** с гидразинами синтезированы 4-арилдiazенилпиразолы **2.28**, содержащие фармакофорную сульфонильную группу, среди которых найдены соединения с высоким антимикотическим и противогриппозным действием.

2.2.2 Синтез 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов и 4-арилдiazенил-5-полифторалкилизоксазолов, оценка их биологического действия

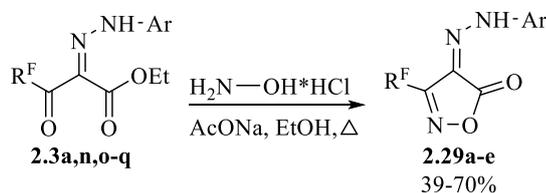
Изоксазольный скаффолд является привлекательным для дизайна терапевтических агентов различного назначения [228,229]. Изоксазольное ядро присутствует в противовоспалительных средствах *лефлуномид* (*arava*) и *валдекокосиб*, в антибактериальном препарате *сульфаметаксозол*, в противовирусном агенте *плеконарил*, в противогрибковом средстве *микафундин*, а также в устойчивых к бета-лактамазам антибиотиках, таких как *оксациллин*, *клоксациллин*, *диклоксациллин*, *флуклоксациллин* и др. [229]. α -Амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (АМРА) является специфическим агонистом рецептора АМРА [230]. Среди производных изоксазолов найдено большое количество веществ с противовирусной [231], противоопухолевой [232,233], противовоспалительной [234] и антиоксидантной [235–239] активностями. Особо отмечен большой потенциал изоксазолов как антибактериальных [240] и антифунгальных [241,242] агентов, механизм действия которых обусловлен ингибированием грибковой ланостерол-14-деметилазы (CYP51), что предотвращает синтез эргостерола - основного и незаменимого компонента липидов клеточной мембраны грибов [68]. Все это свидетельствует о перспективности синтеза новых представителей изоксазолов.

2.2.2.1 Синтез 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов и 4-арилдiazенил-5-полифторалкилизоксазолов

В литературе описан один пример циклизации CF_3 -2-А-3-ОЭ **2.3d** с гидроксиламином в изоксазолон (Схема 1.31) [107], региоизомерное строение которого не было определено. Реакции CF_3 -содержащих 2-А-1,3-ДК **2.5** с гидроксиламином исследовались в двух статьях, при этом было установлено, что как арил- [106], так и тиенил- [105] производные циклизуются в 4-арилазо-5-гидрокси-5-трифторметилизоксазолины, строение которых установлено на основании данных спектроскопии ЯМР. Для некоторых изоксазолов была найдена антифунгальная и антибактериальная активность [106].

Учитывая обнаруженное нами различное поведение 2-А-1,3-ДК **2.5a,b**, имеющих метильный и фенильный заместитель при одной из карбонильных групп, в реакциях с гексиламином (схема 2.9), в этой работе изучены особенности их циклизаций с гидроксиламином. Исследовано также влияние полифторакильного заместителя 2-А-1,3-ДК **2.5** на процесс циклизации с гидроксиламином.

Обнаружено, что независимо от строения полифторалкильного заместителя циклизация 2-А-3-ОЭ **2.3a,n,o-q** с гидроксидом гидроксиламина при кипячении в этаноле в присутствии ацетата натрия проходит хемоселективно с образованием 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов **2.29a-e** (схема 2.16).



Ar = 4-Tol, $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$ (**2.3a**, **2.29a**), C_2F_5 (**2.3o**, **2.29b**), C_3F_7 (**2.3p**, **2.29c**), C_4F_9 (**2.3q**, **2.29d**); Ar = 2-ClC₆H₄, $\text{R}^{\text{F}} = \text{C}_2\text{F}_5$ (**2.3n**, **2.29e**).

Схема 2.16 – Синтез 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов **2.29a-e**

На примере реакции 2-А-3-ОЭ **2.3a** показана возможность использования в реакции водного гидроксиламина, при этом выход изоксазолон **2.29a** был немного меньше (59% по сравнению с 70% в реакции с гидроксидом гидроксиламина). Хромато-масс-спектрометрическое исследование реакционных масс превращений CF_3 -2-А-3-ОЭ **2.3a** не выявило следов образования других продуктов, кроме изоксазолон **2.29a**. Однако удлинение полифторалкильного заместителя в реагентах **2.3q,n** приводило к появлению смолообразных продуктов, что снижало выходы целевых гетероциклов **2.29d,e** [243].

Структура синтезированных соединений установлена с использованием ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА. Региоизомерное строение изоксазолон **2.29a** однозначно установлено с привлечением РСА. Найдено, что

соединение **2.29a** в кристаллах имеет строение (4*Z*)-4-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-трифторметилизоксазол-5(4*H*)-она (рисунок 2.19), стабилизированного ВВС между атомами водорода Н3 арилгидразонного фрагмента и карбонильным атомом кислорода О2 изоксазолонового цикла (расстояние Н3...О2 2.242 Å). Молекула соединения **2.29a** имеет плоское строение, поскольку толильный и гетероциклический фрагменты лежат в одной плоскости.

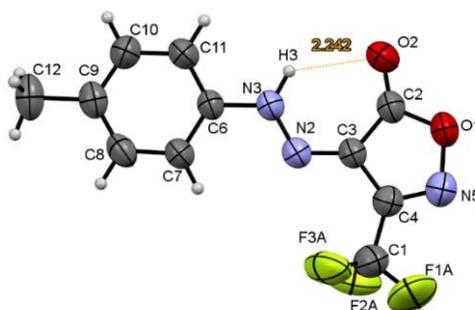


Рисунок 2.19 – Структура (4*Z*)-4-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-трифторметилизоксазол-5(4*H*)-она **2.29a** по данным РСА

В растворах синтезированным 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онам **2.29a-e** может быть свойственна азо-гидразонная и кето-енольная таутомерия, а также *Z,E*-изомерия относительно С=N связи гидразонного фрагмента. В связи с чем гетероциклы **2.29** могут существовать в виде *Z,E*-гидразоно-кетонных (*Z,E*-НК) изомеров и/ или азо-енольного (АЕ) таутомера (схема 2.17).

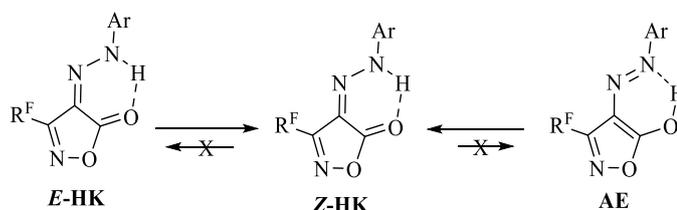
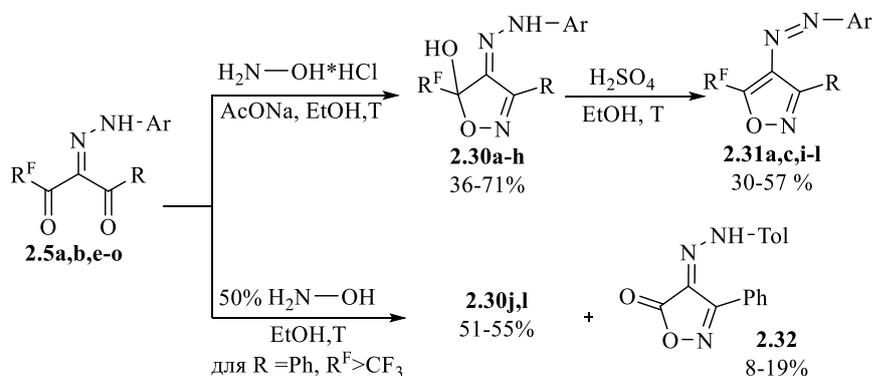


Схема 2.17 – Возможные изомерные и таутомерные формы 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов **2.29a-e**

Однако спектры ЯМР гетероциклов **2.29**, зарегистрированные в растворе CDCl_3 , содержат один набор сигналов, отвечающих одному из возможных таутомеров. Так, в их спектрах ЯМР ^1H обнаружены слабopольные сигналы протона при $\delta \sim 13$ м.д., характерные для протона NNH -группы, участвующего в ВВС [157]. Спектры ЯМР ^{13}C этих соединений содержат сигнал атома углерода карбонильной группы при $\delta \sim 164$ м.д., что отвечает таутомеру НК. Помимо этого, ИК спектры соединений **2.29a-e**, зарегистрированные в твердом виде, а для гетероцикла **2.29a** в растворе хлороформа, содержат полосу поглощения карбонильной группы при $\nu 1720\text{-}1730 \text{ см}^{-1}$. Таким образом, можно сделать

вывод, что изоксазолы **2.29a-e** существуют как в растворах, так и в твердом состоянии в виде *Z*-НК формы.

Из реакции 2-А-1,3-ДК **2.5a,b,e-o** с гидрохлоридом гидроксилamina в тех же условиях были выделены 4-арилгидразинилиден-5-гидрокси-5-полифторалкилизоксазолины **2.30a-h**. Показана возможность их дегидратации на примере превращений соединений **2.30a,b,i-l** в изоксазолы **2.31a,b,i-l** при кипячении в этаноле в присутствии концентрированной серной кислоты (схема 2.18). При этом удлинение полифторалкильного заместителя приводило к облегчению процесса дегидратации. Так, при регистрации спектра ЯМР ^{13}C соединения **2.30k**, имеющего длинный гептафторпропильный заместитель, в CDCl_3 , накопление сигналов которого занимало 2-3 дня, обнаружена его частичная дегидратация с образованием изоксазола **2.31k** (соотношение **2.30k** : **2.31k** ~ 1:1) [243].



- 2.5:** $\text{R}^F = \text{CF}_3$, $\text{Ar} = 4\text{-Tol}$, $\text{R} = \text{Me}$ (**a**), $\text{R} = \text{Ph}$ (**b**); $\text{Ar} = 4\text{-SO}_2\text{MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R} = \text{Me}$ (**e**), Ph (**f**), 4-Tol (**g**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**h**); $\text{Ar} = 4\text{-SO}_2\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R} = \text{Ph}$ (**i**), 4-Tol (**j**); $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R} = \text{Me}$ (**k**), $\text{R}^F = \text{C}_2\text{F}_5$, $\text{Ar} = 4\text{-Tol}$, $\text{R} = \text{Me}$ (**l**), Ph (**m**), $\text{R}^F = \text{C}_3\text{F}_7$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**n**), $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-Tol}$ (**o**)
- 2.30, 2.31:** $\text{R}^F = \text{CF}_3$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{Ar} = 4\text{-Tol}$ (**a**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**b**), $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-Tol}$ (**c**); $\text{Ar} = 4\text{-SO}_2\text{MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R} = \text{Ph}$ (**d**), 4-Tol (**e**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**f**); $\text{Ar} = 4\text{-SO}_2\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R} = \text{Ph}$ (**g**), 4-Tol (**h**); $\text{R}^F = \text{C}_2\text{F}_5$, $\text{Ar} = 4\text{-Tol}$, $\text{R} = \text{Me}$ (**i**), Ph (**j**), $\text{R}^F = \text{C}_3\text{F}_7$, $\text{R} = \text{Me}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**k**), $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-Tol}$ (**l**)

Схема 2.18 – Реакции 2-А-1,3-ДК **2.5a,b,e-o** с гидрохлоридом гидроксилamina и водным гидроксилaminом

При анализе реакционной смеси 2-А-1,3-ДК **2.5a** с помощью ГХ-МС обнаружены пики молекулярных ионов $[\text{M}]^+$ с молекулярной массой 287 Да (77%) изоксазолина **2.30a** и с m/z 269 Да (17%) изоксазола **2.31a**, образующегося в ходе детектирования, а также еще один пик с той же массой 287 Да (6%), очевидно, соответствующий изомерному изоксазолу **2.33a** (схема 2.19). При ГХ-МС анализе реакционных масс фенилсодержащих 1,3-дикетонoв **2.5b,m,o** пики молекулярных ионов изоксазолинов **2.30c,j,l** не были найдены, а были обнаружены пики молекулярных ионов дегидратированных изоксазолов **2.31c,j,l** наряду с минорными пиками изомерных изоксазолов **2.34c,j,l**, имеющих такие же молекулярные

массы, но более длительные времена удерживания. Эти данные свидетельствуют о том, что в отличие от реакций 2-А-3-ОЭ **2.3a,n,o-q** при взаимодействии 2-А-1,3-ДК **2.5b,m,o** с гидрохлоридом гидроксилamina реализуется конкурентная циклизация с образованием региоизомерных изоксазолов **2.34c,j,l**, выделить которые и охарактеризовать нам не удалось.

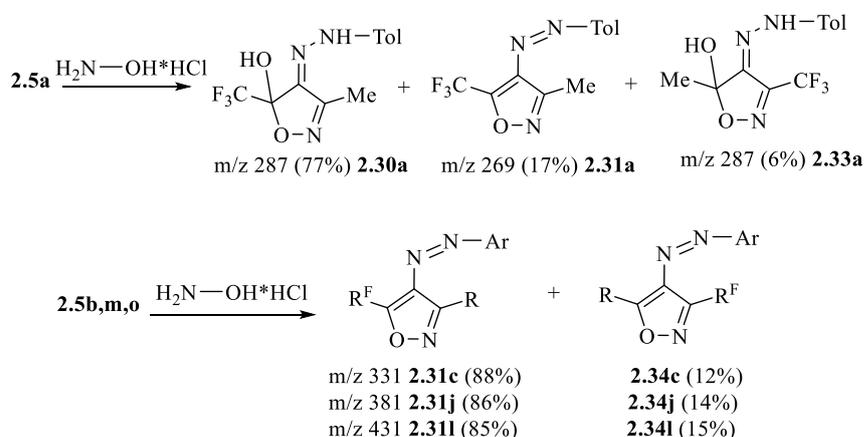


Схема 2.19 – Состав реакционных смесей по данным ГХ-МС анализа

Отметим, что удлинение полифторалкильного заместителя в 1,3-дикетонах **2.5l-o** увеличивает их склонность к различным процессам разложения, в результате чего выход целевых изоксазолов уменьшается. Изоксазолы **2.31a,c,j,l** и их изомеры **2.34c,j,l** имеют различный характер распада в масс-спектрах: для соединений **2.31a,c,j,l** присутствует максимальный пик m/z 262 [$\text{M}-\text{R}^{\text{F}}-\text{H}$], а для **2.34 c,j,l** - m/z 105 [$\text{MeC}_6\text{H}_4\text{N}$]²⁺.

Кроме того, найдено, что в реакциях фенилзамещенных 2-А-1,3-ДК **2.5e,g**, имеющих длинные фторированные заместители ($\text{C} \geq 2$), с водным гидроксилaminом помимо целевых 5-гидрокси-5-полифторалкилизоксазолинов **2.30j,l** образуется 4-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-фенилизоксазол-5-он **2.32** в результате галоформного расщепления пиразолонов **2.30j,l** (схема 2.18). Ранее в работах ЛФОС [59, 62] показано, что 2-А-1,3-ОЭ и 2-1,3-ДК, содержащие длинный полифторалкильный заместитель ($\text{C} \geq 3$), реагируют с метиламином даже в более мягких условиях (этанол при 20-40 °С) с образованием амидов в результате присоединения амина по карбонильной группе при полифторалкильном заместителе с последующим галоформным расщеплением (схемы 1.16 и 1.18, см. лит. обзор). Галоформный распад полифторалкилсодержащих производных обусловлен большей стабилизацией уходящего полифторалкильного радикала [245].

Нами установлено региоизомерное строение гидратированного производного **2.30b**, который по данным РСА представлял собой (4Z)-4-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]-3-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ол (рисунок 2.20). Его кристаллическая структура характеризовалась образованием двух кристаллографически независимых

молекул, связанных друг с другом межмолекулярными водородными связями между циклическим азотом N1 или N1A и протоном гидроксигруппы H2A или H2, соответственно (расстояния N1...H2A – 1.982 Å, N1A...H2 – 1.971 Å). Помимо этого, только в одной из молекул образуется ВВС между протоном H3 арилгидразонного фрагмента и атомом кислорода O2 гидроксигруппы (расстояние H3...O2 – 2.426 Å). Наличие sp^3 -гибридизованного атома в молекуле изоксазолина **2.30b** приводит к искажению плоской конфигурации молекул, что характеризуется выходом гидроксильной и трифтометильной группы из плоскости изоксазольного ядра (O1N1C2C3C4 и O1AN1AC2AC3AC4A), а также закручиванием метоксифенильного фрагмента относительно гетероцикла вокруг гидразонной связи (двугранный угол между плоскостями O1N1C2C3C4 и C6-C11 – 9.57°, O1AN1AC2AC3AC4A и C6A-C11A – 9.41°).

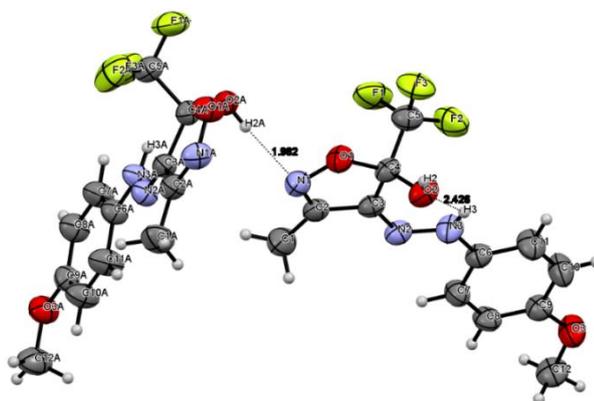


Рисунок 2.20 – Структура (4Z)-4-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]-3-метил-5-(трифтометил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ола **2.30b** по данным РСА

Спектры ЯМР CF_3 -замещенных изоксазолинов **2.30a-c**, измеренные в $CDCl_3$, характеризуются одинаковым характером сигналов атомов фтора (синглет при $\delta(CF_3) \sim 82$ м.д.) и атомов углерода $\underline{C}-CF_3$ (квартет при δ_C 121.9 м.д., $^1J_{C,F} = 287-288$ Гц), для **2.30d-h**, измеренных в $DMSO-d_6$, сигналы атомов фтора (синглет при $\delta(CF_3) 83.6$ м.д.) и атомов углерода $\underline{C}-CF_3$ (квартет при $\delta_C \sim 122$ м.д., $^1J_{C,F} = 288-289$ Гц). То же самое можно сказать и для пар C_2F_5 -изоксазолинов **2.30i,j** (АВ-система при $\delta(\alpha-CF_2) \sim 41$ м.д., квартет при $\delta_C \sim 118$ м.д., $^1J_{C,F} = 287-288$ Гц) и C_3F_7 -изоксазолинов **2.30k,l** (АВ-система при $\delta(\alpha-CF_2) \sim 44$ м.д., квартет при δ_C 98-103 м.д., $^1J_{C,F} = 287-288$ Гц). Отсюда можно сделать вывод об их одинаковом 5-полифторалкил-изомерном строении.

Структура изоксазола **2.31a** также подтверждена РСА (рисунок 2.21), согласно которому он существует в кристаллах в виде *s-транс-E*-изомера, поскольку азо-группа и $C=C$ связь изоксазольного цикла находятся в *транс*-положении относительно друг друга, в

результате чего азо-группа располагается по одну сторону с метильным остатком. Толилазо-заместитель лежит в одной плоскости с гетероциклическим фрагментом.

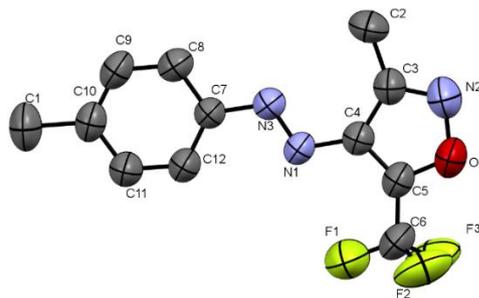


Рисунок 2.21 – Структура 3-метил-4-[(*E*)-(4-метилфенил)дiazенил]-5-(трифторметил)-1,2-оксазола **2.31a** по данным РСА

В спектрах ЯМР изоксазолов **2.31a,b,i,k**, измеренных в CDCl_3 , присутствует один набор сигналов, тогда как для 3-фенил-изоксазолов с длинными фторированными заместителями **2.31j,l** ($\text{R}^{\text{F}} = \text{C}_2\text{F}_5$ и C_3F_7) наблюдаются сигналы смеси двух изомеров с соотношением 83:17 и 88:12, соответственно (схема 2.20). По-видимому, в растворе CDCl_3 происходит частичная изомеризация термодинамически более устойчивой *s-trans*-формы в *s-cis*-изомер.

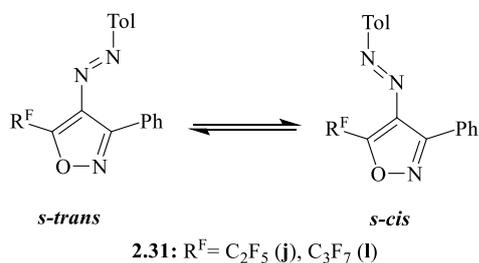


Схема 2.20 – *s-trans* - *s-cis*-Изомерия изоксазолов **2.31e,f**

ГХ-МС анализ соединений **2.31j,l** также обнаруживает два изомера, имеющих одинаковые пики молекулярного иона (m/z 381 (**2.31j**) и m/z 431 (**2.31l**)) с разными временами удерживания. При этом масс-спектры изомеров имеют очень похожий характер распада с максимальным пиком m/z 262 [$\text{M}-\text{R}^{\text{F}}-\text{H}$] во всех случаях.

В случае 2-А-3-ОЭ **2.3a,n,o-q** реакция с гидрохлоридом гидроксиламина проходит региоспецифично через первоначальное присоединение аминогруппы гидроксиламина по карбонильной группе при полифторалкильном заместителе с последующей внутримолекулярной циклизацией интермедиатов **A1** и **A2** в 3-полифторалкилизоксазол-5-оны **2.29a-e** (схема 2.21, путь **a**). Альтернативный путь **b** через амидирование сложноэфирной группы оксоэфиров **2.3a,n,o-q** с образованием промежуточных амидов **B1** и последующим их внутримолекулярным превращением в изомерные 5-полифторалкилизоксазол-3-олы **B** не наблюдается.

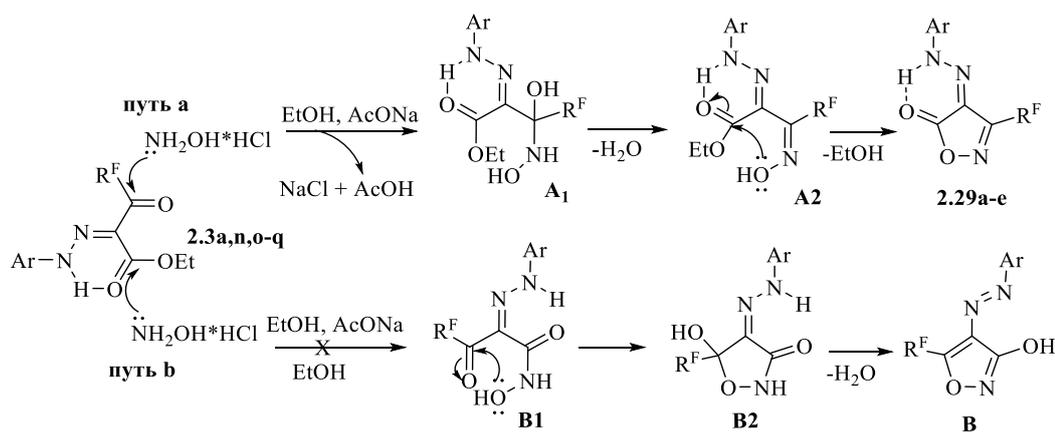


Схема 2.21 – Альтернативные схемы реакций 2-А-3-ОЭ **2.29a-e** с гидрохлоридом гидроксилamina

Такое же направление циклизаций наблюдается и для циклизаций 2-А-3-ОЭ **2.3a,b,o,q,z** с замещенными гидразинами (схема 2.12).

В отличие от 2-А-3-ОЭ **2.3a,n,o-q** для 2-А-1,3-ДК **2.5a,b,e-o** основным маршрутом реакции является первоначальное присоединение аминогруппы динуклеофила по карбонильной группе при нефторированном заместителе с выделением в конечном итоге 5-полифторалкилизоксазолин-5-олов **2.30a-h** (схема 2.22, **путь c**). Образование изомерных 3-полифторалкилизоксазолин-3-олов **2.35a-h** (или их дегидратированных производных **2.34**) по конкурентному **пути d** нами зафиксировано в минимальных количествах при ГХ-МС анализе реакционных смесей.

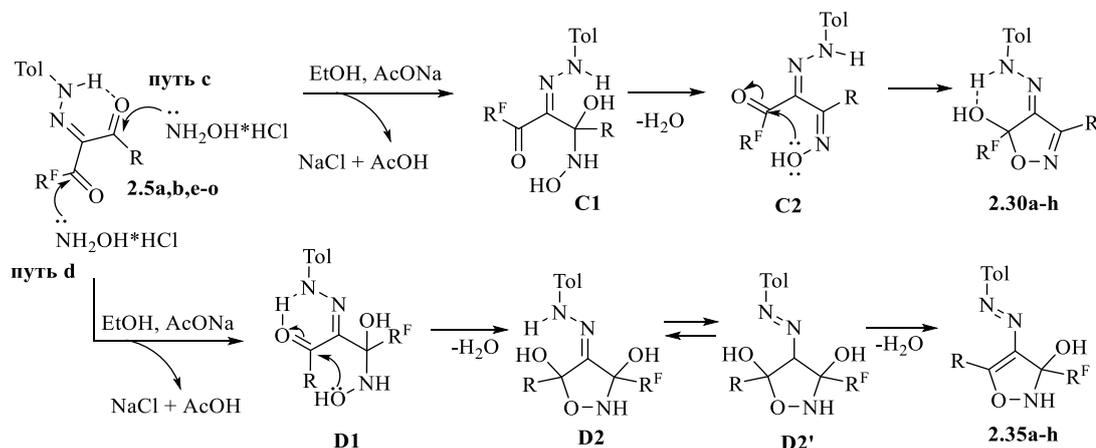


Схема 2.22 – Альтернативные схемы реакций 2-А-1,3-ДК **2.5a,b,e-o** с гидрохлоридом гидроксилamina

Для объяснения найденных реакционных различий привлечены КМ расчеты, выполненные с использованием программного пакета GAUSSIAN C09 по методу V3LYP(GD2)/cc-pVDZ [246].

Для оценки конкурентных реакционных центров C1 и C2 2-А-3-ОЭ **2.3a** и 2-А-1,3-ДК **2.5a** мы рассчитали индексы Фукуи в приближении идеального газа. Найдено, что в

обоих случаях оба карбонильных атома углерода C1 и C2 характеризуются положительными значениями двойного дескриптора функции Фукуи (Δf) (рисунок 2.22), что указывает на их электрофильный характер. При этом атомы углерода C1 трифторацетильной группы как 2-А-3-ОЭ **2.3a**, так и для 2-А-1,3-ДК **2.5a** имеют большее значение Δf по сравнению с карбонильным атомом C2 при нефторированном остатке, что свидетельствует об их более высокой реактивности по отношению к нуклеофильным реагентам. Однако разница Δf центров C1 и C2 в случае 2-А-1,3-ДК **2.5a** меньше, чем для 2-А-3-ОЭ **2.3a**, что может свидетельствовать об их более конкурентном характере.

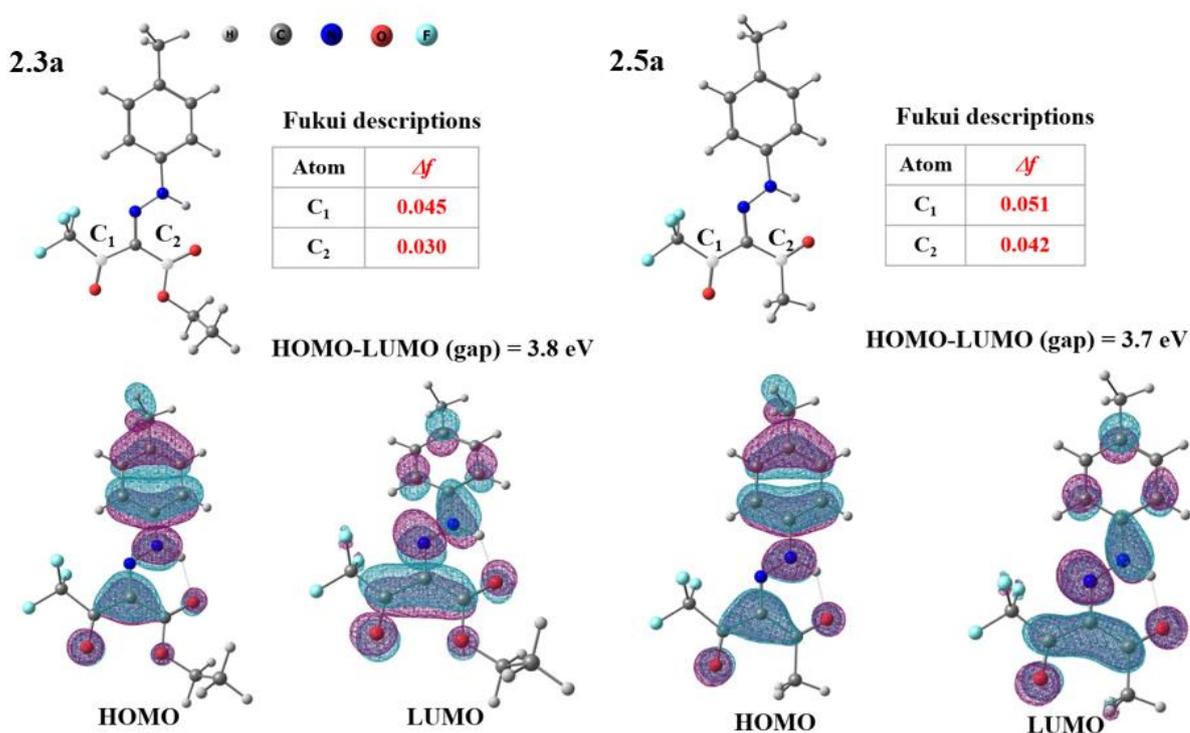


Рисунок 2.22 – Форма орбиталей HOMO-LUMO и дескрипторы Фукуи 2-А-3-ОЭ **2.3a** и 2-А-1,3-ДК **2.5a**

Далее мы рассчитали плотность распределения электростатического потенциала для 2-А-3-ОЭ **2.3a** и 2-А-1,3-ДК **2.5a** (рисунок 2.23), чтобы оценить распределение заряда в трехмерном пространстве [247]. Из карты электрического потенциала видно, что атака нуклеофильным реагентом карбонильного атома углерода C2 сложноэфирной группы 2-А-3-ОЭ **2.3a** должна быть затруднена из-за влияния электроотрицательного поля двух соседних атомов кислорода (рисунок 2.23А). Это может быть причиной региоспецифичности превращений 2-А-3-ОЭ **2.3a** с гидросиламином. В отличие от этого оба карбонильных атома углерода 2-А-1,3-ДК **2.5a** более доступны для атаки нуклеофилом (рисунок 2.23В), что скорее свидетельствует о возможности прохождения нуклеофильной реакции по обоим центрам, а не об ее хемоселективности.

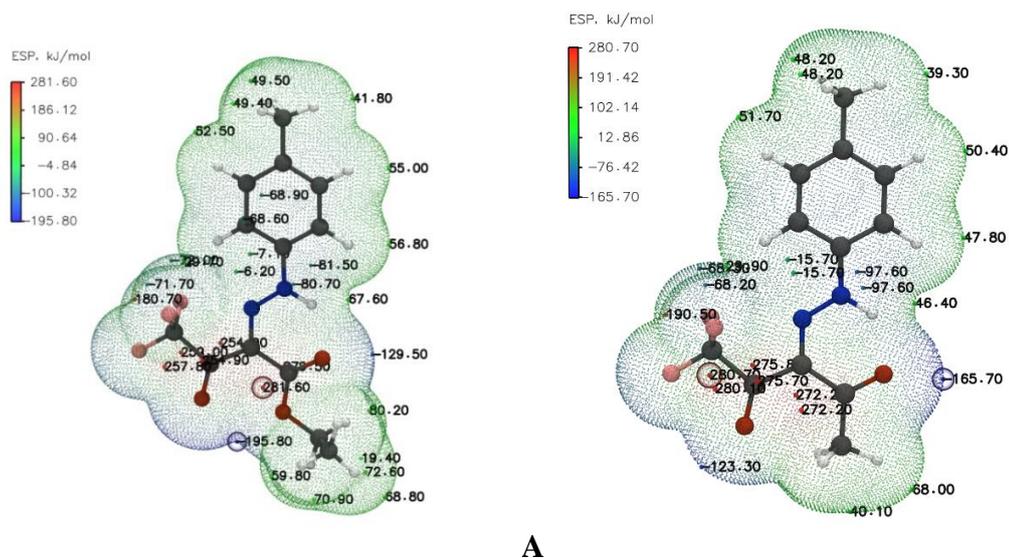


Рисунок 2.23 – Карты электростатического потенциала соединений **2.3a** (A) и **2.5a** (B)

Мы предположили, что на хемоселективность изучаемых превращений могут влиять термодинамическая стабильность промежуточных продуктов и продуктов реакции, которые были рассчитаны для газовой фазы при $T = 298.15$ К (таблица 2.21).

Таблица 2.21 – Энергия образования ключевых интермедиатов и продуктов реакции.

Реакция 2-А-3-ОЭ 2.3a		ΔE , кДж/моль	Реакция 2-А-1,3-ДК 2.5a		ΔE , кДж/моль
Интермедиаты	A1	-52.8	Интермедиаты	C1	25.1
	B1	-26.0		D1	0
Продукты	2.29a	0	Продукты	2.30a	0
	B	68.3		2.35a	85.3

Для реакции 2-А-3-ОЭ **2.3a** с гидроксиламином рассчитанные энергии образования как интермедиата **A1**, так и выделяемого 3- CF_3 -изоксазол-5-она **2.29a** ниже, чем энергии образования конкурентного интермедиата **B1** и предполагаемого изомера 5- CF_3 -изоксазол-3-она **B**. Эти данные еще раз обосновывают региоспецифичное образование 3- CF_3 -изоксазол-5-она **2.29a** в реакции 2-А-3-ОЭ **2.3a**.

В аналогичной реакции 2-А-1,3-ДК **2.5a** энергетически более выгодно образование конкурентного интермедиата **D1**, чем более ожидаемого полупродукта **C1**, но энергия образования выделяемого 5- CF_3 -изоксазолина **2.33a** ниже, чем энергия образования изомерного 3- CF_3 -изоксазолина **2.30a**. Учитывая возможность обратимости первой стадии

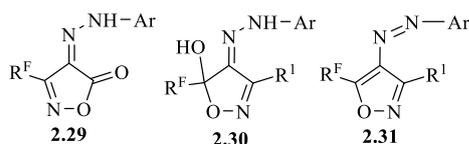
в реакции 2-А-1,3-ДК **2.5a** с гидроксиламином, а также фиксирование 3-CF₃-изоксазолина **2.35a** методом ГХ-МС, можно полагать, что термодинамические факторы обуславливают хемоселективность этих превращений.

2.2.2.2 Оценка биологического действия 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов и 4-арилдiazенил-5-полифторалкилизоксазолов

Эстеразный профиль

Высокая антикарбоксилэстеразная активность, найденная у производных 4-арилгидразинилиденпиразолонов **2.23-2.26**, побудила нас изучить эстеразный профиль 4-арилгидразинилиденизоксазолонов **2.29**, аналогично сочетающих 1,2-оксоарилгидразонный фрагмент и полифторакильный заместитель, а также родственных изоксазолов **2.30-2.31***. Однако все они оказались слабыми ингибиторами CES, подавляя действие фермента от 3 до 33% в концентрации 20 мкМ (таблица 2.22). По отношению к AChE и BChE соединения **2.29-2.31** показали еще меньшую ингибиторную активность или вообще не были активны.

Таблица 2.22 – Эстеразный профиль и антиоксидантная активность соединений **2.29-2.31**



№	Соединение			Ингибиторная активность в отношении AChE, BChE и CES. IC ₅₀ (M) или % ингибирования активности фермента соединением при 20 мкМ.			Антиоксидантная активность		
				AChE	BChE	CES	ABTS ⁺		FRAP
	R ^F	R ¹	Ar				TEAC	IC ₅₀ , мкМ	TE
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.29a	CF ₃	–	4-MeC ₆ H ₄	3.5±0.7%	н.а.	3.7±0.8%	н.а.	н.о.	н.а.
2.29b	C ₂ F ₅	–	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	4.3±0.9%	29.1±2.3%	н.а.	н.о.	н.а.
2.29c	C ₂ F ₅	–	3-ClC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	23.5±2.1%	н.а.	н.о.	н.а.
2.29d	C ₃ F ₇	–	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	4.2±0.9%	11.6±0.7	н.а.	н.о.	н.а.
2.30a	CF ₃	Me	4-MeC ₆ H ₄	4.7±0.8%	н.а.	28.3±1.9%	1.35 ± 0.04	13.4 ± 0.3	1.76±0.06
2.30b	CF ₃	Me	4-MeOC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	30.2±2.4%	1.05 ± 0.03	21.3 ± 0.9	1.91±0.03

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махавой Г.Ф.

Продолжение таблицы 2.22

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.30c	CF ₃	Ph	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	33.7±3.0%	1.50 ± 0.07	10.2 ± 0.6	0.67± 0.04
2.30i	C ₂ F ₅	Me	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	4.4±0.9%	1.8 ± 0.06	11.3 ± 0.2	1.20± 0.06
2.30j	C ₂ F ₅	Ph	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	11.8±2.0%	2.0 ± 0.1	9.7 ± 0.4	0.18± 0.01
2.30l	C ₃ F ₇	Ph	4-MeC ₆ H ₄	6.5± 1.1%	н.а.	15.9±1.4%	1.9 ± 0.09	10.6 ± 0.4	0.09± 0.01
2.31a	CF ₃	Me	4-MeC ₆ H ₄	6.7± 1.0%	н.а.	5.25±0.36	н.а.	н.о.	н.а.
2.31c	CF ₃	Ph	4-MeC ₆ H ₄	10.6± 1.2%	22.2± 1.7%	15.8±1.4%	н.а.	н.о.	н.а.
2.31j	C ₂ F ₅	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4.5±0.9 %	8.4±1.3 %	35.4±2.4	н.а.	н.о.	н.а.
2.31l	C ₃ F ₇	Ph	4-MeC ₆ H ₄	н.а.	н.а.	16.5±1.4%	н.а.	н.о.	н.а.
BNPP				н.а.	н.а.	(0.180 ± 11)×10 ⁻⁶	-	-	-
Тролокс				-			1.0	20.1 ± 1.2 (n=8)	1.0

Антирадикальная активность

Антиоксидантную активность соединений **2.29-2.31** оценивали с помощью тестов ABTS и FRAP*. Результаты представлены в таблице 2.22.

Изоксазолы **2.29a-d** и изоксазолы **2.31a,c,i-l** были неактивны в тесте ABTS, тогда как дигидроизоксазол-5-олы **2.30 a,c,i-l** эффективно связывали ABTS катион-радикал. При этом фенилзамещенные соединения были немного активнее метильных (**2.30c** против **2.30a**: TEAC 1.5 и 1.35; **2.30j** против **2.30i**: TEAC 2.0 и 1.8). Радикалсвязывающая активность повышалась с увеличением числа атомов фтора в полифторалкильном заместителе в соединениях **2.30**. Замена метильной группы в соединении **2.30a** на метоксильный заместитель привела к небольшому снижению антирадикального действия производного **2.30b** (TEAC 1.05 против 1.35). Соединениями-лидерами были **2.30j** (TEAC 2.0) и **2.30l** (TEAC 1.9) (таблица 2.22).

Все изоксазолы **2.29** и изоксазолы **2.31** были не активны в тесте FRAP, тогда как дигидроизоксазол-5-олы **2.30a,c,i-l** эффективно восстанавливали комплекс Fe³⁺. Однако в этом тесте соединения **2.30** показали закономерности «структура – активность» противоположные тенденциям, найденным в ABTS тесте. Например, Fe³⁺-восстановительная активность снижалась с увеличением количества атомов фтора в

* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махавой Г.Ф.

полифторалкильном заместителе. Так, CF₃-замещенные изоксазолины **2.30a,c** (TE 1.76 и 0.67) были активнее C₂F₅-содержащих аналогов **2.30i,j** (TE 1.2 и 0.18), а C₂F₅-изоксазолин **2.30j** (TE 0.18) активнее C₃F₇-производного **2.30i** (TE 0.09). Кроме того, соединения с метильным заместителем в положении 3 более активны по сравнению с фенилзамещенными: **2.30a** против **2.30c** и **2.30i** против **2.30j**. Замена *n*-толильной группы (**2.30a**) на *n*-метоксифенильную группу (**2.30b**) увеличивала способность восстанавливать Fe³⁺, изоксазолин **2.30b** (1.91 TE) является соединением-лидером в тесте FRAP.

Учитывая большой потенциал изоксазольного остова для создания антифунгальных и антибактериальных агентов, нами исследована антимикробная активность синтезированных изоксазолов **2.29**, **2.30**, **2.31** в отношении широкого спектра патогенных штаммов дерматофитов *T. rubrum*, *T. gypseum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*, *T. interdigitale*, *E. floccosum*, *M. canis*, а также 1 штамма дрожжей *C. albicans* и 1 штамма бактерий *N. gonorrhoeae*. В качестве препарата сравнения антифунгального действия использовался флуконазол, в антигонорейной активности – спектиномицин*.

Найдено, что вся серия 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов **2.29a-e** подавляет рост грибов штаммов *E. floccosum* и *T. interdigitale* при МИК от высоких до умеренных значений (0.78 до 25 мкг/мл). По отношению к *M. canis* высоко активными микостатиками оказались соединения **2.29a-c**, имеющие пентафторэтильный или трифторметильный заместители (МИК 1.56 до 6.25 мкг/мл). CF₃-изоксазолон **2.29a** выявил широкий спектр активности по отношению ко всем исследуемым штаммам *Trichophyton* при МИК 0.78–25 мкг/мл, а наибольшее ингибирующее действие против штаммов *T. gypseum* (МИК 1.56 мкг/мл) и *T. tonsurans* (МИК 3.12 мкг/мл) показал C₂F₅-изоксазолон **2.29b**. Замена толильного заместителя в арилгидразонном фрагменте на хлор привела к ослаблению антимикотического действия соединения **2.29c** по сравнению с изоксазолоном **2.29b**. В целом, класс изоксазолонов **2.29** выявил тенденцию к уменьшению антифунгальной активности с удлинением полифторалкильной группы (таблица 2.23).

Большинство 4-арилгидразинилиден-5-гидрокси-5-полифторалкилизоксазолинов **2.30a-c,i-l** также были активны в отношении исследуемых штаммов грибов, особенно, в отношении к *E. floccosum* (МИК 0.78–25 мкг/мл). Исключением были неактивные пиразолины **2.30e,f**, имеющие метилсульфонильный заместитель в арилгидразонном фрагменте. Самую высокую активность обнаружили соединения **2.30c,i,j**, имеющие пентафторэтильный или трифторметильный заместитель, показавшие способность

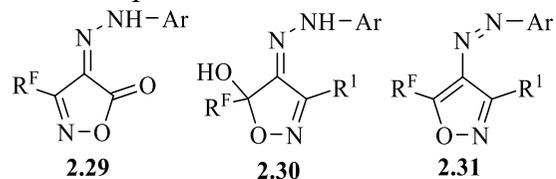
* Тесты *in vitro* проведены сотрудниками УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург

ингибировать все штаммы фунгов в диапазоне МИК 0.78–50 мкг/мл. Отметим, что из CF₃-изоксазолинов **2.29a-c** только фенил-содержащее производное **2.29c** показало активность, сравнимую с *флуконазолом*, тогда как метил-замещенные аналоги **2.29a,b** были существенно менее активными, причем замена метильной группы на метоксильную снижала антифунгальное действие в 4 раза. Изоксазолины **2.30c,i** выявили умеренную антиканديدную активность против дрожжей *C. albicans* (МИК 25 мкг/мл).

4-Арилазо-5-полифторалкилизоксазолы **2.31a,c,i-l** утратили антифунгальное действие после дегидратации.

Если сравнить эффективность синтезированных соединений как микостатиков с *флуконазолом*, то можно заметить, что изоксазолон **2.29b** (МИК 1.56 мкг/мл) и изоксазолины **2.30c,i,j** (МИК 3.12 мкг/мл) активнее в отношении *T. gypseum* в 4 и 2 раза; гетероциклы **2.29b** и **2.30c** (МИК 3.12 мкг/мл) - в отношении *T. tonsurans* в 2 раза; соединения **2.29b, 2.29d, 2.30c, 2.30i** (МИК 0.78 мкг/мл) - в отношении *E. floccosum* в 2 раза; изоксазолон **2.29b** (МИК 1.56 мкг/мл) в отношении *M. canis* в 2 раза. В отношении *T. interdigitale* и *T. rubrum* соединение **2.29a** показало действие, аналогичное *флуконазолу* (МИК 0.78 и 3.12 мкг/мл, соответственно). Однако *флуконазол* был способен подавлять рост штаммов *T. violaceum* и *T. schoenleinii* при концентрациях в 3.2 и 16 раз меньших, чем соединения **2.29a, 2.30c,i,j**.

При исследовании антибактериального действия синтезированных соединений найдено умеренное действие изоксазолонов **2.29b,d,e** и изоксазолинов **2.30b,f,i,j,l** против *N. gonorrhoeae* при МИК 31.2–62.5 мкг/мл.

Таблица 2.23 – Антимикробная активность изоксазолов **2.29**, **2.30**, **2.31**

№	Соединение			МИК (мкг/мл) при ингибировании контрольных штаммов микроорганизмов									
	R ^F	R ¹	Ar	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypseum</i>	<i>T. tonsurans</i>	<i>T. violaceum</i>	<i>T. schoenleinii</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	11	12	13	14
2.29a	CF ₃	–	4-MeC ₆ H ₄	>200	3.12	25	6.25	6.25	25	0.78	1.56	3.12	>200
2.29b	C ₂ F ₅	–	4-MeC ₆ H ₄	62.5	25	1.56	3.12	>200	>200	3.12	0.78	1.56	>200
2.29c	C ₂ F ₅	–	3-ClC ₆ H ₄	250	25	6.25	6.25	>200	>200	3.12	1.56	6.25	>200
2.29d	C ₃ F ₇	–	4-MeC ₆ H ₄	31.2	6.25	100	>200	>200	>200	12.5.	0.78	200	>200
2.29e	C ₄ F ₉	–	4-MeC ₆ H ₄	31.2	100	>200	>200	>200	>200	25	25	200	>200
2.30a	CF ₃	Me	4-MeC ₆ H ₄	125	25	25	25	25	50	50	6.12	25	100
2.30b	CF ₃	Me	4-MeOC ₆ H ₄	62.5	100	100	50	100	200	100	25	100	>200
2.30c	CF ₃	Ph	4-MeC ₆ H ₄	31.2	6.25	3.12	3.12	6.25	25	6.25	0.78	12.5	25
2.30e	CF ₃	4-MeC ₆ H ₄	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	>200	>200	н.т.	н.т.	н.т.	н.т.	н.т.	>200	>200	н.о.
2.30f	CF ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-SO ₂ MeC ₆ H ₄	62.5	>200	н.т.	н.т.	н.т.	н.т.	н.т.	>200	>200	н.о.
2.30i	C ₂ F ₅	Me	4-MeC ₆ H ₄	62.5	12.5	3.12	6.25	12.5	25	6.25	0.78	12.5	25

Продолжение таблицы 2.23

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2.30j	C ₂ F ₅	Ph	4-MeC ₆ H ₄	125	6.25	3.12	6.25	6.25	25	6.25	3.25	50	100
2.30l	C ₃ F ₇	Ph	4-MeC ₆ H ₄	62.5	12.5	25	>200	50	100	25	3.25	>200	>200
2.31a	CF ₃	Me	4-MeC ₆ H ₄	>250	200	200	>200	200	200	>200	>200	>200	>200
2.31c	CF ₃	Ph	4-MeC ₆ H ₄	>250	200	200	>200	200	200	>200	200	>200	>200
2.31i	C ₂ F ₅	Me	4-MeC ₆ H ₄	>250	>200	>200	>200	>200	>200	н.т.	200	>200	>200
2.31j	C ₂ F ₅	Ph	4-MeC ₆ H ₄	250	200	200	>200	200	200	>200	>200	>200	>200
2.31k	C ₃ F ₇	Me	4-MeOC ₆ H ₄	250	12.5	>200	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200
2.31l	C ₃ F ₇	Ph	4-MeC ₆ H ₄	>250	200	200	>200	200	200	>200	200	>200	>200
Флуконазол				-	3.12	6.25	6.25	1.95	1.56	0.78	1.56	3.12	1.56
Спектиномицин				15.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
н.т. – не тестировали													

Таким образом, нами установлено, что полифторалкилсодержащие 2-А-3-ОЭ **2.3** региоспецифично циклизуются с гидроксиламином в 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-оны **2.29** в результате первичной атаки аминогруппы динуклеофила по полифторацильному фрагменту. В отличие от этого, аналогичные превращения полифторалкил-2-А-1,3-ДК **2.5** проходят менее регио- и хемоселективно с выделением 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилдигидроизоксазол-5-олов **2.30** и продуктов их дегидратации - 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилизоксазолов **2.31**, образующихся за счет первоначальной конденсации аминогруппы гидроксиламина по ацильному фрагменту. Формирование изомерных 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазолов **2.34** в этих реакциях наблюдали с помощью ГХ-МС. Для объяснения региоселективности реакций проведены КМ расчеты. Биологическое тестирование показало отсутствие антихолинэстеразной активности у всех соединений **2.29-2.31** и слабое ингибирование CES большинством соединений. Дигидроизоксазол-5-олы **2.30** обнаружили высокую антиоксидантную активность в тестах ABTS и FRAP. Кроме того, изоксазолы **2.29** и дигидроизоксазолы **2.30** проявили ярко выраженное антимикотическое и умеренное антибактериальное действие, тогда как изоксазолы **2.31** были неактивными.

2.2.3 Взаимодействие 2-толилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений с 3-аминопиразолами: синтез пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и их биологическая активность

Пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновый и пиразоло[3,4-*b*]пиридиновый фрагменты являются перспективными скаффолдами при разработке лекарственных средств из-за их структурного сходства с пурином. На их основе создан целый ряд медицинских препаратов, используемых в качестве снотворных и анксиолитических средств, противораковых и антидиабетических агентов (*залеплон, динацицилиб, пресатовир*) [248–251]. Данных о синтезе таких циклов на основе 2-А-1,3-ДКС не обнаружено, хотя циклизации 1,3-дикарбонильных реагентов с 3-аминопиразолами являются одним из самых удобных методов их получения [252–259].

2.2.3.1 Циклизации 2-толилгидразинилиден-3-оксоэфиров с 3-аминопиразолами: синтез пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов

Нами найдено, что при взаимодействии 2-толилгидразинилидензамещенных трифторацетоуксусного и ацетоуксусного эфиров **2.3a,z** с 3-амино-5- R^2 -пиразолами **2.36a,b** единственными продуктами являются пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны **2.37a-d** (схема 2.23) [260].

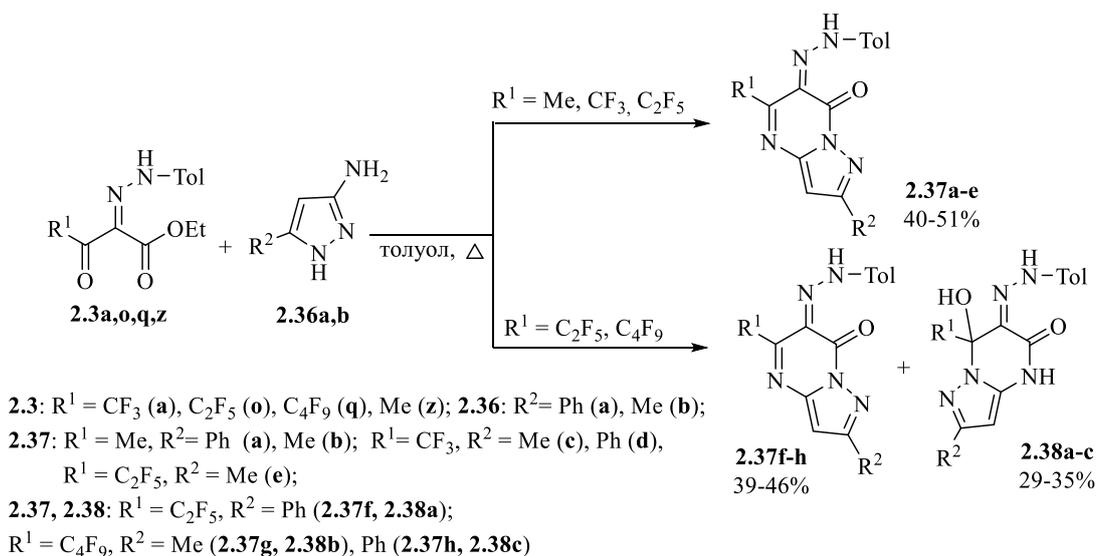


Схема 2.23 – Реакции 2-А-1,3-ДК **2.3a,o,q,z** с 3-аминопиразолами **2.36a,b**

Пентафторэтилсодержащий 2-А-3-ОЭ **2.3o** реагирует с 3-амино-5-метилпиразолом **2.36b** аналогичным образом, давая пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он **2.37e** (схема 2.23). В отличие от этого из реакции 2-А-3-ОЭ **2.3o** с 3-амино-5-фенилпиразолом **2.36a** наряду с соединением **2.37f** выделен 7-гидроксидигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-он **2.38a** в качестве минорного продукта. Для 2-А-3-ОЭ **2.3q**, имеющего нонафторбутильный остаток, неселективное прохождение циклизации наблюдается в реакциях с обоими 3-амино-5-*R*²-пиразолами **2.36a,b**, поскольку помимо ожидаемых основных пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **2.37b,c** в качестве минорных продуктов выделены дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-оны **2.38b,c**.

Для прохождения циклизаций требовалось кипячение реакционной массы в толуоле с насадкой Дина-Старка для отгонки образующихся в ходе реакции этанола и воды, тогда как использование других условий [кипячение в уксусной кислоте, в толуоле в присутствии TsOH, в этаноле, в т.ч. с основанием (EtONa, пиридин или пиперидин)] было малоэффективным или совсем нерезультативным. Следует отметить, что для продуктов **2.37a-h** характерна более яркая оранжево-красная окраска по сравнению с соединениями **2.38a-c**, окрашенными в желтые тона. Помимо этого, продукты **2.37a-h** имели большую растворимость в неполярных апротонных растворителях (хлороформ, толуол) в отличие от соединений **2.38a-c**, которые выпадали в осадок из реакционной среды.

Попытки дегидратировать гидроксипиразоло[1,5-*a*]пиримидиноны **2.38a-c** при кипячении в толуоле в присутствии TsOH успеха не имели.

Структура синтезированных гетероциклов **2.37** и **2.38** установлена с использованием ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА.

Региоизомерное строение соединения **2.37c** установлено с помощью РСА, согласно

которому оно имеет структуру (6*Z*)-2-метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(6*H*)-она. Стабилизация *Z*-изомера происходит за счет образования ВВС между протоном гидразонного фрагмента и карбонильной группой пиримидинового цикла с расстоянием Н4...О1 1.813 Å (рисунок 2.24).

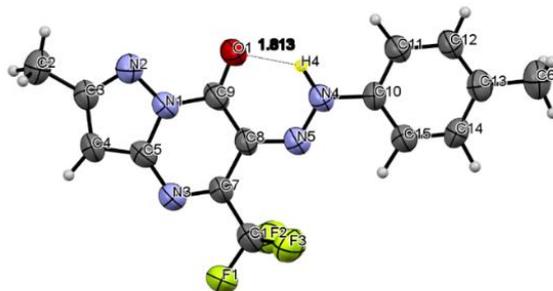


Рисунок 2.24 – Общий вид молекулы (6*Z*)-2-метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(6*H*)-она **2.37с** по данным РСА

Сравнительный анализ ИК спектров пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **2.37a-h**, зарегистрированных для твердых состояний, свидетельствует о схожести их строения. Присутствие в их спектрах полосы в области ν 1660-1669 см^{-1} указывает на наличие в структуре соединений **2.37a-h** карбонильной группы, связанной ВВС. Отсюда можно сделать вывод, что, хотя гетероциклы **2.37** могут претерпевать кето-енольную и азо-гидразонную таутомерии (таутомеры **A1**, **A2**, схема 2.24), в твердом состоянии они существуют в *Z*-гидразо-кетонной форме **A1**.

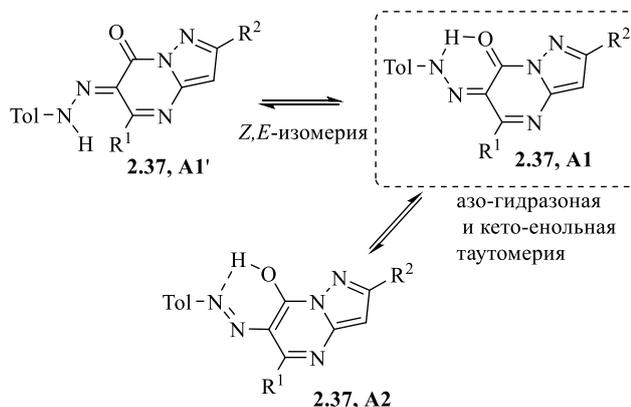


Схема 2.24 – Возможные изомерные и таутомерные формы 2-толилгидразинилиден-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **2.37**

Согласно спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F , пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны **2.37a-h** в растворах CDCl_3 и $\text{DMSO-}d_6$ существуют в виде одного таутомера. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2.37a-d,f** можно отметить сигнал карбонильного атома углерода при δ 158–164 м.д. Спектры ЯМР ^1H гетероциклов **2.37a-h** характеризуются наличием слабополюного сигнала в области $\delta \sim 15$ м.д., свойственного для протона NH-группы арилгидразонного

фрагмента, связанного ВВС с карбонильной функцией. Полосы поглощения карбонильных групп в ИК спектрах соединений **2.37b,d**, измеренных в твердом виде и в растворе CHCl_3 , имеют практически одинаковые значения (ν 1661-1667 cm^{-1}), что свидетельствует об их существовании в виде таутомера **A1** (схема 2.24). Таким образом, совокупные спектральные данные позволяют сделать вывод о существовании гетероциклов **2.37a-h** как в растворах, так и в твердом состоянии в виде *Z*-гидразо-кетонного таутомера **A1**.

Вырастить кристаллы соединений **2.38a-c** не удалось. Однако для них можно было предположить существование не только циклической формы **B**, но и открытоцепного изомера **C** (схема 2.25).

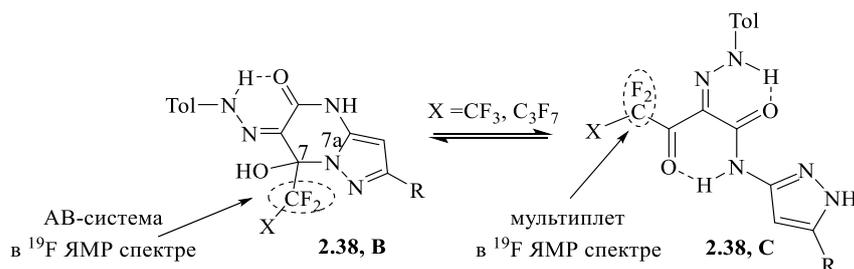


Схема 2.25 – Изомерия гидроксипиразоло[1,5-*a*]пиримидинонов **2.38a-c**

Полоса поглощения в области ν 1667–1671 cm^{-1} в их ИК спектрах, измеренных для твердых состояний, говорит о наличии одной карбонильной группы, что отвечает циклической структуре **B**. Однако спектры ЯМР ^1H и ^{19}F этих соединений в растворе $\text{DMSO-}d_6$ указывают на присутствие двух изомеров. Анализ спектров ЯМР ^{19}F показал, что в преобладающей форме сигнал атомов фтора $\alpha\text{-CF}_2$ -группы имеет вид АВ-системы (δ 36–39 м.д.), что может быть обусловлено их соседством с четвертичным атомом углерода изомера **B**. Сигналы этой группы минорного изомера присутствуют в виде вырожденного мультиплета (δ 49–52 м.д.), характерного для открытоцепного изомера **C**. В спектрах ЯМР ^1H все сигналы, включая слабопольные, дублируются, причем сигналы протонов NH и OH групп минорного изомера **C** наблюдаются в более слабом поле по сравнению с сигналами этих групп преобладающего изомера **B**. Это можно объяснить участием протонов этих групп во внутримолекулярном связывании с карбонильными функциями, а также большим сопряжением в структуре **C**. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **2.38a** зарегистрирован синглетный сигнал карбонильного атома углерода открытоцепного изомера **B** при δ 158.32 м.д., а также два небольших сигнала двух карбонильных атомов углерода формы **C** в виде мультиплета при δ 160.14 м.д. (C=O-CF_3) и синглета при δ 156.51 м.д. (C=O-NH). Четвертичный атом углерода при $\alpha\text{-CF}_2$ группе изомера **B** обнаружен при δ 86.30 м.д. в виде триплета кватретонов.

Анализ совокупных данных элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии позволяет сделать вывод, что соединения **2.38a-c** в твердом виде существуют в виде циклического изомера **B**, а в растворе $\text{DMSO-}d_6$ в виде смеси циклической **B** и открыто-цепной **C** форм.

Следует также отметить увеличение тенденции к раскрытию дигидропиримидинового кольца по связи C7–N7a при удлинении фторированного радикала. Так, для пентафтоэтилзамещенного соединения **2.38a** соотношение циклического **B** и открытоцепного **C** изомеров составляет 1 : 0.18, а для наонафторбутильных аналогов - 1 : 0.6 (**2.38b**) и 1 : 0.45 (**2.38c**). Аналогичная кольчато-цепная изомерия обнаружена ранее для полифторалкилсодержащих дигидроазоло[5,1-*c*]триазинов [217,261–264].

В результате нами синтезированы новые пиразоло[1,5-*a*]пиримидиноны **2.37a-h**, **2.38a-c**, функционализированные толилгидразонным фрагментом по положению 6. При этом найдено, что метил- и трифторметилсодержащие 2-толилгидразинилиден-3-оксоэфирные **2.3a,z** с 3-аминопиразолами циклизуются региоселективно в пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны **2.37a-d** за счет конденсации первичной группы динуклеофила по ацильной группе субстрата и последующего замыкания пиримидинового кольца в результате конденсации вторичной аминогруппы со сложноэфирным фрагментом. Циклизация полифторалкилзамещенных аналогов **2.3o,q** может проходить конкурентным путем за счет первоначальной конденсации первичной группы аминопиразола по сложноэфирной группе 3-А-3-ОЭ, давая дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-оны **2.38a-c**, для которых в растворе характерна кольчато-цепная изомерия.

2.2.3.2 Циклизации 2-толилгидразинилиден-1,3-дикетонов с 3-аминопиразолами: синтез пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов

При изучении циклизаций полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДК **2.5a-c,l,m,o,p** с 3-аминопиразолами **2.36a,b** нами было обнаружено, что 2-толилгидразинилиден-1,1,1-трифторпентан-1,3-дион **2.5a** реагирует с *N*-незамещенными 3-аминопиразолами **2.36a,b** не селективно, поскольку ожидаемые 5-трифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидины **2.39a,b**, образующиеся в результате *N,N*-циклизации пиразолов (с первоначальной атакой NH₂-группы по более электрофильному трифторацильному фрагменту), не являются единственными продуктами (схема 2.26). Так, из реакции с 3-амино-5-фенилпиразолом **2.36a** был выделен 7-трифторметил-7-гидроксидигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **2.40a**, формирующийся в результате конкурентного присоединения пиразола **2.36a** как *N,N*-динуклеофила. Однако в аналогичной реакции с 3-амино-5-метилпиразолом **2.36b** получен 4-трифторметилпиразоло[3,4-*b*]пиридин **2.41a** как продукт *C,N*-циклизации. При этом образование продуктов **2.40** и **2.41a** происходило за счет первоначальной атаки NH₂-группы пиразолов **2.36a,b** по ацетильному фрагменту 2-А-1,3-ДК **2.5a** [265].

В спектрах ЯМР соединений **2.39a,b**, **2.41a,b** наблюдалось дублирование всех сигналов, по-видимому, из-за присутствия второго изомера. В спектрах ЯМР ^{19}F гетероциклов **2.39a,b** и **2.41a,b** CF_3 -группа преобладающих изомеров резонирует при δ 97.90 и 109.60 м.д., а в случае минорных изомеров – при δ 95.90 и 106.60 м.д., соответственно. Можно предположить, что гетероциклы **2.39a,b**, **2.41a,b** характеризуются *Z,E*-изомерией относительно связи $\text{N}=\text{N}$, а термодинамически более выгодная *Z*-форма является преобладающей.

Кроме того, строение соединений **2.39b**, **2.40a** и **2.41a** подтверждено РСА (рисунки 2.25А,В, 2.26).

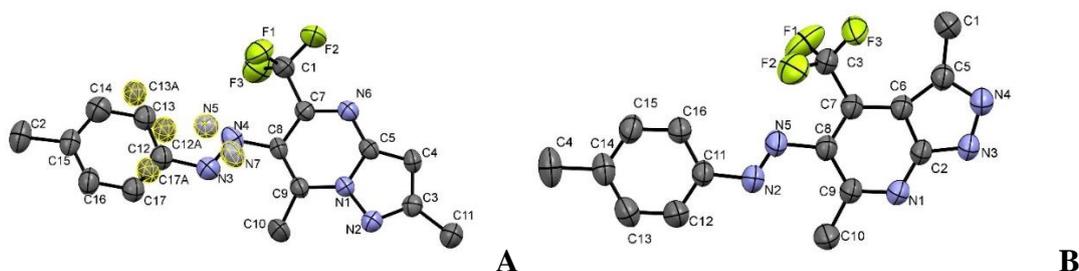


Рисунок 2.25 – Структура 2,7-диметил-6-[(*Z*)-(4-метилфенил)дiazенил]-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **2.39b** (А) и 3,6-диметил-5-[(*Z*)-(4-метилфенил)дiazенил]-4-(трифторметил)-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина **2.41a** (В) по данным РСА

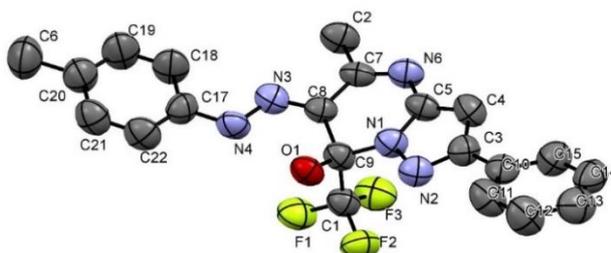


Рисунок 2.26 – Структура (6*E*)-7-гидрокси-5-метил-6-[2-(4-метилфенил) гидразинилиден]-2-фенил-7-(трифторметил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин **2.40a** по данным РСА

Установлено, что изомерные пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **2.39b** и пиразоло[3,4-*b*]пиридин **2.41a** имеют почти плоские структуры. Наблюдается небольшой поворот плоскостей пиразолоазинового фрагмента вокруг азосвязи относительно толильного фрагмента (двугранные углы равны 4.51 и 16.34°, соответственно). Отметим, что из-за разупорядочения атомов азота N3, N4 азогруппы (N5, N7) и частичного дублирования бензольного кольца толильного фрагмента (C12A, C13A, C17A) пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **2.39b** существует в виде смеси *Z*, *E*-изомеров не только в растворителях, но и в кристаллах (рисунок 2.25).

Согласно РСА соединение **2.40a** в твердом состоянии существует в виде сольвата (6*E*)-7-гидрокси-5-метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-2-фенил-7-(трифторметил)-6,7-

дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидина с этанолом (рисунок 2.27). Пиразолопиримидиновый цикл имеет плоскую структуру, отклонение sp^3 -гибридизированного углерода C9 от плоскости N1N2C3C4C5N6C7C8 составляет 0.291 Å, а CF₃-группа направлена к этой плоскости почти под углом 90°. Отклонение кислорода O1 от пиразолопиримидиновой плоскости составляет 0.397 Å, а угол C1C9O1 составляет 106.52°. Кроме того, плоскость N1N2C3C4C5N6C7C8 повернута к плоскости азотильного фрагмента (N3N4C17...C20) и фенильного остатка (C10... C15) под углами 19.45 и 16.60°, соответственно. ВВС реализуется между протоном H4 гидразонного фрагмента и кислородом O1 гидроксильной группы (расстояние H4... O1 составляет 2.144 Å). Молекулярная упаковка пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **2.40a** представляет собой параллельные антинаправленные слои, связанные между собой межмолекулярными водородными связями с кристаллизационными молекулами этанола как сольвента (S) (расстояния N6... H1S 1.862, H1... O1S 1.663 Å).

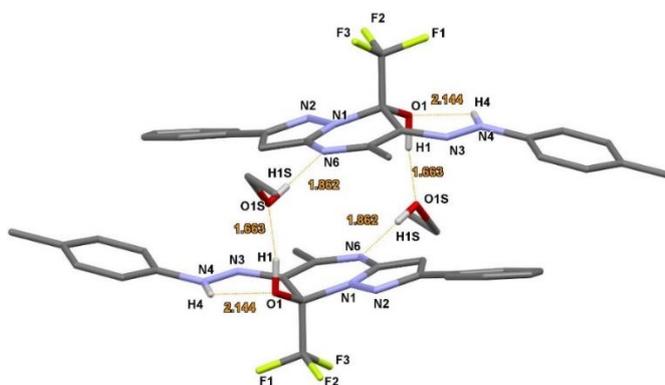


Рисунок 2.27 – Молекулярная упаковка пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **2.40**

Основным направлением в реакциях 2-А-1,3-ДК **2.5d,h**, имеющих длинные полифторалкильные заместители, с 4-аминопиразолом **2.36a** становится *N,N*-циклизация с первоначальным присоединением NH₂-группы по ацильному фрагменту, но при этом в качестве конечного продукта в обеих реакциях выделен пиразолопиримидинон **2.37a**, который ранее получен из 2-арилгидразинилидензамещенного ацетилацетата **2.3z**. Очевидно, что эти превращения реализуются через промежуточное образование 4-гидроксидигидропиразолопиримидинов **2.40b,c**, которые оказались не устойчивы в кипящем толуоле и подверглись ароматизации за счет галоформного расщепления путем элиминирования полифторалкана (схема 2.27). Отщепление полифторалкана является известным побочным процессом в реакциях полифторалкил-2-А-1,3-ДК **2.5** с аминами (схемы 1.16 и 1.18, см. лит. обзор) [57,60]. Нами при выполнении этой работы замечен такой же процесс в реакциях с гидросиламином при формировании изоксазолон **2.32** (схема 2.18).

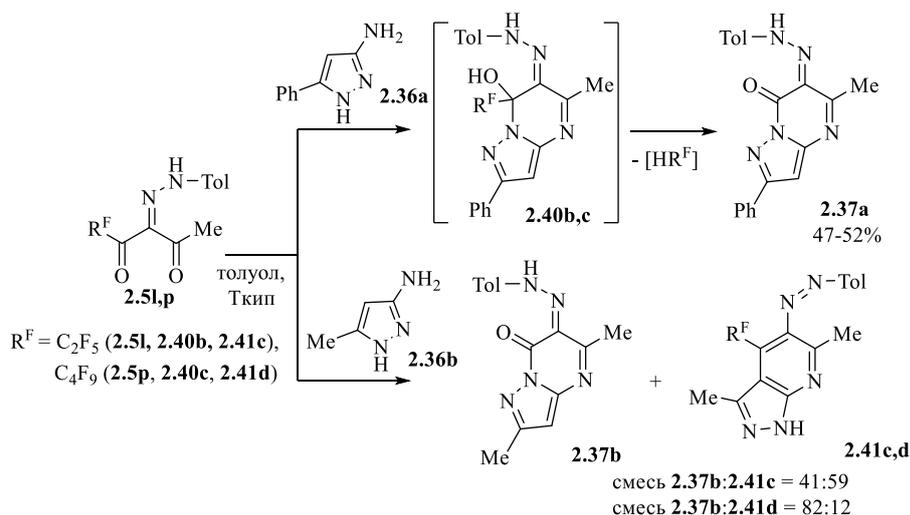


Схема 2.27 – Реакция полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДК **2.5l,p** с 4-аминопиразолами **2.36a,b**

Тенденция к образованию пиразолопиримидин-4-она **2.37b** сохраняется и в реакциях 2-А-1,3-ДК **2.5l,p** с аминопиразолом **2.36b**. Однако в этих случаях соединение **2.37b** было выделено в виде смеси с пиразолопиримидинами **2.41c,d**, образующимися в результате альтернативной циклизации с участием С-нуклеофильного центра пиразола **2.36b** (схема 2.27). Первоначальная атака амина **2.36b** в обоих случаях происходит по ацетильному фрагменту.

В реакциях фенилсодержащих CF_3 - и C_2F_5 -2-А-1,3-ДК **2.5b,m** с аминопиразолами **2.36a,b** *C,N*-циклоконденсация становится основным процессом, поскольку выделенные продукты имеют строение пиразолопиримидинов **2.41e-g**. Однако для C_3F_7 -2-А-1,3-ДК **2.5o** реализуется еще и альтернативная *N,N*-циклизация, сопровождающаяся отщеплением гептафторпропана, что приводит к образованию смеси пиразолопиримидин-4-она **2.37g** и пиразолопиримидина **2.41h**, которые мы не смогли разделить из-за близости их свойств (схема 2.28).

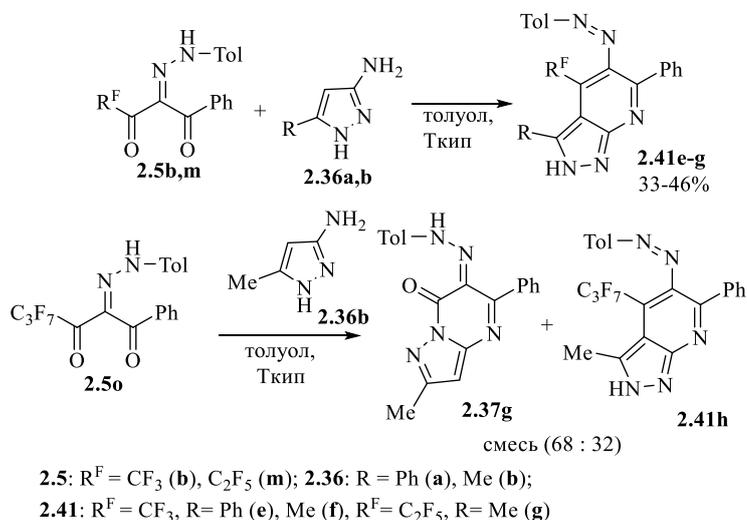


Схема 2.28 – Реакции фенилсодержащих 2-А-1,3-ДК **2.5d,m,o** с аминопиразолами **2.36a,b**

Изучены также превращения 3-арилгидразинилиденпентан-2,4-диона **2.5c** с 3-аминопиразолами **2.36a,b**. Оказалось, что для нефторированного аналога **2.5c** характерна региоселективная *N,N*-циклизация с образованием пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **2.39c,d** (схема 2.29).

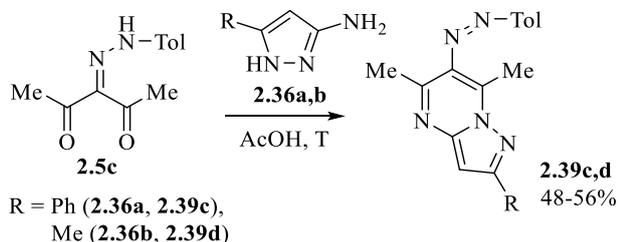


Схема 2.29 – Взаимодействие 3-арилгидразинилиденпентан-2,4-диона **2.5c** с 3-аминопиразолами **2.36a,b**

Контроль всех изученных реакций проводился методами ТСХ и ГХ-МС анализа, при этом мы не наблюдали других продуктов, кроме исходных 2-А-1,3-ДК **2.5**, аминопиразолов **2.36** и выделенных гетероциклов **2.39-2.41**.

Обобщая полученные экспериментальные данные, можно отметить не только снижение реакционной способности 2-А-1,3-ДК **2.5** в реакциях с аминопиразолами **2.36**, но и разнообразие их превращений, по сравнению с незамещенными 1,3-дикетонами **2.4**. Последние, как известно, реагируют с 3-аминопиразолами **2.36** как с *N,N*-динуклеофилами с образованием двух изомерных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов с преобладанием 7- CF_3 -изомера [266,267], а формирование пиразоло[4,5-*b*]пиримидинов наблюдалось только в реакциях 1,3-дикетонс **2.4** с *N*-замещенными аминопиразолами, имеющими *C,N*-реакционные центры [268–270]. Циклизацию с таким замещенным амином, 3-амино-1,5-диметилпиразолом **2.36c**, мы смогли реализовать только в случае 2-А-1,3-ДК **2.5a** (схема 2.26), тогда как попытки провести циклизацию других 2-А-1,3-ДК **2.5b,c,l,m,o,p** с этим динуклеофилом **2.36c** были безуспешны.

Похожую с незамещенными CF_3 -1,3-дикетонами **2.4** реакционную способность показал только 2-толилгидразинилиден-1,1,1-трифторпентан-1,3-дион **2.5a**. Он взаимодействовал с 3-амино-5-фенилпиразолом **2.36a** с образованием двух региоизомерных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **2.39a** и **2.40**, причем второй изомер был выделен в виде гидрата (схема 2.26). Очевидно, что отщеплению молекулы воды препятствует не только электроноакцепторный трифтометильный заместитель, но и соседний толилгидразинилиденный фрагмент. Других примеров региоизомерной *N,N*-циклизации полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДК **2.5** с 3-аминопиразолами **2.36** мы не наблюдали. Для превращений 2-А-1,3-ДК **2.5l,p**, сочетающих полифторалкильный и метильный заместители, основным процессом оказалась *N,N*-циклизация с первоначальной атакой первичной аминогруппы динуклеофила **2.36** по

ацетильному фрагменту, с последующей ароматизацией пиримидинового цикла за счет галоформного расщепления (схема 2.27). Легкость протекания такого расщепления в случае «длинных» полифторалкильных заместителей обусловлена образованием более стабильного карбаниона [245].

Все реакции 2-А-1,3-ДК **2.5a,l,p** с 3-амино-5-метилпиразолом **2.34b** сопровождались образованием второго продукта, а именно пиразоло[4,5-*b*]пиридинов **2.41a,c,d** (схемы 2.26 и 2.27). Способность к *C,N*-циклизации в случае аминопиразола **2.36b** обусловлена увеличением δ^+ на СН-центре под действием положительного индуктивного эффекта соседней Ме-группы. В случае Ph-замещенного аналога **2.36a** может наблюдаться противоположный эффект, поскольку фенильный заместитель, как известно, оказывает отрицательный мезомерный эффект, отталкивая электронную плотность от соседних атомов.

Для фенилсодержащих 2-А-1,3-ДК **2.5b,m,o** преобладающим становится *C,N*-циклизация в пиразоло[4,5-*b*]пиридины **2.41e-g**, и только в случае удлинения фторалкильного заместителя до C_3F_7 для 2-А-1,3-ДК **2.5o** реализуется конкурентный процесс *N,N*-циклизации, сопровождающийся галоформным расщеплением, с образованием пиразолопиримидинона **2.37g** (схема 2.28).

Атака NH_2 -группы 3-аминопиразолов **2.36a,b** в реакциях с 2-А-1,3-ДК **2.5l,p,b,m,o**, имеющими длинный полифторалкильный заместитель, происходит предпочтительно по ацетильной группе. Такая региоселективность может быть объяснена отталкиванием нуклеофила от полифторацильной группы под действием отрицательного электростатического поля полифторалкильного фрагмента.

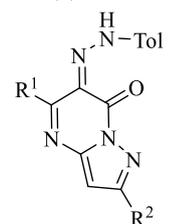
Таким образом, реакции полифторалкил-2-А-1,3-ДК **2.5** с аминопиразолами **2.36** могут приводить не только к региоизомерным 5- R^F - и 7- R^F -пиразоло[1,5-*a*]пиримидинам **2.39** в результате конкурентных *N,N*-циклизаций, но и также к 4- R^F -пиразоло[3,4-*b*]пиримидинам **2.41** как продуктам *C,N*-циклизаций. Направление этих реакций зависит как от заместителей diketонного фрагмента 2-А-1,3-ДК **2.5**, так и от строения аминопиразолов **2.36**. Примечательно, что 7- R^F -изомерные пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **2.40** выделяются в гидратированной форме, ароматизация которых реализуется только в случае гетероциклов, имеющих «длинные» полифторалкильные заместители за счет галоформного расщепления.

2.2.3.3 Биологическая активность пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов

Разнообразие описанных в литературе видов биологической активности пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов побудило нас изучить некоторые возможные фармакологические эффекты новых синтезированных производных.

В первую очередь нами исследован эстеразный профиль пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **2.37a,d**, поскольку они имеют в своей структуре оксоарилгидразонный фрагмент*. Результаты биохимических исследований (таблица 2.24) показали, что нефторированное производное **2.37a** очень слабо ингибирует все эстеразы, тогда как его трифторметильный аналог **2.37d** эффективно ингибирует CES в микромолярных концентрациях, и при этом малоактивен по отношению к AChE и BChE.

Таблица 2.24 – Эстеразный профиль и антирадикальная активность соединений **2.37**

№	Соединение		Ингибиторная активность в отношении AChE, BChE и CES (IC ₅₀ (M) и % ингибирования активности фермента соединением при 20 мкМ)			ABTS ⁺⁺ связывающая активность
	R ¹	R ²	AChE	BChE	CES	
						
2.37a	Me	Ph	12.0±2.1%	0.93±0.08%	22.8±2.3%	0.21±0.03
2.37d	CF ₃	Ph	11.6±1.0%	2.1±0.3%	(2.91±0.20)×10 ⁻⁶	0.19±0.02
Такрин			(6.01±0.47)×10 ⁻⁷	(2.95±0.20)×10 ⁻⁸	н.а.	
BNPP			н.а.	н.а.	(1.80±0.11)×10 ⁻⁶	
Тролокс			-	-	-	1.0

Для соединений **2.35a,d** определена также антиоксидантная активность по их способности связывать свободные радикалы в ABTS-тесте*. Как видно из таблицы 2.24, оба соединения проявляют невысокую радикалсвязывающую активность, которая примерно в 5 раз ниже тролокса.

Среди производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов [251,271] и пиразоло[3,4-*b*]пиримидинов [272] обнаружены перспективные противовирусные агенты, поэтому мы изучили противовирусную активность гетероциклов **2.37a,c,d**, **2.39c,d**, **2.41e,g** в отношении вируса гриппа А/Пуэрто-Рико/8/34 (H1N1) и вируса Коксаки В3 с использованием рибавирина в качестве препарата сравнения (таблица 2.25)†. Анализ цитотоксичности и противогриппозной активности на клетках MDCK показал, что нефторированные пиразолопиримидины **2.37b**, **2.39c,d** обладают низкой цитотоксичностью (CC₅₀ от 700 до >1000 мкМ), а CF₃-содержащие производные **2.37c,d** – более токсичны (CC₅₀ от 40 до 125 мкМ), но при этом они показали ингибирующую активность в отношении вируса гриппа при более низких концентрациях (таблица 2.25). Однако наибольший индекс селективности (SI) в исследованном ряду соединений был обнаружен у пиразолопиримидина **2.39c** (SI = 6) из-за его малой токсичности.

* Исследования выполнены в ИФAB РАН группой к.х.н. Махаевой Г.Ф.

† Исследования выполнены в НИИ гриппа, Санкт-Петербург, группой д.б.н. В.В. Зарубаева

Таблица 2.25 – Противовирусная активность гетероциклов **2.37a,c,d**, **2.39c,d**, **2.41e,g**

№	Соединение	Вирус гриппа А (клетки MDCK)			Вирус Коксаки В3 (клетки Vero)		
		CC ₅₀ , мкМ*	IC ₅₀ , мкМ**	SI***	CC ₅₀ , мкМ*	IC ₅₀ , мкМ**	SI***
1	2	3	4	5	6	7	8
2.37a		706±51	455±52	2	379±26	>292	1
2.37c		125±10	90±11	1	299	>299	1
2.37d		40±2	26±3.1	2	38±3	5±1	8
2.39c		>880	143±16	6	>880	>880	1
2.39d		>1075	685±52	2	>1075	>1075	1
2.41e		11±1	>8	1	15±1	7±2	2
2.41g		187±14	>67	3	225±11	>225	1
Рибавирин		>2130	36±6	59	>2130	69±8	31

*CC₅₀ – 50% цитотоксическая концентрация, вызывающая гибель 50% клеток;
**IC₅₀ — 50% ингибирующая концентрация, снижающая продукцию вируса в два раза;
***SI – индекс селективности, отношение CC₅₀ к IC₅₀

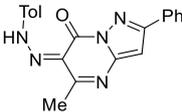
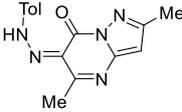
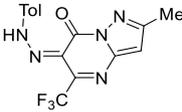
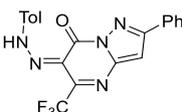
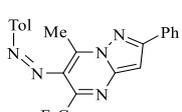
Что касается пиразоло[3,4-*b*]пиримидинов, то CF₃-производное **2.41e** проявляло высокую активность, но в сочетании с высокой токсичностью, что привело к его низкой селективности (SI = 1), тогда как C₂F₅-содержащее соединение **2.41g**, хотя и обладало меньшей активностью, но в сочетании с низкой токсичностью, поэтому его SI равнялся 3.

Анализ цитотоксичности и противовирусной активности этих же соединений на клетках Vero (таблица 2.25) показал также, что нефторированные пиразолопиримидины **2.39c,d** обладают низкой токсичностью (CC₅₀ от 880 до 1075 мкМ), тогда как пиразолопиримидин **2.37b** проявляет более высокую токсичность (CC₅₀ 379 мкМ), что несколько меньше цитотоксичности CF₃-пиразолопиримидина **2.37c** (CC₅₀ 299 мкМ) и C₂F₅-пиразолопиримидина **2.41g** (CC₅₀ 225 мкМ). CF₃-пиразолопиримидин **2.41e** оказался наиболее токсичным (CC₅₀ 15 мкМ) в исследованной серии, хотя CF₃-пиразолопиримидин **2.37d** показал почти такой же уровень цитотоксичности (CC₅₀ 38 мкМ).

Соединения **2.37b,c, 2.39c,d, 2.41g** проявляли ингибирующую активность при тех же концентрациях, что и цитотоксичность, поэтому их SI=1. Наиболее выраженный ингибирующий эффект наблюдался для CF₃-пиразолопиридина **2.41e** (IC₅₀ 7 мкМ) и CF₃-пиразолопиримидина **2.37d** (IC₅₀ 5 мкМ), но соединение **2.37d** имело более высокий SI = 8 из-за его меньшей токсичности.

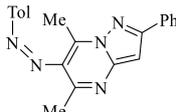
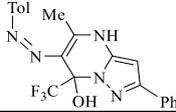
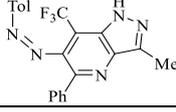
В ряду производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов найдены эффективные анальгетики [273], поэтому нами оценено обезболивающее действие новых пиразолоазинов **2.37a-d, 2.39a,c, 2.40a, 2.41f*** (таблица 2.26). Перед тестами *in vivo* была исследована их острая токсичность в экспериментах на мышах линии CD-1. Соединения в виде взвеси в 1% крахмальной слизи вводили в дозе 150 мг/кг однократно в/бр введением трем животным. В данной дозе все исследуемые соединения **2.37a-d, 2.39a,c, 2.40a, 2.41f** не вызвали токсических эффектов в течение 14 дней наблюдения, следовательно, ожидается, что показатель ЛД₅₀ для этих соединений будет больше 150 мг/кг.

Таблица 2.26 – Анальгетическая активность и острая токсичность пиразолоазинов **2.37a-d, 2.39a,c, 2.40a, 2.41f**

№	Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетическая активность: увеличение латентного периода, %		Доза, мг/кг	Острая токсичность: выживаемость через 14 дней, %
			1 ч	2 ч		
1	2	3	4	5	6	7
2.37a		15	43.9**	65.9***	150	100
2.37b		15	н.а.	96.7***	150	100
2.37c		15	н.а.	121.1****	150	100
2.37d		15	н.а.	47.4**	150	100
2.39a		15	н.а.	64.0**	300	100

* Тесты по оценке анальгетической активности и острой токсичности (при в/бр введении) проведены сотрудниками ПНИПУ, г. Пермь

Окончание таблицы 2.26

1	2	3	4	5	6	7
2.39c		15	83.5**	47.0*	300	100
2.40a		15	35*	75**	300	100
2.41f		15	110.1****	71.9***	300	100
Диклофенак		10	44.0–70.9		ЛД ₅₀ 74 мг/кг, [274] в/бр	
Анальгин		15	59.8–93.8 (2 ч)		ЛД ₅₀ 2160–3340 мг/кг [275]	
н.а. – неактивно; данные трех независимых экспериментов; *p<0.01; **p<0.001; ***p<0.0001						

Оценка анальгетической активности пиразолоазинов **2.37a-d**, **2.39a,c**, **2.40a**, **2.41f** была проведена на крысах линии SD в дозе 15 мг/кг (таблица 2.26) в тесте «горячая пластина» при в/бр введении в виде 1% суспензии крахмальной слизи. Величину латентного периода реакции животного на ноцицептивную стимуляцию измеряли через 1 и 2 ч после введения вещества.

В ряду пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **2.37a-d** все исследованные соединения проявили выраженную анальгетическую активность на второй час измерений (в сравнении с диклофенаком) и только одно соединение **2.37b** показало небольшой эффект через час после введения. При этом наиболее эффективным анальгетиком оказался CF₃-пиразолопиримидинон **2.37c**. Согласно полученным данным, метильная группа в положении C2 гетероциклической системы является более предпочтительной, чем фенильная, а комбинация C2-Ме и C5-CF₃ (соединение **2.37c**) является оптимальной в изученном сете, поскольку это вещество проявило анальгетическое действие, превышающее таковое у препарата сравнения диклофенака (10 мг/кг).

Среди пиразолоазинов **2.39a,c,2.40a,2.41f** соединения **2.39c** и **2.41f** обладали выраженной анальгетической активностью на 1-й и 2-й ч измерений. Пиразолопиримидин **2.41f** оказался более активным, чем пиразолопиримидин **2.39c** и пиразолопиримидин-4-оны **2.37a-d**. Кроме того, соединения **2.39c** и **2.41f** были более активны на 1-й ч после введения по сравнению с диклофенаком и обладали меньшей токсичностью, чем препарат сравнения. CF₃-аналог соединения **2.39c**, пиразолопиримидин **2.39a**, не проявлял активности в течение 1 ч после введения, хотя проявлял умеренный анальгезирующий эффект на 2 ч. Дигидропиразолопиримидин **2.40a** обладал хорошей анальгетической активностью на 1-й и 2-й ч исследования.

Таким образом, биологическое тестирование позволило установить, что

трифторметилсодержащий пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-он **2.37b** проявляет способность селективно ингибировать CES в микромолярной концентрации. Как CF₃-, так и Me-замещенные пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны **2.37b,d** проявили невысокую радикалсвязывающую активность в ABTS-тесте. Кроме того, в ряду синтезированных пиразолоазинов **2.37a-d, 2.39a,c, 2.40a, 2.41f** обнаружены вещества с высокой анальгетической активностью и низкой острой токсичностью, а их противовирусное действие в отношении вирусов гриппа и Коксаки В3 было очень слабым.

Выводы к разделу 2.2

В результате представленных в этой части исследований установлено, что гетероциклизация 2-А-1,3-ДКС **2.3** и **2.5** является перспективным подходом для получения биоактивных соединений. В этой связи особенно богатый потенциал имеют 4-арилгидразинилиденпиразол-3-оны **2.23-2.27**, для синтеза которых мы использовали три подхода: хемоселективную циклизацию 2А-3-ОЭ **2.3** с гидразинами, азосочетание 4-незамещенных пиразололов **2.22** с солями арилдиазония **2.2** и обнаруженную кислотно-катализируемую самоциклизацию 2-А-3-ОЭ **2.3**.

Найдено, что для полифторалкил-2-А-3-ОЭ **2.3** характерна большая регио- и хемоселективность циклизаций с гидроксиламином и аминопиразолами по сравнению с аналогичными превращениями полифторалкил-2-А-1,3-ДК **2.5**. Так, циклизации полифторалкил-2-А-3-ОЭ **2.3** с гидрохлоридом гидроксиламина только, а с аминопиразолами преимущественно, проходят через первоначальное присоединение аминогруппы динуклеофилов по полифторацильному заместителю. В отличие от этого аналогичные превращения 2-А-1,3-ДК **2.5** проходят не так селективно, а образование цикла, в основном, проходит через первоначальную конденсацию аминогруппы динуклеофила по карбонильной группе при нефторированном заместителе. С помощью КМ расчетов, выполненных для реакций с гидроксиламином, показано, что большая селективность реакций 2-А-3-ОЭ **2.3** обусловлена как электронными, так и термодинамическими факторами.

Исследование биологических свойств синтезированных полифторалкилсодержащих гетероциклов показало, что гетероциклизация 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильного остова существенно влияет на антикарбоксилэстеразное действие его производных, поскольку для арилгидразинилидензамещенных пиразолонов **2.23-2.27** и пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **2.37** эта активность может достигать высоких значений в зависимости от арильного заместителя, тогда как в случае изоксазолонов **2.29-2.31** она существенно снижается или отсутствует. Тем не менее изоксазолон **2.29** и изоксазолин **2.30** показали более ярковыраженное антимикотическое действие в сочетании с высокой радикалсвязывающей активностью по сравнению пиразолонами **2.23-2.26**. Однако

4-арилгидразинилиденпиразолоны **2.23-2.27** имеют потенциал для разработки антигонорейных и противораковых агентов и самые большие перспективы для создания мощных анальгетических средств. Полученные пиразолоазины **2.37, 2.39-2.41** - также представляют интерес для этих целей.

2.3 Модификации 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильных соединений и их производных по арилгидразонному фрагменту

Трансформации арилгидразонного остатка в полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДКС до сих пор остаются практически неизученными, поэтому в работе отдельное внимание мы уделили этим превращениям.

2.3.1 Синтез 2-арил-5-полифторалкилпиридазин-3-онов

Как известно, 2-арилгидразинилидензамещенные ацетоуксусные эфиры **1.4** циклизуются с этил(трифенилфосфоранилиден)ацетатом в этил-1-арил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилаты **1.19**, которые являются интермедиатами в синтезе мощных противораковых агентов [45–49] (схема 1.10, см. лит. обзор). Сведения о подобных превращениях полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДКС нами не найдено. Хотя синтез фторсодержащих пиридазинов представляет большой интерес для биологического тестирования, поскольку это гетероциклическое ядро является популярным фармакофором, входящим в состав таких как лекарственных средств, как *цефозопран*, *кадралазин*, *минаприн*, *типофезин* и *гидралазин* [276–278].

Установлено, что взаимодействие полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДК **2.5a,b,d,e** и 2-А-3-ОЭ **2.3a,b,d,j,o** с (этоксикарбонилметил)трифенилфосфораном при кипячении в толуоле приводит к циклизации в 2-арил-5-полифторалкилпиридазин-3(2H)-оны **2.42a-d, 2.43a-e** (схема 2.30).

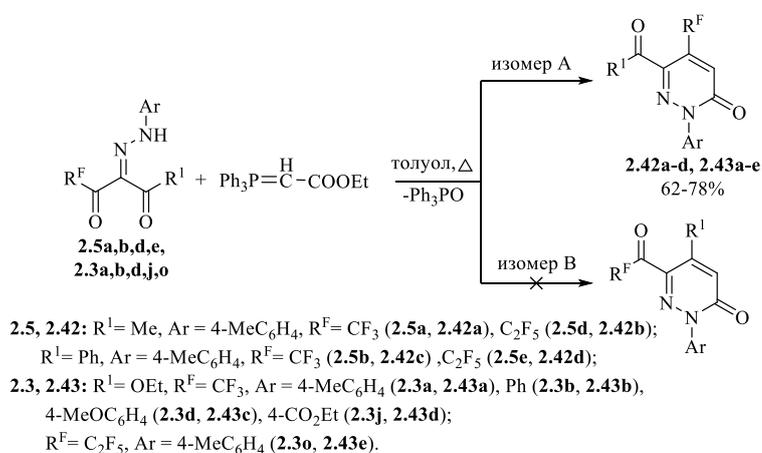


Схема 2.30 – Циклизация 2-А-1,3-ДКС **2.3, 2.5** с (этоксикарбонилметил)-трифенилфосфораном в 2-арил-5-полифторалкилпиридазин-3-оны **2.42a-d, 2.43a-e**

Очевидно, что при формировании гетероциклов **2.42a-d** и **2.43a-e** сначала происходит присоединение иллада фосфора к карбонильной группе 2-А-1,3-ДКС **2.3** или **2.5** по реакции Виттига, а затем замыкание пиридазинового кольца за счет конденсации аминогруппы арилгидразонного фрагмента со сложноэфирной группой илидного остатка. При этом из-за присутствия двух неэквивалентных карбонильных групп в 2-А-1,3-ДКС **2.3** и **2.5** возможно образование региоизомерных пиридазинов, отличающихся положением полифторалкильной группы, то есть изомера **A** с R^F-заместителем в пиридазиновом цикле и / или изомера **B** с полифторацильной функцией.

Строение полученных 1-арил-3-карбонил-4-полифторалкилпиридазин-3-онов **2.42** и **2.43** подтверждено данными ЯМР и ИК спектроскопией, а также элементным анализом. Спектры ЯМР соединений **2.42a-d**, **2.43a-e**, зарегистрированные в CDCl₃, содержат один набор сигналов. При этом в их ЯМР ¹H спектрах наблюдается характеристичный сигнал =CH группы при δ 7.4–7.5 м.д. ИК спектры соединений **2.42a-d** характеризуются присутствием двух или одной уширенной полос поглощения в области ν 1714–1720 и 1679–1690 см⁻¹, отвечающих колебаниям карбонильной и ацильной (или бензоильной) групп. В ИК спектрах эфиров **2.43a-e** помимо полосы поглощения колебаний карбонильной группы при ν 1682–1686 см⁻¹ присутствует более высокочастотная полоса при ν 1735–1755 см⁻¹, соответствующая колебаниям сложноэфирного фрагмента.

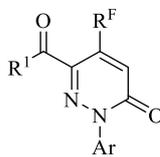
Для подтверждения региоизомерного строения гетероциклов **2.42a-d**, **2.43a-e** как изомеров **A** использованы данные спектроскопии ЯМР ¹⁹F и ¹³C. Так, атомы фтора трифторметильной группы этих соединений в спектрах ЯМР ¹⁹F, измеренных в CDCl₃, резонируют в области δ 98.5–99.4 м.д., в отличие от исходных 2-А-1,3-ДКС **2.3**, **2.5**, сигнал атомов фтора трифторацетильной группы которых наблюдается в более сильном поле при δ 91.4–91.6 м.д. [15,157]. В спектрах ЯМР ¹³C пиридазинов **2.42a-d** и **2.43a-e** регистрируется квартетный (для C–CF₃ с константой спин-спинового взаимодействия (KCCB) 35–36 Гц) или триплетный (C–CF₂ – с KCCB 25–26 Гц) сигнал атома углерода, связанного с полифторалкильным заместителем, в области δ 132–133 м.д., тогда как в спектрах исходных соединений **2.5**, **2.3** сигналы карбонильного атома углерода полифторацильной группы наблюдаются в виде таких же мультиплетов, но в более слабом поле при δ 172–184 м.д. [15,157].

Таким образом, можно сделать вывод, что циклизация полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДК **2.5** и 2-А-3-ОЭ **2.3** с (этоксикарбонилметил)-трифенилфосфораном в пиридазин-3-оны **2.42a-d** и **2.43a-e** проходит региоселективно с участием полифторацильного фрагмента.

Эстеразный профиль и антирадикальная активность

2-Арил-5-полифторалкилпиридазин-3-оны **2.42a-d**, **2.43a-e** являются удобными объектами для проверки значимости арилгидразинилиденовой группы для анти-CES активности, поскольку их структуры не содержат этой группировки, но сохраняют полифторалкильный заместитель и два карбонильных фрагмента. Однако при исследовании эстеразного профиля пиридазинов **2.42a-d**, **2.43a-e** (таблица 2.27)* оказалось, что все они очень слабо ингибируют AChE и CES или совсем не активны к этим ферментам, за исключением пиридазина **2.43a**, который ингибирова CES до 21% в концентрации 20 мкМ. Немного более активны они были в отношении BChE, соединение **2.43e** ингибировало этот фермент до 28% в концентрации 20 мкМ.

Таблица 2.27 – Эстеразный профиль и антирадикальная активность 1-арил-3-карбонил-4-полифторалкилпиридазин-3-онов **2.42a-d**, **2.43a-e**

№				IC ₅₀ (M) ± SEM или % ингибирования при концентрации соединения 20 мкМ			Антирадикальная активность
	R ^F	R ¹	Ar	AChE	BChE	CES	TEAC
2.42a	CF ₃	Me	4-MeC ₆ H ₄	5.9±0.7%	7.0±0.9%	5.5±0.7%	н.а.
2.42b	C ₂ F ₅	Me	4-MeC ₆ H ₄	4.0±0.8%	15.8±1.4%	5.8±0.7%	н.а.
2.42c	CF ₃	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4.4±0.9%	24.5±1.9%	9.3±1.3%	н.а.
2.42d	C ₂ F ₅	Ph	4-MeC ₆ H ₄	5.2±0.7%	12.9±1.4%	0.75%	н.а.
2.43a	CF ₃	OEt	4-MeC ₆ H ₄	4.4±0.8%	2.6%	20.7±1.6%	н.а.
2.43b	CF ₃	OEt	Ph	4.0±0.8%	6.9±1.1%	3.7±0.7%	н.а.
2.43c	CF ₃	OEt	4-MeOC ₆ H ₄	4.4±0.9%	16.9±1.5%	1.59%	н.а.
2.43d	CF ₃	OEt	4-CO ₂ EtC ₆ H ₄	5.9±1.2%	17.9±1.4%	0.30%	н.а.
2.43e	C ₂ F ₅	OEt	4-MeC ₆ H ₄	12.2±1.3%	28.2±2.5%	7.9±0.9%	н.а.
BNPP				н.а.	н.а.	(0.18 ± 11)×10 ⁻⁶	-
Тролокс				-	-	-	1.0

Антиоксидантную активность соединений **2.42a-d**, **2.43a-e** оценивали с помощью теста ABTS* (таблица 2.27). Установлено, что все полученные соединения не проявляют антирадикальных свойств, возможно, из-за отсутствия групп с подвижными атомами водорода.

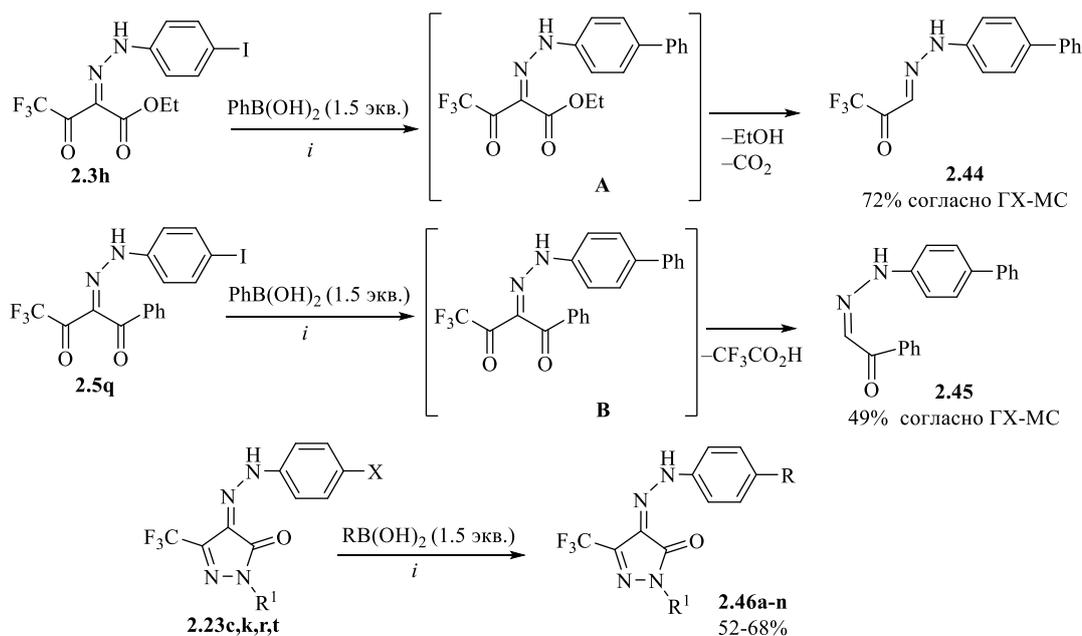
* Исследования выполнены в ИФАВ РАН группой к.х.н. Махеевой Г.Ф.

Таким образом, нами показано, что циклизация полифторалкилсодержащих 2-А-1,3-ДКС **2.5** и **2.3** с (этоксикарбонилметил)трифенилфосфораном проходит хемоселективно по арилгидразон-полифторацильному фрагменту и является удобным методом для синтеза функционализированных 5-полифторалкилпиридазин-3-онов **2.42**, **2.43**. При этом найдено, что циклизация по арилгидразонному фрагменту приводит к потере анти-CES свойств у получаемых производных. Однако присутствие в пиридазинонах **2.42**, **2.43** карбонильной функциональной группы делает их перспективными объектами для дальнейших трансформаций.

2.3.2 2-Арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения и 4-арилгидразинилиден-5-трифторметилпиразол-3-оны в реакциях кросс-сочетания Сузуки

Современным методом модификации органических соединений являются реакции Pd-катализируемого кросс-сочетания [279]. Однако данные о введении в такие реакции 2-А-1,3-ДКС **2.3**, **2.5** и их производных не обнаружены, хотя кросс-сочетание по Сузуки может быть реализовано для соединений, содержащих атомы галогены в арилгидразонном остатке.

Нами была изучена возможность модификации 2-А-1,3-ДКС **2.3h**, **2.5j** по их арилгидразонному фрагменту в реакциях кросс-сочетания Сузуки с фенилбороновой кислотой (схема 2.31). Однако, оказалось, что эти реакции приводят к образованию смеси продуктов, состав которых изучали с помощью ГХ-МС анализа. При взаимодействии этил-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-йодофенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноата **2.3h** основным продуктом реакции по данным ГХ-МС является 3-[2-(бифенил-4-ил)гидразинилиден]-1,1,1-трифторпропан-2-он **2.44**, который, по-видимому, образуется за счет кетонного распада промежуточного интермедиата **A** по действием основания K_2CO_3 . В случае трифтор-2-[2-(4-йодофенил)гидразинилиден]-1-фенилбутан-1,3-диона **2.5j** основным продуктом согласно ГХ-МС анализу являлся 2-[2-(бифенил-4-ил)гидразинилиден]-1-фенилэтан-1-он **2.45** – продукт кислотного расщепления интермедиата **B**. Полученные данные свидетельствуют о том, что реакции кросс-сочетания проходят по арилгидразонному фрагменту 2-А-1,3-ДКС **2.3** и **2.5**, однако сам дикарбонильный каркас не устойчив к условиям проведения синтеза и претерпевает разрушение.



i: Pd[P(Ph)₃]₄ (0.05 экв.), K₂CO₃ (1.5 экв.), EtOH–H₂O, 100 °C

2.23: R¹ = Ph, X = Br (**k**), I (**s**); R¹ = H, X = Br (**c**), I (**t**);

2.45: R¹ = Ph, R = Ph (**a**), 4-MeSC₆H₄ (**b**), фуранил-2 (**c**), тиенил-2 (**d**), 4-FC₆H₄ (**e**), 4-CF₃C₆H₄ (**f**), 4-*t*BuC₆H₄ (**g**), 4-CO₂H C₆H₄ (**h**);

R¹ = H, R = Ph (**i**), 4-MeSC₆H₄ (**j**), фуранил-2 (**k**), 4-FC₆H₄ (**l**), 4-CF₃C₆H₄ (**m**), 4-*t*BuC₆H₄ (**n**)

Схема 2.31 – 2-А-1,3-ДКС **2.3h**, **2.5q** и 4-арилгидразинилиден-5-трифторметилпиразол-3-оны **2.23c,k,r,t** в реакциях кросс-сочетания Сузуки

Тогда мы решили использовать реакции кросс-сочетания Сузуки для модификации 4-арилгидразинилиден-5-трифторметилпиразол-3-онов **2.23**. Найдено, что 4-бром- и 4-йодфенилгидразинилиденпиразол-3-оны **2.23c,k,r,t** в реакциях кросс-сочетания с (гет)арилбороновыми кислотами под действием тетраakis(трифенилфосфин)палладия в присутствии K₂CO₃ образуют соответствующие 4-[(гет)арилфенилгидразинилиден]пиразол-3-оны **2.46a-n**.

Для 4-[2-(бифенил-4-ил)гидразинилиден]пиразол-3-она **2.46f** мы смогли вырастить кристалл и охарактеризовать его строение с помощью РСА (рисунок 2.28), который позволил установить, что в твердом состоянии он существует в виде *Z*-изомера гидразино-кетонного таутомера (*Z*-НК), стабилизация которого реализуется за счет ВВС между протоном NH-группы арилгидразонного заместителя и карбонильным атомом кислорода пиразольного фрагмента, расстояние Н006...О1 2.101 Å. Помимо этого, наличие протона Н2 в пиразолоновом ядре способствует образованию межмолекулярных водородных связей с атомом кислорода О1' (расстояние Н2...О1' 1.991 Å), в результате чего образуются димерные цепочки молекул пиразолона **2.45f**. Также следует отметить, что бензольное кольцо С7С8С9С10С11С12 лежит в одной плоскости с пиразолоновым ядром N1N2С3С4С5, тогда как плоскость кольца С13С14С15С16С17С18 повернута относительно остальной части молекулы под углом 23.2°.

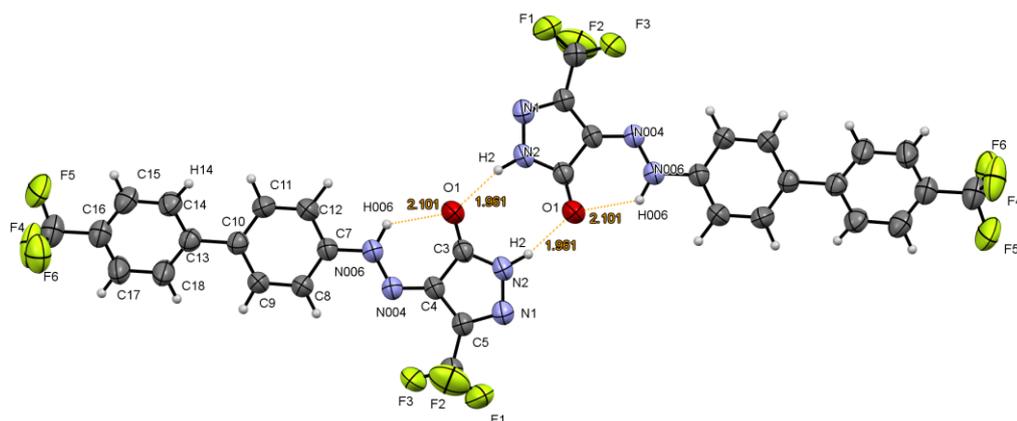


Рисунок 2.28 –Общий вид молекулы соединения **2.46f** по данным РСА

Спектры ЯМР гетероциклов **2.46a-n**, зарегистрированные в растворах CDCl_3 и $\text{DMSO-}d_6$, содержат один набор сигналов, отвечающий также *Z*-НК таутомеру, аналогично исходным 4-арилгидразинилиденпиразолонам **2.23**, поскольку в спектрах ЯМР ^1H обнаружены слабополярные сигналы протона при δ 12-14 м.д., характерные для протона NNH группы, участвующего в ВВС, а в спектрах ЯМР ^{13}C – сигнал атома углерода карбонильной группы при δ 157-160 м.д. [157]. Помимо этого, ИК спектры соединений **2.46a-n**, зарегистрированные в твердом виде, содержат полосу поглощения карбонильной группы при ν 1660-1670 cm^{-1} . Таким образом, можно сделать вывод, что 4-[(гет)арилфенилгидразинилиден]пиразол-3-оны **2.46a-n** существуют как в растворах, так и в твердом состоянии в виде *Z*-НК формы.

Как известно, 4-арилгидразинилиденпиразолоны обладают красящими свойствами, благодаря чему они находят различное применение [280–282]. Удлинение цепи сопряжения в пиразолонах **2.23** за счет введения еще одного (гет)ароматического цикла должно привести к усилению их красящих свойств, что подтверждено нами измерением коэффициента экстинкции новых пиразол-3-онов **2.46a,c,d** в сравнении с пиразолоном **2.23e** с помощью УФ-видимой спектроскопии (рисунок 2.29).

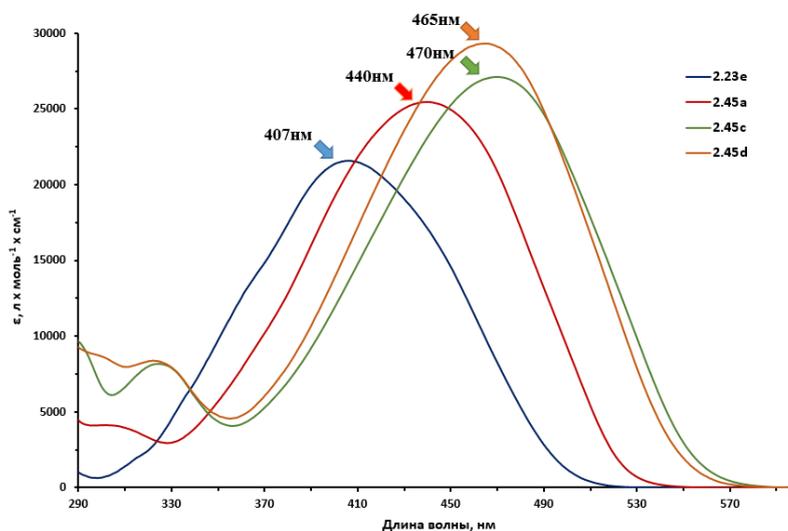
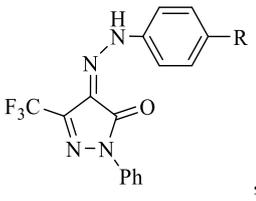


Рисунок 2.29 – Спектры поглощения соединений **2.23e**, **2.46a,c,d** в УФ и видимой области, измеренные в хлороформе при комнатной температуре

Полоса поглощения исходного пиразолона **2.23e**, обусловленная внутримолекулярным переносом заряда от донорного (арильного) фрагмента ($\pi D-\pi^*A$) к акцепторной (пиразолоновой) части молекулы, находилась в области 407 нм. Введение дополнительного π -дефицитного заместителя в фенилгидразинилиденый остаток привело к батохромному сдвигу максимумов поглощения для соединений **2.46a,c,d** (440, 470, 465 нм, соответственно). При этом наибольший коэффициент экстинкции был зафиксирован для тиенилзамещенного пиразолона **2.46d** ($\epsilon = 29400 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$) (таблица 2.28).

Таблица 2.28 – Коэффициент экстинкции соединений **2.23e**, **2.46a,c,d**

№	Соединение		λ , нм	ϵ , л x моль ⁻¹ x см ⁻¹
		, где R		
2.23e	H		407	21700
2.46a	Ph		440	25500
2.46c	фуранил-2		470	27100
2.46d	тиенил-2		465	29400

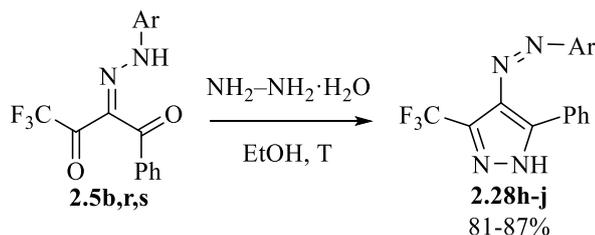
Таким образом, нами предложен способ получения 4-[(гет)арилфенилгидразинилиден]пиразол-3-онов **2.46** из 4-галогенфенилгидразинилиден-5-трифторметилпиразол-3-онов путем реакции кросс-сочетания Сузуки. Ди(гет)арильные производные **2.46** обладают улучшенными красящими свойствами по сравнению с исходными пиразолонами **2.23**.

2.3.3 Восстановление 4-арилдiazенил-3-трифторметилпиразолов

Еще одной ценной синтетической возможностью 2-A-1,3-ДКС и их производных является способность к восстановлению арилгидразонного заместителя до аминокфункции. Для дизайна биоактивных веществ наиболее востребованы 4-аминопиразолы, включая фторсодержащие производные. Например, в ЛФОС недавно было найдено, что 4-амино-CF₃-пиразолы, полученные в результате восстановления 4-нитрозо-CF₃-пиразолов, обладают разнообразным физиологическим действием [283]. Однако применить этот подход для получения 4-амино-3-CF₃-1-фенилпиразолов не удалось из-за того, что в циклизации CF₃-2-гидроксиимино-1,3-дикетон с фенилгидразином образуются 5-гидрокси-4-гидроксиимино-5-CF₃-1-фенилпиразолины. В связи с этим в работе нами исследована перспективность использования трифторметилзамещенных 4-арилазопиразолов в качестве исходных реагентов для получения 4-аминопиразолов [284].

Для восстановления нефторированных 4-арилдiazенилпиразолов в аминопроизводные описано использование дитионита натрия [285], гидразингидрата [286], хлорида олова в соляной кислоте [287] и цинка в уксусной кислоте [288]. Данных о восстановлении 4-арилдiazенил-3-трифторметилпиразолов нами не обнаружено.

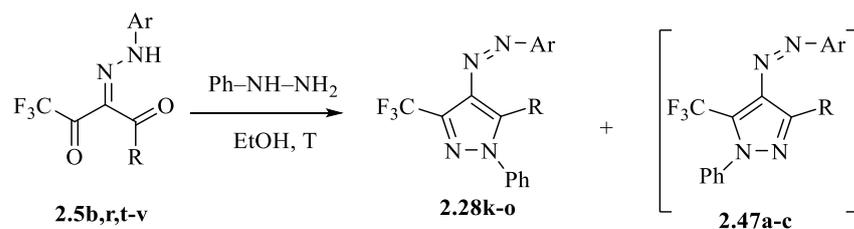
Исходные NH-незамещенные 4-арилдiazенил-3-трифторметилпиразолы **2.28h-j** получены по известной методике [215] взаимодействием 2-А-1,3-ДК **2.5b,r,s** с гидразингидратом при нагревании в этаноле (схема 2.32). Синтез пиразолов **2.5b,r,s** с разными арилгидразинилиденовыми заместителями был необходим для того, чтобы установить лучший уходящий ариламин, образующийся при восстановлении.



2.5, 2.28: Ar = Ph (**2.5r, 2.28h**), Tol (**2.5b, 2.28i**), CO₂Et (**2.5s, 2.28j**).

Схема 2.32 – Синтез 4-арилдiazенилпиразолов **2.28h-i**

Особый интерес для восстановления представляют фенил-*N*-замещенные 4-арилдiazенилпиразолы, для синтеза которых используется циклизация 2-А-1,3-ДК **2.5** с фенилгидразином. Ранее было показано, что эти реакции проходят региоспецифично с первичной атакой NH₂-группы по карбонильной группе при фторированном заместителе 2-А-1,3-ДК **2.5** [91,217]. Однако, учитывая неизбирательность взаимодействий трифторметил-2-А-1,3-ДК **2.5** с гидроксиламином (схема 2.19) и аминопиразолами (схемы 2.26-2.28) мы переисследовали эти циклизации, используя метод ГХ-МС (таблица 2.29). Оказалось, что региоселективность взаимодействий с фенилгидразином зависит от строения исходного дикетонного субстрата **2.5**. Так, фенилзамещенные 2-А-1,3-ДК **2.5b,r** в этих реакциях образуют только один 3-CF₃-региоизомер, в результате чего синтезированы 4-(арилдiazенил)-1,5-дифенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразолы **2.28h,i** (таблица 2.29, строки 1, 2). В случае же толил- и метил-содержащих 2-А-1,3-ДК **2.5t-v** зафиксировано образование смеси 3-CF₃-пиразолов **2.28m-o** и 5-CF₃-пиразолов **2.47a-c** с преобладанием 3-CF₃-изомеров (таблица 2.29, строки 3-5). Используя метод двойной перекристаллизации, нам удалось выделить пиразолы **2.28m-o** в индивидуальном виде. Можно отметить, что из всей серии синтезированных соединений **2.28h-o** только пиразолон **2.23i** был получен и охарактеризован ранее [289].

Таблица 2.29 – Реакции 2-А-1,3-ДК **2.5b,r,t-v** с фенилгидразином

№	Соединение	R	Ar	3-CF ₃ -пиразол 2.28 , % ^a (выход после очистки, %)	5-CF ₃ -пиразол 2.47 , %
1	2.5b, 2.28k	Ph	Tol	100 (86)	0
2	2.5r, 2.28l	Ph	Ph	100 (85)	0
3	2.5v, 2.28m, 2.47a	Me	Tol	83 (70)	17
4	2.5u, 2.28n, 2.47b	Me	Ph	67 (58)	33
5	2.5t, 2.28o, 2.47c	Tol	Ph	66 (55)	34

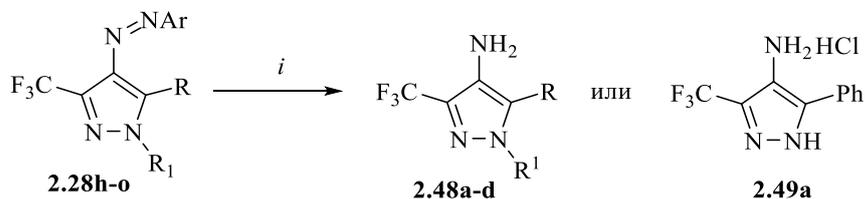
^aСоотношение соединений в реакционной массе по данным ГХ-МС

Определение региоизомерного строения пиразолов **2.28k-o** и **2.47a-c** выполнено на основании различий в химических сдвигах атомов фтора трифторметильных групп в спектрах ЯМР ¹⁹F, обнаруженных ранее для аналогичных арилазопиразолов [217]. Так, для 3-CF₃-изомеров **2.28k,l,m-o** химический сдвиг CF₃ группы в спектрах ЯМР ¹⁹F, зарегистрированных в DMSO-*d*₆, наблюдается в области δ 100–102 м.д., тогда как этот сигнал для 5-CF₃-изомеров **2.47a-c** фиксируется при δ 107–108 м.д. По данным спектроскопии ЯМР 4-арилазопиразолы **2.28k,n,o** существуют в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров.

Далее нами на примере 4-фенилазопиразола **2.28h** опробованы различные условия для восстановления (таблица 2.30). Обнаружено, что обработка пиразола **2.28h** дитионитом натрия или гидразингидратом при нагревании не приводит к его изменениям (таблица 2.30, строки 1, 2). При проведении реакции в смеси Zn/AcOH при комнатной температуре или нагревании в течение 4 ч происходит образование целевого амина **2.48a**, однако его выход после очистки составил всего 25-27% (таблица 2.30, строки 3, 4). Под действием хлорида олова(II) в концентрированной соляной кислоте пиразол **2.28h** превращается в гидрохлорид 4-аминопиразола **2.49a** (таблица 2.30, строка 5), который раньше нами был получен в аналогичных условиях из 4-нитропиразола с более высоким выходом (75%) [283]. Заметим, что для получения соли **2.49a** из арилазопиразола **2.28h** потребовалось провести реакцию при температуре –20°C в течение длительного времени (14 сут), тогда как для превращения нитропиразола в амин было достаточно выдержать реакционную массу в течение нескольких часов при комнатной температуре [283]. Самым эффективным методом оказалось

гидрирование пиразола **2.28h** под давлением при 5-7 атм в присутствии 5% Pd/C (10% моль) (таблица 2.30, строка 6).

Таблица 2.30 – Восстановление 4-арилазопиразолов **2.28h-o** в различных условиях



№	Пиразол	R	R ¹	Ar	Условия (i)	Выход амина 2.48 (%)	Выход соли 2.49a (%)
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	2.28h	Ph	H	Ph	Na ₂ S ₂ O ₄ , H ₂ O, 50°C, 4 ч	нет реакции	–
2.	2.28h	Ph	H	Ph	NH ₂ –NH ₂ ·H ₂ O, EtOH, 50°C, 4 ч	нет реакции	–
3.	2.28h	Ph	H	Ph	Zn/AcOH, 4 ч	2.48a (25)	–
4.	2.28h	Ph	H	Ph	Zn/AcOH, 50°C, 4 ч	2.48a (27)	–
5.	2.28h	Ph	H	Ph	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14сут	–	2.49a (38)
6.	2.28h	Ph	H	Ph	H ₂ (p = 5-7 атм), Pd/C, EtOH, 4ч	2.48a (47)	–
7.	2.28i	Ph	H	Tol	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14сут	–	2.49a (16)
8.	2.28i	Ph	H	Tol	H ₂ (p = 5-7 атм), Pd/C, EtOH, 4ч	трудноразделимая смесь продуктов	–
9.	2.28j	Ph	H	4-CO ₂ Et–C ₆ H ₄	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14сут	–	2.49a (25)
10.	2.28j	Ph	H	4-CO ₂ Et–C ₆ H ₄	H ₂ (p = 5-7 атм), Pd/C, EtOH, 4ч	трудноразделимая смесь продуктов	–
11.	2.28k	Ph	Ph	Tol	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	нет реакции

Окончание таблицы 2.30

1	2	3	4	5	6	7	8
12.	2.28k	Ph	Ph	Tol	H ₂ (p = 5-7 атм), Pd/C, EtOH, 4ч	2.48b (42)	–
13.	2.28l	Ph	Ph	Ph	SnCl ₂ ·2H ₂ O, HCl, EtOH, –20°C, 14 сут	–	нет реакции
14.	2.28l	Ph	Ph	Ph	H ₂ (p = 5-7 атм), Pd/C, EtOH, 4 ч	2.48b (53)	–
15.	2.28m	Me	Ph	Tol	H ₂ (p = 5-7 атм), Pd/C, EtOH, 4ч	2.48d (40)	–
16.	2.28n	Me	Ph	Tol	H ₂ (p = 5-7 атм), Pd/C, EtOH, 4ч	2.48d (48)	–
17.	2.28o	Tol	Ph	Ph	H ₂ (p = 5-7 атм), Pd/C, EtOH, 4ч	2.48c (45)	–

При восстановлении 4-толилазо- и 4-этоксикарбонилфенилазосодержащих пиразолов **2.28i,j** в системе SnCl₂/HCl наблюдалось уменьшение выхода гидрохлорида **2.49a** (таблица 2.30, строки 7, 9), а после каталитического гидрирования не удалось выделить аминопиразол **2.48a** из-за образования трудноразделимой смеси (таблица 2.30, строки 8, 10). Очевидно, что все это происходит из-за того, что ариламины, образующиеся при восстановлении пиразолов **2.28i,j**, существенно затрудняют выделение аминопиразола **2.48a** в отличие от превращений 4-фенилазопиразола **2.28h**, при которых в качестве побочного амина образуется более легко отделимый жидкий анилин.

N-Фенилсодержащие 4-арилазопиразолы **2.28k,l** не восстанавливаются системой SnCl₂/HCl (таблица 2.30, строки 11, 13), но их каталитическое гидрирование под давлением позволило получить аминопиразол **2.48b** (таблица 2.30, строки 12, 14), причем его выход из 4-фенилазопиразола **2.28l** был выше, чем из толилсодержащего аналога **2.28k**. Гидрирование 4-фенилазопиразолов **2.28m-o** также позволило получить 4-аминопиразолы **2.48c,d** (таблица 2.30, строки 15-17).

Таким образом, восстановление 4-арилазо-3-трифторметилпиразолов **2.28h-o** наиболее эффективно проводить водородом под давлением 5–7 атм в присутствии Pd/C в этаноле при комнатной температуре в течение 4 ч (таблица 2.30). Средние препаративные выходы (37–53%) 4-аминопиразолов **2.48a-d** в этих реакциях обусловлены сложностью их отделения от образующихся ариламинов. Однако такой метод позволяет получить амины, которые невозможно было получить из нитропиразолов [283].

В результате выполненного исследования нами показано, что для получения 4-амино-3-трифторметилпиразолов можно использовать восстановление 4-арилазо-3-трифторметилпиразолов, которое хотя и протекает с меньшим выходом, но позволяет получить амины, которые невозможно синтезировать из 4-нитрозозамещенных прекурсоров.

Выводы к разделу 2.3

Таким образом, в данном разделе показаны возможности модификации 2-А-1,3-ДКС **2.3** и **2.5** и их пиразольных производных с участием арилгидразонного фрагмента.

На основе региоспецифичной циклизации фторсодержащих 2-А-1,3-ДКС **2.3** и **2.5** с илидом фосфора по арилгидразон-полифторацильному фрагменту получены функционализированные 5- R^F -пиридазин-3-оны **2.42, 2.43**. При этом найдено, что вовлечение арилгидразонного фрагмента в циклизацию приводит к потере анти-CES свойств.

Установлено, что хотя 2-(4-йодфенилгидразинилиден)-1,3-дикарбонильные соединения **2.3** и **2.5** способны вступать в реакции кросс-сочетания Сузуки, их дикарбонильная система разрушается в условиях синтеза. Однако в случае их гетероциклических производных, 4-галогенфенилгидразинилиден-5- CF_3 -пиразол-3-онов **2.23**, кросс-сочетание Сузуки может быть использована для синтеза ди(гет)арильных производных **2.46** с улучшенными красящими свойствами.

Показана возможность использования трифторметилсодержащих 4-арилазопиразолов **2.28** в качестве исходных реагентов в реакциях каталитического гидрирования для получения 4-аминопиразолов **2.48**, что делает их доступными реагентами для дальнейших химических модификаций с целью создания на их основе новых биоактивных веществ.

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 см^{-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» (^1H , 400 МГц, относительно SiMe_4 , ^{19}F , 376 МГц, относительно C_6F_6) и на спектрометре «Bruker Avance^{III} 500» (^1H , 500 МГц, относительно SiMe_4 , ^{19}F , 470 МГц относительно C_6F_6 , ^{13}C , 125 МГц, относительно SiMe_4).

Элементный анализ С, Н, N был выполнен с помощью элементного анализатора «Perkin Elmer PE 2400» серия II CHN-O EA 1108 или Carlo Erba CHNS-O 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 соединений **2.30b** (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Cu-K}_\alpha) = 1.54184 \text{ \AA}$, ω -сканирование, температура 295(2) К); для **2.29a**, **2.31a**, **2.20a**, **2.39b**, **2.40a**, **2.41a** (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование, температура 295(2) К). а также на дифрактометре «Xcalibur Eos» с CCD детектором для **2.7e,f**, **2.8a,b**, **2.9c,d**, **2.23b**, **2.24c,g**, **2.37c**, **2.46f** (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, ϕ/ω -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 [290].

Либо была введена эмпирическая поправка на поглощение с использованием программы Olex2 [291], структура была разрешена с помощью программы ShelXS с использованием прямых методов и уточнена с помощью ShelXL [292] 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 [246]. Функционал плотности TPSS/TPSS [293] с базовыми наборами 6–311G(d,p) [294,295] либо B3LYP [295] при использовании эмпирической дисперсии GD2 [296] с базовыми наборами cc-pVDZc [297] использовались на протяжении всей работы для оптимизации геометрии, расчета частот и анализа электронной населенности [298,299]. 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 CHCl₃ (модель поляризованного континуума IEF [300]). Модель сольватации включает специфические взаимодействия растворенного вещества и растворителя в форме комплекса 1:1 или 1:2 (CHCl₃). Ошибка суперпозиции базисного набора (BSSE, в миллихартри) оказалась довольно небольшой (≤ 2 для MeCN, ≤ 1.5 для CHCl₃ и ≤ 2 для комплексов DMSO) на уровне использованной теории. Свободные энергии Гиббса комплексов скорректированы по BSSE.

Определение функции Фукуи [301] для атома А (в нашем случае - атомов С₁, С₂) на рисунке 2.22 можно представить как:

$$f_A^+ = q_N^A - q_{N+1}^A, \text{ когда } q_N^A - \text{ заряд атома.}$$

Сокращенно двойные дескрипторы функции Фукуи можно записать как:

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

3.1 Синтез 2-арилгидразинилиден-1.3-дикарбонильных соединений 2.3а-аа, 2.5а-q (общая методика)

К раствору соответствующего амина (40 ммоль) в разбавленной соляной кислоте (НСl 10 мл, Н₂О 30 мл) прикапывали при температуре -5 °С при энергичном перемешивании раствор нитрита натрия NaNO₂ 4.23 г в воде (46 мл). В другой колбе смешивали растворы ацетата натрия (41.1 г, 61 ммоль) в воде (50 мл) и соответствующего кетоэфира **2.1** (40 ммоль) или diketоната лития **2.4** (40 ммоль) в ацетоне (50 мл). К полученной суспензии при температуре 10 °С приливали раствор хлорида арилдиазония **2.2**. Выпавший осадок отфильтровывали или продукт экстрагировали хлороформом (2x20 мл). Продукт очищали колоночной хроматографией или перекристаллизацией из соответствующего растворителя.

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3а). Выход 13.74 г (87%), желтый порошок, т.пл. 75–76 °С (лит. т.пл. 75–76 °С [302]). Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [302].

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-3-оксо-2-(2-фенилгидразинилиден)бутаноат (2.3б). Выход 9.56 г (83%), желтый порошок, т.пл. 90–91 °С (лит. т.пл. 91–92 °С [302,303]). Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [302].

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(3-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3с). Выход 12.95 г (82%), желтый порошок, т.пл. 61–62 °С (элюент – хлороформ). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.42 (т, J = 7.1, 3H, OCH₂Me); 2.40 (с, 3H, C₆H₄Me); 4.41 (к, J = 7.1, 2H, OCH₂Me); 7.06–7.08, 7.23–7.24, 7.30–7.32 (все м, 4H, C₆H₄); 13.46 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 91.31 (с, CF₃). Вычислено для C₁₃H₁₃F₃N₂O₃, %: С 51.66, Н 4.34, N 9.27. Найдено, %: С 51.73, Н 4.39, N 9.14.

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3д). Выход 13.48 г (82%), желтый порошок, т.пл. 130–131 °С (лит. т.пл. 129–131 °С [107]) Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [107].

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(2-нитрофенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3е). Выход 10.78 г (81%), желтый порошок, т.пл. 99–100 °С (лит. т.пл. 97–102 °С [302]).

Элементный анализ, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [302].

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-фторфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3f). Выход 10.02 г (82%), оранжевый порошок, т.пл. 79–80 °С (элюент – дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.42 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH $_2$ Me); 4.41 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH $_2$ Me); 7.12–7.17, 7.38–7.42 (оба м, 4H, C $_6$ H $_4$); 13.52 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 47.08 (м, 1F, F $_{Ar}$); 91.28 (с, 3F, CF $_3$). Вычислено для C $_{12}$ H $_{10}$ F $_4$ N $_2$ O $_3$, %: C 47.07, H 3.29, N 9.15. Найдено, %: C 47.06, H 3.03, N 9.33.

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-бромфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3g). Выход 11.75 г (80%), желтый порошок, т.пл. 109–110 °С (элюент – дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.42 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH $_2$ Me); 4.41 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH $_2$ Me); 7.29, 7.56 (оба д, $J = 8.8$, 4H, C $_6$ H $_4$); 13.44 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl $_3$), δ , м.д.: 91.19 (с, CF $_3$). Вычислено (%) для C $_{12}$ H $_{10}$ BrF $_3$ N $_2$ O $_3$, %: C 39.26, H 2.75, N 7.63. Найдено, %: C 39.35, H 2.72, N 7.41.

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-йодфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3h). Выход 13.08 г (79%), оранжевый порошок, т.пл. 118–119 °С (элюент – дихлорметан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.43 (т, $J = 7.0$, 3H, OCH $_2$ Me); 4.42 (к, $J = 7.0$, 2H, OCH $_2$ Me); 7.08, 7.75 (оба д, $J = 8.6$, 4H, C $_6$ H $_4$); 13.42 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl $_3$), δ , м.д.: 91.19 (с, CF $_3$). Вычислено для C $_{12}$ H $_{10}$ F $_3$ I N $_2$ O $_3$, %: C 34.80, H 2.43, N 6.76. Найдено, %: C 34.85, H 2.49, N 6.70.

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(2-этоксикарбонил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3i). Выход 12.38 г (86%), желтый порошок, т.пл. 104–105 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.44 (м, 6H, 2OCH $_2$ Me); 4.49 (м, 4H, 2OCH $_2$ Me); 7.24–7.27, 7.63–7.66, 7.96–7.97, 8.09–8.11 (все м, 4H, C $_6$ H $_4$); 14.88 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl $_3$), δ , м.д.: 91.31 (с, CF $_3$). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.36 (м, 6H, 2OCH $_2$ Me); 4.40 (м, 4H, 2OCH $_2$ Me); 7.35–7.39, 7.80–7.83, 8.05–8.07 (все м, 4H, C $_6$ H $_4$); 14.59 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 93.19 (с, CF $_3$). Вычислено для C $_{15}$ H $_{15}$ F $_3$ N $_2$ O $_5$, %: C 50.01, H 4.20, N 7.78. Найдено, %: C 50.04, H 4.07, N 7.74.

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-этоксикарбонил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3j). Выход 11.81 г (82%), желтый порошок, т.пл. 106–107 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.41, 1.43 (оба т, $J = 7.1$, 6H, 2OCH $_2$ Me); 4.39, 4.43 (оба к, $J = 7.1$, 4H, 2OCH $_2$ Me); 7.45, 8.13 (оба д, $J = 8.8$, 4H, C $_6$ H $_4$); 13.43 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl $_3$), δ , м.д.: 91.09 (с, CF $_3$). Вычислено для C $_{15}$ H $_{15}$ F $_3$ N $_2$ O $_5$, %: C 50.01, H 4.20, N 7.78. Найдено: C 50.12, H 4.21, N 7.60.

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-3-оксо-2-[2-(4-сульфамоилфенил)гидразинилиден]бутаноат (2.3к). Выход 11.74 г (80%), желтый порошок, т.пл. 162–164 °С (пересаживание гексаном из дихлорметана). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.43 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH_2Me); 4.43 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH_2Me); 4.86 (с, 2H, SO_2NH_2); 7.51, 8.00 (оба д, $J = 8.8$, 4H, C_6H_4); 13.41 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 91.01 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, % С 39.24, Н 3.29, N 11.44. Найдено, %: С 39.19, Н 3.13, N 11.45.

Этил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-нитрофенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3л). Выход 9.99 г (75%), желтый порошок, т.пл. 162–164 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 1.33 (оба т, $J = 7.1$, 3H, OCH_2Me); 4.38 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH_2Me); 7.71, 8.35 (оба д, $J = 9.1$, 4H, C_6H_4); 12.87 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 93.07 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$, %: С 43.25, Н 3.02, N 12.61. Найдено, %: С 43.28, Н 3.10, N 12.54.

Этил-(2Z)-4,4-дифтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат(2.3м). Выход 9.42 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. 96–97 °С (лит т.пл. 96–98 °С [15]). Элементный анализ, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [15].

Этил-(2Z)-4,4,5,5,5-пентафтор-2-[2-(2-хлорфенил)гидразинилиден]-3-оксопентаноат (2.3н). Выход 12.65 г (85%), желтый порошок, т.пл. 74–75 °С (элюент – хлороформ:гексан = 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.43 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH_2Me); 4.44 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH_2Me); 7.16–7.20, 7.36–7.44, 7.74–7.77 (все м, 4H, C_6H_4); 13.76 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 46.89 (м, 2F, CF_2), 80.72 (м, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3$, %: С 41.90, Н 2.70, N 7.52. Найдено, %: С 41.95, Н 2.68, N 7.47.

Этил-(2Z)-4,4,5,5,5-пентафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксопентаноат (2.3о). Выход 11.97 г (85%), желтый порошок, т.пл. 53–54 °С (элюент – хлороформ). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.42 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH_2Me); 2.38 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 4.40 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH_2Me); 7.24, 7.32 (оба д, $J = 8.4$, 4H, C_6H_4); 13.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 47.08 (м, 2F, CF_2), 80.76 (м, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$, %: С 47.74, Н 3.72, N 7.95. Найдено, %: С 47.83, Н 3.65, N 8.01.

Этил-(2Z)-4,4,5,5,6,6,6-гептафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3р). Выход 13.98 г (87%), желтый порошок, т.пл. 38–39 °С (элюент – хлороформ). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.42 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH_2Me); 2.37 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 4.40 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH_2Me); 7.24, 7.30 (оба д, $J = 8.4$, 4H, C_6H_4); 13.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 37.49 (м, 2F, CF_2); 49.51 (м, 2F, CF_2); 81.37 (м, 3F, CF_3). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 3.78, 3.85 (оба с, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$, OMe); 7.06, 7.51 (оба д, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$, 4H, C_6H_4); 13.03 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 38.48 (м, 2F, CF_2); 50.99

(м, 2F, CF₂); 82.81 (м, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₅H₁₃F₇N₂O₃, %: С 44.79, Н 3.26, N 6.96. Найдено, %: С 44.69, Н 3.15, N 6.78.

Этил-(2Z)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-нонафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксогептаноат (2.3q). Выход 14.30 г (82%), желтый порошок, т.пл. 43–45 °С (лит. т.пл. 41–43 °С [92]). Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [92].

Метил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3r). Выход 9.91 г (86%), оранжевые кристаллы, т.пл. 111–112 °С (элюент – хлороформ). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 2.38 (с, 3H, C₆H₄Me); 3.94 (с, 3H, OMe); 7.24, 7.33 (оба д, J = 8.4, 4H, C₆H₄); 13.52 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 91.37 (с, CF₃). Вычислено для C₁₂H₁₁F₃N₂O₃, %: С 50.01, Н 3.85, N 9.72. Найдено, %: С 49.85, Н 3.77, N 9.66.

Метил-(2Z)-4,4,4-трифтор-3-оксо-2-(2-фенилгидразинилиден)бутаноат (2.3s). Выход 8.76 г (80%), оранжевые кристаллы, т.пл. 84–85 °С (из метанола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.96 (с, 3H, OMe); 7.27–7.29, 7.44–7.45 (оба м, 5H, Ph); 13.49 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 91.31 (д, J = 0.7, CF₃). Вычислено для C₁₁H₉F₃N₂O₃, %: С 48.18, Н 3.31, N 10.22. Найдено, %: С 48.24, Н 3.15, N 10.20.

Метил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3t). Выход 10.58 г (87%), оранжевый порошок, т.пл. 142–144 °С (лит. т.пл. 139–143 °С [107]). Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [107].

Метил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(2-нитрофенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3u). Выход 10.59 г (83%), оранжевый порошок, т.пл. 123–124 °С (из метанола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 4.02 (с, 3H, OMe); 7.33–7.37, 7.76–7.79, 8.06–8.08, 8.30–8.32 (все м, 4H, C₆H₄); 14.77 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 90.99 (д, J = 0.6, CF₃). Вычислено для C₁₁H₈F₃N₃O₅, %: С 41.39, Н 2.53, N 13.16. Найдено, %: С 41.43, Н 2.64, N 13.19.

Метил-(2Z)-4,4-дифтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3v). Выход 8.64 г (80%), оранжевый порошок, т.пл. 102–103 °С (лит. т.пл. 101–103 °С [15]). Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [15].

Метил-(2Z)-4,4,5,5-тетрафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3w). Выход 10.24 г (80%), желтый порошок, т.пл. 79–80 °С (лит. т.пл. 79–80 °С [15]). Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [15].

Метил-(2Z)-4,4,5,5,6,6-гептафтор-2-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]-3-оксогексаноат (2.3r). Выход 13.25 г (82%), желтый порошок, т.пл. 95–96 °С (лит. т.пл. 94–

95 °C [15]). Элементный анализ, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [15].

Метил-(2*Z*)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-нонафтор-2-[2-(2-этоксикарбонил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3у). Выход 15.47 г (78%), желтый порошок, т.пл. 56–58 °C (из этанола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.43 (м, 3H, OCH_2Me); 4.03 (с, 3H, OMe); 4.48 (м, 2H, OCH_2Me); 7.24–7.25, 7.62–7.65, 7.91–7.93, 8.09–8.11 (все м, 4H, C_6H_4); 14.84 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 36.50 (м, 2F, CF_2); 40.79 (м, 2F, CF_2); 49.86 (м, 2F, CF_2); 80.89 (т, 3F, $J = 9.8$, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}_5$, %: C 41.14, H 2.64, N 5.64. Найдено, %: C 41.35, H 2.68, N 5.65.

Этил-(2*E*)-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3z). Выход 8.13 г (82%), оранжевый порошок, т.пл. 80–81 °C (лит. т.пл. 79–81 °C [303]). Элементный анализ, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [303].

Этил-(2*E*)-2-[2-(4-мететоксифенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.3aa). Выход 8.87 г (84%), оранжевый порошок, т.пл. 69–70 °C (лит. т.пл. 69–70 °C [61]). Элементный анализ, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [61].

(3*E*)-1,1,1-Трифтор-3-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]пентан-2,4-дион (2.5a). Выход 8.70 г (80%), желтый порошок, т.пл. 95–96 °C (из этанола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.38 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 2.63 (с, 3H, Me); 7.25, 7.38 (оба д, $J = 8.5$, 4H, C_6H_4); 15.25 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 91.60 (с, 3F, CF_3). ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 2.33 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 2.53 (с, 3H, Me); 7.31, 7.54 (оба д, $J = 8.5$, 4H, C_6H_4); 14.66 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 93.70 (с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, %: C 52.95, H 4.07, N 10.29. Найдено, %: C 52.74, H 4.17, N 10.22.

(2*E*)-4,4,4-Трифтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-1-фенилбутан-1,3-дион (2.5b). Выход 8.98 г (85%), желтый порошок, т.пл. 133–134 °C (лит. т.пл. 132–134 °C [304]). Элементный анализ, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [304].

3-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]пентан-2,4-дион (2.5c). Выход 7.50 г (86%), желтый порошок, т.пл. 98–99 °C (лит. т.пл. 97–98 °C [119]). Элементный анализ, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [119].

(2*Z*)-1-Фенил-2-(2-фенилгидразинилиден)бутан-1,3-дион (2.5d). Выход 8.16 г (84%), желтый порошок, т.пл. 114–115 °C (лит. т.пл. 113–114 °C [305]). Элементный анализ, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [305].

Синтез 3-{2-[4-(метилсульфонил)фенил]гидразинилиден}-1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (2.5e). Выход 1.93 г (48%), желтый порошок, т.пл. 220–222 °C (элюент – хлороформ). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3272 (NH); 2937–3082 (C–H); 1710 (C=O); 1645, 1595, 1585,

1505 (C=N, C=C); 1142 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.67 (с, 3H, SCH_3); 3.08 (с, 3H, SCH_3); 7.63 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 8.04 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 15.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 31.12; 44.59 (SCH_3); 117.08 (к, $J = 292.5$, CF_3); 117.45; 129.29; 129.59; 138.45; 144.86; 177.26 (к, $J = 33.1$); 197.99. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 91.32 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, %: С 42.86, Н 3.30, N 8.33. Найдено, %: С 42.71, Н 3.24, N 8.17.

2-{2-[4-(Метилсульфонил)фенил]гидразинилиден}-4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-1,3-дион (2.5f). Выход 3.20 г (67%), желтый порошок, т.пл. 184–185 °С (элюент – хлороформ). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3173 (NH); 3023–3103 (C–H); 1703 (C=O); 1630, 1589, 1578, 1515 (C=N, C=C); 1143 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 3.19 (с, 3H, SCH_3); 7.59–7.64 (м, 4H, C_6H_4); 7.77 (т, $J = 7.4$, 1H, Ph); 7.87 (д, $J = 7.5$, 2H, Ph); 7.97 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 12.48 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 43.72 (SCH_3); 115.96; 116.73 (к, $J = 291.9$, CF_3); 128.99; 129.31; 134.20; 134.91; 135.04; 136.22; 146.08; 175.64 (к, $J = 32.7$); 190.83. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 93.14 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, %: С 51.26, Н 3.29, N 7.03. Найдено, %: С 51.45, Н 3.14, N 7.03.

2-{2-[4-(Метилсульфонил)фенил]-гидразинилиден}-1-(4-метилфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион (2.5g). Выход 3.40 г (69%), желтый порошок, т.пл. 156–157 °С (элюент – этилацетат:гексан = 1:3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3221 (NH); 2928–3059 (C–H); 1692 (C=O); 1632, 1593, 1568, 1525 (C=N, C=C); 1140 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 2.42 (с, 3H, CH_3); 3.19 (с, 3H, SCH_3); 7.42 (д, $J = 8.2$, 2H, C_6H_4); 7.59 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 7.76 (д, $J = 8.2$, 2H, C_6H_4); 7.96 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 12.40 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 21.39 (CH_3); 43.72 (SCH_3); 115.88; 116.74 (к, CF_3 , $J = 291.9$); 128.98; 129.19; 129.89; 132.46; 134.60; 136.09; 146.06, 146.15; 175.61 (к, $J = 32.6$); 190.25. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 93.16 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, %: С 52.43, Н 3.67, N 6.79. Найдено, %: С 52.26, Н 3.64, N 6.67.

2-{2-[4-(Метилсульфонил)фенил]гидразинилиден}-1-(4-нитрофенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион (2.5h). Выход 3.24 г (61%), желтый порошок, т.пл. 215–217 °С (из ацетонитрила). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3172 (NH); 2846–3116 (C–H); 1711 (C=O); 1636, 1596, 1583, 1505 (NO_2 , C=N, C=C); 1141–1161 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 3.21 (с, 3H, SCH_3); 7.67 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 8.00 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 8.09 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 8.39 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 12.88 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 43.65; 116.58; 116.74 (к, CF_3 , $J = 290.6$); 124.08; 129.00; 130.20; 131.97; 136.95; 140.29; 145.77; 150.38; 175.58 (к, $J = 33.6$); 189.66. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 93.20 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, %: С 46.06, Н 2.73, N 9.48. Найдено, %: С 45.82, Н 2.84, N 9.48.

4-[2-(1,3-Диоксо-4,4,4-трифтор-1-фенилбутан-2-илиден)гидразинил]-бензолсульфонамид (2.5i). Выход 3.35 г (70%), желтый порошок, т.пл. 177–178 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3334 (NH); 3060–3250 (C–H); 1705 (C=O); 1641, 1531, 1560, 1514 (C=N, C=C); 1151 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 7.34 (с, 2H, NH₂); 7.54 (д, $J = 8.6$, 2H, C₆H₄); 7.61 (т, $J = 7.6$, 2H, Ph); 7.76 (т, $J = 7.4$, 1H, Ph); 7.84–7.88 (м, 4H, Ph, C₆H₄); 12.46 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 115.81; 116.81 (к, $J = 292.6$, CF₃); 127.49; 128.98; 129.27; 133.50; 134.92; 135.09; 140.04; 144.58; 175.55 (к, $J = 32.8$); 190.93. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 93.23 (с, CF₃). Вычислено для C₁₆H₁₂F₃N₃O₄S, %: С 48.12, Н 3.03, N 10.52. Найдено, %: С 48.29, Н 3.18, N 10.45.

4-{2-[1,3-Диоксо-1-(4-метилфенил)-4,4,4-трифторбутан-2-илиден]-гидразинил}бензолсульфонамид (2.5j). Выход 3.27 г (66%), желтый порошок, т.пл. 201–203 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3326, 3244 (NH₂); 3048–3124 (C–H); 1699 (C=O); 1637, 1590, 1567, 1520 (C=N, C=C); 1146 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.42 (с, 3H, CH₃); 7.34 (с, 2H, NH₂); 7.42 (д, $J = 8.1$, 2H, C₆H₄); 7.54 (д, $J = 8.8$, 2H, C₆H₄); 7.75 (д, $J = 8.1$, 2H, C₆H₄); 7.86 (д, $J = 8.8$, 2H, C₆H₄); 12.40 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 93.26 (с, CF₃). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 21.34 (CH₃); 115.69; 117.29 (к, $J = 292.2$, CF₃); 127.43; 129.13; 129.80; 132.62, 133.88; 139.92; 144.62; 145.86; 175.51 (к, $J = 32.5$); 190.28. Вычислено для C₁₇H₁₄F₃N₃O₄S, %: С 49.39, Н 3.41, N 10.17. Найдено, %: С 49.51, Н 3.49, N 10.01.

(3E)-1,1,1-Трифтор-3-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]пентан-2,4-дион (2.5k). Выход 9.10 г (79%), желтый порошок, т.пл. 116–117 °С (лит. т.пл. 116–117 °С [92]). Элементный анализ, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [92].

(3E)-5,5,6,6-Пентафтор-3-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]гексан-2,4-дион (2.5l). Выход 10.56 г (82%), желтый порошок, т.пл. 77–79 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 2.36 (с, 3H, C₆H₄Me); 2.61 (с, 3H, Me); 7.25, 7.38 (оба д, $J = 8.5$, 4H, C₆H₄); 15.32 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д.: 47.27 (м, 2F, CF₂); 80.80 (м, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₃H₁₁F₅N₂O₂, %: С 48.46, Н 3.44, N 8.69. Найдено, %: С 48.54, Н 3.47, N 8.66.

(2E)-4,4,5,5,5-пентафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-1-фенилпентан-1,3-дион (2.5m). Выход 12.59 г (82%), желтый порошок, т.пл. 84–86 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 2.39 (с, 3H, C₆H₄Me); 7.25–7.27, 7.37–7.39, 7.42–7.46, 7.54–7.58 (все м, 9H, C₆H₄, Ph); 14.13 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д.: 46.83 (м, 2F, CF₂); 80.90 (м, 3F, CF₃). ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.30 (с, 3H, C₆H₄Me); 7.25, 7.37 (оба д, $J = 8.5$, 4H, C₆H₄); 7.58–7.61, 7.71–7.79 (оба м, 5H, Ph); 12.47 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6),

δ , м.д.: 47.91 (м, 2F, CF₂); 82.08 (м, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₈H₁₃F₅N₂O₂, %: С 56.26, Н 3.41, N 7.29. Найдено, %: С 56.32, Н 3.49, N 7.35.

(3E)-5,5,6,6,7,7,7-Гептафтор-3-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]гептан-2,4-дион (2.5n). Выход 12.11 г (78%), желтый порошок, т.пл. 133–134 °С (лит. т.пл. 132–134 °С [57]) (из этанола). Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [57].

(2E)-4,4,5,5,6,6,6-Гептафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-1-фенилгексан-1,3-дион (2.5o). Выход 13.88 г (80%), желтый порошок, т.пл. 89–92 °С (лит. т.пл. 90–92 °С [57]) (из этанола). Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [57].

(3E)-5,5,6,6,7,7,8,8,8-Нонафтор-3-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]октан-2,4-дион (2.5p). Выход 13.67 г (81%), желтый порошок, т.пл. 61–62 °С (лит. т.пл. 62–64 °С [157]) (из этанола). Элементный анализ, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [157].

(3E)-1,1,1-Трифтор-3-[2-(4-йодофенил)гидразинилиден]пентан-2,4-дион (2.5q). Выход 13.90 г (78%), желтый порошок, т.пл. 177–178 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 7.24 (д, *J* = 8.8, 2H, C₆H₄); 7.44–7.48, 7.57–7.61 (оба м, 5H, Ph); 7.78 (д, *J* = 8.8, 4H, C₆H₄); 13.84 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 91.32 (с, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₆H₁₀F₃IN₂O₂, %: С 43.07, Н 2.26, N 6.28. Найдено, %: С 43.09, Н 2.22, N 6.24.

3.2 Синтез литиевых солей полифторалкилсодержащих 3-оксоэфиров 2.6a-j (общая методика)

Смесь этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата **2.1a** (40 ммоль, 7.36 г) и соответствующего спирта (20 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали с насадкой Дина-Старка в течение 24 ч. После отгоняли толуол на ротационном испарителе. К остатку добавляли гексан (100 мл) и затем гидрид лития (40 ммоль, 0.32 г). Смесь нагревали в течение суток, отгоняли гексан на ротационном испарителе. Полученную литиевую соль перекристаллизовывали из толуола. Соли **2.6k-n** использовали в дальнейшем без очистки.

Литиевая соль 4-гексилокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6a). Выход 3.54 г (72%), белый порошок, т.пл. 159–160 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1714 (COO); 1675 (C=O); 1533 (C=C); 1207–1190 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.86 (м, 3H, Me); 1.27 (м, 4H, 2CH₂); 1.53 (м, 2H, CH₂); 3.93 (т, *J* = 6.7, 2H); 4.78 (с, 1H, =CH). Спектр ¹⁹F ЯМР (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 87.8 (CF₃). Вычислено для C₁₀H₁₄F₃LiO₃, %: С 48.79, Н 5.73. Найдено, %: С 48.63, Н 5.88.

Литиевая соль 4-додecilокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6b). Выход 4.95 г (75%), белый порошок, т.пл. 125–127 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1643 (COO); 1610

(C=O); 1566 (C=C); 1281–1124 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.85 (м, 3H, Me); 1.24 (м, 18H, 9CH₂); 1.53 (м, 2H, CH₂); 3.93 (м, 2H, OCH₂); 4.79 (с, 1H, =CH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 87.81 (CF₃). Вычислено для C₁₆H₂₆F₃LiO₃, %: C 58.18, H 7.93. Найдено, %: C 58.32, H 7.81.

Литиевая соль 4-цитронеллокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6c). Выход 5.02 г (80%), белый порошок, т.пл. 126–128 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1647 (COO); 1612 (C=O); 1568 (C=C); 1281–1134 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.87 (д, $J = 6.5$, 3H, Me); 1.14 (м, 1H, CH); 1.32 (м, 2H, CH₂); 1.49 (м, 1H, CH); 1.56 (с и м, 4H, Me и CH); 1.64 (с, 3H, Me); 1.94 (м, 2H, CH₂); 3.98 (м, 2H, OCH₂); 4.79 (с, 1H, =CH); 5.08 (нераз. т, $J = 7.1$, 1H, =CHalk). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 87.80 (CF₃). Вычислено для C₁₄H₂₀F₃LiO₃, %: C 56.00, H 6.71. Найдено, %: C 56.12, H 6.80.

Литиевая соль 4-геранилокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6d). Выход 4.86 г (78%), белый порошок, т.пл. 138–140 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1647 (COO); 1613 (C=O); 1573 (C=C); 1278–1133 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.56, 1.64, 1.65 (все с, 9H, 3Me); 2.04 (м, 4H, 2CH₂); 4.47 (д, 2H, $J = 6.9$, OCH₂); 4.79 (с, 1H, CH); 5.07 (т, $J = 6.7$, 1H, C^{2'}H); 5.27 (т, $J = 6.5$, 1H, C^{6'}H). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 87.76 (с, CF₃). Вычислено для C₄₁H₁₈F₃LiO₃, %: C 56.38, H 6.08. Найдено, %: C 56.54, H 6.17.

Литиевая соль 4-адамантилокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6e). Выход 5.82 г (94%), белый порошок, т.пл. 260 °С с разложением. ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1665 (COO); 1593 (C=O); 1457 (C=C); 1273–1133 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1,53–1.55, 1,61, 2.06 (три уш.с, 17H, адамантил). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 87.79 (с, CF₃). Вычислено для C₁₄H₁₆F₃LiO₃, %: C 56.77, H 5.44. Найдено, %: C 56.89, H 5.24.

Литиевая соль 4-борнилокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6f). Выход 5.37 г (86%), белый порошок, т.пл. 250–252 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1717 (COO); 1677 (C=O); 1561 (C=C); 1283–1134 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.78, 0.85, 0.88 (все с, 9H, 3Me); 0.87 (м, 1H, CH); 1.25 (м, 1H, CH); 1.20 (м, 2H, CH₂); 1.64, 1.69, 1.91, 2.24 (все м, 4H, 4CH); 4.79 (неразр. д, $J = 7.1$, 1H, OCH); 4.85 (с, 1H, =CH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 87.80 (с, CF₃). Вычислено для C₁₄H₁₈F₃LiO₃, %: C 56.38, H 6.08. Найдено, %: C 56.87, H 5.99.

Литиевая соль 4-изо-борнилокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6g). Выход 5.55 г (89%), белый порошок, т.пл. 228–230 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1638 (COO); 1567 (C=O); 1458 (C=C); 1282–1141 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.89, 0.96, 1.06 (все с, 9H, 3Me); 1.11 (м, 2H, CH₂); 1.65 (м, 1H, CH); 1.71 (м, 1H, CH); 1.76 (м, 1H, CH); 1.86 (м, 1H, CH); 2.17 (м, 1H, CH); 4.58 (дд, $J = 7.9$, 3.4, 1H, OCH); 4.59 (с, 1H, CH). Спектр

ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 87.84 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{LiO}_3$, %: С 56.38, Н 6.08. Найдено, %: С 56.64, Н 5.99.

Литиевая соль 4-*L*-ментилокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6h). Выход 6.03 г (96%), белый порошок, т.пл. 125–127 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 1676 (COO); 1606 (C=O); 1455 (C=C); 1144–1268 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.73 (д, $J = 6.9$, 3H, Me); 0.89 (м, 7H, 2 Me и CH); 1.05 (м, 2H, CH_2); 1.44 (м, 2H, CH_2); 1.62 (м, 2H, CH_2); 1.84 (м, 2H, CH_2); 4.56 (тд, $J = 10.8, 4.2$, 1H, OCH); 4.80 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 87.77 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{LiO}_3$, %: С 57.33, Н 7.06. Найдено, %: С 57.18, Н 7.16.

Литиевая соль 4-*D,L*-ментилокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6i). Выход 5.97 г (95%), белый порошок, т.пл. 141–143 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 1678 (COO); 1607 (C=O); 1449 (C=C); 1128–1146 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.73 (д, $J = 6.9$, 3H, Me); 0.88 (м, 7H, 2 Me и CH); 1.04 (м, 2H, CH_2); 1.44 (м, 2H, CH_2); 1.60 (м, 2H, CH_2); 1.82 (м, 2H, CH_2); 4.56 (тд, 1H, $J = 10.8, 4.3$, OCH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 87.80 (с, CF_3). Вычислено (%): $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{LiO}_3$. С 57.33, Н 7.06. Найдено (%): С 57.20, Н 7.13.

Литиевая соль 4-холестерилокси-1,1,1-трифторо-4-оксобут-2-ен-2-олата (2.6j). Выход 9.57 г (88%), белый порошок, т.пл. 155–157 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 1667 (COO); 1643 (C=O); 1467 (C=C); 1292–1135 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.68 (уш. с, 3H, Me); 0.86 (дд, 6H, $J = 6.6, 2.2$, 2Me); 0.92 (д, $J = 6.5$, 3H, Me); 1.06 (с, 3H, Me); 1.00, 1.33, 1.51 (все м, 20H, набор из CH и CH_2 групп холестеринового заместителя); 1.83 (м, 2H, CH_2); 1.98 (м, 4H, 2 CH_2); 2.26, 2.30 (оба м, 2H, 2CH); 4.57 (м. 1H, OCH); 5.16 (с, 1H, CH); 5.36 (м, 1H, =CH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 85.98 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{LiO}_3$, %: С 70.57, Н 8.88. Найдено, %: С 70.89, Н 8.67.

3.3 Синтез 2-арилгидразинилиден-3-полифторалкил-3-оксоэфиров с остатками высших или природных спиртов 2.7а-п (общая методика)

По методу 3.1 из литиевой соли кетоэфира **2.6а-п** (10 ммоль) и соответствующей соли диазония (10 ммоль).

Гексил-(2*Z*)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.7а). Выход 2.43 г (68%), оранжевое масло (элюент – хлороформ:гексан = 3:1). ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 2921, 1595 (NH); 1715 (COO); 1677 (C=O); 1530 (C=C, C=N); 1209–1190 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.88 (т, $J = 7.0$, 3H, Me); 1.30, 1.40, 1.68 (все м, 6H, 3 CH_2); 2.32 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 4.29 (т, $J = 6.5$, 2H, OCH $_2$); 7.28, 7.47 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4); 13.00 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 93.4 (CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, %: С 56.98, Н 5.91, N 7.82. Найдено, %: С 56.87, Н 5.99, N 7.92.

Додецил-(2Z)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-

оксобутаноат (2.7b). Выход 2.88 г (65%), оранжевое масло (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2926, 1594 (NH); 1714 (CO_2Et); 1675 (C=O); 1528 (C=C, C=N); 1208–1193 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 0.84 (т, $J = 6.9$, 3H, Me); 1.28 (м, 16H, 8 CH_2); 1.39, 1.68 (оба м, 4H, 2 CH_2); 2.31 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 4.28 (т, $J = 6.5$, 2H, OCH_2); 7.28, 7.46 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4); 12.99 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 93.4 (CF_3). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 62.43, H 7.52, N 6.33. Найдено, %: C 62.52, H 7.37, N 6.28.

Цитронеллил-(2Z)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-

оксобутаноат (2.7c). Выход 2.88 г (70%), оранжевое масло (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2926, 1594 (NH); 1717 (COO); 1670 (C=O); 1533 (C=C, C=N); 1208–1191 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 0.92 (д, $J = 6.6$, 3H, Me); 1.17 (м, 1H, CH); 1.34 (м, 1H, CH); 1.51 (м, 1H, CH); 1.55 (с, 3H, Me); 1.62 (с и м, 4H, Me и CH); 1.73 (м, 1H, CH); 2.31 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 1.96 (м, 2H, CH_2); 4.33 (м, 2H, OCH_2); 5.08 (м, 1H, =CH); 7.28, 7.47 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4); 13.01 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 93.5 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, %: C, 61.15; H, 6.60; N, 6.79. Найдено, %: C, 61.22; H, 6.70; N, 6.68.

Геранил-(2Z)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-

оксобутаноат (2.7d). Выход 2.91 г (71%), оранжевое масло (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2925, 1594 (NH); 1714 (COO); 1675 (C=O); 1533 (C=C, C=N); 1207–1190 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 1.55, 1.62, 1.73 (все с, 9H, 3Me); 2.05 (м, 4H, 2 CH_2); 2.31 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 4.83 (д, $J = 7.0$, 2H, OCH_2); 5.06 (т, $J = 5.9$, 1H, C^2H); 5.40 (т, $J = 6.7$, 1H, C^6H); 7.28, 7.47 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4); 13.00 (с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 93.40 (с, CF_3). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 91.40 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, %: C, 61.45; H, 6.14; N, 6.83. Найдено, %: C, 61.57; H, 6.02; N, 6.69.

Адамантил-(2Z)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-

оксобутаноат (2.7e). Выход 2.65 г (65%), желтые кристаллы, т.пл. 159–160 °С (элюент – хлороформ:гексан = 1:1). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2923, 1591 (NH); 1712 (COO); 1670 (C=O); 1530 (C=C, C=N); 1208–1193 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 1.66, 2.20 (оба уш.с, 15H, адамантил); 1.73 (м, 1H, CH), 2.31 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.28, 7.48 (оба д, $J = 8.4$, 4H, C_6H_4); 13.05 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 93.50 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 61.76, H 5.68, N 6.86. Найдено, %: C 61.86, H 5.72, N 6.79.

Основные кристаллографические данные соединения **2.7e** (монокристаллы выращены из смеси хлороформ:гексан = 1:1): $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$; $M = 408.41$; пространственная группа $P\bar{1}$; триклинная сингония; $a = 9.6197(9)$, $b = 9.7051(10)$, $c = 11.3490(9)$, Å; $\alpha = 76.574(8)^\circ$, $\beta =$

75.999(8)°, $\gamma = 77.041(9)^\circ$; $V = 983.99(16) \text{ \AA}^3$; $Z = 2$; $d_{\text{выч}} = 1.378 \text{ г/см}^{-3}$; $\mu = 0.111 \text{ мм}^{-1}$. Всего собрано отражений 6309, из них независимых отражений 2649; число уточняемых параметров 292, R фактор 0.052. Полные кристаллографические параметры соединения **2.7e** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1857050).

Борнил-(2Z)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.7f). Выход 3.19 г (78%), светло-желтый порошок, т.пл. 94–95 °С (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 2964, 1595 (NH); 1706 (COO); 1667 (C=O); 1520 (C=C, C=N); 1204–1183 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.87, 0.89, 0.92 (все с, 9H, 3Me); 1.14 (дд, $J = 13.8, 3.4$, 1H, CH); 1.25 (м, 1H, CH); 1.33 (м, 1H, CH); 1.73 (м, 2H, CH₂); 2.17 (м, 1H, CH); 2.32 (с, 3H, C₆H₄Me); 2.36 (м, 1H, CH); 5.01 (ддд, $J = 9.8, 3.2, 2.3$, 1H, OCH); 7.28, 7.48 (оба д, $J = 8.1, 4\text{H}$, C₆H₄); 13.16 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 93.50 (с, CF₃). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д.: 91.40 (с, CF₃). Вычислено для C₂₁H₂₅F₃N₂O₃, %: C 61.45, H 6.14, N 6.83. Найдено, %: C 61.52, H 6.19, N 6.88.

Основные кристаллографические данные соединения **2.7f** (монокристаллы выращены из ацетонитрила): C₂₁H₂₅F₃N₂O₃; $M = 410.43$; пространственная группа $P3_2$; тригональная сингония; $a = 23.8333(12)$, $b = 23.8333(12)$, $c = 12.8114(7)$, \AA ; $\alpha, \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$; $V = 6302.2(6) \text{ \AA}^3$; $Z = 12$; $d_{\text{выч}} = 1.298 \text{ г/см}^{-3}$; $\mu = 0.104 \text{ мм}^{-1}$. Всего собрано отражений 19346, из них независимых отражений 7909; число уточняемых параметров 1091, R фактор 0.071. Полные кристаллографические параметры соединения **2.7f** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1857049).

Изо-борнил-(2Z)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.7g). Выход 2.99 г (73%), светло-желтое масло (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 2952, 1593 (NH); 1711 (COO); 1667 (C=O); 1533 (C=C, C=N); 1209–1191 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.84, 0.91, 1.02 (все с, 9H, 3Me); 1.14 (м, 2H, CH₂); 1.58 (м, 1H, CH); 1.70 (м, 1H, CH); 1.76 (м, 1H, CH); 1.86 (м, 1H, CH); 2.17 (м, 1H, CH); 2.32 (с, 3H, C₆H₄Me); 4.81 (дд, $J = 7.3, 4.1$, 1H, OCH); 7.28, 7.48 (оба д, $J = 8.3, 4\text{H}$, C₆H₄); 13.16 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 93.51 (с, CF₃). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д.: 91.32 (с, CF₃). Вычислено для C₂₁H₂₅F₃N₂O₃, %: C 61.45, H 6.14, N 6.83. Найдено, %: C 61.60, H 6.25, N 6.77.

L-Ментил-(2Z)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.7h). Выход 2.88 г (70%), оранжевое масло (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 2959, 2982, 1594 (NH); 1717 (COO); 1665 (C=O); 1532 (C=C, C=N); 1209–1191 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 0.73 (д, $J = 6.9$, 3H, Me); 0.89 (м, 7H, 2 Me и CH); 1.07 (м, 2H, CH₂); 1.48 (м, 2H, CH₂); 1.66 (м, 2H, CH₂); 2.07 (м, 2H, CH₂); 2.32

(с, 3H, C₆H₄Me); 4.82 (т.д., $J = 10.8, 4.2$, 1H, OCH); 7.29, 7.49 (оба д., $J = 8.2$, 4H, C₆H₄); 13.12 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 93.40 (с, CF₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 91.40 (с, CF₃). Вычислено для C₂₁H₂₇F₃N₂O₃, %: C 61.15, H 6.60, N 6.79. Найдено, %: C 61.26, H 6.65, N 6.72.

***D,L*-Ментил(2*Z*)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.7i).** Выход 2.89 г (70%), оранжевое масло (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 2959, 2982, 1594 (NH); 1717 (COO); 1665 (C=O); 1533 (C=C, C=N); 1209–1191 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д. (J , Гц): 0.73 (д., $J = 6.9$, 3H, Me); 0.88 (м, 7H, 2 Me и CH); 1.06 (м, 2H, CH₂); 1.47 (м, 2H, CH₂); 1.66 (м, 2H, CH₂); 2.05 (м, 2H, CH₂); 2.32 (с, 3H, C₆H₄Me); 4.81 (т.д., $J = 10.9, 4.3$, 1H, OCH); 7.28, 7.50 (оба д., $J = 8.4$, 4H, C₆H₄); 13.14 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 93.40 (с, CF₃). Вычислено для C₂₁H₂₇F₃N₂O₃, %: C 61.15, H 6.60, N 6.79. Найдено, %: C 61.19, H 6.72, N 6.70.

Холестерил-(2*Z*)-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.7j). Выход 3.85 г (60%), оранжевый порошок, т.пл. 179–180 °С (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 2946, 2869, 1595 (NH); 1707 (COO); 1668 (C=O); 1533 (C=C, C=N); 1210–1189 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 0.69 (уш.с, 3H, Me); 0.87 (д.д., $J = 6.6, 2.2$, 6H, 2Me); 0.92 (д., $J = 6.5$, 3H, Me); 1.06 (с, 3H, Me); 1.00, 1.33, 1.51 (все м, 20H, набор из CH и CH₂ групп холестеринового заместителя); 1.83 (м, 2H, CH₂); 1.99 (м, 4H, 2 CH₂); 2.37 (с, 3H, C₆H₄Me); 2.45, 2.53 (оба м, 2H, 2CH); 4.82 (м, 1H, OCH); 5.42 (м, 1H, =CH); 7.23, 7.31 (оба д., $J = 8.4$, 4H, C₆H₄); 13.51 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 91.30 (с, CF₃). Вычислено для C₃₈H₅₃F₃N₂O₃, %: C 71.00, H 8.31, N 4.36. Найдено, %: C 71.12, H 8.40, N 4.28.

Адамантил-(2*Z*)-4,4,4-трифторметил-2-[2-(3-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.7k). Выход 2.82 г (69%), желтый порошок, т.пл. 123–124 °С (элюент – хлороформ:*n*-гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3177, 2927, 2856 (NH); 17012 (COO); 1675 (C=O); 1535 (C=C, C=N); 1258–1159 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 1.68–1.74, 2.24–2.25 (оба м, 15H, адамантил); 2.39 (с, 3H, Me); 7.03–7.05, 7.20–7.21, 7.28–7.31 (все м, 4H, C₆H₄); 13.41 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д. (J , Гц): 21.48; 30.97; 36.05; 41.41; 84.48; 113.58; 117.00; 117.22 (кв., $J = 293.0$, CF₃); 122.18; 127.20; 129.57; 139.86; 140.99; 162.67; 174.63 (кв., $J = 32.1$, C–CF₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 91.39 (с, CF₃). Вычислено для C₂₁H₂₃F₃N₂O₃, %: C 62.76, H 5.68, N 6.86. Найдено, %: C 62.00, H 5.89, N 6.96.

Адамантил-(2*Z*)-4,4,4-трифторметил-2-[2-(4-бромфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.7l). Выход 3.17 г (67%), желтые кристаллы, т.пл. 144–146 °С (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 3154, 2920, 2854 (NH); 1714 (COO); 1670

(C=O); 1527 (C=C, C=N); 1247–1160 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.68–1.71, 2.22–2.25 (оба м, 15H, адамантил); 7.27, 7.54 (оба д, $J = 8.8$, 4H, C_6H_4); 13.40 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 30.97; 36.01; 41.37; 84.91; 117.06 (кв, $J = 292.9$, CF_3); 117.77; 118.23; 122.86; 132.80; 140.12; 162.49; 174.55 (кв, $J = 32.4$, $\underline{\text{C}}\text{–CF}_3$). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 91.28 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 50.76, H 4.26, N 5.92. Найдено, %: C 50.56, H 4.42, N 5.85.

Адамантил-(2Z)-4,4,4-трифтор-2-(2-фенилгидразинилиден)-3-оксобутаноат (2.7m).

Выход 2.65 г (65%), желтые кристаллы, т.пл. 109–110 °С (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2909; 2898, 2854 (NH); 1709 (COO); 1657 (C=O); 1523 (C=C, C=N); 1248–1149 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.68–1.74, 2.24–2.26 (оба м, 15H, адамантил); 7.21–7.25, 7.39–7.44 (оба м, 5H, Ph); 13.44 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 30.98; 36.04; 41.41; 84.58; 116.38; 117.19 (кв, $J = 293.0$, CF_3); 122.36; 126.30; 129.74; 141.02; 162.62; 174.63 (кв, $J = 32.4$, $\underline{\text{C}}\text{–CF}_3$). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 91.37 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 60.91, H 5.37, N 7.10. Найдено, %: C 61.04, H 5.44, N 7.30.

Цитронеллил-(2Z)-4,4,4-трифторметил-2-[2-(3-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат (2.7n). Выход 2.88 г (70%), желтое масло, (элюент – хлороформ:гексан = 2:1). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2963, 2924, 2857 (NH); 1714 (COO); 1670 (C=O); 1526 (C=C, C=N); 1255–1150 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0.96 (д, $J = 6.6$, 3H, Me); 1.19–1.26 (м, 1H, CH); 1.35–1.40 (м, 1H, CH); 1.55–1.59 (м, 1H, CH); 1.61 (с, 3H, Me); 1.66–1.71 (с и м, 4H, Me и CH); 1.79–1.84 (м, 1H, CH); 1.97–2.04 (м, 2H, CH_2); 2.40 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 4.37 (м, 2H, OCH_2); 5.09–5.11 (м, 1H, CH); 7.06–7.07, 7.22–7.23, 7.29–7.33 (все м, 4H, C_6H_4); 13.45 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 17.64; 19.35; 21.48; 25.32; 25.66; 29.37; 35.13; 36.90; 64.26; 113.80, 117.15 (кв, $J = 292.8$, CF_3); 117.16; 121.08; 124.47; 127.57; 129.64; 131.44; 139.97; 140.81; 163.83; 174.54 (кв, $J = 32.5$, $\underline{\text{C}}\text{–CF}_3$). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 91.32 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 61.15, H 6.60, N 6.79. Найдено, %: C 61.38, H 6.87, N 6.75.

3.4 Синтез 2-арилгидразинилиден-3-полифторалкил-3-оксопропановых кислот 2.8a-q (общая методика)

Безводный AlBr_3 (4 ммоль, 1.07) добавляли к раствору 2-А-3-ОЭ **2.3a,b,d,g,i,j,l,m,o-q,w-aa** (2 ммоль) в безводном дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 20 ч. К полученной смеси последовательно добавляли концентрированную соляную кислоту (6 мл) и холодную воду (20 мл). Продукт экстрагировали хлороформом (3×20 мл), объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из смеси дихлорметан:гексан = 1:1.

(2Z)-4,4-дифторметил-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутановая кислота (2.8a). Выход 0.389 г (76%), желтый порошок, т.пл. 171–172 °С. ИК-спектр (DRA), ν , см^{-1} : 3105, 3015 (NH, OH); 1700 (C=O); 1645 (C=N); 1595, 1535 (C=C); 1070 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.41 (с, 3H, Me), 6.79 (т, $J = 53$, 1H, HCF $_2$), 7.29 (д, $J = 8$, 2H, C $_6$ H $_4$), 7.38 (д, $J = 8$, 2H, C $_6$ H $_4$), 12.59 (уш.с, 1H, OH), 14.40 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 21.19 (Me), 107.19 (т, $J = 248$, HCF $_2$), 117.39, 121.16, 130.62, 137.73, 139.00, 164.90 (COOH), 186.77 (т, $J = 24$, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 34.18 (д, $J = 53$, 2F, HCF $_2$). Вычислено для C $_{11}$ H $_{10}$ F $_2$ N $_2$ O $_3$, %: C 51.57, H 3.93, N 10.93. Найдено, %: C 51.42, H 3.86, N 10.81.

Основные кристаллографические данные соединения **2.8a** (монокристаллы выращены из хлороформа): C $_{17}$ H $_{11}$ F $_3$ N $_2$ O $_3$; $M = 316.28$; пространственная группа $P2_1/c$; моноклиная сингония; $a = 10.1749(13)$, $b = 12.8922(12)$, $c = 11.3592(8)$, Å; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 99.394(9)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; $V = 1470.1(3)$ Å 3 ; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.429$ г/см $^{-3}$; $\mu = 0.117$ мм $^{-1}$. Всего собрано отражений 12369, из них независимых отражений 4941; число уточняемых параметров 221, R фактор 0.0448. Полные кристаллографические параметры соединения **2.8a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1587134).

(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-фенилгидразинилиден]-3-оксобутановая кислота (2.8b). Выход 0.332 г (64%), желтый порошок, т.пл. 141–143 °С. ИК-спектр (DRA), ν , см^{-1} : 3081 (NH, OH); 1705 (C=O); 1652 (C=N); 1603, 1595, 1522 (C=C); 1148–1260 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$), δ , м.д.: 7.37–7.40 (м, 1H, Ph), 7.49–7.55 (м, 4H, Ph), 12.16 (с, 1H, OH), 14.49 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl $_3$), δ , м.д.: 91.86 (с, 3F, CF $_3$). Вычислено для C $_{10}$ H $_7$ F $_3$ N $_2$ O $_3$, %: C 46.27, H 2.70, N 10.57. Найдено, %: C 46.17, H 2.71, N 10.77.

Основные кристаллографические данные соединения **2.8b** (монокристаллы выращены из этанола): C $_{10}$ H $_7$ F $_3$ N $_2$ O $_3$; $M = 260.18$; пространственная группа $C2/c$; моноклиная сингония; $a = 24.9511(18)$, $b = 11.7977(8)$, $c = 7.4609(8)$ Å; $\beta = 99.733(9)^\circ$; $V = 2164.6(3)$ Å 3 ; $Z = 8$; $d_{\text{выч}} = 1.597$ г/см $^{-3}$; $\mu = 0.152$ мм $^{-1}$. Всего собрано отражений 6562, из них независимых отражений 2931; число уточняемых параметров 171, R фактор 0.0516. Полные кристаллографические параметры соединения **2.8b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2213670).

(2Z)-4,4,4-трифтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутановая кислота (2.8c). Выход 0.406 г (74%), желтый порошок, т.пл. 158–160 °С. ИК-спектр (DRA), ν , см^{-1} : 3079 (NH, OH); 1704 (C=O); 1647 (C=N); 1604, 1595, 1520 (C=C); 1150–1256 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.31 (с, 3H, Me); 7.27 (д, $J = 8$, 2H, C $_6$ H $_4$); 7.46 (д, $J = 8$, 2H, C $_6$ H $_4$); 13.28 (уш.с, 1H, OH); 14.36 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 93.51 (с, 3F,

CF₃). Вычислено для C₁₁H₉F₃N₂O₃, %: С 48.18, Н 3.31, N 10.22. Найдено, %: С 48.29, Н 3.46, N 10.14.

(2Z)-4,4,4-Трифтор-2-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]-3-оксобутановая кислота (2.8d). Выход 0.423 г (73%), желтый порошок, т.пл. 157–159 °С. ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3082 (NH, OH); 1701 (C=O); 1646 (C=N); 1594, 1535 (C=C); 1153–1252 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 3.87 (с, 3H, Me); 6.99–7.05 (м, 2H, C₆H₄); 7.46–7.49 (м, 2H, C₆H₄); 12.31 (уш.с, 1H, OH); 14.63 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 91.97 (с, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₁H₉F₃N₂O₄, %: С 45.53, Н 3.13, N 9.65. Найдено, %: С 45.42, Н 3.16, N 9.81.

(2Z)-2-{2-[4-(Этоксикарбонил)фенил]гидразинилиден}-4,4,4-трифтор-3-оксобутановая кислота (2.8e). Выход 0.405 г (61%), желтый порошок, т.пл. 138–141 °С. ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3062 (NH, OH); 1742 (CO₂Et); 1704 (COOH); 1645 (C=N); 1604, 1595, 1520 (C=C); 1213, 1195 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д. (*J*, Гц): δ 1,42 (т, *J* = 7.2, 3H, CH₂Me); 4,41 (к, *J* = 7.2, 2H, CH₂Me); 7.40 (т, *J* = 8, 1H, C₆H₄); 7.70 (т, *J* = 8, 1H, C₆H₄); 7.99 (д, *J* = 8, 1H, C₆H₄); 13.87 (с, 1H, OH); 15.81 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 93,79 (с, CF₃). Вычислено для C₁₃H₁₁F₃N₂O₅, %: С 47.00, Н 3.34, N 8.43. Найдено, %: С 47.09, Н 3.56, N 8.37.

(2Z)-2-{2-[2-(Этоксикарбонил)фенил]гидразинилиден}-4,4,4-трифтор-3-оксобутановая кислота (2.8f). Выход 0.425 г (64%), желтый порошок, т.пл. 143–145 °С. ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3080, 3011, 1655 (NH, OH); 1725 (CO₂Et); 1700 (CO₂H); 1600, 1583, 1500 (C=N, C=C); 1182–1160 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.45 (т, *J* = 7.1, 3H, OCH₂Me), 4.53 (к, *J* = 7.1, 2H, CH₂Me), 7.40 (т, *J* = 7.8, 1H, C₆H₄), 7.70 (т, *J* = 7.8, 1H, C₆H₄), 7.99 (д, 1H, *J* = 7.8, C₆H₄), 8.16 (д, *J* = 7.8, 1H, C₆H₄), 11.88, 15.75 (оба уш.с, 2H, NH и OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 14.26 (Me); 62.34 (OCH₂Me); 117.092 (к, *J* = 289.5, CF₃); 117.12, 118.44, 120.88, 127.20, 131.56, 134.74 (C₆H₄); 141.88 (CO₂Et); 160.43 (C=N); 166.04 (CO₂H); 181.16 (к, *J* = 34.6, CF₃-C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 92.1 (с, CF₃). Вычислено для C₁₃H₁₁F₃N₂O₅, %: С 47.00, Н 3.34, N 8.43. Найдено, %: С 47.05, Н 3.42, N 8.31.

(2Z)-2-{2-[4-Бромфенил]гидразинилиден}-4,4,4-трифтор-3-оксобутановая кислота (2.8g). Выход 0.583 г (86%), желтый порошок, т.пл. 159–161 °С. ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3305, 3105 (NH, OH); 1705 (C=O); 1645 (C=N); 1610, 1596, 1532 (C=C); 1280–1140 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 7.63 (д, *J* = 7.2, 2H, C₆H₄); 7.40 (д, *J* = 7.2, 2H, C₆H₄); 12.93 (с, 1H, OH); 14.45 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 91.8 (с, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₀H₆BrF₃N₂O₃, %: С 35.42, Н 1.78, N 8.26. Найдено, %: С 35.57, Н 1.93, N 8.44.

(2Z)-2-{2-[4-Нитрофенил]гидразинилиден}-4,4,4-трифтор-3-оксобутановая кислота (2.8h). Выход 0.543 г (89%), желтый порошок, т.пл. 185–187 °С. ИК-спектр (DRA), ν ,

cm^{-1} : 3300, 3216 (NH, OH); 1725 (C=O); 1643 (C=N); 1607, 1545, 1530 (C=C); 1280–1145 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): δ 8.16 (д, $J = 7.1$, 2H, C_6H_4); 8.34 (д, $J = 7.1$, 2H, C_6H_4); 13.08 (уш.с, 1H, OH); 13.08 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 93.09 (с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$, %: C 39.36, H 1.98, N 18.68. Найдено, %: C 39.27, H 1.93, N 18.54.

(2Z)-4,4,5,5,5-Пентафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксопента-новая кислота (2.8i). Выход 0.602 г (93%), желтый порошок, т.пл. 130–132 °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3078, 3012 (NH, OH); 1704 (C=O); 1641 (C=N); 1606, 1595, 1521 (C=C); 1100–1070 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 2,41 (с, 3H, Me); 7.30 (д, 2H, C_6H_4); 7.43 (д, 2H, C_6H_4); 12.30 (с, 1H, OH); 14.64 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 80.67 (т, $J = 53$, $J = 7$, 3F, CF_3), 46.87 (с, 2F, CF_2). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 44.46, H 2.80, N 8.64. Найдено, %: C 46.82, H 3.31, N 9.08.

(2Z)-4,4,5,5,6,6,6-Гептафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксогекса-новая кислота (2.8j). Выход 0.546 г (73%), желтый порошок, т.пл. 109–111 °С. ИК (DRA), ν , cm^{-1} : 3075, 3015 (NH, OH); 1708 (C=O); 1645 (C=N); 1610, 1586, 1525 (C=C); 1215–1135 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.31 (с, 3H, Me); 7.28 (д, $J = 8.0$, 2H, C_6H_4); 7.43 (д, $J = 8.0$, 2H, C_6H_4); 13.32 (уш.с, 2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 30.59 (м, 2F, $\beta\text{-CF}_2$), 50.97 (т, $J = 12$, 2F, $\alpha\text{-CF}_2$), 82.76 (т, $J = 10$, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 41.72, H 2.42, N 7.49. Найдено, %: C 39.60, H 2.15, N 6.53.

(2Z)-4,4,5,5,6,6,6-Гептафтор-2-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]-3-оксогекса-новая кислота (2.8k). Выход 0.601 г (77%), желтый порошок, т.пл. 132–134 °С. ИК-спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 3081, 3025, 2944 (NH, OH); 1708 (C=O); 1633 (C=N); 1604, 1516, 1463 (C=C); 1213–1115 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 3.87 (с, 3H, OMe); 7.02 (д, $J = 9.1$, 2H, C_6H_4); 7.48 (д, $J = 9.1$, 2H, C_6H_4); 12.50 (уш.с, 1H, OH); 14.81 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 37.23–37.25 (м, 2F, $\beta\text{-CF}_2$), 48.98–49.01 (м, 2F, $\alpha\text{-CF}_2$), 81.44 (т, $J = 9.4$, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_4$, %: C 40.01, H 2.32, N 7.18. Найдено, %: C 39.84, H 2.38, N 6.98.

(2Z)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-Нонафтор-2-[2-(4-этоксикарбонил)гидразинилиден]-3-оксогептановая кислота (2.8l). Выход 0.670 г (79%), желтый порошок, т.пл. 153–154 °С. ИК-спектр (DRA), ν , cm^{-1} : 3335, 3215 (NH, OH); 1715 (C=O); 1645 (C=N); 1610, 1585, 1530 (C=C); 1280–1140 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.50 (с, 3H, Me), 7.28 (м, 2H, C_6H_4), 7.36 (м, 1H, C_6H_4), 7.71 (д, $J = 8$, 1H, C_6H_4), 12.37 (уш.с, 1H, OH), 14.96 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 16.81 (Me); 116.33; 107.74–119.12 (C_4F_9 -фрагмент не расписан из-за трудностей интерпретации спектра); 118.78 (тт, $J = 254$ 33, CF_2); 121.62; 127.95;

128.15; 128.71; 131.54; 138.47; 165.26 (COOH); 182.54 (т, $J = 24$, C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 36.58 (м, 2F, γ -CF $_2$); 40.61 (м, 2F, β -CF $_2$); 49.82 (т, $J = 13$, 2F, α -CF $_2$); 81.02 (т, $J = 10$, 3F, CF $_3$). Вычислено для C $_{14}$ H $_9$ F $_9$ N $_2$ O $_3$, %: С 39.64, Н 2.14, N 6.60. Найдено, %: С 39.87, Н 1.93, N 6.54.

(2Z)-4,4,5,5,6,6,7,7,7-Нонафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксогептановая кислота (2.8m). Выход 0.678 г (80%), желтый порошок, т.пл. 126–128 °С. ИК-спектр (DRA), ν , см $^{-1}$: 3080, 3015 (NH, OH); 1710 (C=O); 1645 (C=N); 1605, 1595, 1525 (C=C); 1230–1135 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.41 (с, 3H, Me); 7.30 (д, $^3J = 8$, 2H, C $_6$ H $_4$); 7.41 (д, $J = 8$, 2H, C $_6$ H $_4$); 12.40 (уш.с, 1H, OH); 14.70 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 36.32 (м, 2F, γ -CF $_2$), 40.69 (м, 2F, β -CF $_2$), 49.65 (т, $J = 12$, 2F, α -CF $_2$), 80.96 (т, $J = 10$, 3F, CF $_3$). Вычислено для C $_{14}$ H $_9$ F $_9$ N $_2$ O $_3$, %: С 39.64, Н 2.14, N 6.60. Найдено, %: С 39.60, Н 2.15, N 6.53.

2Z)-4,4,5,5-Тетрафтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксопента-новая кислота (2.8n). Выход 0.483 г (79%), желтый порошок, т.пл. 125–126 °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см $^{-1}$: 3075, 3000 (NH, OH); 1710 (C=O); 1620 (C=N); 1600, 1585, 1510 (C=C); 1100–1070 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.41 (с, 3H, Me); 6.31 (тт, $^2J_{\text{H,F}} = 53$, $^3J_{\text{H,F}} = 5$, 1H, H(CF $_2$) $_2$); 7.35 (м, 4H, C $_6$ H $_4$); 12.36 (уш.с., 1H, OH); 14.59 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 25.47 (дт, $J = 53$, 7, 2F, HCF $_2$), 42.69 (уш.с, 2F, CF $_2$). Вычислено для C $_{12}$ H $_{10}$ F $_4$ N $_2$ O $_3$, %: С 47.07, Н 3.29, N 9.15. Найдено, %: С 46.82, Н 3.31, N 9.08.

(2Z)-4,4,4-Трифтор-2-[2-(4-гидроксифенил)гидразинилиден]-3-оксобутано-вая кислота (2.8o). Выход 0.403 г (73%), желтый порошок, т.пл. 157–159 °С. ИК-спектр (DRA), ν , см $^{-1}$: 3084 (NH, OH); 1721 (C=O); 1650 (C=N); 1591, 1525 (C=C); 1153–1252 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1,23 (с, C $_6$ H $_4$ OH); 6.81 (д, $J = 8.8$, 2H, C $_6$ H $_4$); 7.26 (д, $J = 8.8$, 2H, C $_6$ H $_4$); 9,54 (уш.с, 1H, OH); 16,30 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 95.21 (с, 3F, CF $_3$). Вычислено для C $_{10}$ H $_7$ F $_3$ N $_2$ O $_4$, %: С 43.49, Н 2.55, N 10.14. Найдено, %: С 43.42, Н 2.46, N 10.31.

(2Z)-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутановая кислота (2.8p). Выход 78%, желтый порошок, т.пл. 142–145 °С (лит. т.пл. 141 °С [306]). ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [306].

(2Z)-[2-(4-Метоксифенил)гидразинилиден]-3-оксобутановая кислота (2.8q). Выход 69%, желтый порошок, т.пл. 165–167 °С (лит. т.пл. 166–167 °С [306]). ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [306].

3.5 Синтез амидов 2-арилгидразинилиден-3-оксо-4,4,4-трифторбутановых кислот 2.9a-h (общая методика)

К раствору 2-А-ОЭ **2.5a** (3 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 30%-ый водный раствор аммиака (5 мл) или 50%-ый водный раствор метиламина (5 мл) и нагревали в течение 30 минут. Выпавший осадок отфильтровали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

(2Z)-4,4,4-Трифтор-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутанамид (2.9a). Выход 0.68 г (83%), желтый порошок, т.пл. 185°C с разложением. ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3390(NH, OH); 3198 (NH₂); 1690 (C=O); 1661 (C=N); 1594, 1520 (C=C); 1142–1208 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.37 (с, 3H, Me); 5.65 (с, 1H, NH₂); 8.65 (с, 1H, NH₂); 7.23 (д, *J* = 8.5, 2H, C₆H₄); 7.33 (д, *J* = 8.5, 2H, C₆H₄); 15.33 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д., *J*, Гц): 92.37 (неразрешенный, 3F, *J* = 0.5, CF₃). Вычислено для C₁₁H₁₀F₃N₃O₂, %: C 48.36, H 3.69, N 15.38. Найдено, %: C 48.15, H 3.65, N 15.25.

(2Z)-4,4,4-Трифтор-N-метил-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутанамид (2.9b). Выход 0.74 г (86%), желтый порошок, т.пл. 166–167°C. ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3335 (NH, OH); 1664 (C=O); 1630 (C=N); 1590, 1520 (C=C); 1148–1191 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.38 (с, 3H, Me); 2.94 (д, *J* = 4.9, 3H, Me); 8.45 (с, 1H, NH); 7.24 (д, *J* = 8.4, 2H, C₆H₄); 7.36 (д, *J* = 8.4, 2H, C₆H₄); 15.13 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 92.62 (неразрешенный, 3F, *J* = 0.5, CF₃). Вычислено для C₁₂H₁₂F₃N₃O₂, %: C 50.18, H 4.21, N 14.63. Найдено, %: C 50.15, H 4.23, N 14.64.

3.6 Синтез 4-полифторалкилсодержащих 3-оксобутанамидов 2.10a-f

4-Полифторалкилсодержащие 3-оксобутанамиды **2.10a-f** были получены по методике, описанной в литературе [307]. Физико-химические характеристики соединений **2.10a-f** совпадают с литературными данными [307].

3.7 Синтез ароматических амидов 2-толилгидразинилиден-3-оксо-4,4,4-трифторбутановых кислот 2.9c-h (общая методика)

По методу 3.1 из 4-полифторалкилсодержащего 3-оксобутанамиды **2.10a-f** (4 ммоль) и соответствующей соли диазония (4 ммоль).

4,4,4-Трифтор-N-(4-метилфенил)-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутанамид (2.9c). Выход 1.15 г (79%), жёлтые кристаллы, т.пл. 154–155 °С (элюент – хлороформ:гексан = 1:1). ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3293, 3263 (NH); 1669 (C=O); 1549, 1500 (C=C, C=N); 1181–1148 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.35, 2.38 (оба с, 6H, 2 C₆H₄Me); 7.19, 7.48 (оба д, *J* = 8.3, 4H, C₆H₄); 7.25, 7.37 (оба д, *J* = 8.4, 4H, C₆H₄); 10.56 (1H, с, NH); 15.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 20.93; 21.09; 116.99; 117.60 (к, *J* = 290.8, CF₃); 121.04; 121.30; 129.65; 130.38; 133.85; 135.10; 137.47; 138.65; 162.75; 178.25 (к,

$J = 32.6$ Гц, $\underline{C}-CF_3$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 92.75 (с, CF_3). Вычислено для $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$, %: С 59.50, Н 4.44, N 11.57. Найдено, %: С 59.45, Н 4.35, N 11.43.

Основные кристаллографические данные соединения **2.9c** (монокристаллы выращены из хлороформа): $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$; $M = 363.34$; пространственная группа $P\bar{1}$; триклинная сингония; $a = 6.4984(6)$, $b = 10.0570(10)$, $c = 13.9369(13)$ Å; $\alpha = 77.141(8)^\circ$, $\beta = 85.950(8)^\circ$, $\gamma = 76.840(8)^\circ$; $V = 864.48(15)$ Å³; $Z = 2$; $d_{\text{выч}} = 1.396$ г/см⁻³; $\mu = 0.115$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 8932, из них независимых отражений 4714; число уточняемых параметров 278, R фактор 0.0646. Полные кристаллографические параметры соединения **2.9c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2213671).

4,4,4-Трифтор-3-оксо-N-фенил-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-бутанамид (2.9d). Выход 0.96 г (69%), жёлтые кристаллы, т.пл. 160–161 °С (элюент – хлороформ:гексан = 1:1). ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3291, 3258 (NH); 1663 (C=O); 1600, 1557 (C=C, C=N); 1173–1152 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, C_6H_4Me); 7.20 (1H, м, Ph); 7.25, 7.60 (оба д, $J = 8.0$, 4H, C_6H_4); 7.39 (4H, м, Ph); 10.64 (1H, с, NH); 15.28 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 21.10; 117.59 (к, $J = 290.7$, CF_3); 117.03; 121.06; 121.21; 125.33; 129.14; 130.40; 136.47; 137.59; 138.62; 162.87; 178.31 (к, $J = 32.6$, $\underline{C}-CF_3$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 92.73 (с, CF_3). Вычислено для $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$, %: С 58.45, Н 4.04, N 12.03. Найдено, %: С 58.48, Н 3.87, N 11.93.

4,4,4-Трифтор-3-оксо-N-(4-фторфенил)-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-бутанамид (2.9e). Выход 0.95 г (65%), жёлтые кристаллы, т.пл. 192–193 °С (элюент – хлороформ, из этанола). ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3265, 3214 (NH); 1668 (C=O); 1600, 1556 (C=C, C=N); 1180–1150 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, Me); 7.06–7.10, 7.25–7.27, 7.36–7.38, 7.55–7.58 (все м, 8H, $2C_6H_4$); 10.62 (1H, с, NH); 15.23 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 21.12; 115.81; 115.99; 116.41; 117.05; 118.72; 121.06; 122.81; 122.87; 130.43; 132.43; 137.71; 138.57; 159.00; 160.95; 162.83; 178.35 (к, $J = 32.7$, $\underline{C}-CF_3$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 45.32 (тт, $J = 8.3$, 4.8, 1F, CF); 92.70 (с, 3F, CF_3). Вычислено для $C_{17}H_{13}F_4N_3O_2$, %: С 55.59, Н 3.57, N 11.44. Найдено, %: С 55.46, Н 3.33, N 11.30.

4,4,4-Трифтор-3-оксо-N-(4-бромфенил)-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-бутанамид (2.9f). Выход 1.33 г (78%), жёлтые кристаллы, т.пл. 175–177 °С (элюент – хлороформ:гексан = 1:1). ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3285, 3249 (NH); 1665 (C=O); 1590 1545 (C=C, C=N); 1176–1159 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.39 (Me); 7.25–7.27, 7.37–7.39, 7.48–7.53 (все м, 8H, Ph, C_6H_4); 10.67 (с, 1H, NH); 15.20 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 21.13; 117.09; 117.56 (к, $J = 290.1$, CF_3); 120.98; 122.43; 130.45; 132.16; 135.63; 137.82; 138.52; 162.82; 178.37 (к, $J = 32.9$, $\underline{C}-CF_3$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 92.69 (3F,

c, CF₃). Вычислено для C₁₇H₁₃BrF₃N₃O₂, %: C 47.68, H 3.06, N 9.81. Найдено, %: C 47.59, H 3.23, N 9.75.

4,4,4-Трифтор-3-оксо-N-(2-метилфенил)-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-бутанамид (2.9g). Выход 0.78 г (54%), жёлтые кристаллы, т.пл. 154–155 °С (элюент – хлороформ, из этанола). ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3259 (NH); 1671 (C=O); 1593, 1548 (C=C, C=N); 1187–1150 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.39, 2.40 (оба с, 6H, 2Me); 7.11–7.15 (м, 1H, C₆H₄); 7.25, 7.38 (оба м, 4H, C₆H₄); 7.28 (1H, с, C₆H₄); 7.98–8.01 (м, 1H, C₆H₄); 10.55 (с, 1H, NH); 15.32 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 18.05, 21.11; 117.64 (к, *J* = 290.7, C–CF₃); 117.03; 121.43; 122.42; 125.59; 126.65; 129.37; 130.41; 130.69; 134.82; 137.57; 138.63; 162.93; 178.43 (к, *J* = 32.8, C–CF₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 92.81 (с, CF₃). Вычислено для C₁₈H₁₆F₃N₃O₂, %: C 59.50, H 4.44, N 11.57. Найдено, %: C 59.48, H 4.39, N 11.80.

Основные кристаллографические данные соединения **2.9g** (монокристаллы выращены из хлороформа): C₁₈H₁₆F₃N₃O₂; *M* = 363.34; пространственная группа *C2/c*; моноклинная сингония; *a* = 13.0394(15), *b* = 19.5988(14), *c* = 14.0970(16) Å; β = 104.956(11)°; *V* = 3480.5(6) Å³; *Z* = 8; *d*_{выч} = 1.387 г/см⁻³; μ = 0.114 мм⁻¹. Всего собрано отражений 13596, из них независимых отражений 4892; число уточняемых параметров 262, *R* фактор 0.0550. Полные кристаллографические параметры соединения **2.9g** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2213686).

Этил-4-[4-(трифторметил)-3-оксо-2-(2-(4-метилфенил)гидразинилиден)бутанамид]бензоат (2.9h). Выход 0.86 г (51%), жёлтые кристаллы, т.пл. 176–177 °С (из этанола). ИК-спектр (DRA), ν , см⁻¹: 3258, 3215 (NH); 1709, 1660 (C=O); 1591 (C=C, C=N); 1176–1159 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.40 (т, *J* = 8.0, 3H, CH₂Me); 2.39 (с, 1H, C₆H₄Me); 4.38 (к, *J* = 7.1, 2H, CH₂Me); 7.27, 7.39 (оба д, *J* = 8.4, 4H, C₆H₄); 7.70, 8.07 (оба д, *J* = 8.7, 4H, C₆H₄); 10.85 (с, 1H, NH); 15.19 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 14.33; 21.14; 60.95; 116.37; 117.15; 126.91; 130.63 (д, *J* = 43.9); 137.93; 138.43; 140.67; 162.94; 166.93; 178.42 (к, *J* = 33.4, C–CF₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 92.68 (с, CF₃). Вычислено для C₂₀H₁₈F₃N₃O₄, %: C 57.01, H 4.31, N 9.97. Найдено, %: C 56.88, H 4.16, N 10.18.

3.8 Синтез 3-(бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-(4-арил)гидразинилиден]пропан-2-онов **2.12a,b** (общая методика)

В безводном ТГФ (25 мл) растворяли (метилсульфонил)бензол (10 ммоль, 1.56 г) и постепенно порциями прибавляли NaN (60% суспензия в минеральном масле) (10 ммоль, 0.4 г). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч, затем по каплям прибавляли раствор этил трифторацетата **2.1a** (10 ммоль, 1.42 г) в ТГФ (10 мл) и выдерживали в течение 3 ч.

Выпавший осадок продукта **2.11** отфильтровывали, промывали гексаном и сушили. Реакцию азосочетания соединения **2.11** с хлоридами арилдиазония **2.4b-c** проводили в ацетоне (30 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали хлороформом (2x30 мл), растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ). Аналитически чистый образец получали перекристаллизацией из метанола.

3-(Бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-пропан-2-он (2.12a). Выход 1.66 г (45%), желтый порошок, т.пл. 165–166 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3198 (NH); 1708 (C=O); 1524, 1476, 1446 (C=C, C=N); 1207, 1195, 1155, 1145, 1127 (C–F, SO₂Ph). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.32 (с, 3H, Me); 7.25–7.27, 7.30–7.32, 7.57–7.61, 7.68–7.70, 8.09–8.11 (все м, 9H, Ph и C₆H₄); 12.75 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.39 (с, 3H, Me); 7.36, 7.54 (оба д, *J* = 8.3, 4H, C₆H₄); 7.68–7.72, 7.79–7.83, 8.19–8.22 (все м, 5H, Ph); 12.85 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 90.62 (с, CF₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 92.92 (с, CF₃). Вычислено для C₁₆H₁₃F₃N₂O₃S, %: C 51.89, H 3.54, N 7.56. Найдено, %: C 51.74, H 3.44, N 7.50.

3-(Бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-(4-метоксифенил)гидразинилиден]-пропан-2-он (2.12b). Выход 1.62 г (42%), желтые кристаллы, т.пл. 168–169 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3191 (NH); 1676 (C=O); 1595, 1531, 1508, 1435 (C=C, C=N); 1246, 1163, 1155, 1137 (C–F, SO₂Ph). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.86 (с, 3H, OMe); 6.98–7.00, 7.35–7.38, 7.57–7.61, 7.68–7.72, 8.09–8.11 (все м, 9H, Ph и C₆H₄); 12.79 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 3.87 (с, 3H, OMe); 7.11, 7.61 (оба д, *J* = 9.1, 4H, C₆H₄); 7.67–7.71, 7.79–7.82, 8.18–8.20 (все м, 5H, Ph); 12.89 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 90.69 (с, CF₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (ацетон-*d*₆), δ , м.д.: 93.00 (с, CF₃). Вычислено для C₁₆H₁₃F₃N₂O₄S, %: C 49.74, H 3.39, N 7.25. Найдено, %: C 49.66, H 3.42, N 7.15.

3.9 Синтез 2-арилаза-1,3-аминоенкетонов **2.13a-c** (общая методика)

Смесь соответствующего 2-А-1,3-ДК **2.5c,d** (2.3 ммоль) и гексиламина (2.3 ммоль, 0.23 г) в безводном метаноле кипятили в течение 8 ч. В случае (3*E*)-1,1,1-трифтор-3-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]пентан-2,4-диона **2.5a** реакцию проводили в этаноле при комнатной температуре. После растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией.

(3*Z*)-4-(Гексиламино)-3-[(*E*)-(4-метилфенил)диазенил]-1,1,1-трифторпент-3-ен-2-он (2.13a). Выход 0.33 г (40%), оранжевый порошок, т.пл. 70–72 °С (элюент – хлороформ, затем хлороформ:гексан = 1:1). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 3258 (NH); 1670 (C=O); 1591, 1558, 1511, 1459, 1365 (N–H, C=C, N=N); 1185–1148 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.91–0.94, 1.34–1.38, 1.46–1.50, 1.73–1.78 (все м, 11H, HNCH₂(CH₂)₄Me); 2.38, 2.62 (оба с, 6H, 2Me); 3.50 (неразреш. тд, *J* = 6.8, 5.2, 2H, HNCH₂(CH₂)₄Me); 7.22, 7.52 (оба д, *J* = 8.3, 4H, C₆H₄); 14.73

(с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 13.96; 16.32; 21.21; 22.50; 26.64; 28.81; 31.29; 41.88; 118.61 (к, $J = 292.2$, CF_3); 120.79; 123.23; 129.75; 138.19; 149.50; 164.11; 177.63 (к, $J = 30.4$, $\underline{\text{C}}-\text{CF}_3$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 92.78 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, %: С 60.83, Н 6.81, N 10.82. Найдено, %: С 60.66, Н 6.94, N 11.96.

(3Z)-4-(Гексиламино)-3-[(E)-(4-метилфенил)дiazенил]пент-3-ен-2-он (2.13b).

Выход 0.44 г (64%), оранжевый порошок, т.пл. 36–37 °С (элюент – хлороформ:этанол = 5:1). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2926 (NH); 1645 (C=O); 1590, 1487, 1436, 1354, 1328 (N–H, C=C, N=N); 1200–1159 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.90–0.93, 1.34–1.36, 1.46–1.48, 1.69–1.77 (все м, 11H, $\text{HNCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_4\text{Me}$); 2.37, 2.54 (все с, 9H, 3Me); 3.45 (неразреш. тд, $J = 6.7$, 4.1, 2H, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{Me}$); 7.20, 7.43 (оба д, $J = 8.2$, 4H, C_6H_4); 15.07 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.99; 16.66; 21.10; 22.54; 26.83; 28.11; 29.29; 31.41; 44.37; 119.34; 129.18; 129.68; 136.29; 148.69; 160.98; 198.52. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$, %: С 71.72, Н 9.03, N 13.94. Найдено, %: С 69.96, Н 8.90, N 13.68.

3-(Гексиламино)-2-[(E)-(4-метилфенил)дiazенил]-1-фенилбут-2-ен-1-он (2.13c).

Смесь *Z:E*-изомеров – 87:13. Выход 0.58 г (69%), оранжевый порошок, т.пл. 54–55 °С (элюент – дихлорметан). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2924 (NH); 1630 (C=O); 1574, 1514, 1457, 1372, 1335 (N–H, C=C, N=N); 1220–1143 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.86–0.87 (м, 3H, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{Me}$ изомер *E*); 0.91–0.94 (м, 3H, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{Me}$ изомер *Z*); 1.25–1.29, 1.37–1.38, 1.50–1.53, 1.77–1.80 (все м, 8H, $\text{HNCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_4\text{Me}$, изомер *Z,E*); 2.31, 2.55 (оба с, 6H, 2Me изомер *Z*); 2.32, 2.63 (оба с, 6H, 2Me изомер *E*); 7.08–7.10, 7.12–7.13, 7.17–7.18, 7.22–7.23, 7.37–7.47, 7.54–7.56, 7.77–7.79, 7.85–7.87 (все м, 9H, $\text{Ph}+\text{C}_6\text{H}_4$ изомер *Z,E*); 14.76 (с, 1H, NH изомер *E*); 15.15 (с, 1H, NH изомер *Z*). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.01; 16.64; 20.93; 21.03; 22.57; 26.91; 29.41; 30.49; 31.45; 45.09; 46.67; 114.18; 115.79; 116.17; 118.71; 119.24; 126.48; 127.19; 127.72; 128.37; 129.18; 129.61; 129.81; 129.95; 130.13; 130.21; 130.32; 131.80; 135.64; 135.96; 138.67; 139.29; 141.32; 148.14; 162.32; 192.21; 193.86. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$, %: С 76.00, Н 8.04, N 11.56. Найдено, %: С 76.05, Н 8.22, N 11.40.

3.10 Синтез конъюгатов такрина и 2-арилгидразинилиден-1,3-аминоенкетонов 2.17-2.19а-с (общая методика)

Смесь 1,1,1-трифтор-3-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]пентан-2,4-диона **2.5a** (1 ммоль) и соответствующего *N*1-(1,2,3,4-тетрагидроакридина)-9-ил)диамина **2.16a-с** (1 ммоль) в 30 мл безводного дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 10 мл безводного метанола и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. В случае 3-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]пентан-2,4-диона **2.5b** и 2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-1-фенилбутан-1,3-диона **2.5c** реакцию проводили в кипящем сухом метаноле в течение 8 часов. Затем реакционную смесь охлаждали

до комнатной температуры, концентрировали на ротационном испарителе и очищали колоночной хроматографией (элюент – дихлорметан:этанол = 20:1).

(3Z)-3-[(E)-(4-Метилфенил)диазенил]-4-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]бутил}амино)пент-3-ен-2-он (2.17a). Выход 0.305 г (65%), желтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 2928 (NH); 1642 (C=O); 1581, 1562, 1499, 1415, 1352 (N–H, C=C, N=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.85–1.88 (м, 8H, C^3H_2 , C^4H_2 акридин + $\text{HNCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_2\text{CH}_2\text{NH}$); 2.35, 2.48, 2.53 (все с, 3H, 3Me); 2.67, 3.06 (оба т, $J = 5.8$, 4H, C^1H_2 , C^2H_2 акридин); 3.48–3.49, 3.56 (оба м, 4H, $\text{HNCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_2\text{CH}_2\text{NH}$); 4.02 (уш. с, 1H, NH такрин); 7.13, 7.35 (оба д, $J = 8.2$, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.32–7.34, 7.54–7.57, 7.92–7.95 (все м, 4H, CH_{Ar}); 15.24 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.90; 21.04; 22.60; 22.90; 24.79; 27.10; 27.84; 29.42; 33.72; 44.86; 48.87; 116.32; 118.60; 120.17; 122.51; 123.94; 128.51; 129.79; 130.01; 130.17; 136.05; 147.02; 147.22; 150.49; 158.29; 161.93; 198.41. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}$, %: C 74.17, H 7.51, N 14.91. Найдено, %: C 74.27, H 7.69, N 14.73.

(3Z)-3-[(E)-(4-Метилфенил)диазенил]-4-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]гексил}амино)пент-3-ен-2-он (2.17b). Выход 0.27 г (55%), желтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 2933 (NH); 1647 (C=O); 1642 (C=O); 1574, 1499, 1419, 1353 (N–H, C=C, N=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.49–1.50, 1.69–1.74, 1.90–1.91 (все м, 12H, C^3H_2 , C^4H_2 акридин + $\text{HNCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_4\text{CH}_2\text{NH}$); 2.35, 2.52, 2.53 (все с, 9H, 3Me); 2.69, 3.07 (оба т, $J = 5.5$, 4H, C^1H_2 , C^2H_2 акридин); 3.43 (тд, $J = 6.6$, 4.0, 2H, HNCH_2); 3.49 (т, $J = 7.1$, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{NH}$ такрин); 3.97 (уш.с, 1H, NH такрин); 7.16, 7.40 (оба д, $J = 8.1$, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.31–7.34, 7.53–7.57, 7.92–7.94 (все м, 4H, CH_{Ar}); 15.12 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.72; 21.05; 22.69; 22.99; 24.77; 26.63; 26.98; 29.32; 31.61; 33.84; 44.47; 49.26; 115.93; 119.03; 120.14; 122.66; 123.71; 128.39; 128.57; 129.51; 129.70; 136.21; 147.18; 148.16; 150.70; 158.26; 161.26; 198.43. Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}$, %: C 74.81, H 7.90, N 14.07. Найдено, %: C 74.38, H 8.24, N 13.88.

(3Z)-3-[(E)-(4-Метилфенил)диазенил]-4-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]октил}амино)пент-3-ен-2-он (2.17c). Выход 0.24 г (45%), желтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν , см^{-1} : 2926 (NH); 1635 (C=O); 1583, 1516, 1456, 1415, 1353 (N–H, C=C, N=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.41–1.47, 1.74–1.80, 1.88–1.93, 1.91–1.92 (все м, 16H, C^3H_2 , C^4H_2 акридин + $\text{HNCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_6\text{CH}_2\text{NH}$); 2.33, 2.53 (оба с, 9H, 3Me); 2.59, 3.28 (оба т, $J = 5.3$, 4H, C^1H_2 , C^2H_2 акридин); 3.46, 3.80 (оба уш.с, 4H, $\text{HNCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_6\text{CH}_2\text{NH}$); 5.27 (уш.с, 1H, NH такрин); 7.17, 7.41 (оба д, $J = 8.0$, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.41–7.43, 7.66–7.69, 8.10–8.11, 8.43–8.44 (все м, 4H, CH_{Ar}); 15.09 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.70; 21.07; 21.22; 22.19; 23.92; 26.63; 26.96; 28.06; 29.01; 29.09; 29.25; 29.95; 31.26; 44.35; 48.77; 112.13; 116.21; 117.01; 119.19; 123.25; 123.75; 124.64; 129.29; 129.65; 130.17; 131.10; 136.28; 148.45; 154.01; 161.11;

198.48. Вычислено для $C_{33}H_{43}N_5O$, %: С 75.39, Н 8.24, N 13.32. Найдено, %: С 75.43, Н 8.17, N 13.69.

(2Z)-2-[(E)-(4-Метилфенил)диазенил]-1-фенил-3-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]бутил}амино)бут-2-ен-1-он (2.18a). Выход 0.36 г (68%), желтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2930 (NH); 1626 (C=O); 1578, 1499, 1416, 1335 (N–H, C=C, N=N). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.88–1.91 (м, 8H, C^3H_2 , C^4H_2 акридин + $HNCH_2(CH_2)_2CH_2NH$); 2.30, 2.48 (оба с, 6H, 2Me); 2.70, 3.08 (оба т, $J = 5.8$, 4H, C^1H_2 , C^2H_2 акридин); 3.57–3.61 (м, 4H, $HNCH_2(CH_2)_2CH_2NH$); 3.99 (уш.с, 1H, NH такрин); 7.03, 7.10 (оба д, $J = 8.1$, 4H, C_6H_4Me); 7.34–7.37, 7.39–7.42, 7.74–7.48 (все м, 5H, Ph); 7.56–7.59, 7.81–7.82, 7.94–7.96 (все м, 4H, CH_{Ar}); 15.37 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 16.91; 20.99; 22.68; 22.94; 24.83; 27.23; 29.52; 33.96; 45.69; 48.97; 116.51; 118.40; 120.33; 122.51; 123.87; 127.29; 128.36; 128.80; 129.72 (2C); 130.02; 130.26; 130.68; 135.65; 140.67; 146.56; 147.37; 150.33; 158.56; 163.26; 193.60. Вычислено для $C_{34}H_{37}N_5O$, %: С 76.80, Н 7.01, N 13.17. Найдено, %: С 76.65, Н 7.15, N 13.29

(2Z)-2-[(E)-(4-Метилфенил)диазенил]-1-фенил-3-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]гексил}амино)бут-2-ен-1-он (2.18b). Выход 0.32 г (57%), желтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2930, 2858 (NH); 1626 (C=O); 1578, 1499, 1366, 1335 (N–H, C=C, N=N). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.51–1.55, 1.69–1.75, 1.76–1.80, 1.90–1.91 (все м, 12H, C^3H_2 , C^4H_2 акридин + $HNCH_2(CH_2)_4CH_2NH$); 2.29, 2.51 (оба с, 6H, 2Me); 2.69, 3.07 (оба т, $J = 5.7$, 4H, C^1H_2 , C^2H_2 акридин); 3.48–3.53 (м, 4H, $HNCH_2(CH_2)_4CH_2NH$); 4.02 (уш.с, 1H, NH такрин); 7.05, 7.14 (оба д, $J = 8.1$, 4H, C_6H_4Me); 7.32–7.35, 7.37–7.42; 7.54–7.57 (все м, 5H, Ph); 7.54–7.57, 7.78–7.79, 7.93–7.95 (все м, 4H, CH_{Ar}); 15.21 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 16.72; 21.00; 22.64; 22.95; 24.74; 26.66; 27.04; 29.42; 31.68; 33.74; 45.19; 49.27; 115.83; 118.91; 120.05; 122.71; 123.72; 127.23 (2C); 128.45; 129.46; 129.63; 129.84; 130.21; 130.48; 135.90; 141.04; 147.05; 147.59; 150.78; 158.17; 162.60; 193.76. Вычислено для $C_{36}H_{41}N_5O$, %: С 77.25, Н 7.38, N 12.51. Найдено, %: С 77.55, Н 7.68, N 12.23.

(2Z)-2-[(E)-(4-Метилфенил)диазенил]-1-фенил-3-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]октил}амино)бут-2-ен-1-он (2.18c). Выход 0.28 г (47%), желтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2927, 2855 (NH); 1628 (C=O); 1576, 1514, 1501, 1366, 1335 (N–H, C=C, N=N). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.41–1.51, 1.68–1.72, 1.74–1.79, 1.90–1.91 (все м, 16H, C^3H_2 , C^4H_2 акридин + $HNCH_2(CH_2)_6CH_2NH$); 2.28, 2.53 (оба с, 6H, 2Me); 2.65, 3.12 (оба т, $J = 5.3$, 4H, C^1H_2 , C^2H_2 акридин); 3.51 (т.д, $J = 6.7$, 4.1, 2H, $HNCH_2$); 3.56 (т, $J = 7.1$, 2H, CH_2NH такрин); 3.97 (уш.с, 1H, NH такрин); 4.27 (уш.с, 1H, NH такрин); 7.07, 7.16 (оба д, $J = 8.1$, 4H, C_6H_4Me); 7.34–7.41, 7.44–7.46 (все м, 5H, Ph); 7.56–7.60, 7.77–7.79, 7.97–7.99 (все м, 4H, CH_{Ar}); 15.17 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 16.65; 20.99; 22.24; 22.73; 24.44; 26.76;

29.09; 29.19; 29.35; 31.56; 45.07; 49.21; 114.66; 119.10; 123.08; 123.88; 126.94; 127.20; 128.35; 129.14; 129.26; 129.58; 130.17; 130.28; 130.40; 135.95; 139.30; 141.15; 145.50; 147.92; 151.73; 156.82; 162.40; 193.80. Вычислено для $C_{38}H_{45}N_5O$, %: C 77.65, H 7.72, N 11.91. Найдено, %: C 77.45, H 7.92, N 11.74.

(3Z)-3-[(E)-(4-Метилфенил)дiazенил]-4-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]бутил}амино)-1,1,1-трифторпент-3-ен-2-он (2.19a). Выход 0.31 г (60%), желтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2942, 2868 (NH); 1671 (C=O); 1585, 1562, 1496, 1368 (N–H, C=C, N=N), 1220–1143 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.85–1.90 (м, 8H, C^3H_2 , C^4H_2 акридин + $HNCH_2(CH_2)_2CH_2NH$); 2.37, 2.59 (оба с, 6H, 2Me); 2.69, 3.06 (оба т, $J = 6.0$, 4H, C^1H_2 , C^2H_2 акридин); 3.52–3.54 (м, 4H, $HNCH_2(CH_2)_2CH_2NH$); 3.88 (уш.с, 1H, NH такрин); 7.17, 7.47 (оба д, $J = 8.2$, 4H, C_6H_4Me); 7.33–7.36, 7.46–7.48, 7.55–7.58; 7.89–7.93 (все м, 4H, CH_{Ar}); 14.88 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 16.32; 21.20; 22.69; 22.92; 24.86; 26.48; 29.15; 34.01; 43.62; 48.67; 116.87; 118.50 (к, $J = 292.1$, CF_3); 120.44; 120.61; 122.32; 123.41; 123.99; 128.38; 128.94; 129.82; 138.34; 147.43; 149.10; 150.06; 158.71; 164.15; 177.67 (к, $J = 30.4$, $C-CF_3$). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 92.68 (с, CF_3). Вычислено для $C_{29}H_{32}F_3N_5O$, %: C 66.52, H 6.16, N 13.38. Найдено, %: C 66.30, H 6.36, N 13.02.

Основные кристаллографические данные соединения **2.19a** (монокристаллы выращены из ацетонитрила): $C_{29}H_{32}F_3N_5O$; $M = 523.59$; пространственная группа $P21/n$; моноклинная сингония; a 9.6290(8), b 24.6933(16), c 11.4045(8) Å; β 103.973(7)°; $V = 2631.4(3)$ Å³; $Z = 4$; $d_{выч} = 1.322$ г/см³; $\mu = 0.097$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 22006, из них независимых отражений 7024; число уточняемых параметров 370, R фактор 0.0843. Полные кристаллографические параметры соединения **2.19a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2165596).

(3Z)-3-[(E)-(4-Метилфенил)дiazенил]-4-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]гексил}амино)-1,1,1-трифторпент-3-ен-2-он (2.19b). Выход 0.26 г (48%), желтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 2931 (NH); 1663 (C=O); 1591, 1562, 1497, 1421, 1382 (N–H, C=C, N=N); 1169–1143 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.55–1.56, 1.78–1.88 (все м, 12H, C^3H_2 , C^4H_2 акридин + $HNCH_2(CH_2)_4CH_2NH$); 2.36, 2.60 (оба с, 6H, 2Me); 2.62, 3.19 (оба т, $J = 5.6$, 4H, C^1H_2 , C^2H_2 акридин); 3.52 (т.д, $J = 6.6$, 5.2, 2H, $HNCH_2$); 3.75 (т, $J = 6.9$, 2H, CH_2NH такрин); 5.07 (уш.с, 1H, NH такрин); 7.18, 7.48 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4Me); 7.35–7.38, 7.60–7.63, 8.04–8.05, 8.26–8.28 (все м, 4H, CH_{Ar}); 14.75 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 16.36; 21.20; 21.45; 22.32; 24.23; 26.38; 26.67; 28.75; 29.67; 31.22; 43.70; 48.57; 112.98; 117.64; 118.53 (к, $J = 291.8$, CF_3); 120.68; 123.29; 123.52; 124.09; 124.51; 129.76; 130.56; 138.30; 142.48; 149.34; 153.36; 154.33; 164.16; 177.59 (к, $J = 30.4$, $C-CF_3$). Спектр ЯМР ^{19}F (376

МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 92.73 (с, CF₃). Вычислено для C₃₁H₃₆F₃N₅O, %: С 67.49, Н 6.58, N 12.70. Найдено, %: С 67.39, Н 6.35, N 12.42.

(3Z)-3-[(E)-(4-Метилфенил)диазенил]-4-({2-[(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)амино]октил}амино-1,1,1-трифторпент-3-ен-2-он (2.19с)). Выход 0.24 г (42%), желтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν, см⁻¹: 2927 (NH); 1663 (C=O); 1592, 1562, 1498, 1421, 1382 (N–H, C=C, N=N); 1169–1144 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.38–1.48, 1.63–1.67, 1.72–1.75, 1.91–1.92 (все м, 16H, C²H₂, C³H₂ акридин + HNCH₂(CH₂)₆CH₂NH); 2.36, 2.61 (оба с, 6H, 2Me); 2.70, 3.06 (оба т, J = 5.3, 4H, C¹H₂, C⁴H₂ акридин); 3.45–3.51 (м, 4H, HNCH₂(CH₂)₆CH₂NH); 3.93 (уш.с, 1H, NH такрин); 7.20, 7.50 (оба д, J = 8.2, 4H, C₆H₄Me); 7.32–7.35, 7.53–7.56, 7.90–7.94 (все м, 4H, CH_{Ar}); 14.73 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 16.34; 21.20; 22.73; 23.01; 24.75; 26.81; 26.86; 28.82; 29.04; 29.19; 31.70; 33.91; 43.81; 49.38; 115.83; 118.57 (к, J = 292.1, CF₃); 120.15; 120.76; 122.77; 123.28; 123.61; 128.34; 128.61; 129.75; 138.24; 147.31; 149.46; 150.76; 158.34; 164.11; 177.66 (к, J = 30.8, C–CF₃). ¹⁹F ЯМР спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 92.75 (с, CF₃). Вычислено для C₃₃H₄₀F₃N₅O, %: С 68.37, Н 6.96, N 12.08. Найдено, %: С 68.54, Н 7.05, N 12.13

3.11 Синтез 4-арилгидразиленпиразол-3-онов 2.23-2.27 (общая методика)

Метод А. К раствору 2-А-3-ОЭ **2.3a,b,o,q,z** (3 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли гидразин **2.21a-c** (3 ммоль). Полученную смесь кипятили в течение 8 ч. Выпавший осадок отфильтровали. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола.

Метод Б. По методу 3.1 из полифторалксоодержащего пиразолона **2.22a-l** (3 ммоль) и соответствующей соли диазония **2.2a,b,e-g,j,m-t** (3 ммоль). Продукт очищали перекристаллизацией из этанола.

Метод В. К раствору 2-А-3-ОЭ **2.3a,o,z** (3 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли 2 мл концентрированной HCl. Полученную смесь кипятили в течение 12 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали. Продукт очищали перекристаллизацией из этанола.

(Z)-4-(2-Фенилгидразинилиден)-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23a). Выход 0.46 г (58%, *метод А*), оранжевый порошок, т.пл. 185–186°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3268, 3064, 2902 (NH); 1668 (C=O); 1598, 1552, 1530 (NH, C=C, C=N); 1292–1141 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7.26–7.32, 7.43–7.52 (все м, 5H, Ph); 9.67 (с, 1H, NH); 13.73 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 116.82; 119.34 (к, J = 207.7, CF₃); 122.34; 127.56; 129.87; 139.08 (к, J = 39.1, C–CF₃); 140.24; 159.70. ¹⁹F ЯМР спектр (CDCl₃), δ, м.д.: 97.18 (с, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₀H₇F₃N₄O, %: С 46.88, Н 2.75, N 21.87. Найдено, %: С 46.98, Н 2.73, N 21.80.

(4Z)-4-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23b). Выход 0.67 г (85%, *метод Б*), оранжевый порошок, т.пл. 174–175°C. (т.пл. лит. 174–175°C [94]). ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [94].

Основные кристаллографические данные соединения **2.23b** (монокристаллы выращены из хлороформа): $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, $M = 270.22$, пространственная группа $I4/m$; тетрагональная сингония; $a, b = 19.0081(9)$, $c = 7.0383(8)$ Å; $\alpha, \beta, \gamma = 90^\circ$, $V = 2543.0(3)$ Å³, $Z = 8$; $d_{\text{выч}} = 1.412$ г/см³, $\mu = 0.125$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 1938, из них независимых отражений 1078; число уточняемых параметров 147, R фактор 0.059. Полные кристаллографические параметры соединения **2.23b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2111746).

(4Z)-4-[2-(4-Бромфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23c). Выход 0.79 г (78%, *метод Б*), оранжевый порошок, т.пл. 235–236°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3215, 3174 (NH); 1663 (C=O); 1549, 1526, 1479, 1442 (NH, C=C, C=N); 1249–1132 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.36–7.38, 7.57–7.59 (оба д, $J = 8.9$, 4H, C_6H_4); 9.07 (с, 1H, NH); 13.70 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 97.09 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$, %: C 35.84, H 1.80, N 16.72. Найдено, %: C 35.80, H 1.68, N 16.82.

(Z)-2-Метил-4-(2-метилфенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23d). Выход 0.38 г (45%, *метод А*), желтый порошок, т.пл. 146–147°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3310, 3125, 3050, 2949 (NH); 1658 (C=O); 1556, 1521, 1491 (NH, C=C, C=N); 1287–1174 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.39 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 3.53 (с, 3H, Me); 7.24 (д, , $J = 8.5$, 2H, C_6H_4); 7.39 (д, $J = 8.5$, 2H, C_6H_4); 13.95 (уш.с, 1H, NNH). ^{19}F ЯМР спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 97.7 (с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, %: C 50.70, H 3.90, N 19.71. Найдено, %: C 50.91, H 3.95, N 19.79.

(4Z)-2-Фенил-4-(2-фенилгидразинилиден)-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23e). Выход 0.60 г (61%, *метод А*); 0.80 г (81%, *метод Б*), оранжевый порошок, т.пл. 155–156°C (из этанола) (т.пл. лит. 155–156°C [93]). ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F спектральные данные совпадают с литературными данными [93].

(4Z)-4-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23f). Выход 0.63 (62%, *метод А*); 0.81 г (78%, *метод Б*), оранжевый порошок, т.пл. 155–156°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3318, 3070 (NH); 1663 (C=O); 1551, 1499, 1455 (NH, C=C, C=N); 1229–1101 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.34 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.32–7.33, 7.51–7.60, 7.87–7.89 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 99.47 (с, CF_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.40 (с, 3H, MeC_6H_4); 7.26–7.28, 7.41–7.49,

7.93–7.95 (все м, 9H, C₆H₄, Ph); 14.06 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 97.60 (с, CF₃). Вычислено для C₁₇H₁₃F₃N₄O, %: С 58.96, Н 3.78, N 16.18. Найдено, %: С 58.81, Н 3.52, N 16.48.

(4Z)-4-(2-(4-Метоксифенил)гидразинилиден)-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23g) Выход 0.80 г (74%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 145–146°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3111, 3081, 2994, 2942 (NH); 1658 (C=O); 1553, 1536, 1483 (NH, C=C, C=N); 1251–1116 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.86 (с, 3H, OMe); 6.98–7.00, 7.27–7.30, 7.45–7.49, 7.94–7.95 (все м, 9H, C₆H₄, Ph); 14.18 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 55.62; 115.17; 118.39; 119.31; 119.67 (к, J = 271.1, CF₃); 122.23; 126.26; 129.05; 133.83; 137.45; 137.99 (к, J = 39.1, C–CF₃); 157.22; 159.34. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 97.67 (с, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₇H₁₃F₃N₄O₂, %: С 56.36, Н 3.62, N 15.46. Найдено, %: С 56.46, Н 3.65, N 15.49.

(4Z)-4-[2-(4-Фторфенил)гидразинилиден]-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23h). Выход 0.88 г (84%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 135–137°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3302, 3088, 3038 (NH); 1661 (C=O); 1557, 1486 (NH, C=C, C=N); 1227–1137 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7.16–7.19, 7.30–7.31, 7.45–7.52, 7.92–7.94 (все м, 9H, C₆H₄, Ph); 14.03 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 116.86; 117.05; 118.39, 118.46; 119.30 (к, J = 271.1, CF₃); 119.31; 123.27; 126.47; 129.11; 136.61; 136.64; 137.25; 138.17 (к, J = 39.2, C–CF₃); 157.06; 160.60; 162.58. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 97.54 (с, 3F). Вычислено для C₁₆H₁₀F₄N₄O, %: С 54.86, Н 2.88, N 16.00. Найдено, %: С 54.56, Н 2.85, N 16.86.

(4Z)-4-[2-(2-Хлорфенил)гидразинилиден]-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23i). Выход 0.94 г (86%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 179–180°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3319, 3081 (NH); 1664 (C=O); 1551, 1467 (NH, C=C, C=N); 1290–1126 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7.23–7.25, 7.26–7.32, 7.39–7.41, 7.43–7.49, 7.90–7.96 (все м, 9H, C₆H₄, Ph); 14.15 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 116.86; 119.36; 119.42 (к, J = 271.2, CF₃); 122.89; 125.00; 126.52; 127.54; 128.43; 129.13; 129.98; 137.12; 137.14; 138.13 (к, J = 39.3, C–CF₃); 156.77. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 97.47 (с, 3F). Вычислено для C₁₆H₁₀ClF₃N₄O, %: С 52.40, Н 2.75, N 15.28. Найдено, %: С 52.65, Н 2.53, N 15.72.

(4Z)-4-[2-(2,6-Дихлорфенил)гидразинилиден]-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23j). Выход 0.95 г (79%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 133–135°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3320, 3075 (NH); 1666 (C=O); 1569, 1554, 1533, 1500 (NH, C=C, C=N); 1234–1130 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 7.18–7.21, 7.29–7.32, 7.44–7.49, 7.93–7.95 (все м, 8H, C₆H₄, Ph); 13.76 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 118.18; 119.26 (к, J = 271.4, CF₃); 119.38; 125.05; 126.56; 127.97; 128.00; 129.13; 129.83; 134.23; 137.06;

138.47 (к, $J = 39.5$, $\underline{C}-CF_3$); 156.53. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 97.15 (с, 3F). Вычислено для $C_{16}H_9Cl_2F_3N_4$, %: С 47.90, Н 2.26, N 13.97. Найдено, %: С 47.72, Н 2.39, N 13.63.

(4Z)-4-[2-(4-Бромфенил)гидразинилиден]-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23k). Выход 1.02 г (83%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 185–186°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3298, 3099, 3071 (NH); 1653 (C=O); 1538, 1478 (NH, C=C, C=N); 1279–1132 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 7.29–7.32, 7.38–7.40, 7.45–7.49, 7.58–7.60 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 13.93 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 118.18; 119.31; 119.43 (к, $J = 271.3$, CF_3); 123.78; 126.55; 129.15; 133.01; 137.18; 138.21 (к, $J = 39.3$, $\underline{C}-CF_3$); 139.39; 157.02. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 97.51 (с, 3F). Вычислено для $C_{16}H_{10}BrF_3N_4O$, %: С 46.74, Н 2.45, N 13.63. Найдено, %: С 46.94, Н 2.53, N 13.54.

(4Z)-4-[2-(4-Этоксикарбонил)гидразинилиден]-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23l). Выход 0.88 г (73%, метод Б), желтый порошок, т.пл. 160–162°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3070, 2991, 2961, 2941 (NH); 1668 (C=O); 1591, 1554, 1536, 1499 (NH, C=C, C=N); 1282–1128 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 1.42 (т, $J = 7.1$, 3H, OCH_2Me); 4.40 (к, $J = 7.1$, 2H, OCH_2Me); 7.29–7.33, 7.46–7.50, 7.54–7.56, 7.92–7.94, 8.14–8.16 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 13.91 (1H, с, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 14.29; 61.25; 116.25; 119.25; 119.34 (к, $J = 271.3$, CF_3); 124.58; 126.59; 128.92; 129.14; 131.45; 137.06; 138.29 (к, $J = 39.4$, $\underline{C}-CF_3$); 143.57; 156.79; 165.52. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 97.45 (с, 3F, CF_3). Вычислено для $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$, %: С 56.44, Н 3.74, N 13.86. Найдено, %: С 56.48, Н 3.76, N 13.76.

(4Z)-4-{2-[4-(Метилсульфонил)фенил]гидразинилиден}-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23m). Выход 1.01 г (82%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 230–231°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3127, 3094, 3067, 2927 (NH); 1667 (C=O); 1558, 1534, 1501, 1485 (NH, C=C, C=N); 1270–1127 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.09 (с, 3H, CO_2Me); 7.31–7.34, 7.47–7.50, 7.65–7.67, 7.91–7.92, 8.03–8.05 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 13.86 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 16.94; 119.19 (к, $J = 271.2$, CF_3); 119.30; 125.53; 126.81; 129.21; 129.58; 136.87; 138.23; 138.34 (к, $J = 39.5$, $\underline{C}-CF_3$); 144.45; 156.66. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 97.39 (с, 3F). Вычислено для $C_{17}H_{13}F_3N_4O_3S$, %: С 49.76, Н 3.19, N 13.65. Найдено, %: С 49.58, Н 3.20, N 13.54.

(4Z)-4-{2-[4-(Аминосульфонил)фенил]гидразинилиден}-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23n). Выход 0.92 г (78%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 255–256°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3390, 3318, 3241 (NH); 1675 (C=O); 1542, 1486, 1448 (NH, C=C, C=N); 1160–1131 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 7.35 (2H, с, NH_2); 7.24–7.25, 7.45–7.48, 7.72–7.74, 7.86–7.87, 7.95–7.96 (9H, все м, C_6H_4 , Ph); 11.91 (уш.с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 100 (с, CF_3). Вычислено для $C_{16}H_{12}F_3N_5O_3S$, %: С 46.72, Н 2.91, N 17.03. Найдено, %: С 46.98, Н 2.52, N 17.43.

(4Z)-4-{2-[4-(Сульфо)фенил]гидразинилиден}-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23o). Выход 0.80 г (67%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 360–361°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3213, 3177 (NH); 1660 (C=O); 1539, 1487, 1450 (NH, C=C, C=N); 1225–1123 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.31–7.35, 7.50–7.54, 7.62–7.64, 7.69–7.72, 7.87–7.89 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 116.79; 118.69; 119.77 (к.т, $J = 286.7, 36.4, \text{CF}_3$); 126.15; 127.06; 129.18; 137.30; 146.92; 155.56. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 98.65 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, %: С 46.61, Н 2.69, N 13.59. Найдено, %: С 46.38, Н 2.44, N 12.59.

(4Z)-2-[4-(Аминосульфонил)фенил]-4-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23p). Выход 0.89 г (70%, метод Б), желтый порошок, т.пл. 277–278°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 3258 (NH); 1669 (C=O); 1537, 1494 (NH, C=C, C=N); 1239–1141 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.34 (с, 3H, Me); 7.32 (д, $J = 8.5$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.60 (д, $J = 8.5$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.96 (д, $J = 8.1$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{NH}_2$); 8.11 (д, $J = 8.1$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{NH}_2$); NH_2 и NNH дейтерообмен. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 20.66; 117.60; 118.28; 119.76 (к, $J = 270.7, \text{CF}_3$); 121.80; 127.00; 130.16; 137.27; 137.87 (к, $J = 37.5, \text{C}-\text{CF}_3$); 139.62; 139.88; 140.89; 155.88. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 99.42 (с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, %: С 48.00, Н 3.32, N 16.46. Найдено, %: С 48.22, Н 3.42, N 16.53.

(4Z)-2-[4-(Метилсульфонил)фенил]-4-(2-метилфенилгидразинилиден)-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23q). Выход 0.77 г (61%, метод Б), желтый порошок, т.пл. 275–276°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3125, 3034, 2934 (NH); 1674 (C=O); 1556, 1536 (NH, C=C, C=N); 1236–1138 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.35, 3.25 (оба с, 6H, 2Me); 7.33 (д, $J = 8.8$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.61 (д, $J = 8.8$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 8.07 (д, $J = 8.4$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me}$); 8.20 (д, $J = 8.4$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me}$); NNH дейтерообмен. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 99.30 (с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, %: С 50.94, Н 3.56, N 13.20. Найдено, %: С 50.86, Н 3.59, N 13.13.

(4Z)-2-(4-Метилфенил)-4-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23r). Выход 0.56 г (52%, метод В), оранжевый порошок, т.пл. 184–185°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3031, 2930 (NH); 1652 (C=O); 1553, 1532, 1490 (NH, C=C, C=N); 1242–1134 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.38, 2.39 (оба с, 6H, Me); 7.25–7.26, 7.26–7.27, 7.40–7.42, 7.78–7.81 (все м, 8H, C_6H_4); 14.05 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.00; 21.13; 116.77; 119.34; 119.62 (к, $J = 271.0, \text{CF}_3$); 122.80; 129.58; 130.43; 134.95; 136.16; 137.87; 137.88 (к, $J = 39.1, \text{C}-\text{CF}_3$); 138.07; 156.98. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 97.66 (3F, с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, %: С 60.00, Н 4.20, N 15.55. Найдено, %: С 60.15, Н 4.15, N 15.63.

(4Z)-4-[2-(4-Йодфенил)гидразинилиден]-2-фенил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23s). Выход 0.89 г (64%, *метод Б*), желтый порошок, т.пл. 180–181°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3127, 3042 (NH); 1678 (C=O); 1559, 1542 (NH, C=C, C=N); 1242–1128 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.25–7.31, 7.45–7.49 (оба м, 5H, Ph); 7.78, 7.92 (оба д, $J = 8.8$, 4H, C_6H_4); 13.90 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 118.37; 119.32; 119.37 (к, $J = 281.9$, CF_3); 123.84; 126.55; 129.13; 137.16; 138.20 (к, $J = 39.2$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 138.91; 140.05; 157.04. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 97.51 (с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}$, %: C 41.94, H 2.20, N 12.23. Найдено, %: C 41.98, H 2.25, N 12.23.

(4Z)-4-[2-(4-Йодфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.23t). Выход 0.89 г (64%, *метод Б*), желтый порошок, т.пл. 220–221°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3129, 3031 (NH); 1679 (C=O); 1558, 1542 (NH, C=C, C=N), 1236–1135 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 7.42, 7.81 (оба д, $J = 8.9$, 4H, C_6H_4); 12.58 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 91.39; 119.09; 119.78 (к, $J = 270.1$, CF_3); 120.85; 123.27; 136.37 (к, $J = 37.6$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 138.21; 158.69. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 99.40 (с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{IN}_4\text{O}$, %: C 31.44, H 1.58, N 14.66. Найдено, %: C 31.47, H 1.62, N 14.72.

(4Z)-4-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-5-(пентафторэтил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.24a). Выход 0.56 г (59%, *метод А*), желтый порошок, т.пл. 174–175°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3271, 3054, 2928 (NH); 1666 (C=O); 1546, 1519, 1493 (NH, C=C, C=N); 1217–1154 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.39 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.25 (д, $J = 8.5$, 2H, C_6H_4); 7.39 (д, $J = 8.5$, 2H, C_6H_4); 9.36 (с, 1H, NH); 13.88 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.15; 109.37 (т.к, $J = 253.6$, 40.2, CF_2); 116.88; 118.78 (к.т, $J = 286.8$, 36.6, CF_3); 122.61; 130.47; 137.78 (т, $J = 40.2$, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$); 138.03; 138.11; 159.97. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 46.74–46.76 (м, 2F, CF_2); 84.61 (м, $J = 2.2$, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$, %: C 45.01, H 2.83, N 17.50. Найдено, %: C 45.25, H 2.26, N 17.59.

(4Z)-4-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.24b). Выход 0.95 г (80%, *метод Б*), желтый порошок, т.пл. 128–129°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3108, 3049, 2924, 2860 (NH); 1660 (C=O); 1551, 1523, 1491 (NH, C=C, C=N); 1231–1115 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.40 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.26–7.31, 7.40–7.48, 7.94–7.95 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 14.43 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.17; 109.22 (т.к, $J = 254.4$, 40.1, CF_2); 116.88; 118.53; 119.81 (к.т, $J = 286.8$, 36.6, CF_3); 119.67; 123.48; 126.40; 129.08; 130.49; 137.10 (т, $J = 28.7$, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$); 137.39; 138.06; 138.10; 157.26. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 46.96 (к, $J = 2.6$, 2F, CF_2); 78.46 (т, $J = 2.6$, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$, %: C 54.55, H 3.31, N 14.14. Найдено, %: C 54.85, H 3.60, N 14.24.

(4Z)-4-[2-(2-Хлорфенил)гидразинилиден]-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.24c). Выход 0.88 г (71%, *метод Б*), оранжевый порошок, т.пл. 179–180°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3319, 3074 (NH); 1664 (C=O); 1551, 1522, 1499 (NH, C=C, C=N); 1218–1117 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.22–7.25, 7.29–7.32, 7.40–7.43, 7.46–7.49, 7.88–7.90, 7.95–7.96 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 14.23 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 109.98 (т.к, $J = 254.6, 40.3, \text{CF}_2$); 116.92; 118.50 (к.т, $J = 286.8, 36.4, \text{CF}_3$); 119.64; 123.00; 125.76; 126.59; 127.60; 128.47; 129.14; 130.00; 137.27 (т, $J = 26.8, \underline{\text{C}}-\text{C}_2\text{F}_5$); 156.90. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 46.83 (к, $J = 2.5, 2\text{F}, \text{CF}_2$); 78.50 (т, $J = 2.6, 3\text{F}, \text{CF}_3$). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}$, %: С 49.00, Н 2.42, N 13.40. Найдено, %: С 49.01, Н 2.41, N 13.17.

Основные кристаллографические данные соединения **2.24c** (монокристаллы выращены из хлороформа): $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}$; $M = 416.74$; пространственная группа $P2_1/c$; моноклинная сингония; $a = 5.65826(16)$, $b = 19.7725(7)$, $c = 15.3673(5)$ Å; $\beta = 97.418(3)^\circ$; $V = 1704.87(9)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.624$ г/см⁻³; $\mu = 0.293$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 7421, из них независимых отражений 4192; число уточняемых параметров 257, R фактор 0.0479. Полные кристаллографические параметры соединения **2.24c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2111751).

(4Z)-4-[2-(3-Хлорфенил)гидразинилиден]-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.24d). Выход 1.17 г (94%, *метод Б*), оранжевый порошок, т.пл. 130–131°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3072 (NH); 1668 (C=O); 1548, 1494 (NH, C=C, C=N); 1275–1058 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.28–7.41, 7.46–7.49, 7.52–7.53, 7.92–7.94 (все м, 9H, Ar, Ph); 13.96 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 109.93 (т.к, $J = 254.7, 40.3, \text{CF}_2$); 115.05; 118.47 (к.т, $J = 286.8, 36.4, \text{CF}_3$); 119.29; 124.85; 126.63; 126.59; 127.34; 129.14; 130.91; 136.04; 137.15; 137.28 (т, $J = 29.0, \underline{\text{C}}-\text{C}_2\text{F}_5$); 141.53; 157.04. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 46.91 (к, $J = 2.5, 2\text{F}, \text{CF}_2$); 78.10 (т, $J = 2.6, 3\text{F}, \text{CF}_3$). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}$, %: С 49.00, Н 2.42, N 13.40. Найдено, %: С 48.87, Н 2.40, N 13.53.

(4Z)-4-[2-(2,6-Дихлорфенил)гидразинилиден]-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.24e). Выход 0.86 г (64%, *метод Б*), оранжевый порошок, т.пл. 138–140°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3318, 3068 (NH); 1665 (C=O); 1553, 1500 (NH, C=C, C=N); 1215–1170 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.28–7.41, 7.46–7.49, 7.52–7.53, 7.92–7.94 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 13.96 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 109.82 (т.к, $J = 254.8, 40.2, \text{CF}_2$); 119.41; 119.57 (к.т, $J = 286.8, 36.4, \text{CF}_3$); 125.83; 126.64; 128.03; 129.15; 129.86; 134.30; 137.09; 137.55 (т, $J = 29.2, \underline{\text{C}}-\text{C}_2\text{F}_5$); 156.68. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 46.79 (к, $J = 2.5, 2\text{F}, \text{CF}_2$); 78.56 (т, $J = 2.6, 3\text{F}, \text{CF}_3$). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$, %: С 45.26, Н 2.01, N 12.42. Найдено, %: С 45.12, Н 2.05, N 12.28.

(4Z)-4-[2-(2,4-Дихлорфенил)гидразинилиден]-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.24f). Выход 0.99 г (73%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 173–174°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3318, 3070 (NH); 1663 (C=O); 1551, 1499, 1455 (NH, C=C, C=N); 1229–1101 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.29–7.32, 7.37–7.39, 7.46–7.49, 7.81–7.82, 7.93–7.95 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 14.18 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 109.91 (т.к, $J = 254.7, 40.3, \text{CF}_2$); 117.65; 118.46 (к.т, $J = 286.7, 36.4, \text{CF}_3$); 119.35; 123.29; 126.14; 126.70; 128.91; 129.17; 129.72; 132.55; 136.07; 137.05; 137.10 (т, $J = 29.0, \underline{\text{C}}-\text{C}_2\text{F}_5$); 156.85. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 46.84 (к, $J = 2.5, 2\text{F}, \text{CF}_2$); 78.52 (т, $J = 2.5, 3\text{F}, \text{CF}_3$). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$, %: С 45.26, Н 2.01, N 12.42. Найдено, %: С 45.94, Н 1.93, N 12.17.

(4Z)-4-[4-(Этоксикарбонил)гидразинилиден]-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.24g). Выход 1.13 г (83%, метод Б), оранжевый порошок, т.пл. 145–146°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3070, 3049, 2986, 2910 (NH); 1703 (C=O); 1549, 1515, 1491 (NH, C=C, C=N); 1288–1060 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.41 (т, $J = 7.1, 3\text{H}, \text{CH}_2\text{Me}$); 4.40 (к, $J = 7.1, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{Me}$); 7.26–7.33, 7.46–7.50, 7.53–7.55, 7.92–7.94, 8.14–8.16 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 13.99 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 14.28; 61.24; 109.90 (т.к, $J = 254.5, 40.4, \text{CF}_2$); 116.30; 119.25; 119.59 (к.т, $J = 286.7, 36.5, \text{CF}_3$); 125.33; 126.65; 126.91; 129.02; 129.14; 131.48; 137.09; 137.34 (т, $J = 29.0, \underline{\text{C}}-\text{C}_2\text{F}_5$); 143.66; 156.91; 165.51. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 46.87 (к, $J = 2.5, 2\text{F}, \text{CF}_2$); 78.53 (т, $J = 2.5, 3\text{F}, \text{CF}_3$). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$, %: С 52.87, Н 3.33, N 12.33. Найдено, %: С 52.76, Н 3.37, N 12.17.

Основные кристаллографические данные соединения **2.24g** (монокристаллы выращены из хлороформа): $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$; $M = 454.36$; пространственная группа $P\bar{1}$; триклинная сингония; $a = 9.6333(4)$, $b = 12.4904(5)$, $c = 18.5502(9)$ Å; $\alpha = 72.157(4)^\circ$, $\beta = 80.610(4)^\circ$, $\gamma = 77.417(4)^\circ$; $V = 2062.44(16)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.463$ г/см³; $\mu = 0.130$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 16250, из них независимых отражений 10915; число уточняемых параметров 650, R фактор 0.0715. Полные кристаллографические параметры соединения **2.24g** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2112124).

(4Z)-4-{2-[4-(Метилсульфонил)фенил]гидразинилиден}-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.24h). Выход 0.93 г (68%, метод Б), желтый порошок, т.пл. 187–190°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3074, 3019, 2935 (NH); 1666 (C=O); 1554, 1528, 1492 (NH, C=C, C=N); 1212–1066 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.09 (с, 3H, CO_2Me); 7.26–7.34, 7.47–7.51, 7.64–7.66, 7.91–7.93, 8.04–8.05 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 13.94 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 44.65; 109.84 (т.к, $J = 254.9, 40.4, \text{CF}_2$); 117.03; 119.33; 119.81 (к.т, $J = 286.7, 36.2, \text{CF}_3$); 126.28; 126.91; 129.25; 129.63; 136.94; 137.45 (т, $J = 29.1, \underline{\text{C}}-\text{C}_2\text{F}_5$); 138.40; 144.56; 156.81. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 46.81 (м, 2F, CF_2); 78.56 (т, $J = 2.5, 3\text{F}$,

CF₃). Вычислено для C₁₈H₁₃F₅N₄O₃S, %: С 46.96, Н 2.85, N 12.17. Найдено, %: С 46.10, Н 2.71, N 12.33.

(4Z)-2-(4-Метилфенил)-4-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-(пентафторэтил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.24i). Выход 0.59 г (48%, метод В), оранжевый порошок, т.пл. 165–166°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3031, 2930 (NH); 1652 (C=O); 1553, 1532, 1490 (NH, C=C, C=N); 1242–1134 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.39, 2.40 (оба с, 6H, Me); 7.25–7.26, 7.26–7.27, 7.39–7.41, 7.79–7.81 (все м, 8H, Ar); 14.14 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 46.98 (к, $J = 2.6$, 2F, CF₂), 78.44 (т, $J = 2.6$, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₉H₁₅F₅N₄O, %: С 55.61, Н 3.68, N 13.65. Найдено, %: С 55.65, Н 3.79, N 13.48.

(4Z)-5-(Гептафторпропил)-4-[2-[4-метилфенил]гидразинилиден]-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.25a). Выход 0.72 г (65%, метод В), оранжевый порошок, т.пл. 165–167°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3273, 3048 (NH); 1662 (C=O); 1598, 1543, 1511, 1487 (NH, C=C, C=N); 1212–1182 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 2.39 (с, 3H, Me), 7.26 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄); 7.39 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄); 9.63 (с, 1H, NH); 13.91 (уш.с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 21.11, 108.65 (т.к, $J = 266.4$, 37.8, CF₂–CF₂–CF₃); 111.78 (т.т, $J = 256.3$, 32.2, CF₂–CF₂–CF₃); 116.93, 117.87 (к.т, $J = 287.6$, 33.6, CF₂–CF₂–CF₃); 122.89, 130.53, 138.01 (т, $J = 28.2$, C–C₃F₇); 138.14; 138.17; 160.09. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 35.15–35.23, 48.55–48.62 (оба м, 4F, 2 CF₂); 81.55 (т, $J = 9.3$, 3F, CF₃); Вычислено для C₁₃H₉F₇N₄O, %: С 42.02, Н 2.59, N 15.01. Найдено, %: С 42.17, Н 2.45, N 15.13.

(4Z)-5-(Гептафторпропил)-4-[2-[4-метилфенил]гидразинилиден]-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.25b). Выход 0.99 г (75%, метод В), оранжевый порошок, т.пл. 132–133°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3113, 3035, 2928, 2860 (NH); 1666 (C=O); 1546, 1516, 1489 (NH, C=C, C=N); 1212–1116 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.40 (с, 3H, C₆H₄Me); 7.26–7.31, 7.39–7.41, 7.45–7.49, 7.94–7.96 (все м, 9H, C₆H₄, Ph); 14.15 (уш.с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 21.16; 108.66 (т.к, $J = 266.5$, 37.9 Гц, CF₂–CF₂–CF₃); 111.94 (т.т, $J = 256.7$, 32.4, CF₂–CF₂–CF₃); 116.89; 117.89 (к.т, $J = 287.4$, 34.0, CF₂–CF₂–CF₃); 119.40; 123.71; 126.43; 129.09; 130.51; 137.16 (т, $J = 28.4$, C–C₃F₇); 137.44; 138.07; 138.16; 157.33. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 35.50–35.52, 48.86–48.91 (все м, 4F, CF₂); 81.21 (т, $J = 9.3$, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₉H₁₃F₇N₄O, %: С 51.13, Н 2.94, N 12.55. Найдено, %: С 51.25, Н 2.72, N 12.58.

(Z)-5-(2-(Нонафторбутил)-4-(2-метилфенилгидразинилиден)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.26a). Выход 0.98 г (78%, метод В), желтый порошок, т.пл. 175–176°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3278, 3047, 2928 (NH); 1666 (C=O); 1546, 1514, 1491 (NH, C=C, C=N); 1292–1199 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 2.39 (с, 3H, C₆H₄Me); 7.25 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄); 7.39 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄); 9.75 (с, 1H, NH); 13.91 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.15; 108.40–118.85 (м, C₄F₉); 116.87; 122.75; 130.49; 138.05; 138.12; 138.14 (неразреш.

т, $\underline{C-C_4F_9}$); 159.78. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 35.93–38.78, 38.78–38.85, 49.36–49.43 (все м, 6F, CF_2); 80.83–80.89 (м, 3F, CF_3). Вычислено для $C_{14}H_9F_9N_4O$, %: С 40.01, Н 2.16, N 13.33. Найдено, %: С 40.21, Н 2.17, N 13.38.

(Z)-5-(Нонафторбутил)-2-фенил-4-(2-метилфенилгидразинилиден)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.26b). Выход 1.41 г (95%, метод B), желтый порошок, т.пл. 142–144°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3116, 3083, 3047, 2929, 2867 (NH); 1666 (C=O); 1552, 1517, 1490 (NH, C=C, C=N); 1227–1179 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.40 (с, 3H, C_6H_4Me); 7.26–7.29, 7.39–7.41, 7.45–7.49, 7.94–7.96 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 14.16 (уш.с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 21.18, 106.63–120.95 (м, C_4F_9); 116.92; 119.42; 123.76; 126.46; 129.12; 130.54; 137.30 (т, $J = 28.4$, $\underline{C-C_4F_9}$); 137.48; 138.10; 138.20; 157.37. Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.17–36.09, 39.13–40.06, 49.72–49.65 (все м, 6F, CF_2); 80.92–82.05 (м, 3F, CF_3). Вычислено для $C_{20}H_{13}F_9N_4O$, %: С 48.40, Н 2.64, N 11.29. Найдено, %: С 48.45, Н 2.68, N 11.19.

(Z)-5-Метил-4-(2-метилфенилгидразинилиден)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.27a). Выход 0.40 г (61%, метод A), оранжевый порошок, т.пл. 197–198°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3290, 3160, 3027 (NH); 1666 (C=O); 1593, 1545, 1492 (NH, C=C, C=N); 1247–1174 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 2.27 (с, 3H, Me); 2.36 (с, 3H, C_6H_4Me); 7.21 (д, $J = 8.2$, 2H, Ar); 7.32 (д, $J = 8.5$, 2H, Ar); 8.79 (1H, с, NH); 13.40 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.80; 20.96; 115.73; 126.98; 130.12; 135.71; 138.85; 148.58; 160.88. Вычислено для $C_{11}H_{12}N_4O$, %: С 61.10, Н 5.59, N 25.91. Найдено, %: С 61.25, Н 5.68, N 25.71.

(Z)-5-Метил-2-фенил-4-(2-метилфенилгидразинилиден)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.27b). Выход 0.55 г (63%, метод A), оранжевый порошок, т.пл. 137–138°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3292, 3064, 2924, 2863 (NH); 1652 (C=O); 1593, 1540, 1495 (NH, C=C, C=N); 1229–1112 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 2.37 (с, 3H, MeAr); 7.19–7.23, 7.33–7.35, 7.41–7.44, 7.95–7.96 (все м, 9H, Ar, Ph); 13.63 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 11.78; 21.01; 115.78; 118.54; 125.05; 127.92; 128.89; 130.21; 135.89; 138.11; 138.84; 148.48; 157.87. Вычислено для $C_{17}H_{16}N_4O$, %: С 69.85, Н 5.52, N 19.17. Найдено, %: С 69.95, Н 5.56, N 19.19.

(Z)-5-Метил-2-метилфенил-4-(2-метилфенилгидразинилиден)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.27c). Выход 0.40 г (45%, метод B), желтое масло (элюент – хлороформ). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3035, (NH); 1662 (C=O); 1557, 1542, 1495 (NH, C=C, C=N); 1240–1135 (C–F). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 2.35, 2.36 (оба с, 6H, Me); 7.20–7.26, (м, 4H, C_6H_4); 7.33, 7.82 (оба д, $J = 8.5$, 4H, C_6H_4); 13.63 (с, 1H, NNH). Вычислено для $C_{18}H_{18}N_4O$, %: С 70.57, Н 5.92, N 18.29. Найдено, %: С 70.62, Н 5.78, N 18.35.

3.12 Синтез 4-арилдiazенилпиразолов 2.28a-f (общая методика)

Смесь diketона **2.5e-j** (1 ммоль) и гидразингидрата (3 ммоль, 0.150 г) в уксусной кислоте (10 мл) кипятили в течение 5–8 ч. Реакционную массу выливали на воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и горячим хлороформом.

4-{(E)-[4-(Метилсульфонил)фенил]дiazенил}-5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.28a). Выход 0.21 г (64%), оранжевый порошок, т.пл. 275–277 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3248 (NH); 2884–3132 (C–H); 1710 (C=O); 1587, 1508, 1481 (C=N, C=C); 1283 (N=N); 1138 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.61 (с, 3H, CH₃); 3.28 (с, 3H, SCH₃); 7.95 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄); 8.12 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄); 14.07 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 10.86 (CH₃); 43.49 (SCH₃); 121.35 (к, $J = 268.8$, CF₃); 122.40; 128.54; 133.09; 136.21 (к, $J = 37.0$); 138.34; 141.85; 154.98. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 102.26 (с, CF₃). Вычислено для C₁₂H₁₁F₃N₄O₂S, %: C 43.37, H 3.34, N 16.86. Найдено, %: C 43.33, H 3.29, N 16.72.

4-{(E)-[4-(Метилсульфонил)фенил]дiazенил}-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (2.28b). Выход 0.35 г (88%), оранжевый порошок, т.пл. 250–251 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3235 (NH); 2925–3121 (C–H); 1582, 1568, 1490, 1473, 1452 (C=N, C=C); 1299 (N=N); 1133–1149 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 3.30 (с, 3H, SCH₃); 7.58–7.64 (м, 3H, Ph); 7.96 (д, $J = 8.32$ Н, C₆H₄); 7.99 (д, $J = 7.2$, 2H, Ph); 8.14 (д, $J = 8.3$, 2H, C₆H₄); 14.67 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 43.46 (SCH₃); 121.19 (к, $J = 267.9$, CF₃); 122.66; 126.78; 128.63; 128.85; 129.00; 130.20; 131.37 (к, $J = 37.5$); 133.07; 142.12; 144.87; 154.85. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 101.10 (с, CF₃). Вычислено для C₁₇H₁₃F₃N₄O₂S, %: C 51.77, H 3.32, N 14.21. Найдено, %: C 51.72, H 3.45, N 14.19.

4-{(E)-[4-(Метилсульфонил)фенил]дiazенил}-5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.28c). Выход 0.37 г (91%), оранжевый порошок, т.пл. 235–236 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (NH); 2927–3091 (C–H); 1616, 1591, 1513, 1478 (C=N, C=C); 1301 (N=N); 1137 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.42 (с, 3H, CH₃); 3.30 (с, 3, SCH₃); 7.43 (д, $J = 8.2$, 2H, C₆H₄); 7.87 (д, $J = 8.2$, 2H, C₆H₄); 7.95 (д, 2H, $J = 8.5$, C₆H₄); 8.14 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄); 14.58 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д., (J , Гц): 20.94 (Me); 43.47 (SCH₃); 121.19 (к, $J = 268.0$, CF₃); 122.64, 123.87; 128.61; 128.73; 129.59; 131.33 (к, $J = 37.2$); 132.88; 140.16; 142.06; 144.98, 154.87. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 101.05 (с, CF₃). Вычислено для C₁₈H₁₅F₃N₄O₂S, %: C 52.94, H 3.70, N 13.72. Найдено, %: C 52.89, H 3.75, N 13.73.

4-{(E)-[4-(Метилсульфонил)фенил]дiazенил}-5-(4-нитрофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.28d). Выход 0.26 г (59%), оранжевый порошок, т.пл. 288–290 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3331 (NH); 2891–3107 (C–H); 1604, 1568, 1519, 1487 (C=N, C=C); 1301

(N=N); 1142 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 3.29 (с, 3H, SCH₃); 8.00 (д, J = 8.5, 2H, C₆H₄); 8.14 (д, J = 8.5, 2H, C₆H₄); 8.25 (д, J = 8.9, 2H, C₆H₄); 8.46 (д, J = 8.9, 2H, C₆H₄); 14.98 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 43.44 (SCH₃); 121.02 (к, J = 268.3, CF₃); 122.95, 124.04; 128.63; 130.05; 131.72 (к, J = 39.3); 132.72; 133.75; 142.20; 142.49; 148.00; 154.65. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 101.13 (с, CF₃). Вычислено для C₁₇H₁₂F₃N₅O₄S, %: C 46.47, H 2.75, N 15.94. Найдено, %: C 46.18, H 2.75, N 15.70.

4- $\{(E)\text{-[3-(Трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил]дiazенил}\}$ -

бензолсульфонамид (2.28e). Выход 0.23 г (57%), оранжевый порошок, т.пл. 252–253 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3563, 3502, 3312, 3289 (NH, NH₂); 2896–3127 (C–H); 1647, 1565, 1490, 1473 (C=N, C=C); 1317 (N=N); 1143 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 7.53 (с, 2H, NH₂); 7.56–7.64 (м, 3H, Ph); 7.90 (д, J = 8.5, 2H, C₆H₄); 7.97 (д, J = 7.2, 2H, Ph); 8.02 (д, J = 8.5, 2H, C₆H₄); 14.60 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 121.22 (к, J = 268.3, CF₃); 122.47; 126.79; 127.16; 128.81; 129.01; 130.16; 131.37 (к, J = 37.6); 133.02; 144.48; 145.71; 153.76. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 101.17 (с, CF₃). Вычислено для C₁₆H₁₂F₃N₅O₂S, %: C 48.61, H 3.06, N 17.71. Найдено, %: C 48.58, H 3.19, N 17.84.

4- $\{(E)\text{-[5-(4-Метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]дiazенил}\}$ -

бензолсульфонамид (2.28f). Выход 0.29 г (72%), оранжевый порошок, т.пл. 277–278 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3610, 3531, 3284, 3222 (NH, NH₂); 2900–3107 (C–H); 1616, 1583, 1512, 1478 (C=N, C=C); 1318 (N=N); 1145 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.41 (с, 3H, CH₃); 7.43 (д, J = 8.1, 2H, C₆H₄); 7.53 (с, 2H, NH₂); 7.87 (д, J = 8.1, 2H, C₆H₄); 7.89 (д, J = 8.5, 2H, C₆H₄); 8.01 (д, J = 8.5, 2H, C₆H₄); 14.53 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 20.95 (CH₃); 121.24 (к, J = 268.2, CF₃); 122.43; 123.97; 127.15; 128.68; 129.61; 131.29 (к, J = 37.6); 132.85; 140.07; 144.66 (уш.с); 145.64; 153.80. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 101.14 (с, CF₃). Вычислено для C₁₇H₁₄F₃N₅O₂S, %: C 49.88, H 3.45, N 17.11. Найдено, %: C 49.75, H 3.60, N 16.87.

4-[4- $\{(E)\text{-[4-(Метилсульфонил)фенил]дiazенил}\}$ -5-(4-метилфенил)-3-

(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид (2.28g). Смесь 412 мг (1 ммоль) diketона **2.5f** (1 ммоль, 0.412 г), солянокислого 4-гидразинилбензолсульфонамида (1 ммоль, 0.224 г) и ацетата натрия тригидрата (1 ммоль, 0.136 г) кипятили в течение 14 ч в уксусной кислоте (10 мл). Продукт высаживали водой, отфильтровывали, промывали водой, ацетонитрилом, перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.33 г (58%), оранжевый порошок, т.пл. 221–223 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3390, 3284 (NH); 3020–3113 (C–H); 1613, 1598, 1550, 1515, 1501, 1480 (C=N, C=C); 1294 (N=N); 1144–1157 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.37 (с, 3H, CH₃); 3.27 (с, 3H, SCH₃); 7.30 (д, J = 8.0, 2H, C₆H₄); 7.40 (д, J = 8.0, 2H, C₆H₄); 7.55 (с, 2H, NH₂); 7.65 (д, J = 8.5, 2H, C₆H₄); 7.87 (д, J = 8.5, 2H, C₆H₄); 7.91 (д, J = 8.5, 2H, C₆H₄);

8.12 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д. (J , Гц): 20.92 (CH₃); 43.42 (SCH₃); 120.82 (к, $J = 268.8$, CF₃); 122.64, 123.21; 126.27; 126.77; 128.62; 129.14; 130.74; 132.17 (к, $J = 38.8$); 134.83; 140.07; 140.39; 142.43; 144.44, 145.76; 154.62. Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 101.09 (с, CF₃). Вычислено для C₂₄H₂₀F₃N₅O₄S₂, %: С 51.15, Н 3.58, N 12.43. Найдено, %: С 50.87, Н 3.57, N 12.15.

3.13 Синтез 4-арилгидразинилиден-3-трифторметилпиразолов 2.28h-о (общая методика)

Смесь 2-А-1,3-ДК **2.5b,r-v** (2 ммоль), гидразин гидрата (2 ммоль, 0.064 г) или фенилгидразина (2 ммоль, 0.216 г) в этаноле (15 мл) кипятили в течение 12 ч, затем реакционной массу охлаждали до комнатной температуры и отгоняли растворитель на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ) и затем перекристаллизацией из этанола.

3-(Трифторметил)-5-фенил-4-(фенилдиазенил)-1H-пиразол (2.28h). Выход 0.51 г (81%), желтый порошок, т.пл. 209–210 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3235 (NH), 3122, 3075, 3045 (CH); 1605, 1568, 1488, 1472 (C=C, C=N); 1183–1131 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 7.55–7.63, 7.76–7.78, 7.96–7.98 (все м, 10H, 2Ph); 14.50 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 101.42 (с, CF₃). Вычислено для C₁₆H₁₁F₃N₄, %: С 60.76, Н 3.51, N 17.71. Найдено, %: С 60.75, Н 3.44, N 17.68.

4-[(4-Метилфенил)диазенил]-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (2.28i). Выход 0.57 г (87%), оранжевый порошок, т.пл. 229–227 °С. ИК, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [289].

3-(Трифторметил)-5-фенил-4-[(4-этоксикарбонилфенил)диазенил]-1H-пиразол (2.28j). Выход 0.64 г (83%), оранжевый порошок, т.пл. 192–193 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3281 (NH), 3123, 3034, 2990, 2948 (CH); 1682(C=O), 1604, 1583, 1565, 1473 (C=C, C=N); 1178–1115 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д. (J , Гц): 1.35 (т, $J = 7.1$, 3H, CH₂Me); 4.36 (к, $J = 7.1$, 2H, CH₂Me); 7.58–7.64 (м, 3H, Ph); 7.86 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄CO₂Et); 7.97–7.99 (м, 2H, Ph); 8.15 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄CO₂Et); 14.62 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 101.19 (с, CF₃). Вычислено для C₁₉H₁₅F₃N₄O₂, %: С 58.76, Н 3.89, N 14.43. Найдено, %: С 58.77, Н 3.79, N 14.23.

1,5-Дифенил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.28k). Смесь изомеров *цис:транс* = 94:6. Выход 0.70 г (87%), оранжевый порошок, т.пл. 178–179 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3068, 3031, 2921, 2861 (CH); 1597, 1503, 1477, 1448 (C=C, C=N); 1193–1123 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 2.21 (с, 3H, CH₃ *транс*); 2.41 (с, 3H, CH₃ *цис*); 6.40–6.42, 6.57–6.59, 6.82–6.84, 7.09–7.16, 7.24–7.26, 7.32–7.41, 7.67–7.70 (все м, 13H, 2Ph, C₆H₄

оба изомера). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 99.57 (с, CF_3 *цис*); 100.28 (с, CF_3 *транс*). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4$, %: С 67.97, Н 4.22, N 13.79. Найдено, %: С 67.95, Н 4.15, N 13.57.

1,5-Дифенил-3-(трифторметил)-4-(фенилдиазенил)-1H-пиразол (2.28l). Выход 0.67 г (85%), желтый порошок, т.пл. 155–156 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3059 (СН); 1595, 1503, 1482, 1446 (С=С, С=N); 1188–1120 (С–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.35–7.39, 7.41–7.46, 7.96–7.98 (все м, 15H, 3Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 121.10 (к, $J = 269.1$ CF_3); 122.71; 125.44; 127.52; 128.29; 128.70; 129.00; 129.21; 129.49; 130.86; 131.06; 133.80 (к, $J = 39.0$, CF_3C); 135.42; 138.79; 143.21; 152.83. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3) δ , м.д.: 99.48 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4$, %: С 67.34, Н 3.85, N 14.28. Найдено, %: С 67.16, Н 3.75, N 14.26.

5-Метил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.28m). Выход 0.48 г (70%), желтый порошок, т.пл. 92–93 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3066, 3038, 2990, 2929 (СН); 1600, 1505, 1493, 1454 (С=С, С=N); 1182–1129 (С–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.43, 2.46 (оба с, 6H, 2 CH_3); 7.30 (д, $J = 8.3$, 2H, C_6H_4); 7.50–7.53 (м, 5H, Ph); 7.78 (д, $J = 8.3$, 2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 12.21; 21.47; 121.21 (к, $J = 269.5$, CF_3); 122.40; 125.50; 129.23; 129.45; 129.68; 134.76; 136.52; 137.32 (к, CF_3C , $J = 38.1$); 138.21; 141.40; 151.11. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3) δ , м.д.: 99.48 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4$, %: С 62.79, Н 4.39, N 16.27. Найдено, %: С 62.90, Н 4.42, N 16.29.

5-Метил-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.28n). Смесь изомеров *цис:транс* = 91:9. Выход 0.38 г (58%), оранжевый порошок, т.пл. 64–65 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3065, 3046, 2937 (СН); 1596, 1556, 1540, 1504, 1494, (С=С, С=N); 1177–1119 (С–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.59 (с, 3H, CH_3 *транс*); 2.66 (с, 3H, CH_3 *цис*); 7.05–7.07, 7.22–7.24, 7.37–7.39, 7.43–7.57, 7.87–7.89 (все м, 10H, 2Ph *оба изомера*). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3) δ , м.д.: 100.10 (с, CF_3 *цис*); 100.21 (с, CF_3 *транс*). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4$, %: С 61.82, Н 3.97, N 16.96. Найдено, %: С 61.80, Н 4.02, N 16.87.

5-[4-(Метилфенил)]-3-(трифторметил)-1-фенил-4-(фенилдиазенил)-1H-пиразол (2.28o). Смесь изомеров *цис:транс* = 81:19. Выход 0.44 г (55%), желтый порошок, т.пл. 141–142 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3088, 3060, 3035, 2930 (СН); 1593, 1508, 1496, 1445 (С=С, С=N); 1183–1111 (С–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.30 (с, 3H, CH_3 *транс*); 2.39 (с, 3H, CH_3 *цис*); 6.92 (д, $J = 7.0$, 2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ *транс*); 7.03 (д, $J = 7.0$, 2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ *транс*); 7.18 (д, $J = 7.2$, 2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, *цис*); 7.28 (д, $J = 7.2$, 2H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, *цис*); 7.13–7.15, 7.34–7.39, 7.43–7.48, 7.78–7.80 (все м, 10H, 2Ph *оба изомера*). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.42 (Me); 121.11 (к, $J = 269.1$, CF_3); 122.69; 124.46; 125.46; 128.62; 128.97; 129.03; 129.18; 130.72; 130.95; 133.57 (к, $J = 39.1$, CF_3C); 135.31; 138.91; 139.67; 143.61; 152.87. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ ,

м.д.: 99.41 (с, CF₃ *цис*); 100.31 (с, CF₃ *транс*). Вычислено для C₂₃H₁₇F₃N₄, %: С 67.97, Н 4.22, N 13.79. Найдено, %: С 67.88, Н 4.15, N 13.79.

3.14 Синтез полифторалкилсодержащих 4-арилгидразинилиденизоксазолов

3.14.1 Синтез 4-арилгидразинилиден-3-полифторалкилизоксазол-5-онов 2.29а-е (общая методика)

Смесь 2-А-3-ОЭ **2.3а,п,о-қ** (1 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина (4 ммоль, 0.280 г) и ацетата натрия (2.5 ммоль, 0.340 г) в этаноле (15 мл) кипятили в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали на воду. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из подходящего растворителя. В некоторых случаях реакцию экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия, концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией.

(4Z)-4-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-3-(трифторметил)-1,2-оксазол-5(4H)-он (2.29а). Выход 0.19 г (70%), оранжевые кристаллы, т.пл. 137–138 °С (элюент – хлороформ:гексан = 1:10). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3181, 3044, 2930 (NH); 1724 (C=O); 1542, 1503, 1435 (C=C, C=N); 1238–1115 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.41 (с, 3H, C₆H₄Me); 7.29, 7.40 (оба д, *J* = 8.3, 4H, C₆H₄); 12.95 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 21.2; 114.5; 117.1; 118.4 (к, *J* = 273.3, CF₃); 119.4; 130.6; 137.4; 139.1; 152.2 (к, *J* = 38.8, C–CF₃); 164.1. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д.: 96.49 (с, CF₃). Вычислено для C₁₁H₈F₃N₃O₂, %: С 48.72, Н 2.97, N 15.49. Найдено, %: С 48.62, Н 2.81, N 15.39.

Основные кристаллографические данные соединения **2.29а** (монокристаллы выращены из смеси СНCl₃:гексан = 3:1): C₁₁H₈F₃N₃O₂; *M* = 271.20; пространственная группа *P* $\bar{1}$; триклинная сингония; *a* 4.8008(5), *b* 9.5283(6), *c* 13.4380(12) Å; α 102.180(6)°, β 91.129(7)°, γ 93.137(6)°; *V* = 599.65(9) Å³; *Z* = 2; *d*_{выч} = 1.502 г/см³; μ = 0.137 мм⁻¹. Всего собрано отражений 2385, из них независимых отражений 1385; число уточняемых параметров 204, *R* фактор 0.05. Полные кристаллографические параметры соединения **2.29а** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2093691).

(4Z)-4-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-3-(пентафторэтил)-1,2-оксазол-5(4H)-он (2.29b). Выход 0.22 г (69%), оранжевые кристаллы, т.пл. 112–113 °С (из гексана). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3181, 3038, 2925 (NH); 1728 (C=O); 1544, 1522, 1492 (C=C, C=N); 1238–1168 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.41 (с, 3H, C₆H₄Me); 7.28, 7.39 (оба д, *J* = 8.3, 4H, C₆H₄); 13.03 (с, 1H, NH). ¹³C ЯМР спектр (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 21.2; 109.2 (т.к., *J* = 41.3, CF₂); 115.2; 117.2; 118.1 (к.т, *J* = 286.9, 35.2, CF₃); 130.7; 137.5; 139.2; 151.7 (т, *J* = 28.3, C–C₂F₅); 164.2. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 45.28 (к, *J* = 2.3, 2F, CF₂); 78.50 (т, *J* = 2.3, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₂H₈F₅N₃O₂, %: С 44.87, Н 2.51, N 13.08. Найдено, %: С 44.70, Н 2.52, N 13.06.

(4Z)-4-[2-(2-Хлорфенил)гидразинилиден]-3-(пентафторэтил)-1,2-оксазол-5(4H)-он (2.29c). Выход 0.17 г (49%), оранжевые кристаллы, т.пл. 88–89 °С (из гексана). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3195, 3173, 3073 (NH); 1731 (C=O); 1541, 1526, 1455 (C=C, C=N); 1215–1123 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.26–7.31, 7.40–7.44, 7.45–7.50, 7.80–7.82 (все м, 5H, C_6H_4); 13.27 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 109.1 (т.к., $J = 257.6, 41.5, \text{CF}_2$); 117.2; 117.8 (к.т., $J = 286.8, 35.2, \text{CF}_3$); 117.8; 123.3; 128.6; 128.6; 130.2; 136.4; 151.7 (т, $J = 28.4, \text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$); 163.3. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 45.24 (к, $J = 2.4, 2\text{F}, \text{CF}_2$); 78.53 (т, $J = 2.4, 3\text{F}, \text{CF}_3$). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$, %: С 38.67, Н 1.48, N 12.30. Найдено, %: С 38.64, Н 1.40, N 12.21.

(4Z)-3-(Гептафторпропил)-4-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-1,2-оксазол-5(4H)-он (2.29d). Выход 0.22 г (59%), оранжевые кристаллы, т.пл. 86–87 °С (из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3175, 3037, 2926 (NH); 1728 (C=O); 1544, 1517, 1490 (C=C, C=N); 1218–1171 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.41 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.29, 7.38 (оба д, $J = 8.4, 4\text{H}, \text{C}_6\text{H}_4$); 13.05 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.2; 108.3 (к.т., $J = 267.6, 38.6, 3.8, \beta\text{-CF}_2$); 111.2 (т.т., $J = 259.3, 33.1, \alpha\text{-CF}_2$); 115.4; 117.1; 117.6 (к.т., $J = 287.9, 33.5, \text{CF}_3$); 130.7; 137.5; 139.2; 151.8 (т, $J = 28.0, \text{C}-\text{C}_3\text{F}_7$); 164.3. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 35.53, 47.43 (оба м, 4F, 2CF_2); 81.66 (т, $J = 9.2, 3\text{F}, \text{CF}_3$). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_2$, %: С 42.06, Н 2.17, N 11.32. Найдено, %: С 42.22, Н 2.28, N 11.02.

(4Z)-4-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-3-(нонафторбутил)-1,2-оксазол-5(4H)-он (2.29e). Выход 0.22 г (53%), оранжевые кристаллы, т.пл. 68–69 °С (из гексана). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3177, 3052, 2925 (NH); 1722 (C=O); 1548, 1520, 1493 (C=C, C=N); 1236–1191 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.41 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.28, 7.38 (оба д, 4H, $J = 8.3, \text{C}_6\text{H}_4$); 13.06 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.2; 106.4–114.1, 115.6–116.6, 118.2–122.1 (все м, C_4F_9); 115.4; 117.1; 130.7; 137.5; 139.2; 151.9 (т, $J = 27.9, \text{C}-\text{C}_4\text{F}_9$); 164.3. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 36.02–36.09, 39.03–39.09, 48.21–48.27 (все м, 6F, 3CF_2); 80.93 (м, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_2$, %: С 39.92, Н 1.91, N 9.98. Найдено, %: С 39.98, Н 2.06, N 9.62.

3.14.2 Синтез 4-арилгидразинилиден-5-гидрокси-5-полифторалкилизоксазолинов 2.30a-h (общая методика)

Метод А. Смесь 2-А-1,3-ДК **2.5a,b,e-o** (1 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (4 ммоль, 0.280 г) и ацетата натрия (2.5 ммоль, 0.340 г) в этаноле (15 мл) кипятили в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали на воду. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана. В некоторых случаях реакцию смесь экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия, концентрировали на ротационном испарителе.

Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – дихлорметан) с получением соединений **2.28a,b**, **2.30a-l**.

Метод Б. Смесь 2-А-1,3-ДК **2.5j,l** (1 ммоль) и 50%-ного водного раствора гидроксилamina (4 ммоль, 0.204 г) в этаноле (15 мл) кипятили в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали на воду, экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – дихлорметан) с получением соединений **2.30j,l** и **2.32**.

(4Z)-3-Метил-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-5-(трифторметил)-2,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.28a). Выход 0.17 г (59%), желтый порошок, т.пл. 160–162 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (NH); 3076, 2923, 2851 (OH); 1575, 1529 (C=C, C=N); 1294–1161 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.15 (с, 3H, Me); 2.32 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.04, 7.14 (оба д, $J = 8.4$, 4H, C_6H_4); 8.99 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 9.3; 20.7; 96.9 (к, $J = 36.6$, C–CF₃); 113.9; 121.9 (к, $J = 287.4$, CF₃); 129.9; 132.8; 132.9; 139.8; 156.2. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 82.23 (д, $J = 1.2$, CF₃). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, %: C 50.18, H 4.21, N 14.63. Найдено, %: C 50.33, H 4.34, N 14.55.

(4Z)-4-[(4-Метоксифенил)дiazенил]-3-метил-5-(трифторметил)-2,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.30b). Выход 0.18 г (58%), желтый порошок, т.пл. 140–141 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3357 (NH); 3220, 3022 (OH); 1519, 1503 (C=C, C=N); 1229–1158 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.15 (с, 3H, Me); 3.80 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 6.89, 7.08 (оба д, $J = 9.0$, 4H, C_6H_4); 8.96 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 9.3; 55.7; 97.0 (к, $J = 36.5$, C–CF₃); 114.9; 115.; 121.94 (к, $J = 287.5$, CF₃); 132.3; 136.0; 155.9; 156.1. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 82.27 (д, $J = 1.0$, CF₃). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, %: C 47.53, H 3.99, N 13.86. Найдено, %: C 47.72, H 4.22, N 13.84.

Основные кристаллографические данные соединения **2.30b** (монокристаллы выращены из хлороформа и включают кристаллизационную молекулу хлороформа): $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$; $M = 725.86$; пространственная группа $P\bar{1}$; триклинная сингония; a 10.351(11), b 11.723(13), c 13.534(13) Å; α 80.33(9)°, β 77.02(9)°, γ 77.49(9)°; $V = 1550$ (3) Å³; $Z = 2$; $d_{\text{выч}} = 1.555$ г/см³; $\mu = 3.463$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 5367, из них независимых отражений 3877; число уточняемых параметров 466, R фактор 0.06. Полные кристаллографические параметры соединения **2.30b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2093690).

(4Z)-4-[(4-Метилфенил)дiazенил]-3-фенил-5-(трифторметил)-2,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.30c). Выход 0.25 г (71%), желтый порошок, т.пл. 131–133 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3357 (NH); 3025, 2923, 2819 (OH); 1592, 1546 (C=C, C=N); 1210–1167 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.32 (с, 3H, Me); 4.84 (с, 1H, OH); 7.02, 7.15 (оба д, $J = 8.2$, 4H, C_6H_4);

7.46–7.48, 8.00–8.02 (оба м, 5H, Ph); 9.20 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 20.4; 98.3 (к, $J = 36.6$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); 114.0; 121.9 (к, $J = 288.0$, CF_3); 126.4; 128.2; 128.5; 130.0; 130.9; 130.9; 133.0; 139.8; 155.9. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 82.19 (д, $J = 1.3$, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, %: С 58.45, Н 4.04, N 12.03. Найдено, %: С 57.72, Н 4.03, N 11.84.

4-{2-[4-(Метилсульфонил)фенил]гидразинилиден}-5-(трифторметил)-3-фенил-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.30d). Выход 0.35 г (84%), белый порошок, т.пл. 257–258 °С с разложением. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3330, 3169 (NH, OH); 2929-3014 (C-H); 1591, 1524, 1498 (C=N, C=C); 1125–1137 (C-F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 3.16 (с, 3H, SO_2CH_3); 7.57–7.60 (м, 3H, C_6H_5); 7.62 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 7.85 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 7.97 (д,д, $J = 7.8$, 2.2, 2H, C_6H_5); 9.97, 10.76 (оба уш.с, 2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 43.89 (SO_2CH_3); 98.34 (к, $J = 35.45$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); 114.51; 122.01 (к, $J = 288.6$, CF_3); 126.56; 127.72; 128.70; 128.93; 130.94; 133.68; 134.71, 147.45; 155.54. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 83.66 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, %: С 49.39, Н 3.41, N 10.17. Найдено, %: С 49.44, Н 3.49, N 10.20.

3-(4-Метилфенил)-4-{2-[4-(метилсульфонил)фенил]гидразинилиден}-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.30e). Выход 0.31 г (73%), светло-желтый порошок, т.пл. 258–260 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3328, 3203 (NH, OH); 2927–3010 (C-H); 1591, 1523, 1495 (C=N, C=C); 1123–1137 (C-F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 2.40 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 3.15 (с, 3H, SO_2CH_3); 7.40 (д, $J = 8.1$, 2H, C_6H_4); 7.61 (д, $J = 8.9$, 2H, C_6H_4); 7.84–7.88 (м, 4H, C_6H_4); 9.92, 10.73 (оба уш.с, 2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 21.49 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 44.35 (SO_2CH_3); 98.68 (к, $J = 35.2$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); 114.93; 122.48 (к, $J = 287.9$, CF_3); 128.07; 129.15; 129.95; 128.93; 134.09; 133.68; 135.41; 141.25; 147.93; 155.84. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 83.65 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, %: С 50.58, Н 3.77, N 9.83. Найдено, %: С 50.63, Н 3.82, N 9.76.

4-{2-[4-(Метилсульфонил)фенил]гидразинилиден}-3-(4-нитрофенил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.30f). Выход 0.31 г (70%), светло-желтый порошок, т.пл. 235–236 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3350, 3305 (NH, OH); 3007–3107 (C-H); 1588, 1535, 1519, 1496 (C=N, C=C); 1125–1148 (C-F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 3.16 (с, 3H, SO_2CH_3); 7.67 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 7.86 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 8.28 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 8.45 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 10.12, 10.90 (оба уш.с, 2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 43.89 (SO_2CH_3); 98.97 (к, $J = 35.4$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); 114.87; 122.88 (к, $J = 288.4$, CF_3); 124.12; 128.70; 128.99; 132.59; 133.50; 133.97; 147.25; 148.64; 154.30. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 83.73 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$, %: С 44.55, Н 2.86, N 12.22. Найдено, %: С 44.65, Н 2.98, N 12.42.

4-{2-[5-Гидрокси-5-(трифторметил)-3-фенил-1,2-оксазол-4(5H)-илиден]гидразинил}бензолсульфонамид (2.30g). Выход 0.29 г (69%), светло-желтый порошок, т.пл. 242–243 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3362, 3327 (NH, OH); 3232 (C–H); 1590, 1521, 1496 (C=N, C=C); 1121–1149 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 7.23 (с, 2H, SO_2NH_2); 7.54 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 7.59–7.60 (м, 3H, C_6H_5); 7.76 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 7.98 (д,д, $J = 6.7, 3.0$, 2H, C_6H_5); 9.92, 10.62 (2 уш.с, 2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 98.36 (к, $J = 35.0$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); 114.21; 122.05 (к, $J = 289.0$, CF_3); 126.63; 127.21; 127.71; 128.93; 130.90; 133.88; 137.51, 145.92; 155.48. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 83.68 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, %: С 46.38, Н 3.16, N 13.52. Найдено, %: С 46.42, Н 3.06, N 13.56.

4-{2-[5-Гидрокси-3-(4-метилфенил)-5-(трифторметил)-1,2-оксазол-4(5H)-илиден]гидразинил}бензолсульфонамид (2.30h). Выход 0.28 г (65%), белый порошок, т.пл. 236–237 °С с разложением. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3326, 3243 (NH, OH); 2864 (C–H); 1591, 1520, 1507 (C=N, C=C); 1123–1148 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 2.40 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 7.23 (с, 2H, SO_2NH_2); 7.40 (д, $J = 8.0$, 2H, C_6H_4); 7.53 (д, $J = 8.9$, 2H, C_6H_4); 8.75 (д, $J = 8.9$, 2H, C_6H_4); 7.87 (д, $J = 8.2$, 2H, C_6H_4); 9.87, 10.58 (оба уш.с, 2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 21.04 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 98.24 (к, $J = 35.0$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); 114.17; 122.08 (к, $J = 288.0$, CF_3); 123.79; 127.22; 129.50; 134.12; 137.46; 140.76; 145.95; 155.32. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 83.67 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, %: С 47.66, Н 3.53, N 13.08. Найдено, %: С 47.59, Н 3.43, N 13.19.

(4Z)-3-Метил-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-5-(пентафторэтил)-2,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.30i). Выход 0.22 г (65%), желтый порошок, т.пл. 120–122 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH); 3038, 2836 (OH); 1572, 1526 (C=C, C=N); 1233–1148 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.15 (с, 3H, Me); 2.32 (с, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 4.63 (с, 1H, OH); 7.04, 7.14 (оба д, $J = 8.5$, 4H, C_6H_4); 9.01 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 9.3; 20.7; 98.0 (т, $J = 29.9$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_2$); 111.2 (т.к., $J = 264.0, 37.0$, CF_3); 118.1 (к.т, $J = 87.6, 35.0$, $\underline{\text{C}}\text{-C}_2\text{F}_5$); 114.0; 130.0; 133.0; 133.3; 139.8; 156.3. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 41.87 (м, АВ система, $J = 279.8$, $\Delta_{\text{AB}} 1.46$ м.д., 2F, CF_2); 82.02 (уш.с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$, %: С 46.30, Н 3.59, N 12.46. Найдено, %: С 46.37, Н 3.55, N 12.48.

(4Z)-4-[(4-Метилфенил)дiazенил]-5-(пентафторэтил)-3-фенил-2,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.30j). Выход 0.23 г (59%, метод А); 0.22 г (55%, метод Б), желтый порошок, т.пл. 161–162 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3352 (NH); 1574, 1504 (C=C, C=N); 1217–1090 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.32 (с, 3H, Me); 4.63 (с, 1H, OH); 7.01, 7.14 (оба д, $J = 8.5$, 4H, C_6H_4); 7.43–7.48, 7.97–7.99 (оба м, 5H, Ph); 9.20 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 20.7; 99.5 (т, $J = 30.0$, $\underline{\text{C}}\text{-C}_2\text{F}_5$); 112.1 (т.к., $J = 264.7, 37.1$, CF_3); 114.1; 118.2 (к.т,

$J = 287.7, 34.8, \text{CF}_2$); 126.3; 128.2; 128.5; 130.0; 131.0; 131.3; 133.1; 139.8; 156.1. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 40.91 (м, АВ система, $J = 280.6, 2.5, \Delta_{\text{AB}} 0.36$ м.д., 2F, CF_2); 82.16 (уш.с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$, %: С 54.14; Н 3.53, N 10.52. Найдено, %: С 54.16, Н 3,23, N 10,35.

(4Z)-5-(Гептафторпропил)-4-[(4-метоксифенил)дiazенил]-3-метил-2,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.30k). Выход 0.28 г (69%), желтый порошок, т.пл. 54–55 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3356 (NH); 3134, 3008, 2841 (OH); 1521, 1505 (C=C, C=N); 1223–1120 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.13 (с, 3H, Me); 3.80 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 5.24 (с, 1H, OH); 6.88, 7.08 (оба д, $J = 9.0$, 4H, C_6H_4); 9.02 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): смесь **2.30k+2.31k***, 9.4; 12.8; 55.7; 55.7; 98.9 (м, $\underline{\text{C}}\text{-C}_3\text{F}_7$); 106.2–114.3, 115.8–121.1 (оба м, C_3F_7); 114.5; 114.9; 115.3; 125.1; 133.2; 135.9; 136.0; 147.2; 154.0; 154.1 (т, $J = 30.8$, $\text{C}^{\text{pyr}}\text{N}$); 156.0; 156.3; 163.4. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 37.14 (м, 2F, $\beta\text{-CF}_2$); 44.50 (м, АВ система, $J = 286, \Delta_{\text{AB}} 1.46$ м.д., 2F, $\alpha\text{-CF}_2$); 80.88 (т, $J = 10.0$, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_3$, %: С 41.70, Н 3.00, N 10.42. Найдено, %: С 41.92, Н 3.25, N 10.22.

(4Z)-5-(Гептафторпропил)-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-фенил-2,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ол (2.30l). Выход 0.25 г (56%, метод А); 0.23 мг (51%, метод Б), желтый порошок, т.пл. 148–149 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3351 (NH); 3185 (OH); 1569, 1505 (C=C, C=N); 1244–1176 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.32 (с, 3H, Me); 4.48 (с, 1H, OH); 7.02, 7.15 (оба д, $J = 8.2$, 4H, C_6H_4); 7.42–7.48, 7.97–7.99 (оба м, 3H, Ph); 9.21 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7; 103.2 (м, $\underline{\text{C}}\text{-C}_3\text{F}_7$); 108.8–109.7, 111.2–112.0, 113.5–114.4, 115.8–116.7 (все м, C_3F_7); 114.1, 126.3; 128.3, 130.0; 131.0; 131.5; 133.1; 139.8; 156.1. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 37.17–37.22 (м, 2F, $\beta\text{-CF}_2$); 44.33 (м, АВ система, $J = 287.1, \Delta_{\text{AB}} 0.77$ м.д., 2F, $\alpha\text{-CF}_2$); 80.93 (т, $J = 10.0$, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_2$, %: С 50.79, Н 3.14, N 9.35. Найдено, %: С 50.69, Н 3.34, N 10.55.

4-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-3-фенил-1,2-оксазол-5(4H)-он (2.32). Выход 0.022 г (8%) (для **2.5e**), 0.053 г (19%) (для **2.5g**), оранжевый порошок, т.пл. 167–169 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.39 (с, 3H, Me); 7.26, 7.36 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4); 7.51–7.56, 8.09–8.11 (м, 5H, Ph); 13.09 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.1; 116.3; 119.2; 127.1; 127.7; 128.8; 130.5; 131.2; 137.3; 138.2; 158.3; 165.6. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, %: С 68.81, Н 4.69, N 15.05. Найдено, %: С 68.60, Н 4.44, N 14.92.

3.14.3 Синтез 4-арилгидразинилиден-5-полифторалкилизоксазолов **2.31a,c,i-l** (общая методика)

* Происходит частичная дегидратация **2.30k** при накоплении сигналов в спектроскопии ЯМР ^{13}C .

4-Арилгидразинилиден-5-гидрокси-5-полифторалкилизоксазолины **2.30a,b,i-1**

(1 ммоль) дегидратировали при кипячении в этаноле (15 мл) в течение 5 ч в присутствии каталитического количества H_2SO_4 . Реакционную смесь охлаждали, добавляли 20 мл воды, экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией и перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

3-Метил-4-[(E)-(4-метилфенил)дiazенил]-5-(трифторметил)-1,2-оксазол (2.31a).

Выход 0.15 г (55%), оранжевый порошок, т.пл. 88–90 °С (элюент – хлороформ, из этанола). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1602, 1504, 1463 (C=C, C=N); 1175–1135 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.44 (с, 3H, Me); 2.57 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.31, 7.78 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 12.5; 21.6; 118.3 (к, $J = 271.8$, CF_3); 123.0; 129.9; 143.4; 150.7; 154.1; 155.0 (к, $J = 41.8$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 159.3. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 99.71 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, %: C 53.54, H 3.74, N 15.61. Найдено, %: C 53.49, H 3.70, N 15.59.

Основные кристаллографические данные соединения **2.31a** (монокристаллы выращены из дихлорметана): $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$; $M = 269.23$; пространственная группа *Pnma*; ромбическая сингония; a 12.4590(18), b 7.1823(14), c 14.3616(19) Å; α , β , γ 90°; $V = 1285.1(4)$ Å³; $Z = 4$; $d_{\text{выч}} = 1.391$ г/см⁻³; $\mu = 0.121$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 1871, из них независимых отражений 626; число уточняемых параметров 130, R фактор 0.08. Полные кристаллографические параметры соединения **2.31a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2093689).

4-[(E)-(4-Метилфенил)дiazенил]-3-фенил-5-(трифторметил)-1,2-оксазол (2.31c).

Выход 0.17 г (50%), оранжевый порошок, т.пл. 77–79 °С (элюент – дихлорметан, из этанола). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1601, 1437 (C=C, C=N); 1206–1144 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.45 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.32, 7.76 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4); 7.49–7.53, 7.91–7.93 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.7; 118.2 (к, $J = 271.4$, CF_3); 123.3; 127.1; 128.7; 129.1; 130.0; 130.7; 134.8; 144.0; 148.5 (к, $J = 42.9$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 150.7; 159.3. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 98.96 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, %: C 61.63, H 3.65, N 12.68. Найдено, %: C 61.41, H 3.45, N 12.35.

3-Метил-4-[(E)-(4-метилфенил)дiazенил]-5-(пентафторэтил)-1,2-оксазол (2.31i).

Выход 0.20 г (62%), оранжевый порошок, т.пл. 53–54 °С (из этанола). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1601, 1466 (C=C, C=N); 1214–1150 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.45 (с, 3H, Me), 2.59 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.32, 7.77 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 12.6; 21.6; 109.2 (т.к., $J = 257.8$, 41.5, CF_2); 117.1; 118.2 (к.т, $J = 287.1$, 36.3, CF_3); 123.1; 129.9; 135.6; 143.5; 150.8; 154.8 (т, $J = 30.8$, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц):

46.99 (к, $J = 3.1$, 2F, CF₂); 78.08 (т, $J = 3.1$, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₃H₁₂F₅N₃O₂, %: С 46.30, Н 3.59, N 12.46. Найдено, %: С 46.37, Н 3.55, N 12.48.

4-[(E)-(4-Метилфенил)диазенил]-5-(пентафторэтил)-3-фенил-1,2-оксазол (2.31j).

Смесь изомеров *s-транс:s-цис* = 83:17. Выход 0.26 г (67%), оранжевый порошок, т.пл. 60–61 °С (элюент – хлороформ). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1602, 1440 (C=C, C=N); 1227–1137 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 2.27 (с, 3H, C₆H₄Me *s-цис*); 2.44 (с, 3H, C₆H₄Me *s-транс*); 6.57, 6.95 (оба д, $J = 8.2$, 4H, C₆H₄ *s-цис*); 7.31, 7.71 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C₆H₄ *s-транс*); 7.46–7.53, 7.79–7.81 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 21.6; 109.0 (т.к., $J = 257.5$, 41.5, CF₂); 114.0; 118.3 (к.т, $J = 287.3$, 36.2, CF₃); 120.3; 123.3; 127.1; 128.1; 129.3; 130.0; 130.5; 136.6; 144.0; 149.7 (т, $J = 31.8$, C–C₂F₅); 150.7; 158.5. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 46.40 (м, 2F, CF₂ *s-цис*); 47.56 (к, $J = 3.2$, 2F, CF₂ *s-транс*); 78.28 (т, $J = 3.0$, 3F, CF₃ *s-цис*); 78.63 (т, $J = 3.2$, 3F, CF₃ *s-транс*). Вычислено для C₁₈H₁₂F₅N₃O, %: С 56.70, Н 3.17, N 11.02. Найдено, %: С 56.79, Н 3.20, N 11.15.

5-(Гептафторпропил)-4-[(E)-(4-метоксифенил)диазенил]-3-метил-1,2-оксазол (2.31k).

Выход 0.21 г (55%), оранжевый порошок, т.пл. 54–55 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1579, 1498 (C=C, C=N); 1253–1115 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 2.58 (с, 3H, Me); 3.91 (с, 3H, C₆H₄OMe); 7.01, 7.86 (оба д, $J = 9.1$, 4H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 35.11 (м, 2F, β -CF₂); 49.54 (м, 2F, α -CF₂); 81.47 (т, 3F, $J = 9.0$, CF₃). Вычислено для C₁₄H₁₀F₇N₃O₂, %: С 43.65, Н 2.62, N 10.91. Найдено, %: С 43.58, Н 2.69, N 10.80.

5-(Гептафторпропил)-4-[(E)-(4-метилфенил)дiazен]-3-фенил-1,2-оксазол (2.31l).

Смесь изомеров *s-транс:s-цис* = 88:12 Выход 0.25 г (58%), оранжевый порошок, т.пл. 47–48 °С (элюент – хлороформ). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1602, 1346 (C=C, C=N); 1230–1118 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 2.27 (с, 3H, Me *s-цис*); 2.44 (с, 3H, Me *s-транс*); 6.56, 6.94 (оба д, $J = 8.4$, 4H, C₆H₄ *s-цис*); 7.30, 7.69 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C₆H₄ *s-транс*); 7.45–7.53, 7.77–7.79 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 21.6; 106.3–106.6, 108.1–109.3, 110.3–111.3, 112.9–114.3 (все м, C₃F₇); 120.3; 123.2; 123.3; 127.1; 127.4; 128.5; 128.5; 129.0; 129.2; 129.2; 129.3; 130.0; 130.5; 130.7; 136.6; 140.2; 143.9; 149.9 (т, $J = 31.6$, C^{pyr}N); 150.7; 151.2; 158.3. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 35.82–35.77 (м, 2F, β -CF₂); 49.85–49.91 (м, 2F, α -CF₂), 81.48 (т, $J = 9.1$, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₉H₁₂F₇N₃O₂, %: С 52.91, Н 2.80, N 9.74. Найдено, %: С 52.70, Н 2.68, N 9.79.

3.15 Синтез пиразоло[1,5-а]пиримидинов 2.37a-h и 7-гидрокси-1,6-дигидро-5H-7,8-пиразоло[1,5-а]пиримидинов 2.38a-c (общая методика)

К раствору 2-А-3-ОЭ **2.3a,о,q,z** (3 ммоль) в абсолютированном толуоле (100 мл) добавляли 5-замещенный 3-аминопиразол **2.34a,b** (3 ммоль). Реакционную массу кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 20 ч. В случае 2-А-3-ОЭ **2.3o,q** при охлаждении 7-гидрокси-

1,6-дигидро-5*H*-7,8-пиразоло[1,5-*a*]пиримидины **2.38а-с** выпадали в осадок. Затем их отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Далее из фильтрата или реакционной массы отгоняли растворитель на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ).

(6*Z*)-2,5-Диметил-6-[2-(4-метилфенил)гидразилен]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(6*H*)-он (2.37а). Выход 0.38 г (45%), оранжевый порошок, т.пл. 238 °С с возгонкой. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3086 (NH); 1660 (C=O); 1627, 1586, 1536, 1511 (NH, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.39, 2.41, 2.63 (все с, 9H, 2Me, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 6.23 (с, 1H, CH=); 7.26, 7.43 (оба д, *J* = 8.5, 4H, C_6H_4); 14.82 (1H, с, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.73, 20.88, 21.33 (2Me, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 102.42; 117.08; 122.15; 130.41; 137.79; 138.59; 149.64; 154.53; 157.58; 163.36 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$, %: С 64.04, Н 5.37, N 24.90. Найдено, %: С 64.15, Н 5.26, N 25.02.

(6*Z*)-5-Диметил-6-[2-(4-метилфенил)гидразилен]-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(6*H*)-он (2.37б). Выход 0.48 г (47%), оранжевый порошок, т.пл. 262 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3096 (NH), 1667 (C=O), 1590, 1574, 1519 (NH, C=C, C=N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41, 2.67 (оба с, 6H, Me, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 6.76 (1H, с, CH=); 7.28, 7.45 (оба д, *J* = 8.2, 4H, C_6H_4); 7.42–7.47, 8.01–8.02 (оба м, 5H, Ph); 14.95 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 20.76, 21.23 (Me, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 99.53; 117.32; 122.17; 126.76; 128.70; 129.69; 130.56; 131.70; 138.34; 138.52; 149.68; 154.85; 158.33; 163.65 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$, %: С 69.96, Н 4.99, N 20.40. Найдено, %: С 70.10, Н 4.87, N 20.54.

(6*Z*)-2-Метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразилен]-5(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(6*H*)-он (2.37с). Выход 0.38 г (38%), красно-оранжевый порошок, т.пл. 230 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3100 (NH); 1661 (C=O); 1582, 1559, 1517 (NH, C=C, C=N); 1188–1137 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.36, 2.38 (оба с, 6H, Me, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 6.77 (с, 1H, CH=); 7.37, 7.65 (оба д, *J* = 8.3, 4H, C_6H_4); сигнал группы NNH не наблюдается из-за дейтерообмена с растворителем. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 99.01 (с, CF_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.42, 2.48 (оба с, 6H, Me, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 6.59 (с, 1H, CH=); 7.31, 7.51 (оба д, *J* = 8.3, 4H, C_6H_4); 15.04 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 14.77 (Me); 21.30 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 106.13; 117.95; 118.28; 120.19 (кв, *J* = 277.6, CF_3); 130.68; 138.11; 139.48; 147.27; 148.66 (кв, *J* = 34.0, $\text{C}-\text{CF}_3$); 154.10; 158.08 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 96.92 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$, %: С 53.73, Н 3.61, N 20.89. Найдено, %: С 53.68, Н 3.47, N 20.82.

Основные кристаллографические данные соединения **2.37с** (монокристаллы выращены из хлороформа): $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$; $M = 335.30$; пространственная группа $P\bar{1}$; триклинная сингония; a 4.5994(8), b 13.116(2), c 13.9570(19) Å; α 62.289(15)°, β 87.688(13)°, γ 83.808(13)°; $V = 741.0(2)$

\AA^3 ; $Z = 2$; $d_{\text{выч}} = 1.503 \text{ г/см}^3$; $\mu = 0.126 \text{ мм}^{-1}$. Всего собрано отражений 3724, из них независимых отражений 1197; число уточняемых параметров 244, R фактор 0.069. Полные кристаллографические параметры соединения **2.37с** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1957834).

(6Z)-6-[2-(4-Метилфенил)гидразилиден]-5-(трифторметил)-2-фенилпиразоло [1,5-а]пиримидин-7(6H)-он (2.37d). Выход 1.19 г (44%), красно-оранжевый порошок, т.пл. 245 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3066 (NH), 1661 (C=O), 1589, 1575, 1515 (NH, C=C, C=N), 1193–1145 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.37 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.39, 7.67 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4); 7.49–7.56, 8.04–8.07 (оба м, 7H, Ph и CH=); сигнал группы NNH не наблюдается из-за дейтерообмена с растворителем. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 98.98 (с, CF_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.43 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.11 (1H, с, CH=); 7.31, 7.52 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4); 7.45–7.49, 8.02–8.03 (оба м, 5H, Ph); 15.15 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.33 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 103.29; 118.07; 118.50; 120.21 (кв, $J = 277.8$, CF_3); 126.83; 128.86; 130.04; 130.77; 131.21; 138.13; 139.72; 147.85; 148.90 (кв, $J = 34.3$, $\text{C}=\text{CF}_3$); 154.44; 158.78 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 96.90 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$, %: C 60.45, H 3.55, N 17.63. Найдено, %: C 60.52, H 3.43, N 17.49.

(6Z)-2-Метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразилиден]-5-(пентафторэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(6H)-он (2.37e). Выход 0.45 г (39%), красно-коричневый порошок, т.пл. 240 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3096 (NH), 1669 (C=O), 1583, 1563, 1525 (NH, C=C, C=N), 1211–1180 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.36, 2.38 (оба с, 6H, Me, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 6.80 (с, 1H, CH=); 7.37, 7.65 (оба д, 4H, $J = 8.3$, C_6H_4); сигнал группы NNH не наблюдается из-за дейтерообмена с растворителем. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 53.18 (уш.с, 2F, CF_2); 82.52 (уш.с, 3F, CF_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.43, 2.47 (оба с, 6H, Me, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 6.60 (с, 1H, CH=); 7.32, 7.51 (оба д, $J = 8.3$, 4H, C_6H_4); 15.09 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 14.75 (Me); 21.28 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 106.21; 111.62 (т.кв, $J = 259.4$, 37.9, CF_2); 117.98; 118.73 (кв.т, $J = 287.3$, 35.5, CF_3); 119.12, 130.71, 138.23; 139.48; 147.28; 148.50 (т, $J = 24.8$, $\text{C}=\text{C}_2\text{F}_5$); 154.22; 158.12 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 51.21 (уш.с, 2F, CF_2); 81.00 (уш.с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$, %: C 49.88, H 3.14, N 18.18. Найдено, %: C 49.81, H 3.11, N 18.03.

(6Z)-6-[2-(4-Метилфенил)гидразилиден]-2-(пентафторэтил)-2-фенилпиразоло [1,5-а]пиримидин-7(6H)-он (2.37f). Выход 0.39 г (29%), красный порошок, т.пл. 244 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3110 (NH), 1666 (C=O), 1589, 1573, 1517 (NH, C=C, C=N), 1215–1172 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 2.37 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.39, 7.67 (оба д, $J = 8.4$, 4H, C_6H_4); 7.49–7.55, 8.05–8.07 (оба м, 5H, Ph); 8.31 (1H, с, CH=); сигнал группы NNH не наблюдается из-за дейтерообмена с растворителем. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц):

53.32 (уш.с, 2F, CF₂); 82.62 (уш.с, 3F, CF₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.44 (с, 3H, C₆H₄Me); 7.13 (с, 1H, CH=); 7.33, 7.51 (оба д, *J* = 8.2, 4H, C₆H₄); 7.46–7.49, 8.02–8.04 (оба м, 5H, Ph); 13.56 (уш.с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 51.03 (уш.с, 2F, CF₂); 80.84 (уш.с, 3F, CF₃). Вычислено для C₂₁H₁₄F₅N₅O, %: С 56.38, Н 3.15, N 15.65. Найдено, %: С 56.19, Н 3.36, N 15.47.

(6Z)-2-Метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразилен]-2-(нонафторбутил) пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(6H)-он (2.37g). Выход 0.41 г (28%), оранжевый порошок, т.пл. 206 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3103 (NH); 1667 (C=O), 1583, 1552, 1515 (NH, C=C, C=N), 1230–1200 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.42, 2.49 (оба с, 6H, Me, C₆H₄Me); 6.62 (с, 1H, CH=); 7.32, 7.48 (оба д, *J* = 8.0, 4H, C₆H₄); 15.22 (уш.с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 36.42–36.47 (м, 2F, CF₂); 41.24–41.26 (м, 2F, CF₂); 53.30–53.35 (м, 2F, CF₂); 80.93 (т, *J* = 9.6, 3F, CF₃). Вычислено для C₁₈H₁₂F₉N₅O, %: С 44.55, Н 2.49, N 14.43. Найдено, %: С 44.38, Н 2.61, N 14.35.

(6Z)-6-[2-(4-Метилфенил)гидразилен]-2-(нонафторбутил)-2-фенилпиразоло [1,5-*a*]пиримидин-7(6H)-он (2.37h). Выход 0.44 г (27%), оранжевый порошок, т.пл. 199 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3063 (NH), 1666 (C=O), 1589, 1573, 1516 (NH, C=C, C=N), 1235–1199 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.42 (с, 3H, C₆H₄Me); 7.12 (с, 1H, CH=); 7.31–7.33, 7.46–7.50, 8.01–8.04 (все м, 9H, C₆H₄Me, Ph); 15.31 (уш.с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 36.49–36.57 (м, 2F, CF₂); 41.30–41.37 (м, 2F, CF₂); 53.39–53.45 (м, 2F, CF₂); 80.97 (т.т, *J* = 9.8, 2.3, 3F, CF₃). Вычислено для C₂₃H₁₄F₉N₅O, %: С 50.47, Н 2.58, N 12.79. Найдено, %: С 50.39, Н 2.62, N 12.68.

(6Z)-7-Гидрокси-6-[2-(4-метилфенил)гидразилен]-7-(пентафторэтил)-2-фенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4H)-он (2.38a). Смесь изомеров В:С = 5.5:1. Выход 0.49 г (35%), желтый порошок, т.пл. 264 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3162, 3102, 3011 (NH, OH); 1671 (C=O); 1592, 1576, 1556, 1520, 1491 (NH, C=C, C=N); 1218–1204 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.29 (с, 3H, C₆H₄Me В изомер); 2.33 (с, 3H, C₆H₄Me С изомер); 6.20 (с, 1H, CH= В изомер); 7.05 (с, 1H, CH= С изомер); 7.20–7.21, 7.35–7.49, 7.74–7.86 (все м, 9H, C₆H₄Me, Ph); 8.77, 11.78, 13.38 (все с, 3H, OH, NH, NNH В изомер); 10.78, 13.16, 14.11 (все с, 3H, NH, NH^{цикл}, NNH С изомер). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 20.86 (C₆H₄Me В изомер); 21.04 (C₆H₄Me С изомер); 86.30 (т.кв, *J* = 24.2, 11.5, C–C₂F₅ В изомер); 87.46 (В изомер); 94.62 (С изомер); 112.71 (т.кв, *J* = 243.7, 40.4, CF₂ оба изомера); 115.52 (С изомер); 115.58 (В изомер); 117.38 (В изомер); 117.48 (С изомер); 118.97 (кв.т, *J* = 288.2, 36.3, CF₃ оба изомера), 125.48 (С изомер); 125.91 (В изомер); 128.81 (С изомер); 129.12 (В изомер); 129.56 (С изомер); 130.28 (В изомер); 130.68 (С изомер); 132.98 (В изомер); 133.60 (В изомер); 136.75 (С изомер); 139.08 (С изомер); 139.12 (В изомер); 140.34 (С изомер); 140.48 (В изомер); 142.72

(С изомер); 142.91 (В изомер); 146.63 (С изомер); 152.31 (В изомер); 156.61 (C=O С изомер); 158.32 (C=O В изомер); 160.14 (м, C₂F₅-C=O С изомер). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 39.80–41.16 (м, АВ-система, Δ_{АВ} = 244.7, *J* = 271.8, 2F, CF₂ В изомер); 49.38 (уш.с, 2F, CF₂ С изомер); 82.27 (уш.с, 3F, CF₃ С изомер); 84.65 (уш.с, 3F, CF₃ В изомер). Вычислено для C₂₁H₁₈F₅N₅O₂, %: С 54.20, Н 3.47, N 15.05. Найдено, %: С 54.10, Н 3.48, N 15.23.

(6Z)-7-Гидрокси-2-метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразилен]-7-(нонафторбутил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4H)-он (2.38b). Смесь изомеров В:С = 1.7:1. Выход 0.48 г (32%), желтый порошок, т.пл. 208 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3185, 3101, 2959 (NH, OH); 1669 (C=O); 1586, 1576, 1555, 1524, 1490 (NH, C=C, C=N); 1220–1134 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.15, 2.28 (оба с, 6H, Me, C₆H₄Me В изомер); 2.24, 2.32 (оба с, 6H, Me, C₆H₄Me С изомер); 5.57 (с, 1H, CH= В изомер); 6.42 (с, 1H, CH= С изомер); 7.17–7.19, 7.29–7.34, 7.46–7.48 (все м, 4H, C₆H₄Me оба изомера); 8.58, 11.54, 13.33 (все с, 3H, OH, NH, NNH В изомер); 10.65, 12.31, 14.20 (все с, 3H, NH, NH^{цикл}, NNH С изомер). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 35.98–38.26 (м, АВ-система, Δ_{АВ} = 471.5, *J* = 292.1, 2F, α-CF₂ В изомер); 37.62–37.67 (м, 2F, CF₂ С изомер); 41.38–41.47 (м, 2F, CF₂ В изомер); 42.06–42.15 (м, 2F, CF₂ С изомер); 44.05–44.13 (м, 2F, CF₂ В изомер); 52.09–52.16 (м, 2F, α-CF₂ С изомер); 82.22–82.30 (м, 3F, CF₃ оба изомера). Вычислено для C₁₈H₁₄F₉N₅O₂ С 42.95, Н 2.80, N 13.91. Найдено, %: С 42.80, Н 2.72, N 13.74.

(6Z)-7-Гидрокси-6-[2-(4-метилфенил)гидразилен]-7-(нонафторбутил)-2-фенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5(4H)-он (2.38с). Смесь изомеров В:С = 2.2:1. Выход 0.63 г (37%), желтый порошок, т.пл. 243 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3102, 3009, 2934 (NH, OH); 1667 (C=O); 1592, 1576, 1558, 1518, 1491 (NH, C=C, C=N); 1231–1130 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.29 (с, 3H, C₆H₄Me В изомер); 2.33 (с, 3H, C₆H₄Me С изомер); 6.21 (с, 1H, CH= В изомер); 7.05 (с, 1H, CH= С изомер); 7.20–7.49, 7.64–7.65, 7.74–7.76, 7.84–7.96 (все м, 9H, C₆H₄Me, Ph оба изомера); 8.82, 11.79, 13.37 (все с, 3H, OH, NH, NNH В изомер); 10.83, 13.17, 14.10 (все с, 3H, NH, NH^{цикл}, NNH С изомер). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц): 36.27–38.09 (м, АВ-система, Δ_{АВ} = 487.0, *J* = 289.0, 2F, α-CF₂ В изомер); 37.62–37.68 (м, 2F, CF₂ С изомер); 40.85–42.25 (м, 2F, АВ-система, Δ_{АВ} = 188.5, *J* = 305.3, CF₂ В изомер); 42.07–42.14 (м, 2F, CF₂ С изомер); 44.10–44.16 (м, 2F, CF₂ В изомер); 52.00–52.09 (м, 2F, α-CF₂ С изомер); 82.23–82.31 (м, 3F, CF₃ оба изомера). Вычислено для C₂₃H₁₆F₉N₅O₂, %: С 48.86, Н 2.85, N 12.39. Найдено, %: С 48.75, Н 2.92, N 12.61.

3.16 Синтез пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов 2.39а-d, 2.40а, 2.41а-h (общая методика)

3-Амино-5-фенил-1H-пиразол **2.36а** и 3-амино-5-метил-1H-пиразол **2.36b** являются коммерчески доступными реагентами. 1,3-Диметил-1H-пиразол-5-амин **2.36с** был получен по

известной методике [308].

5-Замещенный 3-аминопиразол **2.36a-d** (3 ммоль) добавляли к раствору 2-А-1,3-ДК **2.5a,b,d,e,g-i** (3 ммоль) в абсолютированном толуоле (100 мл). Реакционную смесь нагревали с насадкой Дина-Старка в течение 20 ч. Для соединений **2.39c,d**: 3-аминопиразол **2.36b,d** (3 ммоль) добавляли к раствору 2-А-1,3-ДК **2.5c** (3 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и отгоняли растворитель на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ) и перекристаллизацией из этанола.

7-Метил-6-[(Z)-(4-метилфенил)дiazенил]-2-фенил-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (2.39a). Смесь изомеров *Z:E* = 95:5. Выход 0.47 г (40%), оранжевый порошок, т.пл. 180–182 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3118, 3048, 2955, 2923, 2852 (NH); 1597, 1579, 1548, 1525 (NH, C=C, C=N); 1266–1139 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.47 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 3.12 (с, 3H, Me); 7.23 (с, 1H, =CH); 7.35–7.37, 7.44–7.53, 7.85–7.88 (все м, 7H, H Ph, C_6H_4); 8.05–8.08 (м, 2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 14.54; 21.62; 96.54; 121.10 (к, *J* = 276.1, CF_3); 123.14; 126.75; 128.92; 129.65; 129.98; 132.01; 132.16; 139.58; 142.70 (к, *J* = 35.2, $\text{C}-\text{CF}_3$); 143.15, 146.27; 150.87; 158.55. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 97.90 (с, CF_3 *Z*-изомер); 91.81 (с, CF_3 *E*-изомер). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5$, %: С 63.79, Н 4.08, N 17.71. Найдено, %: С 63.98, Н 4.15, N 17.75.

2,7-Диметил-6-[(Z)-(4-метилфенил)дiazенил]-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (2.39b). Смесь изомеров *Z:E* = 85:15. Выход 0.42 г (42%), оранжевый порошок, т.пл. 209–210 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3190, 3118, 2956, 2924, 2851 (NH); 1599, 1551, 1501 (NH, C=C, C=N); 1279–1149 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.07, 2.29, 2.51 (все с, 9H, Me *E*-изомер); 2.46, 2.61, 3.04 (все с, 9H, Me *Z*-изомер); 6.69 (с, 1H, =CH *E*-изомер); 6.74 (с, 1H, =CH *Z*-изомер); 6.92–6.95, 7.09–7.11 (все м, 4H, C_6H_4 *E*-изомер); 7.34–7.36, 7.84–7.86 (все м, 4H, C_6H_4 *Z*-изомер). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 14.51; 14.99; 21.60; 99.32, 121.13 (к, *J* = 276.3, CF_3); 123.08; 129.96; 131.50; 139.23; 142.33 (к, *J* = 34.8, $\text{C}-\text{CF}_3$); 143.03; 145.83; 150.83; 158.02. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 95.85 (с, CF_3 *E*-изомер); 97.95 (с, CF_3 *Z*-изомер). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5$, %: С 57.66, Н 4.23, N 21.01. Найдено, %: С 57.86, Н 4.51, N 19.91.

Основные кристаллографические данные соединения **2.39b** (монокристаллы выращены из хлороформа): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5$; $M = 333.32$; пространственная группа $P\bar{1}$; триклинная сингония; a 7.1498(8), b 10.0826(10), c 12.3208(17) Å; α 100.380(11)°, β 100.824(12)°, γ 110.452(10)°; $V = 787.70(16)$ Å³; $Z = 2$; $d_{\text{выч}} = 1.405$ г/см³; $\mu = 0.113$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 6004, из них независимых отражений 2437; число уточняемых параметров 226, R фактор 0.072. Полные кристаллографические параметры соединения **2.39b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2016783).

5,7-Диметил-6-[(Z)-(4-метилфенил)дiazенил]-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин (2.39с). Выход 0.57 г (56%), оранжевый порошок, т.пл. 180–181 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3113, 3060, 2991, 2920 (NH); 1602, 15800 (NH, C=C, C=N); 1301–1262 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.47 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 2.80, 3.10 (все с, 6H, Me); 6.92 (с, 1H, =CH); 7.34–7.36, 7.39–7.43, 7.46–7.50, 7.81–7.83, 8.03–8.06 (все м, 9H, H Ph, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.44; 21.51; 24.56; 93.55; 122.56; 126.56; 128.73; 129.03; 129.83; 132.89; 133.67; 141.46; 142.05; 147.91; 150.95; 154.57; 157.18. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5$, %: C 73.88, H 5.61, N 20.51. Найдено, %: C 73.73, H 5.81, N 20.61.

2,5,7-Триметил-6-[(Z)-(4-метилфенил)дiazенил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (2.39d). Выход 0.40 г (48%), оранжевый порошок, т.пл. 150–152 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3039, 2953, 2921, 2851, 2730 (NH); 1604, 1520 (NH, C=C, C=N); 1304–1255 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.46 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 2.55, 2.77, 3.03 (все с, 9H, Me); 6.42 (с, 1H, =CH); 7.33–7.34, 7.79–7.81 (все м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.43; 14.86; 21.49; 24.56; 96.22; 122.50; 129.81; 133.16; 141.30; 141.93; 147.54; 150.93; 154.12; 156.51. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5$, %: C 68.79, H 6.13, N 25.07. Найдено, %: C 68.99, H 6.35, N 25.21.

(6E)-7-Гидрокси-5-метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-2-фенил-7-(трифторметил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*] пиримидин (2.40а). Выход 0.36 г (29%), желтый порошок, т.пл. 190–192 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3296, 3065, 2970, 2805 (NH, OH); 1537, 1483, 1428 (NH, C=C, C=N); 1283–1187 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.15 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 2.40 (с, 3H, Me); 6.26 (с, 1H, =CH); 7.13–7.18, 7.23–7.24, 7.28–7.31 (все м, 7H, H Ph, C_6H_4); 7.50 (д, *J* = 7.3, 2H, C_6H_4); 8.09, 10.69 (все с, 2H, OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 20.36; 21.83; 82.72 (м, C–OH); 98.72; 114.94; 122.36; 123.12 (к, *J* = 291.8, CF_3); 125.35; 128.33; 128.65; 129.77; 132.51; 132.62; 140.42; 146.57; 152.43; 162.16. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 81.53 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$, %: C 61.01, H 4.39, N 16.94. Найдено, %: C 61.51, H 4.28, N 17.04.

Основные кристаллографические данные соединения **2.40а** (монокристаллы выращены из этанола и включают кристаллизационную молекулу этанола): $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$; $M = 459.47$; пространственная группа $P\bar{1}$; триклинная сингония; a 9.2118(14), b 11.3927(18), c 12.5776(18) Å; α 98.418(13)°, β 101.496(13)°, γ 113.203(15)°; $V = 1151.2(3)$ Å³; $Z = 2$; $d_{\text{выч}} = 1.326$ г/см³; $\mu = 0.104$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 4685, из них 1590 независимых, число уточняемых параметров 244, R фактор 0.071. Полные кристаллографические параметры соединения **2.40а** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2016785).

3,6-Диметил-5-[(Z)-(4-метилфенил)дiazенил]-4-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиримидин (2.41а). Смесь изомеров *Z:E* = 93:7. Выход 0.31 г (31%), оранжевый порошок, т.пл. 180–182 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3204, 3144, 2993, 2930 (NH); 1603, 1560, 1506 (NH, C=C, C=N);

1281–1135 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.28, 2.30 (оба с, 6H, 2Me *E*-изомер); 2.48 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ *Z*-изомер); 2.61 (к, $J = 2.4$, 3H, Me *E*-изомер); 2.64 (с, 3H, Me *Z*-изомер); 2.67 (к, $J = 2.5$, 3H, Me *Z*-изомер), 6.87–6.89, 7.06–7.08 (все м, 4H, C_6H_4 *E*-изомер); 7.36–7.39, 7.84–7.86 (все м, 4H, C_6H_4 *Z*-изомер); 11.50 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 15.55 (к, $J = 5.2$, Me); 21.60; 22.85; 108.61, 122.02 (к, $J = 34.7$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); 122.90 (к, $J = 275.7$, CF_3); 121.60; 123.12; 129.96; 142.38 (к, $J = 18.3$, C–N); 143.25; 150.80; 151.86; 152.77. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 106.60 (к, $J = 2.4$, CF_3 *E*-изомер); 109.61 (к, $J = 2.5$, CF_3 *Z*-изомер). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5$, %: C 57.66, H 4.23, N 21.01. Найдено, %: C 57.86, H 4.27, N 21.15.

Основные кристаллографические данные соединения **2.41a** (кристаллы выращены из хлороформа): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5$, $M = 333.32$, пространственная группа $P\bar{1}$, триклинная сингония, a 8.3893(7), b 9.6439(8), c 11.6112(10) Å; α 69.411(8)°, β 72.007(8)°, γ 65.418(8)°; V 784.98(11) Å³; $Z = 2$; $d_{\text{выч}} = 1.410$ г/см³, $\mu = 0.113$ мм^{–1}. Всего собрано отражений 4187, из них 2222 независимых, число уточняемых параметров 251, R фактор 0.064. Полные кристаллографические параметры соединения **2.37c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2016784).

1,3,6-Триметил-5-[(Z)-(4-метилфенил)диазенил]-4-(трифторметил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (2.41b). Смесь изомеров $Z:E = 90:10$. Выход 0.55 г (53%), оранжевый порошок, т.пл. 109–110 °С. ИК-спектр, ν , см^{–1}: 2961, 2922, 2852 (NH); 1582, 1547, 1520 (NH, C=C, C=N); 1260–1135 (CF). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.47, 2.59 (все с, 6H, Me *E*-изомер); 2.26, 2.28 (все с, 6H, Me *Z*-изомер); 2.62 (к, $J = 2.5$, 3H, Me *E*-изомер); 2.56 (к, $J = 2.0$, 3H, Me *Z*-изомер); 4.11 (с, 3H, NMe *E*-изомер); 4.05 (с, 3H, NMe *Z*-изомер); 7.36–7.37, 7.83–7.84 (все м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ *E*-изомер); 6.86–6.87, 7.05–7.07 (все м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ *Z*-изомер). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 15.38 (к, $J = 5.2$, C^3H_3); 21.58; 22.99; 33.74; 108.42 (к, $J = 2.1$, C–N), 121.48 (к, $J = 34.6$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); 123.00 (к, $J = 275.7$, CF_3), 123.06; 129.92; 140.10; 141.88; 143.05; 150.25; 150.84; 152.29. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 109.60 (к, $J = 2.5$, CF_3 *E*-изомер); 106.58 (к, $J = 2.0$, CF_3 *Z*-изомер). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5$, %: C 58.79, H 4.64, N 20.16. Найдено, %: C 58.99, H 4.53, N 20.14.

3,6-Дифенил-5-[(Z)-(4-метилфенил)фенил]диазенил]-4-(трифторметил)-2H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (2.41e). Смесь изомеров $Z:E = 93:7$. Выход 0.45 г (33%), оранжевый порошок, т.пл. 211–213 °С. ИК-спектр, ν , см^{–1}: 3186, 3135, 2956, 2925 (NH); 1592, 1542, 1505 (NH, C=C, C=N); 1278–1137 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.42 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 7.28–7.29, 7.39–7.40, 7.47–7.48, 7.60–7.65 (все м, 14H, Ph, C_6H_4); 12.15 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 21.58; 108.51; 122.57 (к, $J = 276.8$, CF_3); 122.87 (к, $J = 35.2$, $\underline{\text{C}}\text{-CF}_3$); 123.22; 128.05; 128.18; 128.53; 129.02; 129.37; 129.90; 130.60; 134.12; 137.53; 143.20; 143.89; 146.99; 150.84; 151.81; 154.65. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 110.43 (с, CF_3 *Z*-изомер); 107,69

(с, CF₃ *E*-изомер). Вычислено для C₂₆H₁₈F₃N₅, %: С 68.27, Н 3.97, N 15.31. Найдено, %: С 68.49, Н 3.87, N 15.42.

3-Метил-5-[(*Z*)-(4-метилфенил)диазенил]-6-фенил-4-(трифторметил)-2*H*-пиразоло [3,4-*b*]пиридин (2.41f). Выход 0.55 г (46%), оранжевый порошок, т.пл. 178–179 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3188, 3142, 2979, 2936 (NH); 1593, 1552, 1484 (NH, C=C, C=N); 1239–1130 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.43 (с, 3H, C₆H₄Me); 2.71 (т, *J* = 2.4, 3H, Me), 7.27–7.29, 7.34–7.36, 7.52–7.55 (все м, 7H, Ph, C₆H₄); 7.61 (д, *J* = 8.3, 2H, C₆H₄); 11.01 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 15.59; 15.63; 21.56; 108.91; 122.37 (к, *J* = 35.0, C–CF₃); 122.87 (к, *J* = 275.7, CF₃); 128.12; 128.76; 129.83; 130.39; 137.59; 142.56; 142.86; 143.05; 150.73; 152.05; 153.69. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 109.97 (к, *J* = 2.3, CF₃). Вычислено для C₂₁H₁₆F₃N₅, %: С 63.79, Н 4.08, N 17.71. Найдено, %: С 63.92, Н 4.23, N 17.51.

3-Метил-5-[(*Z*)-(4-метилфенил)диазенил]-4-(пентафторэтил)-6-фенил-2*H*-пиразоло [3,4-*b*]пиридин (2.41g). Выход 0.6 г (45%), оранжевый порошок, т.пл. 199–200 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3186, 3151, 3061, 2990, 2890 (NH); 1590, 1542, 1449 (NH, C=C, C=N); 1272–1161 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.41 (с, 3H, C₆H₄Me); 2.69 (т, *J* = 4.8, 3H, Me), 7.23–7.25, 7.26–7.31, 7.40–7.43 (все м, 7H, Ph, C₆H₄); 7.47 (д, *J* = 8.3, 2H, C₆H₄); 11.11 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 16.41 (т, *J* = 8.8, Me); 21.53 (C₆H₄Me); 109.51; 113.88 (т.к, *J* = 258.6, 40.8, CF₂); 117.59; 119.02 (к.т, *J* = 298.0, 42.4, CF₃); 122.70; 123.41 (т, *J* = 25.3, C–C₂F₅); 128.23; 129.75; 130.23; 137.81; 142.55; 142.88; 144.14; 150.62; 151.73; 152.87. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 59.25 (м, 2F, CF₂); 59.23 (т, *J* = 3.2, 3F, CF₃). Вычислено для C₂₂H₁₆F₅N₅, %: С 59.33, Н 3.62, N 15.72. Найдено, %: С 59.13, Н 3.70, N 15.93.

Смесь (6*Z*)-2,5-диметил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(6*H*)-она (2.37b) и 3,6-диметил-5-[(*Z*)-(4-метилфенил)диазенил]-4-(пентафторэтил)-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (2.41c) = 41:59. Оранжевый порошок, т.пл. 190–202 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.41, 2.42, (все с, 6H, Me **2.37b**); 2.48, 2.55 (все с, 6H, Me **2.41c**); 2.64 (с и т, *J* = 5.1, 6H, **2.37b+2.41c**); 6.25 (с, 1H, CH **2.37b**), 7.26–7.28, 7.44–7.46 (все м, 4H, C₆H₄ **2.37b**); 7.37–7.38, 7.82–7.83 (все м, 4H, C₆H₄ **2.41c**); 14.84 (с, 1H, NNH **2.37b**); сигнал NH для **2.41c** не наблюдается из-за дейтерообмена с растворителем. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 59.51 (м, 2F, CF₂ **2.41c**), 79.92 (т, *J* = 3.3, 3F, CF₃ **2.41c**).

Смесь (6*Z*)-2,5-диметил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(6*H*)-она (2.37b) и 3,6-диметил-5-[(*Z*)-(4-метилфенил)диазенил]-4-(нонафторбутил)-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (2.41d) = 82:12. Оранжевый порошок, т.пл. 220–221 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.40, 2.42, 2.64 (все с, 9H, Me **2.37b**); 2.48, 2.53 (все с, 6H, Me **2.41d**); 2.62 (к, *J* = 4.7, 3H, Me **2.41d**); 6.24 (с, 1H, CH **2.37b**), 7.26–7.28, 7.44–7.46 (все м, 4H, C₆H₄ **2.37b**); 7.36–7.38, 7.80–7.82 (все м, 4H, C₆H₄ **2.41d**); 14.84 (с, 1H, NNH

2.37b); сигнал NH для **2.41d** не наблюдается из-за дейтерообмена с растворителем. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 35.91, 41.67, 63.03 (все м, 6F, CF_2 **2.41d**), 80.89 (м, 3F, CF_3 **2.41d**).

Смесь **(6E)-2-метил-7-метилен-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-фенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидина (2.37g) и 6-(гептафторпропил)-3-метил-4-фенил-5-[(Z)-(4-метилфенил)диазенил]-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (2.41h) = 68:32**. Оранжевый порошок, т.пл. 245–246 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.37 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ **2.37g**); 2.38 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ **2.41h**); 2.47 (с, 3H, Me **2.37g**), 2.71 (с, 3H, Me **2.41h**), 6.41 (с, 1H, CH **2.37g**), 7.21–7.22, 7.26–7.30, 7.38–7.40, 7.50–7.50, 7.80–7.83 (все м, 18H, Ph, C_6H_4 **2.37g+2.41h**); 10.70 (с, 1H, NH **2.41h**); 15.06 (с, 1H, NNH **2.41c**). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 38.24 (м, 2F, CF_2 **2.41h**), 62.34 (м, 2F, CF_2 **2.41h**), 81.87 (м, 3F, CF_3 **2.41h**).

3.17 Синтез 2-арил-5-полифторалкилпиридазин-3-онов **2.42a-d, 2.43a-e** (общая методика)

Смесь 2-А-3-ОЭ **2.3a,b,d,j,o** (2.6 ммоль) или 2-А-1,3-ДК **2.5a,b,e** (2.6 ммоль) и этил(трифенилфосфоранилиден)ацетата (5.2 ммоль, 1.81 г) в толуоле (30 мл) кипятили в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали, толуол отгоняли на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ) и перекристаллизацией из этанола.

6-Ацетил-2-(4-метилфенил)-5-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (2.42a). Выход 0.35 г (46%), белые кристаллы, т.пл. 58–60 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 1714, 1686 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{O}$); 1602, 1510 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$); 1205–1151 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): δ 2.44 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 2.60 (с, 3H, MeCO); 7.34, 7.52 (оба д, *J* = 8.1, 4H, C_6H_4), 7.41 (уш.с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 20.74; 26.34; 120.19 (к, *J* = 274.7, CF_3); 124.16; 129.20; 130.18 (к, *J* = 6.2); 132.14 (к, *J* = 36.0, $\text{C}-\text{CF}_3$); 137.22; 138.39; 139.14; 157.71; 192.74. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 99.07 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, %: С 56.67, Н 3.64, N 9.26. Найдено, %: С 56.76, Н 3.74, N 9.46.

6-Ацетил-2-(4-метилфенил)-5-(пентафторэтил)пиридазин-3(2H)-он (2.42b). Выход 0.50 г (56%), бледно-жёлтое масло. ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 1720, 1687 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{O}$); 1599, 1509 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$); 1200–1141 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.44 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 2.59 (с, 3H, Me); 7.33, 7.53 (оба д, *J* = 8.1, 4H, C_6H_4); 7.38 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): δ 21.20; 22.57; 111.47 (т.к, *J* = 258.9, 40.2, CF_2); 118.49 (к.т, *J* = 287.5, 36.4, CF_3); 124.60; 129.67; 132.28 (т, *J* = 25.9, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$); 132.97 (т, *J* = 8.7); 137.65; 139.63; 140.16; 157.61; 193.27. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3): 53.84 (уш.с, 2F, CF_2); 81.13 (уш.с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$, %: С 51.86, Н 3.44, N 8.84. Найдено, %: С 52.03, Н 3.20, N 8.09.

6-Бензоил-2-(4-метилфенил)-5-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (2.42c). Выход 0.21 г (48%), белые кристаллы, т.пл. 133–135 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 1679 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{O}$); 1596, 1504 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$); 1166–1146 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.38

(с, 3H, Me); 7.26, 7.96 (оба д, $J = 7.2$, 4H, C₆H₄); 7.49 (с, 1H, CH); 7.47–7.52, 7.63–7.67 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 21.15; 120.68 (к, $J = 275.4$, CF₃); 124.64; 128.65; 129.56; 130.77; 130.83 (к, $J = 5.2$); 133.77 (к, $J = 35.4$, C–CF₃); 134.36; 134.80; 137.64; 139.35; 139.66; 157.79; 187.91. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 99.43 (с, CF₃). Вычислено для C₁₉H₁₃F₃N₂O₂, %: С 63.69, Н 3.66, N 7.82. Найдено, %: С 63.76, Н 3.70, N 7.67.

6-Бензоил-2-(4-метилфенил)-5-(пентафторэтил)пиридазин-3(2H)-он (2.42d). Выход 0.83 г (78%), белые кристаллы, т.пл. 101–102 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1682 (COPh, C=O); 1598, 1500 (C=C, C=N); 1205–1156 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 2.38 (с, 3H, Me); 7.25–7.27 (м, 2H, C₆H₄); 7.46 (с, 1H, CH); 7.49–7.53, 7.64–7.67 (оба м, 5H, Ph); 7.91–7.93 (2H, м, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 21.14; 111.13 (т.к, $J = 258.7$, 40.0, C–C₂F₅); 118.20 (к.т, $J = 287.3$, 36.6, CF₂); 124.63; 128.74; 129.54; 130.36; 132.75 (т, $J = 25.7$, CF₃); 133.34 (т, $J = 6.9$); 134.45; 134.92; 137.64; 139.39; 140.36; 157.24; 187.67. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 51.59–51.60 (м, 2F, CF₂); 79.21 (с, 3F, CF₃). Вычислено для C₂₀H₁₃F₅N₂O₂, %: С 58.87, Н 3.30, N 6.74. Найдено, %: С 58.83, Н 3.21, N 6.86.

Этил-6-оксо-1-(4-метилфенил)-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (2.43a). Выход 0.34 г (44%), белые кристаллы, т.пл. 136–137 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1736, 1683 (COOEt, C=O); 1603, 1512 (C=C, C=N); 1177–1133 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 1.39 (т, $J = 7.1$, 3H, CH₂Me); 2.42 (с, 3H, C₆H₄Me); 4.43 (т, $J = 7.1$, 2H, CH₂Me); 7.30 (д, $J = 8.1$, 2H, C₆H₄); 7.40 (с, 1H, CH); 7.50 (д, $J = 8.4$, 2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 13.83; 21.19; 63.00; 120.58 (к, $J = 274.9$, C–CF₃); 124.83; 129.59; 130.22 (к, $J = 5.4$); 132.80 (к, $J = 35.3$, C–CF₃); 134.55; 137.62; 139.51; 157.92; 161.30. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 98.67 (с, CF₃). Вычислено для C₁₅H₁₃F₃N₂O₃, %: С 55.12, Н 3.86, N 8.56. Найдено, %: С 55.22, Н 4.02, N 8.59.

Этил-6-оксо-1-фенил-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (2.43b). Выход 0.49 г (60%), белые кристаллы, т.пл. 123–124 °С (элюент – хлороформ). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1735, 1683 (COOEt, C=O); 1612, 1494 (C=C, C=N); 1174–1139 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 1.41 (т, $J = 7.1$, 3H, CH₂Me); 4.45 (т, $J = 7.1$, 2H, CH₂Me); 7.43 (с, 1H, CH); 7.46–7.49, 7.51–7.54, 7.63–7.66 (все м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 13.83; 63.05; 120.55 (к, $J = 275.0$, CF₃); 125.06; 129.02; 129.27; 130.40 (к, $J = 5.5$); 132.90 (к, $J = 35.3$, C–CF₃); 134.72; 140.06; 157.84; 161.25. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 98.58 (с, CF₃). Вычислено для C₁₄H₁₁F₃N₂O₃, %: С 53.85, Н 3.55, N 8.97. Найдено, %: С 53.83, Н 3.44, N 8.79.

Этил-6-оксо-1-(4-метоксифенил)-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-3-карбоксилат (2.43c). Выход 0.54 г (61%), белые кристаллы, т.пл. 103–104 °С (элюент – хлороформ). ИК-спектр (НПВО), ν , см⁻¹: 1735, 1682 (COOEt, C=O); 1601, 1511 (C=C, C=N);

1176–1141 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.39 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_2Me); 3.86 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$); 4.43 (к, $J = 7.1$, 2H, CH_2Me); 7.00, 7.56 (оба д, $J = 9.1$, 2H, C_6H_4); 7.39 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 13.84; 55.57; 63.01; 114.14; 120.59 (к, $J = 274.9$, CF_3); 126.33; 130.11 (к, $J = 5.4$); 132.72 (к, $J = 35.4$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 133.06; 134.50; 157.96; 160.00; 161.31. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 98.62 (уш. с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, %: C 52.73, H 3.92, N 8.21. Найдено, %: C 52.64, H 3.83, N 8.18.

Этил-6-оксо-1-[4-(этоксикарбонил)фенил]-4-(трифторметил)-1,6-

дигидропиридазин-3-карбоксилат (2.43d). Выход 0.67 г (67%), белые кристаллы, т.пл. 104–105 °С (элюент – хлороформ). ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 1735, 1683 (2COOEt , $\text{C}=\text{O}$); 1611, 1475 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$); 1172–1144 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.40, 1.42 (оба т, $J = 7.1$, 6H, 2Me); 4.41, 4.45 (оба к, $J = 7.1$, 4H, $2\text{OCH}_2\text{Me}$); 7.42 (с, 1H, CH); 7.75–7.79, 8.17–8.20 (оба м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 13.86; 14.26; 61.36; 63.18; 120.45 (к, $J = 275.0$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 124.82; 130.31; 130.69 (к, $J = 5.4$); 130.98; 133.02 (к, $J = 35.4$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 135.12; 143.34; 157.63; 161.05; 165.43. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 98.54 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$, %: C 53.37, H 3.79, N 7.35. Найдено, %: C 53.13, H 3.93, N 7.29.

Этил-6-оксо-1-(4-метилфенил)-4-(пентафторэтил)-1,6-дигидропиридазин-3-

карбоксилат (2.43e). Выход 0.61 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 54–55 °С. ИК-спектр (НПВО), ν , cm^{-1} : 1755, 1692 (COOEt , $\text{C}=\text{O}$); 1600, 1509 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$); 1234–1088 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.37 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_2Me); 2.41 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$); 4.41 (к, $J = 7.1$, 2H, CH_2Me); 7.30, 7.51 (оба д, $J = 8.2$, 2H, C_6H_4); 7.36 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 13.73; 21.19; 63.12; 110.99 (т.к, $J = 258.8$, 40.2, CF_2); 118.25 (к.т, $J = 287.4$, 36.7, CF_2); 124.80; 129.59; 131.53 (т, $J = 25.7$, CF_3); 132.76 (т, $J = 7.2$, $\text{C}-\text{C}_2\text{F}_5$); 135.94; 137.59; 139.54; 157.27; 161.82. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 50.14 (уш.с, 2F, CF_2); 79.32 (уш.с, 3F, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$, %: C 52.10, H 3.69, N 7.40. Найдено, %: C 51.07, H 3.48, N 7.44.

3.18 Синтез 2-(бифенил-4-ил)гидразинилиденпиразол-3-онов 2.46a-n (общая методика)

Смесь 4-бром(йод)фенилгидразинилиденпиразол-3-она **2.23к,г** (1 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0.05 ммоль), карбоната калия (1.5 ммоль), соответствующей бороновой кислоты (1.2 ммоль) в 80%-ом этаноле (10 мл) под аргоном помещали в виалу с завинчивающейся крышкой. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 20 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и отгоняли растворитель на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией и последующей перекристаллизацией из соответствующего растворителя.

(4Z)-2-Фенил-5-(трифторметил)-4-{2-[бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-

дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46a). Выход 0.22 г (53%), оранжевый порошок, т.пл. 158–160 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из этанола). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3074 (NH); 3062, 3033

(CH); 1664 (C=O); 1575, 1549, 1492 (C=C, C=N); 1180–1115 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 7.28–7.31, 7.37–7.40, 7.45–7.49, 5.8–7.62, 7.69–7.71, 7.94–7.95 (все м, 14H, C₆H₄, Ph); 14.07 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 117.28; 119.36; 119.58 (к, $J = 271.0$, CF₃); 123.38; 126.42; 126.90; 127.87; 128.48; 128.98; 129.10; 133.00; 137.35; 138.22 (к, $J = 39.1$, CF₃C); 139.50; 139.66; 140.55; 157.13. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 97.60 (с, CF₃). Вычислено для C₂₂H₁₅F₃N₄O, %: С 64.70, Н 3.70, N 13.72. Найдено, %: С 64.82, Н 3.63, N 13.82.

(4Z)-2-Фенил-5-(трифторметил)-4-{2-[4'-(метилсульфанил)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46b). Выход 0.30 г (67%), оранжевый порошок, т.пл. 195–196 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3123 (NH); 3064, 3032, 2925, 2834 (CH); 1661 (C=O); 1557, 1549, 1531, 1481 (C=C, C=N); 1184–1114 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 2.53 (с, 3H, SCH₃); 7.26–7.30 (м, 1H, Ph); 7.34 (д, 2H, $J = 8.5$, C₆H₄); 7.45–7.49 (м, 2H, Ph); 7.52–7.58 (м, 4H, C₆H₄); 7.67 (д, $J = 8.8$, 2H, C₆H₄); 7.94 (д, $J = 7.6$, 2H, Ph); 14.07 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д. (J , Гц): 15.74 (SCH₃); 117.34; 119.38; 119.58 (к, $J = 271.2$ CF₃); 123.38; 126.44; 126.95; 127.18; 128.11; 129.11; 136.32; 138.21 (к, $J = 39.2$, CF₃C); 138.66; 139.41; 139.86; 157.14. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl₃), δ , м.д.: 97.60 (с, CF₃). Вычислено для C₂₃H₁₇F₃N₄OS, %: С 60.79, Н 3.77, N 12.33. Найдено, %: С 60.87, Н 3.79, N 12.03.

(4Z)-2-Фенил-5-(трифторметил)-4-{2-[4'-(фуран-2-ил)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46с). Выход 0.23 г (59%), красный порошок, т.пл. 175–176 °С, (элюент – дихлорметан:этанол = 3:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3301 (NH), 3108, 3061 (CH); 1656 (C=O); 1553, 1532, 1487 (C=C, C=N); 1185–1113 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 3.36 (уш.с, 1H, NH); 6.62 (д.д, $J = 3.4$, 1H, 1.8, фуранил); 7.00 (д, $J = 3.4$, 1H, фуранил); 7.67 (д, $J = 8.9$, 2H, C₆H₄); 7.78 (д, $J = 1.3$, 1H, фуранил); 7.80 (д, $J = 8.8$, 2H, C₆H₄); 12.64 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 106.11; 111.99; 117.21; 119.27; 119.57 (к, $J = 270.0$, CF₃); 122.80; 125.10; 126.37; 129.07; 130.10; 137.36; 138.10 (к, $J = 39.0$, CF₃C); 139.10; 142.75; 152.78; 157.07. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 99.40 (с, CF₃). Вычислено для C₂₀H₁₃F₃N₄O₂, %: С 60.30, Н 3.29, N 14.07. Найдено, %: С 60.52, Н 3.35, N 14.13.

(4Z)-2-Фенил-5-(трифторметил)-4-{2-[4'-(тиофен-2-ил)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46d). Выход 0.24 г (57%), красный порошок, т.пл. 165–166 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из хлороформа и этанола). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3227 (NH); 3116, 3065, 3039 (CH); 1642 (C=O); 1613, 1560, 1468, 1455 (C=C, C=N); 1194–1143 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 7.16 (д.д, $J = 5.0, 3.7$, 1H, тиенил); 7.31–7.35 (м, 1H, тиенил); 7.51–7.55 (м, 2H, C₆H₄, тиенил); 7.57–7.60 (м, 2H, Ph); 7.73 (д, $J = 8.6$, 2H, C₆H₄); 7.80 (д, $J = 8.8$, 2H, C₆H₄); 7.84–7.91 (м, 2H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-

d_6), δ , м.д. (J , Гц): 117.99; 118.99; 119.66 (к, $J = 269.9$, CF_3); 122.86; 124.25; 126.21; 126.28; 126.27; 128.67; 129.20; 132.59; 137.05 (к, $J = 37.5$, CF_3C); 137.18; 142.07; 142.29; 155.50. ^{19}F Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 99.43 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, %: С, 57.97; Н, 3.16; N, 13.52. Найдено, %: С, 57.95; Н, 3.20; N, 13.56.

(4Z)-2-Фенил-5-(трифторметил)-4-{2-[4'-(фтор)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46e). Выход 0.26 г (62%), красный порошок, т.пл. 185–186 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3315 (NH); 3063, 2955, 2924, 2853 (CH); 1661 (C=O), 1599, 1583, 1551, 1531, 1481 (C=C, C=N); 1127–1113 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.13–7.18 (м, 2H, Ph); 7.30–7.32 (м, 1H, Ph); 7.45–7.49 (м, 2H, Ph); 7.54–7.59 (м, 4H, C_6H_4); 7.64 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 7.94 (д,д, $J = 8.7$, 1.1, 2H, C_6H_4); 14.07 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 115.83; 116.00; 117.31; 119.55 (к, $J = 271.0$, CF_3); 119.34; 123.43; 126.46; 128.34; 128.34; 129.12; 135.82; 138.20 (к, $J = 39.0$, CF_3C); 139.49; 139.86; 157.10; 161.78; 163.75. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 47.15–47.22 (м, 1F, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 97.58 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, %: С 61.97, Н 3.31, N 13.14. Найдено, %: С 62.06, Н 3.45, N 13.23.

(4Z)-2-Фенил-5-(трифторметил)-4-{2-[4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46f). Выход 0.27 г (58%), красный порошок, т.пл. 210–211 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 5:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3062 (NH); 1664 (C=O); 1615, 1590, 1554, 1484, 1446 (C=C, C=N); 1169–1111 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 7.29–7.32 (м, 1H, Ph); 7.46–7.50 (м, 2H, Ph); 7.62 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 7.70–7.72 (м, 6H, Ph, C_6H_4); 7.94 (д, $J = 7.8$, 2H, C_6H_4); 14.05 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 117.37; 119.35; 119.50 (к, CF_3 , $J = 271.3$); 123.07; 123.75; 125.23; 125.93 (к, $J = 3.6$, CF_3C); 126.53; 127.19; 128.72; 129.14; 129.86 (к, $J = 39.2$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$); 137.23; 138.79; 138.23 (к, $J = 39.3$, CF_3C); 138.79; 140.25; 143.15; 157.05. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 97.56 (с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$); 99.22 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$, %: С 57.99, Н 2.96, N 11.76. Найдено, %: С 58.13, Н 2.84, N 11.56.

Основные кристаллографические данные соединения **2.46f** (монокристаллы выращены из этанола): $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$; $M = 400.29$; пространственная группа $C2/c$; моноклинная сингония; $a = 22.1102(16)$, $b = 9.7166(5)$, $c = 15.9144(11)$ Å; $\beta = 100.288(7)^\circ$; $V = 3364.0(4)$ Å³; $Z = 8$; $d_{\text{выч}} = 1.581$ г/см³; $\mu = 0.148$ мм⁻¹. Всего собрано отражений 17130, из них 4841 независимых, число уточняемых параметров 320, R фактор 0.0577. Полные кристаллографические параметры соединения **2.46f** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2213751).

(4Z)-2-Фенил-5-(трифторметил)-4-{2-[4'-(трет-бутил)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46g). Выход 0.30 г (64%), красный

порошок, т.пл. 227–228 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3034 (NH); 2965, 2906, 2870 (CH); 1667 (C=O); 1556, 1534, 1485 (C=C, C=N); 1284–1112 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 1.37 (с, 9H, tBu); 7.28–7.31 (м, 1H, Ph); 7.45–7.50 (м, 4H, Ph); 7.55–7.59 (м, 4H, C_6H_4); 7.70 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 7.95 (д,д, $J = 8.7$, 1.0, 2H, C_6H_4); 14.09 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 31.31; 34.61; 117.29; 116.00; 118.93 (к, $J = 270.7$, CF_3); 119.38; 120.66; 125.96; 126.42; 126.56; 128.29; 129.11; 136.72; 137.35; 138.20 (к, $J = 39.0$, CF_3C); 139.25; 140.45. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 97.60 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, %: С 67.23, Н 4.99, N 12.06. Найдено, %: С 67.30, Н 5.01, N 12.08.

(4Z)-2-Фенил-5-(трифторметил)-4-{2-[4'-(трет-бутил)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46h). Выход 0.29 г (65%), оранжевый порошок, т.пл. 295–297 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3240 (NH); 3126, 3081, 3051 (CH); 1659 (C=O); 1618, 1556, 1487, 1470 (C=C, C=N); 1180–1132 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 7.31–7.35, 7.51–7.55, 7.80–7.91, 8.02–8.04 (все м, 13H C_6H_4 , Ph); 12.98 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 99.44 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, %: С 61.06, Н 3.34, N 12.38. Найдено, %: С 61.24, Н 3.29, N 12.40.

(4Z)-5-(Трифторметил)-4-{2-[бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46i). Выход 0.18 г (53%), красный порошок, т.пл. 213–215 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3153, 3029 (NH); 2924, 2789 (CH); 1660 (C=O); 1593, 1547, 1532, 1480 (C=C, C=N); 1212–1133 (C–F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3.35 (уш.с, 1H, NH); 7.36–7.39, 7.46–7.49, 7.69–7.72, 7.79–7.81 (все м, 9H, C_6H_4 , Ph); 12.64 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J , Гц): 117.34; 119.70 (к, $J = 270.0$, CF_3); 123.06; 126.43; 127.61; 127.83; 128.70; 128.94; 132.44; 136.40 (к, $J = 37.4$, CF_3C); 138.31; 138.96; 140.32; 158.90. Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 99.37 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, %: С 57.83, Н 3.34, N 16.86. Найдено, %: С 57.86, Н 3.48, N 16.13.

(4Z)-5-(Трифторметил)-4-{2-[4'-(метилсульфанил)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46j). 0.20 г (57%), красный порошок, т.пл. 212–213 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 5:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3153 (NH); 3026, 2921 (CH); 1667 (C=O); 1591, 1556, 1532, 1477 (C=C, C=N); 1211–1136 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 2.53 (с, 3H, SCH_3); 7.34 (д, $J = 8.5$, 2H, C_6H_4); 7.52–7.57 (м, 4H, C_6H_4); 7.66 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 9.31 (с, 1H, NH); 13.81 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 117.27; 119.70 (к, $J = 270.3$, CF_3); 122.34; 126.93; 127.05; 127.13; 128.08; 128.94; 132.44; 136.40 (к, $J = 37.5$, CF_3C); 138.31; 138.96; 142.74; 159.54. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м.д.: 97.20 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$, %: С 53.96, Н 3.46, N 14.81. Найдено, %: С 53.86, Н 3.48, N 15.03.

(4Z)-5-(Трифторметил)-4-{2-[4-(фуран-2-ил)фенил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46k). Выход 0.20 г (62%), красный порошок, т.пл. 247–248 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3148, 3114, 3023 (NH); 2890, 2798 (CH); 1658 (C=O); 1605, 1538, 1489, 1446 (C=C, C=N); 1169–1135 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 3.36 (уш.с, 1H, NH); 6.62 (д.д, $J = 3.4, 1.8$, 1H, фуранил); 7.00 (д, $J = 3.4$, 1H, фуранил); 7.67 (д, $J = 8.9$, 2H, C_6H_4); 7.78 (д, $J = 1.3$, 1H, фуранил); 7.80 (д, $J = 8.8$, 2H, C_6H_4); 12.64 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 106.49; 112.30; 117.39, 119.73 (к, $J = 270.1$, CF_3); 123.06; 124.67; 128.59; 136.35 (к, $J = 37.4$, CF_3C); 139.94; 143.29; 152.32; 158.94. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 99.40 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$, %: С 52.18, Н 2.82, N 17.39. Найдено, %: С 52.38, Н 2.74, N 17.45.

(4Z)-5-(Трифторметил)-4-{2-[4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46l). Выход 0.20 г (51%), красный порошок, т.пл. 228–229 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3149, 3109, 3020 (NH); 2893, 2789 (CH); 1660 (C=O); 1608, 1558, 1487, 1472 (C=C, C=N); 1183–1131 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 3.39 (уш.с, 1H, NH); 7.74 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 7.82 (д, $J = 8.3$, 2H, C_6H_4); 7.88 (д, $J = 8.7$, 2H, C_6H_4); 7.93 (д, $J = 8.2$, 2H, C_6H_4); 12.64 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 18.46; 55.96; 117.37; 119.64 (к, $J = 270.0$, CF_3); 122.86; 123.19; 125.35; 125.74 (к, $J = 3.6$, CF_3C); 127.15; 127.86 (к, $J = 31.9$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$); 128.27; 136.42; 136.45 (к, $J = 37.4$, CF_3C); 114.13; 142.94; 158.83. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 99.31 (с, CF_3); 101.66 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$, %: С 51.01, Н 2.52, N 14.00. Найдено, %: С 51.20, Н 2.45, N 13.95.

(4Z)-5-(Трифторметил)-4-{2-[4'-(фтор)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46m). Выход 0.23 г (66%), красный порошок, т.пл. 230–231 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3164 (NH); 3021 (CH); 1664 (C=O); 1600, 1550, 1479, 1445 (C=C, C=N); 1172–1130 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 3.48 (уш.с, 1H, NH); 7.28–7.32, 7.69–7.79 (оба м, 8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$); 12.64 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 115.70; 115.87; 117.36; 119.72 (к, $J = 269.9$, CF_3); 123.10; 127.81; 128.44; 128.51; 136.42 (к, $J = 37.5$, CF_3C); 137.25; 140.31; 158.90; 160.99; 162.93. Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO- d_6), δ , м.д.: 47.47–47.54 (м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 99.32 (с, CF_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, %: С 54.86, Н 2.88, N 16.00. Найдено, %: С 54.96, Н 2.75, N 16.12.

(4Z)-2-Фенил-5-(трифторметил)-4-{2-[4'-(трет-бутил)бифенил-4-ил]гидразинилиден}-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2.46n). Выход 0.24 г (62%), красный порошок, т.пл. 264–265 °С, (элюент – хлороформ:этанол = 25:1, из ацетонитрила). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3180 (NH); 3142, 3064, 3038 (CH); 1662 (C=O); 1602, 1557, 1480, 1472 (C=C, C=N); 1161–1129 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м.д. (J , Гц): 1.32 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.45 (уш.с,

1H, NH); 7.49 (д, $J = 8.5$, 2H, C₆H₄); 7.62 (д, $J = 8.4$, 2H, C₆H₄); 7.69 (д, $J = 8.8$, 2H, C₆H₄); 7.77 (д, $J = 8.8$, 2H, C₆H₄); 12.63 (с, 1H, NNH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м.д. (J , Гц): 117.34; 119.71 (к, $J = 269.9$, CF₃); 122.95; 125.72; 126.12; 127.60; 136.11; 136.40 (к, $J = 37.5$, CF₃); 138.28; 140.07; 150.15; 158.91. Спектр ЯМР ¹⁹F (DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 99.36 (с, CF₃). Вычислено для C₂₀H₁₉F₃N₄O, %: С 61.85, Н 4.93, N 14.43. Найдено, %: С 61.96, Н 4.75, N 14.22.

3.19 Восстановление 4-арилазопиразолов **2.28h-o** (общая методика)

Метод А. Раствор 4-арилазопиразола **2.28h-o** (1 ммоль) в этаноле (10 мл) гидрировали в присутствии 5% Pd/C катализатора (10% ммоль) в стальном автоклаве при давлении водорода 5–7 атм и комнатной температуре в течение 4 ч. Твердые примеси отфильтровывали, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Очистку проводили путем переосаждения водой из этанола.

Метод Б. Хлорид олова (II) дигидрат (90 мг, 4 ммоль) растворяли в концентрированной HCl (1 мл), охлаждали реакционную массу до 0 °С, затем добавляли соответствующий 4-арилазопиразол **2.28h-o** (1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и оставляли в холодильнике при –20 °С до образования осадка. Получившийся продукт отфильтровывали и промывали гексаном.

Метод В. Смесь цинковой пыли (195 мг, 3 ммоль) и 4-арилазопиразола **2.28h-o** (1 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (7 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную массу выливали на лёд и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органической отделяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ).

4-Амино-3-(трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол (2.48a). Выход 0.11 г (47%, *метод А* из **2.28h**); 0.057 г (25%, *метод В* из **2.28h**); белый порошок, т.пл. 123–124 °С (т.пл. лит. 123–125 °С [283]). ИК, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [283].

4-Амино-1,5-дифенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (2.48b). Выход 0.32 г (53%, *метод А* из **2.28l**); 0.25 г (42%, *метод А* из **2.28l**), белый порошок, т.пл. 89–90 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3425, 3351, 3222, 3066 (NH, NH₂); 1619, 1598, 1562 (C=N, C=C); 1183–1057 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 3.08 (уш.с, 2H, NH₂); 7.20–7.25, 7.27–7.30, 7.35–7.41 (все м, 10H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 122.20 (к, $J = 268.7$ CF₃); 124.67; 126.94; 127.75; 128.61 (2C); 128.90; 129.12; 129.28; 129.61; 131.46 (к, $J = 36.7$ CF₃C₂); 139.34. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 100.41 (с, CF₃). Вычислено для C₁₆H₁₂F₃N₃, %: С 63.36, Н 3.99, N 13.86. Найдено, %: С 63.42, Н 3.95, N 13.94.

4-Амино-5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол (2.48c). Выход 0.29 г (45%, *метод А* из **2.28o**), белый порошок, т.пл. 68–69 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3381, 3210,

3079, 2927 (NH, NH₂); 1615, 1597, 1580 (C=N, C=C); 1165–1054 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.36 (с, 3H, Me); 3.32 (с, 2H, NH₂); 7.09 (д, *J* = 7.9, 2H, C₆H₄); 7.19 (д, *J* = 7.9, 2H, C₆H₄); 7.23–7.26, 7.27–7.30 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 21.30 (Me); 122.23 (к, CF₃, *J* = 268.7); 124.66; 125.43; 126.77; 127.66; 128.87; 129.13; 129.78; 129.83; 131.41 к (CF₃C, *J* = 36.7); 138.64; 139.43. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 100.40 (с, CF₃). Вычислено для C₁₇H₁₄F₃N₃, %: С 64.35, Н 4.45, N 13.24. Найдено, %: С 64.22, Н 4.45, N 13.24.

4-Амино-5-метил-3-(трифторметил)-1-фенил-1H-пиразол (2.47d). Выход 0.23 г (48%, метод А из **2.28n**); 0.19 г (40%, метод А из **2.28m**), светло-желтое масло. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3385, 3220, 3077, 2925 (NH, NH₂); 1612, 1595, 1585 (C=N, C=C); 1167–1055 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.23 (с, 3H, Me); 3.08 (с, 2H, NH₂); 7.40–7.43, 7.46–7.50 (оба м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 9.86 (Me); 122.22 (к, *J* = 268.7, CF₃,); 124.85; 125.49; 127.50; 128.33; 129.20; 132.06 (к, *J* = 36.2, CF₃C); 139.15. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д.: 100.45 (с, CF₃). Вычислено для C₁₁H₁₀F₃N₃, %: С 54.77, Н 4.18, N 17.42. Найдено, %: С 54.72, Н 4.21, N 14.52.

3-(Трифторметил)-5-фенил-1H-пиразол-4-аммония хлорид (2.49a). Выход 0.11 г (38%, метод Б из **2.28h**); 0.048 г (16%, метод Б из **2.28i**); 0.075 г (25%, метод Б из **2.28j**), белые кристаллы, т.пл. 165 °С с возг. (т.пл. лит. 165 °С с возг. ИК, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральные данные совпадают с литературными данными [283]).

Заключение

1. Найдены пути модификации открытоцепного остова 2-А-1,3-ДКС для создания ингибиторов сериновых эстераз:

- Предложены методы синтеза 2-А-3-ОК и их эфиров, в том числе с остатками природных спиртов, как новых ингибиторов карбоксилэстераз с андиоксидантным действием, эффективность и селективность которых регулируется варьированием заместителей. При этом адамантил-4,4,4-трифторо-2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксобутаноат **2.7e** можно выделить в качестве наиболее перспективного соединения для разработки ингибитора CES.
- На основе 2-А-1,3-ДК получены конъюгаты с такрином с мультитаргетным действием, перспективным для лечения болезни Альцгеймера, причем наибольшим потенциалом обладают конъюгаты **2.18c** и **2.19b**.

2. Показано, что гетероциклизация 2-А-1,3-ДКС является плодотворным подходом для получения биоактивных веществ:

- Разработаны альтернативные методы синтеза 4-арилгидразинилиден-5- R^F -пиразол-3-онов, которые имеют значимый потенциал как антикарбоксилэстеразные, антигонорейные, противоопухолевые и анальгетические средства. 4-{2-[4-(Метилсульфонил)фенил]-гидразинилиден}-2-фенил-5-трифторметил-2,4-дигидропиразол-3-он **2.23m** имеет большие возможности для разработки на его основе анальгетического средства. Получены сульфонилсодержащие 4-арилдiazенил-3- R^F -пиразолы, обладающие противогриппозной активностью.
- Обнаружено, что фторсодержащие 2-А-3-ОЭ циклизуются с гидроксиламином в 4-арилгидразинилиден-3- R^F -изоксазол-5-оны, а 2-А-1,3-ДК – в 4-арилгидразинилиден-5-гидрокси-5- R^F -изоксазолины, которые дегидратируются в 4-арилдiazенил-5- R^F -изоксазолы. Изоксазолы и изоксазолины проявили антиоксидантные и антифунгальные свойства с лучшим сочетанием свойств для 4-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-фенил-5-(трифторметил)-2,5-дигидро-1,2-оксазол-5-ола **2.30c**.
- Основным направлением реакции 2-А-3-ОЭ с 3-аминопиразолами является *N,N*-циклизация с образованием 6-арилгидразинилиденпиразоло[1,5-*a*]пиримидинонов. Аналогичные взаимодействия 2-А-1,3-ДК приводят к образованию изомерных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинонов за счет конкурентных *N,N*-циклизаций и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов за счет *C,N*-циклизации в зависимости от строения реагентов. Полученные пиразолоазины выявили высокую анальгезирующую активность.

3. Показаны возможности модификации 2-А-1,3-ДКС и их производных по арилгидразонному фрагменту:

- Предложен метод синтеза функционализированных 5- R^F -пиридазин-3-онов на основе региоспецифичной циклизации фторсодержащих 2-А-1,3-ДКС с илидом фосфора. При этом

найденно, что циклизация по арилгидразонному фрагменту приводит к потере анти-CES свойств;

- Найденно, что реакция кросс-сочетания Сузуки 4-галогенфенилгидразинилиден-5-CF₃-пиразол-3-онов может быть использована для синтеза ди(гет)арильных производных с улучшенными красящими свойствами.
- Показана возможность использования 4-арилазопиразолов в качестве исходных реагентов в реакциях каталитического гидрирования для получения 4-аминопиразолов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Широкий спектр биологической активности, выявленный среди синтезированных открытоцепных и гетероциклических производных 2-А-1,3-ДКС, создает перспективы для создания антиоксидантных, анальгетических, антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых средств. Особого внимания заслуживает возможность разработки селективных ингибиторов CES как солекарств к препаратам, гидролизующихся под действием этого фермента, и мультитаргетных агентов для лечения болезни Альцгеймера.

Перечень условных обозначений и сокращений

АКЭ –асцитная карцинома Эрлиха

БА – болезнь Альцгеймера

ВВС – внутримолекулярная водородная связь

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

в/бр – внутрибрюшинное введение

ГХ-МС – Газовая хромато-масс-спектрометрия

д. – дублет

ДМФ-ДМА – диметилацеталь диметилформаида

ИЕНиМ УрФУ – Институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет

ИК – инфракрасная спектроскопия

ИФАВ РАН – Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук

к. – квартет

КМ – квантово-механические расчеты

КССВ – константа спин-спинового взаимодействия

ЛД₅₀ – полуметальная доза

ЛФОС ИОС УрО РАН – лаборатория фторорганических соединений Института органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук

м. д. – миллионная доля

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

ОЭСР – организация экономического сотрудничества и развития

ПНИПУ – Пермский национальный исследовательский политехнический университет

РСА – рентгеноструктурный анализ

с. – синглет

ТСХ – тонкослойная хроматография

т. – триплет

УрНИИДВиИ – Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии

УФИХ РАН – Уфимский Институт химии Российской академии наук

ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ФБЧ – фибробласты человека

- ЯМР – ядерно-магнитный резонанс
- ААК – азо-амин-кетонная таутомерная форма
- АЕ – азо-имин-енольная таутомерная форма
- АК – азо-имин-кетонная таутомерная форма
- ABTS – 2,2'-азинобис-(3-этилбензотиазолин-6-сульфонат) (метод оценки антирадикальной активности за счет связывания катион-радикала ABTS^{•+})
- AChE – ацетилхолинэстераза эритроцитов человека (КФ 3.1.1.7)
- BChE – бутирилхолинэстераза сыворотки лошади (КФ 3.1.1.8)
- BNPP – бис-(4-нитрофенил)фосфат
- CAS – каталитический анионный сайт
- CC₅₀ – цитотоксическая концентрация, вызывающая гибель 50% клеток
- CES – карбоксилэстераза печени свиньи (КФ 3.1.1.1)
- DMEM среда – Dulbecco's modified Eagles medium – среда, которая содержит высокие концентрации аминокислот, витаминов и других добавок
- DPPH – стабильный радикал 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил
- DMSO – диметилсульфоксид
- DRA – приставка диффузного отражения
- FetMSC – Fetal mesenchymal stem cells - фетальные мезенхимальные стволовые клетки)
- FRAP – железо-восстанавливающая активность (метод оценки антирадикальной активности)
- hCES – карбоксилэстераза человека
- HAT – hydrogen atom transfer - перенос атома водорода
- HIK – гидразо-имин-кетонная таутомерная форма
- IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования фермента при исследовании эстрезного профиля; концентрация соединения, необходимая для 50% восстановления радикала при исследовании антирадикальной активности в тесте ABTS; 50% ингибирующая концентрация, снижающая продукцию вируса в два раза при исследовании противовирусной активности
- MDCK – Madin-Darby Canine Kidney cells - клетки почек собак Madin-Darby представляют собой модельную клеточную линию млекопитающих, используемую в биомедицинских исследованиях
- MTT – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид, колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток
- PAS – периферический анионный сайт
- SET – single electron transfer - перенос электрона
- SI – индекс селективности, отношение CC₅₀ к IC₅₀

TE – антиоксидантная активность, выраженная в тролокс-эквивалентах

TEAC – trolox equivalent antioxidant capacity - антиоксидантная способность, эквивалентная тролоксу

δ – химический сдвиг

2-A-1,3-AK – 2-арилаза-1,3-аминоенкетоны

2-A-1,3-ДК – 2-арилгидразинилиден-1,3-дикетоны

2-A-1,3-ДКС – 2-арилгидразинилиден-1,3-дикарбонильные соединения

2-A-3-ОА – 2-арилгидразинилиден-3-оксоамиды

2-A-3-ОК – 2-арилгидразинилиден-3-оксокислоты

2-A-3-ОЭ – 2-арилгидразинилиден-3-оксоэферы

Список литературы

1. 2-(Гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения в органическом синтезе / Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт, О. Г. Худина [и др.] // *Успехи Химии*. – 2010. – № 79. – С. 33–64.
2. Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии / Л. В. Политанская, Г. А. Селиванова, Е. В. Пантелеева [и др.] // *Успехи Химии*. – 2019. – № 88. – С. 425–569.
3. Пат. № 2574291 Российская Федерация, МПК C07C 251/74, A61K 31/215, A61K 31/15, A01N 33/26. Селективные ингибиторы карбоксилэстеразы, представляющие собой алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионаты, способ их получения и применение / Я. В. Бургарт, Г. Ф. Махаева, Е. В. Щегольков [и др.]; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН) (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН) (RU) – № 2014147046/04; заявл. 24.11.2014; опубл. 10.02.2016, Бюл. № 4.
4. Болтнева, Н. П. Алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионаты – новые эффективные и селективные ингибиторы карбоксилэстеразы / Н. П. Болтнева, Г. Ф. Махаева, Н. В. Ковалева // *Докл. Акад. Наук*. – № 465. – 2015. – С. 367–361.
5. Difluoromethyl Bioisostere: Examining the “Lipophilic Hydrogen Bond Donor” Concept / Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov, S. Saphier // *J. Med. Chem.* – V. 60. – 2017. P. 797–804.
6. 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.* – V. 114. – 2014. – P. 2432–2506.
7. O’Hagan, D. Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs / D. O’Hagan // *J. Fluor. Chem.* – V. 131. – 2010. P. 1071–1081.
8. Общая органическая химия / Д. Тэннант. – 1982. – Т. 3. Азотсодержащие соединения. – 482 с.
9. Synthesis of Bicyclic Boron Heterocycles Containing [1,3,4,2]Oxadiazaborole and [1,3,2]Oxazaborine / A. Kotali, A. Maniadaki, E. Kotali [et. al.] // *Synthesis* – 2016. – V. 48. – P. 4117–4125.
10. Masoud S. Potentiometric and Spectrophotometric Determination of Dissociation Constants of P-diketoarylazo Compounds / S. Masoud, A. M. Kaddah, A. M. Khalil // *Indian J. Chem. Sect.* – 1979. – V. 17A. – P. 502–504.

11. Худина, О.Г. 3-Полифторалкил-2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения как удобные синтоны для органического синтеза / О.Г. Худина, Я.В. Бургарт, Е.В. Щегольков и др. // Журн. Орг. Химии – 2007. – Т. 17. – С. 279–282.
12. Intramolecular Cyclization of Polyfluoroalkyl-containing 2-(Arylhrazinylidene)-1,3-diketones / O. G. Khudina, E. V. Shchegol'kov, Y. V. Burgart [et. al.] // J. Fluorine Chem. – 2018. – V. 210. – P. 117–125.
13. New Arylhrazones of β -Diketones and Their Optical and Thermal Properties / Z. Ma, A. M. Maharramov, I. A. Aliyev [et. al.]. // J. Mol. Struct. – 2012. – V. 1019. – P. 16–20.
14. Role of Tautomerism and Solvatochromism in UV–VIS Spectra of Arylhrazones of β -Diketones / W. Kuznik, M.N. Kopylovich, G.I. Amanullayeva, [et. al.] // J. Mol. Liq. – 2012. – V. 171. – P. 11–15.
15. Худина О. Г. Пространственное строение 2-(гет)арилгидразоно-3-оксо-3-фторалкилпропионатов / О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, Е. В. Щегольков // Журн. орг. химии. – 2009. – № 45. – С. 819–827.
16. The Role of Human Carboxylesterases in Drug Metabolism: Have We Overlooked Their Importance / S. Casey Laizure, V. Herring, Z. Hu [et. at.] // Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther. – 2013. – V. 33. – P. 210–222.
17. Sacubitril Is Selectively Activated by Carboxylesterase 1 (CES1) in the Liver and the Activation Is Affected by CES1 Genetic Variation / J. Shi, X. Wang, J. Nguyen [et. al.] // Drug Metab. Dispos. – 2016. – V. 44. – P. 554–559.
18. Effects of Genetic Variants on Carboxylesterase 1 Gene Expression, and Clopidogrel Pharmacokinetics and Antiplatelet Effects / M. Neuvonen, E. K. Tarkiainen, A. Tornio [et. al.] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2018. – V. 122. – P. 341–345.
19. Potter P. Carboxylesterases - Detoxifying Enzymes and Targets for Drug Therapy / P. Potter, R. Wadkins // Curr. Med. Chem. – 2006. – V. 13. – P. 1045–1054.
20. Imai T. Carboxylesterase Isozymes: Catalytic Properties and Rational Drug Design / T. Imai // Human, Drug Metab. Pharmacokinet. – 2006. – V. 21. – P. 173–185.
21. Human Carboxylesterases: An Update on CES1, CES2 and CES3 / S. P. Sanghani, P. C. Sanghani, M. A. Schiel, W. F. Bosron // Protein Pept. Lett. – 2009. – V. 16. – P. 1207–1214.
22. Carboxylesterase in the liver and small intestine of experimental animals and human / M. Taketani, M. Shii, K. Ohura [et. al.] // Life Sci. – 2007. – V. 81. – P. 924–932.
23. Heymann E. Phosphorsäure E-Bis-[*p*-Nitro-Phenylester], Ein Neuer Hemmstoff Mikrosomaler Carboxylesterasen / E. Heymann, K. Krisch. // Hoppe-Seyler's Zeitschrift Für Physiol. Chemie. – 1967. – V. 348. – P. 609–619.

24 Пат. на изобретение № 1187444. Алкокси-2-оксо-5,6-бензо-1,4,2-диоксафосфоринаны в качестве избирательных ингибиторов неспецифических эстераз теплокровных животных / Цветков Е. Н., Дегтярев А. Н., Бовин А. Н., Махаева Г. Ф., Янковская В. Л. заявл. 11.03.1984; опубл. 22.06.1984.

25. Пат. № 2423132 Российская Федерация, МПК А61К 31/661, А61Р 43/00. Средство для необратимого ингибирования *in vivo* карбоксилэстеразы на основе фосфорилированных 1-гидроперфторизопропанолов, обладающее низкой острой токсичностью для теплокровных, и способ его применения для ингибирования карбоксилэстеразы в плазме грызунов / Махаева Г. Ф., Рудакова Е. В., Аксиненко А. Ю. ; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии наук Институт физиологически активных веществ РАН (ИФАВ РАН) (RU) – № 2010114914/15; заявл. 15.04.2010; опубл. 10.07.2011, Бюл. № 19

26. (*O,O*-Dibutyl)-*O*-1-trifluoromethyl-2,2,2-trifluoroethyl Phosphate (BFP): a Selective Inhibitor of Mouse Plasma Carboxylesterase / G. F. Makhaeva, E. V. Rudakova, A. Y. Aksinenko [et. al.] // Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem. – 2016. – V. 191. – P. 1589–1590.

27. Identification and Characterization of Novel Benzil (Diphenylethane-1,2-dione) Analogues as Inhibitors of Mammalian Carboxylesterases / R.M. Wadkins, J.L. Hyatt, X. Wei [et. al.] // J. Med. Chem. – 2005. – V. 48– P. 2906–2915.

28. Wadkins R. M. Discovery of Novel Selective Inhibitors of Human Intestinal Carboxylesterase for the Amelioration of Irinotecan-Induced Diarrhea: Synthesis, Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis, and Biological Activity / R. M. Wadkins. // Mol. Pharmacol. – 2004. – V. 65. – P. 1336–1343.

29. Improved, Selective, Human Intestinal Carboxylesterase Inhibitors Designed to Modulate 7-Ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin (Irinotecan; CPT-11) Toxicity / L. D. Hicks, J. L. Hyatt, S. Stoddard [et. al.] // J. Med. Chem. – 2009. – V. 52. – P. 3742–3752.

30. Potter P. M. Carboxylesterase Inhibitors / M. J. Hatfield, P. M. Potter // Expert Opin. Ther. Pat. – 2011. – V. 21. – P. 1159–1171.

31. Structure–Activity Relationships of Substituted 1-Pyridyl-2-phenyl-1,2-ethanediones: Potent, Selective Carboxylesterase Inhibitors / B. M. Young, J. L. Hyatt, D. C. Bouck [et. al.] // J. Med. Chem. – 2010. – V. 53. – P. 8709–8715.

32. 1,2-Bis(1*H*-indol-3-yl)ethane-1,2-dione, an Indole Alkaloid from the Marine Sponge *Smenospongia* sp. / M. J. McKay, A. R. Carroll, R. J. Quinn, J. N. A. Hooper // J. Nat. Prod. – 2002. – V. 65. – P. 595–597.

33. Modulation of Esterified Drug Metabolism by Tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* ("Danshen") / M. J. Hatfield, L. G. Tsurkan, J. L. Hyatt [et. al.] // *J. Nat. Prod.* – 2013. – V. 76. – P. 36–44.
34. Wheelock, C. E. Synthesis of New Carboxylesterase Inhibitors and Evaluation of Potency and Water Solubility / C. E. Wheelock, T. F. Severson, B. D. Hammock // *Chem. Res. Toxicol.* – 2001. – V. 14. – P. 563.
35. Draber, W. Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals / W. Draber, T. Fujita // USA, N.W., Boca Raton, Florida: CRC Press, 1992. – 581 pp.
36. Ингибиторы холинэстераз и карбоксилэстераз как фармакологические агенты / Г. Ф. Махаева, Е. В. Рудакова, Н. В. Ковалева [и др.] // *Изв. АН, Сер. хим. № 5.* – 2019. – С. 967–984.
37. Radwan, S. M. Synthesis of Diarylsulphides and Diarylsulphones Containing Pyrazoline, Isoxazoline, Pyrimidine and Condensed Pyridazine Moieties // S. M. Radwan, M. S. Abbady, R. A. Ahmed // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1991. – V. 63. – P. 363–372.
38. Abbady, M. S. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Cinnoline Derivatives Containing a Sulfonamide Group / M. S. Abbady, S. M. Radwan, E. A. Bakhite // *Indian J. Chem.* – 1993. – V. 32B, Sect. B. – P. 1281–1284.
39. Youssef, M. S. K. Synthesis and Some Reactions of Cinnoline Derivatives / M. S. K. Youssef, A. M. K. El-Dean, M. S. Abbady // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1991. – V. 56. – P. 1768–1775.
40. Antibacterial and Antifungal Studies on Some New Acetylcinnolines and Cinnolinyl Thiazole Derivatives / B. Narayana, K. K. V. Raj, B. V. Ashalatha [et. al.] // *Indian J. Chem.* – 2006. – V. 45B, Sect. B. – P. 1704–1709.
41. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Pyrazolo[4,3-c]cinnoline Derivatives as Potential Anti-inflammatory and Antibacterial Agents / R. K. Tonk, S. Bawa, G. Chawla [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 57. – P. 176–184.
42. Tandem Synthesis of 2-Aryl-1,2,3-triazoles from α -Arylhydrazonoketones with NH_4OAc via Copper-Catalyzed Aerobic Oxidation L. Wu, S. Guo, X. Wang [et. al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – P. 2145–2148.
43. Synthesis of Substituted Dihydro-1*H*-pyrazoles and 1*H*-Pyrazoles via Formal [4+1] Annulation of α -Arylhydrazonoketones and Dimethyl Sulfonium Methylides / B. Deng, C. Li, J. Yuan [et. al.] // *Tetrahedron.* – 2019. – V. 75. – P. 2273–2279.

44. Formal [4 + 1] Annulation of α -Arylhydrazonoketones and Dimethylsulfoxonium Methylide: One-pot Synthesis of Substituted Pyrazoles and Dihydropyrazoles / Q. Zhang, M. Yu, J. Yuan [et. al.] // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – P. 6036–6041.
45. Design, Synthesis and Structure–Activity Relationships of Novel 4-Phenoxyquinoline Derivatives Containing Pyridazinone Moiety as Potential Antitumor Agents / S. Zhou, H. Liao, C. He [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 83. – P. 581–593.
46. Synthesis and Bioevaluation Study of Novel *N*-methylpicolinamide and Thienopyrimidine Derivatives as Selectivity *c*-Met Kinase Inhibitors / L. Wang, S. Xu, X. Chen [et. al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – V. 26. – P. 245–256.
47. Discovery of Novel Pyrrolo-pyridine/Pyrimidine Derivatives Bearing Pyridazinone Moiety as *c*-Met Kinase Inhibitors / L.X. Wang, X. Liu, S. Xu [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 141. – P. 538–551.
48. Discovery of Novel 7-Azaindole Derivatives Bearing Dihydropyridazine Moiety as *c*-Met Kinase Inhibitors / Q. Tang, L. Wang, Y. Duan [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 133. – P. 97–106.
49. Microwaves in Organic Synthesis: Facile Synthesis of Biologically Active Pyridazinone and Iminopyridazine Derivatives / N. R. Mohamed, M. M. T. El-Saidi, Y. M. Ali, M. H. Elnagdi // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – V. 44. – P. 1333–1337.
50. Patent JP2001002658A. МПК Y02P20/55. Pyridazinone compound and its use / T. Komori; заявл. 17.06.1999; опубли. 09.01.2001.
51. Patent JP2000053652A. Pyridazin-3-one derivative and its use / M. Enomoto; заявл. 07.08.1998; опубли. 22.02.2000.
52. Patent JP2000026431A. 6-Alkoxy carbonylpyridazin-3-one compound / S. Kawamura; заявл. 07.07.1998; опубли. 25.01.2000.
53. Othman, I. M. M. Synthesis, Characterization, and Biological Studies of Some Novel Pyrazole Carboxamide, Pyridazine and Thienopyridazine Derivatives / I. M. M. Othman, A. H. M. Hussein // *Synth. Commun.* – 2019. – V. 50, № 3. – P. 1–11.
54. Synthesis of Indenoporphyrins, Highly Modified Porphyrins with Reduced Diatropic Characteristics / T. D. Lash, B. E. Smith, M. J. Melquist, B. A. Godfrey // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 5335–5345.
55. Discovery of a New Class of Sortase A Transpeptidase Inhibitors to Tackle Gram-Positive Pathogens: 2-(2-Phenylhydrazinylidene)alkanoic Acids and Related Derivatives / B. Maggio, D. Raffa, M. Raimondi [et. al.] // *Molecules.* – 2016. – V. 21. – P. 241.
56. Josef Jirman, A. L. ¹³C- and ¹⁵N-NMR Spectra of Phenylazoacetamides and Similar Compounds / A. L. Josef Jirman // *Dye and Pigment.* – 1987. – V. 8. – P. 55–62.

57. Shchegol'kov, E. V. The Transformations of Fluoroalkyl-Containing 2-Arylhydrazono-1,3-Dicarbonyl Compounds with Methylamine / E. V. Shchegol'kov, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin // *J. Fluorine Chem.* – 2007. – V. 128. – P. 779–788.
58. Šimůnek, P. Diazonium Exchange and Migration of Pivaloyl Group upon Azo Coupling of β -Enaminones / P. Šimůnek, V. Bertolasi, V. Macháček // *European J. Org. Chem.* – 2013. – P. 5683–5691.
59. Structure and Tautomerism of Azo Coupling Products from *N*-Alkylenaminones Derived from Acetylacetone and Benzoylacetone in Solid Phase and in Solution / P. Šimůnek, M. Svobodová, V. Bertolasi [et. al.] // *New J. Chem.* – 2007. – V. 31. – P. 429–438.
60. Конденсация фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с метиламином / Щегольков Е. В., Бургарт Я. В., Слепухин П. А. [и др.] // *Журн. орг. химии* – 2007. – № 43. – С. 1787–1795.
61. Sharma, A. A. Facile Synthesis of Aryl-Substituted Hydrazono-Pyrazolyl[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4][thiadiazol]-coumarin Derivatives / A. Sharma, G. Satish, S. Penta // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – V. 53. – P. 1086–1090.
62. Mostafa, S. Synthesis and Microbial Activity of Novel 3-Methyl-2-pyrazolin-5-one Derivatives / S. Mostafa, N. M. Abd El-Salam, O. Y. Alothman // *J. Chem.* – 2013. – V. 2013, № 7. – P. 1–7.
63. Gomha, S. M. Synthesis under Microwave Irradiation of [1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and Other Diazoles Bearing Indole Moieties and Their Antimicrobial Evaluation / S. M. Gomha, S. M. Riyadh // *Molecules.* – 2011. – V. 16. – P. 8244–8256.
64. Isloor, A. M. Synthesis, Characterization and Biological Activities of Some New Benzo[*b*]Thiophene Derivatives / A. M. Isloor, B. Kalluraya, K. Sridhar Pai // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – P. 825–830.
65. Synthesis, Antimicrobial, Antiquorum-Sensing and Cytotoxic Activities of New Series of Benzothiazole Derivatives / M. T. Gabr, N. S. El-Gohary, E. R. El-Bendary [et. al.] // *Chinese Chem. Lett.* – 2015. – V. 26. – P. 1522–1528.
66. Abdel-Wahab, B. F. Synthesis and Antitumor Properties of New 2,4-Dichlorophenoxy Ethers / B. F. Abdel-Wahab, M. Farghaly, F. A. Badria // *Pharm. Chem. J.* – 2011. – V. 45. – P. 30–35.
67. Deeb, A. A. Pyridazine and Its Related Compounds: Part 33. Synthesis of Some Disperse Dyes Derived from 3-Hydrazinyl-4,5-diphenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridazine and Their Color Assessment on Polyester Fabric / A. A. Deeb, M. B. El-Hossami, A. A. M. Abdelgawad // *Eur. J. Chem.* – 2015. – V. 6. – P. 57–62.

68. Amir, M. Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyrazolinones and Pyrazoles Having Benzothiazole Moiety / M. Amir, S. A. Javed, M. Zaheen Hassan // *Med. Chem. Res.* – 2012. – V. 21. – P. 1261–1270.
69. Synthesis of New Pyrazole Derivatives Containing 2-Methylquinoline Ring System: A Novel Class of Potential Antimicrobial Agents / G. Bheema Raju, M. M. Mahesh, G. Manjunath, P. Venkata Ramana // *Chem. Sci. Trans.* – 2016. – V. 5, № 1. – P. 125–136.
70. Phenyl Hydrazone Bearing Pyrazole and Pyrimidine Scaffolds: Design and Discovery of a Novel Class of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (Nrtis) Against HIV-1 and Their Antibacterial Properties / U.P. Singh, H.R. Bhat, A. Verma [et. al.] // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – P. 17335.
71. Abdelgawad, M. A. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Benzothiazole/Benzoxazole and/or Benzimidazole Derivatives Incorporating a Pyrazole Scaffold as Antiproliferative Agents / M. A. Abdelgawad, R. B. Bakr, H. A. Omar // *Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 74. – P. 82–90.
72. Manojkumar, P. Antioxidant and antibacterial studies of arylazopyrazoles and arylhydrazonopyrazolones containing coumarin moiety / P. Manojkumar, T.K. Ravi, S. Gopalakrishnan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44, № 11. – P. 4690–4694.
73. Manojkumar, P. Synthesis of Coumarin Heterocyclic Derivatives with Antioxidant Activity and in Vitro Cytotoxic Activity Against Tumour Cells / P. Manojkumar, T. Ravi, G. Subbuchettiar // *Acta Pharm.* – 2009. – V. 59, № 2 – P. 159-168.
74. Type II Diabetes-Related Enzyme Inhibition and Molecular Modeling Study of a Novel Series of Pyrazolone Derivatives / S. Shetty, B. Kalluraya, Nithinchandra [et. al.] // *Med. Chem. Res.* – 2014. – V. 23. – P. 2834–2846.
75. Selective Inhibitors of the Protein Tyrosine Phosphatase SHP2 Block Cellular Motility and Growth of Cancer Cells in vitro and in vivo / S. Grosskopf, C. Eckert, C. Arkona [et. al.] // *ChemMedChem.* – 2015. – V. 10. – P. 815–826.
76. Structure-Based Lead Optimization and Biological Evaluation of BAX Direct Activators as Novel Potential Anticancer Agents / M. Stornaiuolo, G. La Regina, S. Passacantilli [et. al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 2135–2148.
77. Direct and selective small-molecule activation of proapoptotic BAX / E. Gavathiotis, D. E. Reyna, J. A. Bellairs [et. al.] // *Nat. Chem. Biol.* – 2012. – V. 8. – P. 639–645.
78. Discovery of a novel class of AKT pleckstrin homology domain inhibitors / D. Mahadevan, G. Powis, E. A. Mash [et. al.] // *Mol. Cancer Ther.* – 2008. – V. 7. – P. 2621–2632.

79. 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.
80. Synthesis and structure–activity analysis of diphenylpyrazolodiazene inhibitors of the HIV-1 Nef virulence factor / P. C. Iyer, J. Zhao, L. A. Emert-Sedlak, K. K. Moore, T. E. Smithgall, B. W. Day // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24, № 7. – P. 1702–1706.
81. Synthesis and Identification of Novel Pyridazinylpyrazolone Based Diazo Compounds as Inhibitors of Human Islet Amyloid Polypeptide Aggregation / S. U. Bin Farrukh, I. Javed, A. Q. Ather [et. al.] // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 339–346.
82. Synthesis, Characterization, Molecular Docking and Biological Activities of Novel Pyrazoline Derivatives / F. Turkan, A. Cetin, P. Taslimi [et. al.] // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. – 2019. – V. 352. – P. 1800359.
83. 3-Aryl-4-(arylhyaazono)-1H-pyrazol-5-ones: Highly ligand efficient and potent inhibitors of GSK3 β / M. Arnost, A. Pierce, E. ter Haar, D. Lauffer, J. Madden, K. Tanner, J. Green // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20, № 5. – P. 1661–1664.
84. Design and Synthesis of Small Molecule-Sulfo tyrosine Mimetics that Inhibit HIV-1 Entry / C. Dogo-Isonagie, S.-L. Lee, K. Lohith [et. al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – P. 1718–1728.
85. Synthesis of 4-(2-Phenylhydrazono)-1-(4-phenylthiazol-2-yl)-1H-pyrazol-5(4H)-one Compounds and Characterization of Their Affinities to Anti-apoptotic Bcl-2 Family Proteins / S. Shi, L. Han, M. Zhou [et. al.] // *Chinese J. Chem.* – 2013. – V. 31, № 9. – P. 1133–1138.
86. Design, efficient synthesis and molecular docking of some novel thiazolyl-pyrazole derivatives as anticancer agents / A. R. Sayed, S. M. Gomha, F. M. Abdelrazek [et. al.] // *BMC Chem.* – 2019. – V. 13. – P. 116.
87. Chunduru, V. S. R. Facile One-Pot Synthesis of Aryl, Heteryl Substituted Hydrazono Thiazolyl-Pyrazolone Derivatives via Three-Component Reaction / V. S. R. Chunduru, R. R. Vedula // *Synth. Commun.* – 2012. – V. 42. – P. 1154–1161.
88. Aychiluhim, T. B. Efficient, One-Pot Synthesis of Triazolothiadiazinyl-pyrazolone and Pyrazolyl-triazolothiadiazine Derivatives via Multicomponent Reaction / T. B. Aychiluhim, V. R. Rao // *Synth. Commun.* – 2014. – V. 44. – P. 1422–1429.
89. An Efficient One-Pot Synthesis of Pyrazolyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazin-6-yl)-2H-pyran-2-one Derivatives via Multicomponent Approach and Their Potential Antimicrobial and Nematicidal Activities / S. Penta, K. K. Gadidasu, S. Basavoju, V. Rajeswar Rao // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 5663–5666.

90. Pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazoles: Antimicrobial, Antitumor Activities, and Computational Docking Studies / T. A. Farghaly, M. A. Abdallah, H. K. Mahmoud, N. El-Metwaly, M. Elaasser // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – V. 54, № 5. P. 2859–2866.
91. Синтез фторалкил-содержащих 2-гетарилгидразонов 1,2,3-трикетонов и их реакции с гидразинами / О. Н. Чупахин, Е. В. Щегольков, О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салютин // *Изв. АН, Сер. хим.* – № 11. – 2004. – С. 2479–2484.
92. Кузюева, О. Г. Синтез 2-арилгидразонов фторсодержащих 1,2,3-трикарбонильных соединений алифатического ряда и их реакции с динуклеофилами / О. Г. Кузюева, Я. В. Бургарт, В. И. Салютин // *Изв. АН, Сер. хим.* № 4. – 1998. – С. 695–700.
93. Pandit, R. P. Iodine-mediated construction of polyfunctionalized arylazopyrazoles from β -ketoesters or 2-arylpyrazol-3-ones and arylhydrazines / R. P. Pandit, S. H. Kim, Y. R. Lee // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14, № 29. – P. 6996–7000.
94. Khalil, N. S. A. M. / A Facile Synthesis, Structure, and Antimicrobial Evaluation of Novel 4-Arylhyaazono-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. – P. 1654–1659.
95. Recyclization of 7-Fluoroalkyl-4,7-dihydroazolo[5,1-c]triazines into 5-(Pyrazolinylyhydrazone)azoles in the Reactions with Hydrazides and Thiosemicarbazide / O. G. Khudina, E. V. Shchegol'kov, Y. V. Burgart, M. I. Kodess, V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin // *Heterocycles.* – 2006. – V. 68, № 12. – P. 2515–2525.
96. Syntheses and Antimicrobial Activities of Five-Membered Heterocycles Having a Phenylazo Substituent / K. Tanaka, K. Matsuo, A. Nakanishi [et. al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1984. – V. 32. – P. 3291–3298.
97. A family of substituted hydrazoneisoxazolones with potential biological properties / C. Bustos, E. Molins, J.-G. Cárcamo [et. al.] // *New J. Chem.* – 2016. – V. 40. – P. 2156–2167.
98. Chikkula, K. V. Analgesic, Anti-Inflammatory, and Antimicrobial Activities of Novel Isoxazole/Pyrimidine/Pyrazole Substituted Benzimidazole Analogs / K. V. Chikkula, R. Sundararajan // *Med. Chem. Res.* – 2017. – V. 26. – 3026–3037.
99. Investigation of antioxidant and anti-nociceptive potential of isoxazolone, pyrazolone derivatives, and their molecular docking studies / T. Anwar, H. Nadeem, S. Sarwar [et. al.] // *Drug Dev. Res.* – 2020. – V. 81. – P. 893–903.
100. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Pyrazolones and Pyrazolone / A. E. A. Hassan, A. H. Moustafa, M. M. Tolbah [et. al.] // *Nucleosides, Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* – 2012. – V. 31. – P. 783–800.
101. 2,4-Disubstituted Phenylhydrazonepyrazolone and Isoxazolone Derivatives as Antibacterial Agents: Synthesis, Preliminary Biological Evaluation and Docking Studies / A. K.

Oraby, K. R. A. Abdellatif, M. A. Abdelgawad [et. al.] // ChemistrySelect. – 2018. – V. 3. – P. 3295–3301.

102. Banpurkar, A. R. Aqueous Phase Synthesis, Crystal Structure and Antimicrobial Activity of 4-(Substituted Phenylazo)-3-methyl-4*H*-isoxazol-5-one Azo Dyes / A. R. Banpurkar, S. S. Wazalwar, F. Perdih // Bull. Chem. Soc. Ethiop. – 2018. – V. 32. – P. 249.

103. Arylazo-3,5-dimethylisoxazoles: Azoheteroarene Photoswitches Exhibiting High Z-Isomer Stability, Solid-State Photochromism, and Reversible Light-Induced Phase Transition / P. Kumar, A. Srivastava, C. Sah [et. al.] // Chem. A Eur. J. – 2019. – V. 25. – P. 11924–11932.

104. New 3,4,5-Trisubstituted Isoxazole Derivatives with Potential Biological Properties / C. Bustos, E. Molins, J.-G. Cárcamo [et. al.] // New J. Chem. – 2015. – V. 39. – P. 4295–4307.

105. Aggarwal, R. Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-(2-Thienyl)-4-arylazo-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-Delta(2)-isoxazolines and 3-(2-Thienyl)-4-arylazo-5-trifluoromethylisoxazoles / R. Aggarwal, A. Bansal, A. J. Mittal // J. Fluorine Chem. – 2013. – V. 145. – P. 95–101.

106. Kumar, V. The Reaction of Hydroxylamine with Aryl Trifluoromethyl- β -Diketones: Synthesis of 5-Hydroxy-5-trifluoromethyl-Delta(2)-isoxazolines and Their Dehydration to 5-Trifluoromethylisoxazoles / V. Kumar, R. Aggarwal, S. P. Singh // J. Fluorine Chem. – 2006. – V. 127. – P. 880–888.

107. Synthesis of Fluorinated 2(3)-Arylhydrazones of 1,2,3-Tri(1,2,3,4-tetra)carbonyl Compounds and Their Heterocyclization Reactions / Y. V. Burgart, A. S. Fokin, O. G. Kuzueva [et. al.] // J. Fluorine Chem. – 1998. – V. 92. – P. 101–108.

108. Jain, R. B. J. Synthesis of Some Potential Antibacterial Sulfonamoylazopyrimidines / B. J. Jain R., S. Tomar // J. Indian Chem. Soc. – 1997. – V. 74. – P. 643.

109. The Syntheses of 2-Methyl-3-(*p*-tolylazo)-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole-4-one, 7-Hydroxy-5-methyl-6-(*p*-tolylazo)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, 2-Methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridine-5,7(4*H*,6*H*)-dione and Arylazothiopyrimidines / M. A. Metwally, M. Y. Yousif, A.-K. M. Ismaiel, H. A. Etman // Heterocycles. – 1985. – V. 23, № 9. – P. 2251–2254.

110. Synthesis of Novel 3*H*-Quinazolin-4-ones Containing Pyrazolinone, Pyrazole and Pyrimidinone Moieties / M. Saleh, M. Abdel-Megeed, M. Abdo, A.-B. Shokr // Molecules. – 2003. – V. 8. – P. 363–373.

111. Synthesis of Arylhydrazono-tetrazolopyrimidones, Arylhydrazono-Thiazolopyrimidones, Arylhydrazono-Pyrazolopyridones and Arylhydrazono-Benzimidazolopyrimidines / F. Metwally, M. A., Ismaiel, A. E.-Emam [et. al.] // J. Indian Chem. Soc. – 1989. – V. 66. – P. 179–180.

112. Zohdi, H. F. Reactions with 3-Amino-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazole: A Simple Route to Fluorinated Poly-Substituted Triazolo[1,5-a]pyrimidine and Triazolo[5,1-c]triazine Derivatives / H. F. Zohdi // J. Chem. Res. – 1997. – V. – 392.
113. Karcı, F. Synthesis of disazo pyrazolo[1,5-a]pyrimidines / F. Karcı, A. Demirçalı // Dye. Pigment. – 2007. – V. 74, № 2. – P. 288–297.
114. Elgemeie, G. H. Synthesis of and Dyeing Characteristics of Novel Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives Containing Two Arylazo Functions / G. H. Elgemeie, M. H. Helal, H. M. El-Sayed // Pigment Resin Technol. – 2003. – V. 32. – P. 100–106.
115. Afeefy, H. Y. Synthesis of new pyrimido[1,2]benzimidazole and triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives / H. Y. Afeefy // Boll. Chim. Soc. – 1998. – V. 137. – P. 480–483.
116. Synthesis and Antitumor Testing of Certain New Fused Triazolopyrimidine and Triazoloquinazoline Derivatives / G. S. Hassan, M. A. El-Sherbeny, M. B. El-Ashmawy [et. al.] // Arab. J. Chem. – 2017. – V. 10. – P. S1345–S1355.
117. Deeb, A. A. Pyridazine Derivatives and Its Related Compounds. Part 31. Synthesis of Some Disperse Dyes Derived from 3-Amino-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridazine and Their Color Assessment on Polyester Fabrics / A. A. Deeb, M. B. El-Hossami, A. A. Abdel Gawad // Eur. J. Chem. – 2014. – V. 5. – P. 639–643.
118. Synthesis, Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of Novel 3*H*-Thiazolo[4,5-*b*]Pyridines // T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, V. S. Matiychuk [et. al.] // Acta Chim. Slov. – 2019. V. 66, № 1. – P. 103–111.
119. Sharma, P. A Comprehensive Electrochemical Studies on Some Synthesized Substituted 3-Arylazo-2,4,6-trimethylquinolines / P. Sharma // Org. Chem. Incl. Med. Chem. – 2004. – V. 43B. – P. 1320–1328.
120. Novel potent bifunctional carboxylesterase inhibitors based on a polyfluoroalkyl-2-imino-1,3-dione scaffold / G. F. Makhaeva, S. V. Lushchekina, N. P. Boltneva [et.al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2021. – V. 218. – P. 113385.
121. Новые фторированные синтоны: литиевые соли, полученные из фторированных β -дикетонов / В. И. Филякова, Н. С. Карпенко, О. А. Кузнецова, К. И. Пашкевич // Жур. орг. химии. – 1998. – № 34. – С.381–387.
122. General Atomic and Molecular Electronic Structure System / M. W. Schmidt, K. Baldridge, J. Boatz, S. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jenson, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. Montgomery // J. Comput. Chem. – 1993. – V. 14, № 11. – P. 1347–1363.

123. Organophosphorus Compound Esterase Profiles as Predictors of Therapeutic and Toxic Effects / G. F. Makhaeva, E. V. Radchenko, V. A. Palyulin [et.al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2013. – V. 203. – P. 231–237.
124. Multisite Promiscuity in the Processing of Endogenous Substrates by Human Carboxylesterase 1 / S. Bencharit, C. C. Edwards, C. L. Morton, E. L. Howard-Williams, P. Kuhn, P. M. Potter, M. R. Redinbo // *J. Mol. Biol.* – 2006. – V. 363, № 1. – P. 201–214.
125. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor flexibility / G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom [et. al.] // *J. Comput. Chem.* – 2009. – V. 30. – P. 2785–2791.
126. Structures of Human Acetylcholinesterase in Complex with Pharmacologically Important Ligands / J. Cheung, M. J. Rudolph, F. Burshteyn, M. S. Cassidy, E. N. Gary, J. Love, M. C. Franklin, J. J. Height // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55, № 22. – P. 10282–10286.
127. Crystal Structure of Human Butyrylcholinesterase and of Its Complexes with Substrate and Products / Y. Nicolet, O. Lockridge, P. Masson, J. C. Fontecilla-Camps, F. Nachon // *J. Biol. Chem.* – 2003. – V. 278, № 42. – P. 41141–41147.
128. Recent Progress in The Discovery of Natural Inhibitors Against Human Carboxylesterases / D.-D. Wang, L.-W. Zou, Q. Jin [et. al.] // *Fitoterapia.* – 2017. – V. 117. – P. 84–95.
129. Metabolism of Deltamethrin and Cis - and Trans -Permethrin by Human Expressed Cytochrome P450 and Carboxylesterase Enzymes / L. Hedges, S. Brown, A. K. MacLeod [et. al.] // *Xenobiotica.* – 2019. – V. 49. – P. 521–527.
130. de la Riva, G. A. Known Hepatoprotectors Act as Antioxidants and Immune Stimulators in Stressed Mice: Perspectives in Animal Health Care / G. A. de la Riva, F. J. López Mendoza, G. Agüero-Chapin // *Curr. Pharm. Des.* – 2019. – V. 24. – P. 4825–4837.
131. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay / R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – V. 26, № 9–10. – P. 1231–1237.
132. Makhaeva, G. F. Synthesis, Molecular Docking, and Biological Evaluation of 3-Oxo-2-tolylhydrazinylidene-4,4,4-trifluorobutanoates Bearing Higher and Natural Alcohol Moieties as New Selective Carboxylesterase Inhibitors / G. F. Makhaeva, N. A. Elkina, E. V. Shchegolkov // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 91. – P. 103097.
133. Синтез новых эффективных и селективных ингибиторов карбоксилэстеразы на основе адамантил и цитронеллил 4,4,4-трифтор-2-арилгидразинилиден-3-оксобутаноатов / Н. А. Елькина, Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт [и др.] // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 2021. – № 3. – С. 567–572.

134. Cesium Carbonate as Efficient Catalyst for Chemoselective Transesterification of β -Ketoesters Under Conventional and Unconventional Conditions / G. Krishnaiah, K. C. Rajanna, K. R. Reddy [et. al.] // Res. Chem. Intermed. – 2015. – V. 41. – P. 2739–2751.
135. Manganese(II) Salts as Efficient Catalysts for Chemo Selective Transesterification of β -Keto Esters under Non-Conventional Conditions / G. Krishnaiah, B. Sandeep, D. Kondhare [et. al.] // Tetrahedron Lett. – 2013. – V. 54. – P. 703–706.
136. The Preparation of Polymer Bound β -Ketoesters and Their Conversion into an Array of Oxazoles / B. Clapham, S.-H. Lee, G. Koch [et. al.] // Tetrahedron Lett. – 2002. – V. 43. – P. 5407–5410.
137. Patent JP2010150190A. Method for producing ester compound and transesterification catalyst / T. Masuyama, M. Shimada; заявл. 25.12.2008; опубли. 07.08.2010.
138. Structure–Activity Relationship Study of 1,4-Dihydropyridine Derivatives Blocking N-Type Calcium Channels / T. Yamamoto, S. Niwa, S. Ohno [et. al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – V. 16. – P. 798–802.
139. Meyer, M. E. 2-Diazoacetoacetic Acid, an Efficient and Convenient Reagent for the Synthesis of α -Diazo- β -ketoesters / M. E. Meyer, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz // Chem. Commun. – 2006. – P. 1316.
140. Международная заявка № WO2012033138A1. МПК C07C69/716. Radiation-sensitive resin composition, polymer, and compound / N. Hiromitsu, K. Reiko, N. Kazuo, S. Mitsuo, A. Kuzunori; заявл. 07.09.2011 : опубли. 15.03.2012.
141. Transesterification of β -Keto Esters Catalysed by Transition Metal Complexes in a Novel Heterogeneous Way / M. Lakshmi Kantam, V. Neeraja, B. Bharathi, C. Venkat Reddy // Catal. Letters. – 1999. – V. 62. – P. 67–69.
142. Dharma Rao, G. B. Efficient Trans-Acetoacylation Mediated by Ytterbium(III) Triflate as a Catalyst Under Solvent-Free Condition / G. B. Dharma Rao, M. P. Kaushik // Tetrahedron Lett. – 2011. – V. 52. – P. 5104–5106.
143. Shimizu, I. Facile Synthesis of Trifluoromethyl Ketones by Palladium-Catalyzed Carroll Type Reaction / I. Shimizu, H. Ishii, A. Tasaka // Chem. Lett. – 1989. – V. 18. – P. 1127–1128.
144. Facile Transesterification of β -Ketoesters under Solvent-Free Condition Using Borate Zirconia Solid Acid Catalyst / B. Madje, P. Patil, S. Shindalkar [et. al.] // Catal. Commun. – 2004. – V. 5. – P. 353–357.
145. Салоутин, В. И. Переэтерификация борнеолом медных хелатов β -кето - и ацилпировиноградных кислот / В. И. Салоутин, П. Н. Кондратьев, З.Э. Скрябина // Изв. АН, Сер. Хим. – 1993. – № 5. – С. 902-904.

146. Natural Clays as Efficient Catalyst for Transesterification of β -Keto Esters with Carbohydrate Derivatives / F. C. da Silva, V. F. Ferreira, R. S. Rianelli, W. C. Perreira // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – P. 1165–1168.
147. An Efficient Synthesis of β -Ketoesters via Transesterification and its Application in Biginelli Reaction under Solvent-Free, Catalyst-Free Conditions / G. B. Dharma Rao, B. N. Acharya, M. P. Kaushik // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 6644–6647.
148. Efficient transesterification of ethyl acetoacetate with higher alcohols without catalysts / L. I. Koval, V. I. Dzyuba, O. L. Initska, V. I. Pekhnyo // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 1645–1647.
149. The X-ray Structure of a Transition State Analog Complex Reveals the Molecular Origins of the Catalytic Power and Substrate Specificity of Acetylcholinesterase / M. Harel, D. M. Quinn, H. K. Nair [et. al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – V. 118. – P. 2340–2346.
150. Ингибиторы холинэстераз и карбоксилэстераз как фармакологические агенты / Г. Ф. Махаева, Е. В. Рудакова, Н. В. Ковалева [и др.] // *Изв АН. Сер. хим.* – 2019. – № 5. – С. 967–984.
151. Characterization of a complete cycle of acetylcholinesterase catalysis by ab initio QM/MM modeling / A. V. Nemukhin, S. V. Lushchekina, A. V. Bochenkova [et. al.] // *J. Mol. Model.* – 2008. – V. 14. – P. 409–416.
152. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
153. Synthesis of 2-Arylhiaziridinylidene-3-oxo-4,4,4-trifluorobutanoic Acids as New Selective Carboxylesterase Inhibitors and Radical Scavengers / O. G. Khudina, G. F. Makhaeva, N. A. Elkina [et. al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2019. – V. 29. – P. 126716.
154. Synthesis and Some Reactions of Cinnoline Derivatives / Youssef, S. K. Mohamed, El-Dean [et. al.] // *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* – 1991. – V. 56. – P. 1768–1775.
155. 3-(Бензолсульфонил)-1,1,1-трифтор-3-[2-(арил)гидразинилиден]пропан-2-оны как селективные ингибиторы карбоксилэстеразы / Е. В. Щегольков, Н. П. Болтнева, Я. В. Бургарт [и др.] // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2022. – № 1. – С. 158–164.
156. Takahashi, M. Synthesis of 1-Aryl-3-phenylsulfonyl-1,2,4-triazoles from 1,5-Diaryl-3-phenylsulfonylformazans / M. Takahashi, S. Ohnishi // *Heterocycles.* – 1996. – V. 43. – P. 2465.
157. Исследование геометрической изомерии в ряду фторалкилсодержащих 2-арилгидразинилиден-1,2,3-трикетонов / О. Г. Худина, Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт [и др.] // *Журн. орг. химии.* – 2007. 43 – С. 381–389.
158. Sulfonyl vs. carbonyl group: which is the more electron-withdrawing? / I. Chataigner, C. Panel, H. Gérard, S.R. Piettre // *Chem. Commun.* – 2007. – P. 3288.

159. General atomic and molecular electronic structure system / M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K.A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery // *J. Comput. Chem.* – 1993. – V. 14, № 11. – P. 1347–1363.
160. Benzie, I. F. F. [2] Ferric reducing/antioxidant power assay: Direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration / I. F. F. Benzie, J. J. Strain // *Methods Enzymol.* – 1999. V. 299. – P. 15–27.
161. New Multifunctional Agents Based on Conjugates of 4-Amino-2,3-polymethylenequinoline and Butylated Hydroxytoluene for Alzheimer's Disease Treatment / G. F. Makhaeva, N. V. Kovaleva, E. V. Rudakova [et. al.] // *Molecules.* – 2020. – V. 25, № 24. – P. 5891.
162. Allgaier, M. An Update on Drug Treatment Options of Alzheimer's Disease / M. Allgaier // *Front. Biosci.* – 2014. – V. 19. – P. 1345.
163. Martinez, A. Novel Cholinesterase Inhibitors as Future Effective Drugs for The Treatment of Alzheimer's Disease / A. Martinez, A. Castro // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2006. – V. 15. – P. 1–12.
164. Butyrylcholinesterase Activity in Multiple Sclerosis Neuropathology / S. Darvesh, A. M. LeBlanc, I. R. Macdonald [et. al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2010. – V. 187. – P. 425–431.
165. Giacobini, E. Cholinergic Function and Alzheimer's Disease / E. Giacobini // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2003. – V. 18. – P. S1–S5.
166. Selective Butyrylcholinesterase Inhibition Elevates Brain Acetylcholine, Augments Learning and Lowers Alzheimer β -Amyloid Peptide in Rodent / N. H. Greig, T. Utsuki, D. K. Ingram [et. al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2005. – V. 102. – P. 17213–17218.
167. Acetylcholinesterase Knockouts Establish Central Cholinergic Pathways and Can Use Butyrylcholinesterase to Hydrolyze Acetylcholine / M.-M. Mesulam, A. Guillozet, P. Shaw [et. al.] // *Neuroscience.* – 2002. – V. 110. – P. 627–639.
168. Sensitivity of Butyrylcholinesterase Knockout Mice to (-)-Huperzine A and Donepezil Suggests Humans with Butyrylcholinesterase Deficiency May not Tolerate These Alzheimer's Disease Drugs and Indicates Butyrylcholinesterase Function in Neurotransmission / E.G. Duysen, B. Li, S. Darvesh, O. Lockridge // *Toxicology.* – 2007. – V. 233. – P. 60–69.
169. Cholinesterases: Roles in the Brain During Health and Disease / C. Ballard, N. Greig, A. Guillozet-Bongaarts [et. al.] // *Curr. Alzheimer Res.* – 2005. – V. 2. – P. 307–318.
170. Cholinesterase Inhibition in Alzheimer's Disease: Is Specificity the Answer? / I. R. Macdonald, K. Rockwood, E. Martin, S. Darvesh // *J. Alzheimer's Dis.* – 2014. – V. 42. – P. 379–384.

171. Butyrylcholinesterase Inhibitors Ameliorate Cognitive Dysfunction Induced By Amyloid-B Peptide In Mice / Y. Furukawa-Hibi, T. Alkam, A. Nitta [et. al.] // *Behav. Brain Res.* – 2011. – V. 225. – P. 222–229.
172. Targeting Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase in Dementia / R. M. Lane, S. G. Potkin, A. Enz. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – V. 9. – P. 101.
173. Effects of tacrine on deficits in active avoidance performance induced by AF64A in rats / N. Lermontova, N. Lukoyanov, T. Serkova [et. al.] // *Mol. Chem. Neuropathol.* – 1998. – V. 33. – P. 51–61.
174. Giacobini, E. Invited Review Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease Therapy: from Tacrine to Future Applications / E. Giacobini // *Neurochem. Int.* – 1998. – V. 32. – P. 413–419.
175. Liu, Z.-Q. Bridging Free Radical Chemistry with Drug Discovery: A Promising Way for Finding Novel Drugs Efficiently / Z.-Q. Liu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 189. – P. 112020.
176. Medicinal Prospects of Antioxidants: A Review / K. Neha, M. R. Haider, A. Pathak, M. S. Yar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 178. – P. 687–704.
177. Huang, W.-J. Role of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease / W.-J. Huang, X. Zhang, W.-W. Chen // *Biomed. Reports.* – 2016. – V. 4. – P. 519–522.
178. Cobley, J. N. 13 Reasons Why the Brain Is Susceptible to Oxidative Stress / J. N. Cobley, M. L. Fiorello, D. M. Bailey // *Redox Biol.* – 2018. – V. 15. – P. 490–503.
179. Oxidative Stress and Amyloid Beta Toxicity in Alzheimer's Disease: Intervention in a Complex Relationship by Antioxidants / S. Chakrabarti, M. Sinha, I. Thakurta [et. al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – V. 20. – P. 4648–4664.
180. Antioxidant and Acetylcholinesterase Inhibition Properties of Novel Bromophenol Derivatives / N. Öztaşkın, Y. Çetinkaya, P. Taslimi [et. al.] // *Bioorg. Chem.* – 2015. – V. 60. – P. 49–57.
181. Recent Development of Multifunctional Agents as Potential Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease / N. Guzior, A. Wieckowska, D. Panek, B. Malawska // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. – P. 373–404.
182. Exploiting the Lipoic Acid Structure in the Search for Novel Multitarget Ligands Against Alzheimer's Disease / M. Rosini, E. Simoni, M. Bartolini [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – P. 5435–5442.
183. Conjugates of γ -Carbolines and Phenothiazine as New Selective Inhibitors of Butyrylcholinesterase and Blockers of NMDA Receptors for Alzheimer Disease / G.F. Makhaeva, S. V. Lushchekina, N.P. Boltneva [et. al.] // *Sci. Rep.* – 2015. – V. 5. – P. 13164.

184. Novel Conjugates of Aminoadamantanes with Carbazole Derivatives as Potential Multitarget Agents for AD Treatment / S. O. Bachurin, E. F. Shevtsova, G. F. Makhaeva [et. al.] // Sci. Rep. –2017. – V. 7. – P. 45627.
185. Simone Tranches Dias, K. Multi-Target Directed Drugs: A Modern Approach for Design of New Drugs for the treatment of Alzheimer's Disease / K. Simone Tranches Dias, C. Viegas // Curr. Neuropharmacol. – 2014. – V. 12– – P. 239–255.
186. Multi-Target-Directed Ligands and other Therapeutic Strategies in the Search of a Real Solution for Alzheimer's Disease / A. Agis-Torres, M. Sollhuber, M. Fernandez, J. M. Sanchez-Montero // Curr. Neuropharmacol. – 2014. – V. 12. – P. 2–36.
187. Multi-target Design Strategies in the Context of Alzheimer's Disease: Acetylcholinesterase Inhibition and NMDA Receptor Antagonism as the Driving Forces / M. Rosini, E. Simoni, A. Minarini, C. Melchiorre // Neurochem. Res. – 2014. – V. 39. – P. 1914–1923.
188. Elkina, N.A. New multifunctional agents for potential Alzheimer's disease treatment based on tacrine conjugates with 2-arylhydrazinylidene-1,3-diketones / N. A. Elkina, M. V. Grishchenko, E. V. Shchegolkov, G. F. Makhaeva, N. V. Kovaleva, E. V. Rudakova, N. P. Boltneva, S. V. Lushchekina, T. Y. Astakhova, E. V. Radchenko, V. A. Palyulin, E. F. Zhilina, A. N. Perminova, L. S. Lapshin, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, R. J. Richardson // Biomolecules. – 2022. – V. 12. – P. 1551.
189. *O*-Hydroxyl- or *O*-Amino Benzylamine-Tacrine Hybrids: Multifunctional Biometals Chelators, Antioxidants, and Inhibitors of Cholinesterase Activity and Amyloid- β Aggregation / F. Mao, L. Huang, Z. Luo [et. al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – V. 20. – P. 5884–5892.
190. Effects of viscosity and osmotic stress on the reaction of human butyrylcholinesterase with cresyl saligenin phosphate, a toxicant related to aerotoxic syndrome: kinetic and molecular dynamics studies / P. Masson, S. Lushchekina, L. M. Schopfer, O. Lockridge // Biochem. J. – 2013. – V. 454. № 3. – P. 387–399.
191. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor flexibility / G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom [et. al.] // J. Comput. Chem. – 2009. – V. 30. – P. 2785–2791.
192. Crystal structure of human acetylcholinesterase in complex with tacrine: Implications for drug discovery / K. V. Dileep, K. Ihara, C. Mishima-Tsumagari, M. Kukimoto-Niino, M. Yonemochi, K. Hanada, M. Shirouzu, K. Y. J. Zhang // Int. J. Biol. Macromol. – 2022. – V. 210. – P. 172–181.
193. Conjugates of Tacrine with Salicylamide as Promising Multitarget Agents for Alzheimer's Disease / M. V. Grishchenko, G. F. Makhaeva, Y. V. Burgart, E. V. Rudakova, N. P. Boltneva, N. V. Kovaleva, O. G. Serebryakova, S. V. Lushchekina, T. Y. Astakhova, E. F. Zhilina,

E. V. Shchegolkov, R. J. Richardson, V. I. Saloutin // *ChemMedChem.* – 2022. – V. 17, № 10. – P. e202200080.

194. Stabilizing Fluorine– π Interactions / P. Li, J. M. Maier, E. C. Vik, C. J. Yehl, B. E. Dial, A. E. Rickher, M. D. Smith, P. J. Pellechia, K. D. Shimizu // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2017. – V. 56, № 25. – P. 7209–7212.

195. Pathways to Alzheimer's Disease / J. Hardy, N. Bogdanovic, B. Winblad [et. al.] // *J. Intern. Med.* – 2014. – V. 275. – P. 296–303.

196. Hsiao, K. Correlative Memory Deficits, A β Elevation, and Amyloid Plaques in Transgenic Mice / K. Hsiao, P. Chapman, S. Nilsen [et. al.] // *Science* – 1996. – V. 274. – P. 99–103.

197. A Structural Motif of Acetylcholinesterase That Promotes Amyloid β -Peptide Fibril Formation / G. V. De Ferrari, M. A. Canales, I. Shin [et. al.] // *Biochemistry.* – 2001. – V. 40. – P. 10447–10457.

198. Inestrosa, N. C. Amyloid-Cholinesterase Interactions / N. C. Inestrosa, M. C. Dinamarca, A. Alvarez // *FEBS J.* – 2008 – V. 275 – P. 625–632.

199. Rouleau, J. New Potent Human Acetylcholinesterase Inhibitors in the Tetracyclic Triterpene Series with Inhibitory Potency on Amyloid β Aggregation / J. Rouleau, B. I. Iorga, C. Guillou // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – P. 2193–2205.

200. Neuroprotective and Cholinergic Properties of Multifunctional Glutamic Acid Derivatives for the Treatment of Alzheimer's Disease / M. P. Arce, M. I. Rodríguez-Franco, G. C. González-Muñoz [et. al.] // *J. Med. Chem.* 2009. – V. 52. – P. 7249–7257.

201. Exploiting the Lipoic Acid Structure in the Search for Novel Multitarget Ligands Against Alzheimer's Disease / M. Rosini, E. Simoni, M. Bartolini [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – P. 5435–5442.

202. Taylor, P. Interaction of fluorescence probes with acetylcholinesterase. Site and specificity of propidium binding / P. Taylor, S. Lappi // *Biochemistry.* – 1975. – V. 14. – P. 1989–1997.

203. Jomova, K. Advances in Metal-Induced Oxidative Stress and Human Disease / K. Jomova, M. Valko // *Toxicology.* – 2011. – V. 283. – P. 65–87.

204. Design, synthesis and evaluation of novel tacrine–coumarin hybrids as multifunctional cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease / S.S. Xie, X.B. Wang, J.Y. Li [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 64. – P. 540–553.

205. Molecules with versatile biological activities bearing antipyrinyl nucleus as pharmacophore / J. Sahoo, C. R. Sahoo, P. K. Nandini Sarangi, S. K. Prusty, R. N. Padhy, S. K. Paidisetty // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 186. – P. 111911.

206. Novel anticancer compound [trifluoromethyl-substituted pyrazole N-nucleoside] inhibits FLT3 activity to induce differentiation in acute myeloid leukemia cells / A. M. Saleh, M. O. Taha, M. A. Aziz, M. A. Al-Qudah, R. F. AbuTayeh, S. A. Rizvi // *Cancer Lett.* – 2016. – V. 375, № 2. – P. 199–208.
207. 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.
208. 3-Trifluoromethylpyrazolones derived nucleosides: Synthesis and antiviral evaluation, Nucleosides / A. M. S. Ahmed, R. A. I. Abou-Elkhair, A. M. El-Torky, A. E. A. Hassan // *Nucleotides and Nucleic Acids.* – 2019. – V. 38, № 8. – P. 590–603.
209. In vitro microbiological evaluation of novel bis pyrazolones / D. V. Narayana Rao, A. Raghavendra Guru Prasad, Y. N. Spoorthy, D. Raghunatha Rao, L. K. Ravindranath // *Ann. Pharm. Françaises.* – 2014. – V. 72, № 2. – P. 101–106.
210. Meanwell, N. A. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design / N. A. Meanwell // *J. Med. Chem.* – 2018. – V. 61, № 14. – P. 5822–5880.
211. Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas / Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116, № 2. – P. 422–518.
212. Inoue, M. Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals / M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata // *ACS Omega.* – 2020. – V. 5, № 19. – P. 10633–10640.
213. Next generation organofluorine containing blockbuster drugs / J. Han, A. M. Remete, L. S. Dobson, L. Kiss, K. Izawa, H. Moriwaki, V. A. Soloshonok, D. O'Hagan // *J. Fluor. Chem.* – 2020. – V. 239. – P. 109639.
214. FDA-Approved Trifluoromethyl Group-Containing Drugs: A Review of 20 Years / A. S. Nair, A. K. Singh, A. Kumar, S. Kumar, S. Sukumaran, V. P. Koyiparambath, L. K. Pappachen, T. M. Rangarajan, H. Kim, B. Mathew // *Processes.* – 2022. – V. 10, № 10. – P. 2054.
215. Metal Salt-Catalyzed Diazocoupling of 3-Substituted-1-pyrazol-2-in-5-ones in Aqueous Medium / A. Khalil, M. Hassan, M. Mohamed, A. Elsayed. // *Dye. Pigment.* – 2005. – V. 66. – P. 241–245.
216. Patent DE2657110A1. МПК C09B31/147. Wasserunloesliche azofarbstoffe, verfahren zu ihrer herstellung und ihre verwendung / J. Bernardin, J. Pechmeze; заявл. 16.12.1976; опубл. 23.06.1977.
217. Synthesis and the reactions of tri-fluoromethylated 1,2,3-triketones 2-(het)arylhydrazones and 4,7-dihydroazolo[5,1-c]triazines / O. G. Khudina, E. V. Shchegol'kov, Ya.

V. Burgart, M. I. Kodess, O. N. Kazheva, A. N. Chekhlov, G. V. Shilov, O. A. Dyachenko, V. I. Saloutin, O. N. Chupakhin // *J. Fluor. Chem.* – V. 126. – 2005. – P. 1230–1238.

218. Худина, О. Г. Синтез и биологическая активность 2-сульфонарилгидразинилиден-1,3-дикетонов и их пиразольных производных / О. Г. Худина, Н. А. Елькина, Я. В. Бургарт, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, Я. Л. Есаулкова, В. В. Зарубаев, А. А. Штро, Г. А. Триандафилова, О. П. Красных, К. О. Малышева, Н. А. Герасимова, Н. П. Евстигнеева, В. И. Салоутин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2022. – № 3. – С. 567-572.

219. Manojkumar, P. Antioxidant and antibacterial studies of arylazopyrazoles and arylhydrazonopyrazolones containing coumarin moiety / P. Manojkumar, T. K. Ravi, S. Gopalakrishnan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44, № 11. – P. 4690–4694.

220. Synthesis and biological evaluation of 3-(4-chlorophenyl)-4-substituted pyrazole derivatives / P. Horrocks, M. R. Pickard, H. H. Parekh [et. al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – P. 4891.

221. From Pyrazolones to Azaindoles: Evolution of Active-Site SHP2 Inhibitors Based on Scaffold Hopping and Bioisosteric Replacement / Y. Mostinski, G. J. J. E. Heynen, M. P. López-Alberca, J. Paul, S. Miksche, S. Radetzki, D. Schaller, E. Shanina, C. Seyffarth, Y. Kolomeets, N. Ziebart, J. de Schryver, S. Oestreich, M. Neuenschwander, Y. Roske, U. Heinemann, C. Rademacher, A. Volkamer, J. P. von Kries, W. Birchmeier, M. Nazaré // *J. Med. Chem.* – 2020. – V. 63, № 23. – P. 14780–14804.

222. Design and Synthesis of Small Molecule-Sulfonyl Tyrosine Mimetics that Inhibit HIV-1 Entry / C. Dogo-Isonagie, S.-L. Lee, K. Lohith [et. al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – P. 1718–1728.

223. Structure-Based Identification and Neutralization Mechanism of Tyrosine Sulfate Mimetics That Inhibit HIV-1 Entry / P. Acharya, C. Dogo-Isonagie, J. M. LaLonde [et. al.] // *ACS Chem. Biol.* – 2011. – V. 6. – P. 1069–1077.

224. Design, Synthesis, Analgesic, Anti-Inflammatory Activity of Novel Pyrazolones Possessing Aminosulfonyl Pharmacophore as Inhibitors of COX-2/5-LOX Enzymes: Histopathological and Docking Studies / M. A. Abdelgawad, M. B. Labib, W. A. M. Ali [et. al.] // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 78. – P. 103–114.

225. Bekhit, A. A. Novel Pyrazole Derivatives as Potential Promising Anti-inflammatory Antimicrobial Agents / A. A. Bekhit, H. M. A. Ashour, A. A. Guemei // *Arch. Pharm.* – 2005. – V. 338. – P. 167–174.

226. Международная заявка № WO1997011946A1. МПК C07D487/04. Analgesics / T. Inoue, M. Okamura, T. Shoji, Y. Hashimoto, K. Ohara, M. Yasuda; заявл. 24.09.1996; опубл. 03.04.1997.

227. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assay, 3rd ed. / G. Vogel – Aalen, Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2008. – P. 1013.
228. Sysak, A. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents / A. Sysak, B. Obmińska-Mrukowicz // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 137. – P. 292–309.
229. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry / J. Zhu, J. Mo, H. Lin, Y. Chen, H. Sun // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – V. 26, № 12. – P. 3065–3075.
230. Norepinephrine Homogeneously Inhibits α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate- (AMPA-) Mediated Currents in All Layers of the Temporal Cortex of the Rat / L. Dinh, T. Nguyen, H. Salgado, M. Atzori // *Neurochem. Res.* – 2009. – V. 34. – P. 1896–1906.
231. Novel pleconaril derivatives: Influence of substituents in the isoxazole and phenyl rings on the antiviral activity against enteroviruses / A. Egorova, E. Kazakova, B. Jahn, S. Ekins, V. Makarov, M. Schmidtke // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 188. – P. 112007.
232. Arya, G. C. Isoxazole derivatives as anticancer agent: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies / G. C. Arya, K. Kaur, V. Jaitak // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 221. – P. 113511.
233. Synthesis and biological evaluation of novel isoxazole-piperazine hybrids as potential anti-cancer agents with inhibitory effect on liver cancer stem cells / K. İbiş, E. Nalbat, B. Çalışkan, D. C. Kahraman, R. Cetin-Atalay, E. Banoglu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 221. – P. 113489.
234. Neha, K. Contemporary advances of cyclic molecules proposed for inflammation / K. Neha, S. Wakode // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 221. – P. 113493.
235. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Hybrid Molecules Containing Purine, Coumarin and Isoxazoline or Isoxazole Moieties / M. G. Kallitsakis, A. Carotti, M. Catto, A. Peperidou, D. J. Hadjipavlou-Litina, K. E. Litinas // *Open Med. Chem. J.* – 2017. – V. 11. – P. 196–211.
236. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of substituted pyrazoles, isoxazoles, pyrimidine and thioxopyrimidine derivatives / A. Padmaja, T. Payani, G. D. Reddy, V. Padmavathi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44, № 11. – P. 4557–4566.
237. Synthesis and antioxidant activity of oxazolyl/thiazolylsulfonylemethyl pyrazoles and isoxazoles / A. Padmaja, C. Rajasekhar, A. Muralikrishna, V. Padmavathi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, № 10. – P. 5034–5038.
238. Novel approach to the synthesis of new isoxazole analogues as potent antioxidant agents / G. V. Kumar, B. B. A. Khatoon, B. Mylarappa, K. A. Kumar // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2015. – V. 7. – P. 1293–1297.
239. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Isoxazole-Amide Analogues as Anticancer and Antioxidant Agents / A. M. Eid, M. Hawash, J. Amer, A. Jarrar, S. Qadri, I. Alnimer,

A. Sharaf, R. Zalmoot, O. Hammoudie, S. Hameedi, A. Mousa // *Biomed Res. Int.* – 2021. – V. 2021. – P. 1–9.

240. Rostamizadeh, S. Synthesis of Sulfamethoxazole and Sulfabenzamide Metal Complexes; Evaluation of Their Antibacterial Activity / S. Rostamizadeh, Z. Daneshfar, H. Moghimi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 171. – P. 364–371.

241. Green Approach for the Synthesis of Thiophenyl Pyrazoles and Isoxazoles by Adopting 1,3-Dipolar Cycloaddition Methodology and Their Antimicrobial Activity / D. V. Sowmya, G. Lakshmi Teja, A. Padmaja [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 891–898.

242. Design, Synthesis and Evaluation of Aromatic Heterocyclic Derivatives as Potent Antifungal Agents / S. Zhao, X. Zhang, P. Wei [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 137. – P. 96–107.

243. Synthesis and Biological Evaluation of Polyfluoroalkyl-Containing 4-Arylhydrazinylidene-isoxazoles as Antifungal Agents with Antioxidant Activity / N. A. Elkina, E. V. Shchegolkov, Y. V. Burgart [et. al.] // *J. Fluor. Chem.* – 2022. – V. 254. – P. 109935.

244. Конденсация фторалкилсодержащих 2-арилгидразонов 1,2,3-трионов с метиламином / Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт, П. А. Слепухин [и др.] // *Журнал орг. химии.* – 2007. – Т. 43, Вып. 12. – С. 1787-1795.

245. Cram, D. J. Carbanion Structure and Mechanism of Stabilization / D. J. Cram // *Organic Chemistry.* – V. 4. – 1965. – P. 47–84.

246. 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.

247. Murray, J. S. The Electrostatic Potential: An Overview / J.S. Murray, P. Politzer // *WIREs Comput. Mol. Sci.* – 2011. – V. 1. – P. 153–163.

248. Indiplon Is a High-Affinity Positive Allosteric Modulator with Selectivity for $\alpha 1$ Subunit-Containing GABA A Receptors / R. E. Petroski, J. E. Pomeroy, R. Das, H. Bowman, W. Yang, A. P. Chen, A. C. Foster // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – V. 317, № 1. – P. 369–377.

249. Международная заявка WO2002100828A2. МПК C07D487/04. Process for the production of zaleplon / F. Korodi, E. Feher, E. Magyar; заявл. 12.06.2002; опубл. 19.12.2002.
250. A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Study Evaluating Antiviral Effects, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Presatovir in Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Respiratory Syncytial Virus Infection of the Lower Respiratory Tract / F. M. Marty, R. F. Chemaly, K. M. Mullane, D.-G. Lee, H. H. Hirsch, C. B. Small, A. Bergeron, S. Shoham, P. Ljungman, A. Waghmare, E. Blanchard, Y.-J. Kim, M. McKeivitt, D. P. Porter, R. Jordan, Y. Guo, P. German, M. Boeckh, T. R. Watkins, J. W. Chien, S. S. Dadwal // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – V. 71, № 11. – P. 2787–2795
251. Drug Resistance Assessment Following Administration of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Fusion Inhibitor Presatovir to Participants Experimentally Infected With RSV / K. Stray, M. Perron, D.P. Porter [et. al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – V. 222. – P. 1468–1477.
252. Synthesis and Anti-tumor Activities of Novel Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / J. Li, Y. F. Zhao, X. L. Zhao, X. Y. Yuan, P. Gong // *Arch. Pharm.* – 2006. – V. 339, № 11. – P. 593–597.
253. Synthesis of pyrazolopyrimidinones using a “one-pot” approach under microwave irradiation / M. Kelada, J. M. D. Walsh, R. W. Devine, P. McArdle, J. C. Stephens // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2018. – V. 14. – P. 1222–1228.
254. Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as orally available inhibitors of cyclin-dependent kinase 2 / K. Paruch, M. P. Dwyer, C. Alvarez, C. Brown, T.-Y. Chan, R. J. Doll, K. Keertikar, C. Knutson, B. McKittrick, J. Rivera, R. Rossman, G. Tucker, T. O. Fischmann, A. Hruza, V. Madison, A. A. Nomeir, Y. Wang, E. Lees, D. Parry, N. Sgambellone, W. Seghezzi, L. Schultz, F. Shanahan, D. Wiswell, X. Xu, Q. Zhou, R.A. James, V. M. Paradkar, H. Park, L. R. Rokosz, T. M. Stauffer, T. J. Guzi // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17, № 22. – P. 6220–6223.
255. Discovery of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-based CHK1 inhibitors: A template-based approach—Part 2 / M. Labroli, K. Paruch, M. P. Dwyer, C. Alvarez, K. Keertikar, C. Poker, R. Rossman, J. S. Duca, T. O. Fischmann, V. Madison, D. Parry, N. Davis, W. Seghezzi, D. Wiswell, T. J. Guzi // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21, № 1. – P. 471–474.
256. Synthesis and Structure–Activity Relationship (SAR) of (5,7-Disubstituted 3-phenylsulfonyl-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl)-methylamines as Potent Serotonin 5-HT₆ Receptor (5-HT₆R) Antagonists / A. V. Ivachtchenko, E. S. Golovina, M. G. Kadieva, V. M. Kysil, O. D. Mitkin, S. E. Tkachenko, I. M. Okun // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54, № 23. – P. 8161–8173.
257. Discovery and characterization of a novel 7-aminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine analog as a potent hepatitis C virus inhibitor / J. Y. Hwang, M. P. Windisch, S. Jo, K. Kim, S. Kong, H. C. Kim, S. Kim, H. Kim, M. E. Lee, Y. Kim, J. Choi, D.-S. Park, E. Park, J. Kwon, J. Nam, S. Ahn, J.

Cechetto, J. Kim, M. Liuzzi, Z. No, J. Lee // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, № 24. – P. 7297–7301.

258. Evaluation of 7-arylaminopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as anti-*Plasmodium falciparum*, antimalarial, and *Pf*-dihydroorotate dehydrogenase inhibitors / L. F. S. P. Azeredo, J. P. Coutinho, V. A. P. Jabor, P. R. Feliciano, M. C. Nonato, C. R. Kaiser, C. M. S. Menezes, A. S. O. Hammes, E. R. Caffarena, L. V. B. Hoelz, N. B. de Souza, G. A. N. Pereira, I. P. Cerávolo, A. U. Krettli, N. Boechat // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 126. – P. 72–83.

259. Activation of KCNQ2/3 Potassium Channels by Novel Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7(4H)-One Derivatives / C. Jia, J. Qi, F. Zhang, Y. Mi, X. Zhang, X. Chen, L. Liu, X. Du, H. Zhang // *Pharmacology.* – 2011. – V. 87, № 5–6. – P. 297–310.

260. Синтез биологически активных 6-толилгидразинилиденпиразоло[1,5-*a*]пиримидинонов / Я. В. Бургарт, Н. А. Елькина, Е. В. Щегольков [и др.] // *Химия Гетероциклических Соединений.* – 2020. – № 56. – С. 199–207.

261. A Convenient Approach to 4,7-Dihydro-4,7-dihydro-5,1-*c*[1,2,4]triazine Synthesis / E. V. Shchegol'kov, A. E. Ivanova, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – V. 50. – P. E80–E86.

262. Щегольков, Е.В. Синтез и строение 7-гидрокси-7-фторалкил-4,7-дигидроимидазо[5,1-*c*]триазинов / Е. В. Щегольков, Е.В. Садчикова, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // *Журн. орг. химии.* – 2009. – Т. 45, №4. – С. 586-594.

263. Щегольков, Е. В. Алкиловые эфиры 3-оксо-3-фторалкилпропионовых кислот в реакциях с солями азолилдiazония / Е. В. Щегольков, Садчикова Е.В., Я. В Бургарт, В. И. Салоутин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2008. – № 3. – С. 599–603.

264. Синтез и туберколостати-ческая активность соединений в ряду 1,2,4-триазинов / Е. В. Щегольков, О. Г. Худина, А. Е. Иванова [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2014. – Т. 48. – № 6. – С. 29–32.

265. Competitive Routes to Cyclizations of Polyfluoroalkyl-Containing 2-Tolyhydrazinylidene-1,3-diketones with 3-Aminopyrazoles into Bioactive Pyrazoloazines / N. A. Elkina, Y. V. Burgart, E. V. Shchegolkov [et. al.] // *J. Fluor. Chem.* – 2020. – V. 240. – P. 109648.

266. Емелина, Е.Е. Аминоазолы в синтезе гетероциклов. II. Трифторметилсодержащие дикетоны в синтезе пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов / Е. Е. Емелина, А. А. Фирсов, А. В. Петров // *Журн. орг. химии.* – 2001. – V. 37. – P. 852–858.

267. Synthesis and biological evaluation of 7-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines as anti-inflammatory and antimicrobial agents / R. Aggarwal, E. Masan, P. Kaushik [et. al.] // *J. Fluor. Chem.* – 2014. – V. 168. – P. 16–24.

268. Volochnyuk, D. M. Electron-Rich Amino Heterocycles for Regiospecific Synthesis of Trifluoro-methyl-Containing Fused Pyridines / D. M. Volochnyuk, A. O. Pushechnikov, D. G. Krotko // *Synthesis* – 2003. – P. 1531–1540.
269. Multi-component solvent-free versus stepwise solvent mediated reactions: Regiospecific formation of 6-trifluoromethyl and 4-trifluoromethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridines / R. Aggarwal, V. Kumar, A. Bansal [et. al.] // *J. Fluor. Chem.* – 2012. – V. 140. – P. 31–37.
270. α -Аминоазолы в синтезе гетероциклов. III 4-Трифторметилпиразоло[3,4-*b*]-пиридины: синтез и строение / Е. Е. Емелина, А. А. Петров, С. И. Селиванов, Д. В. Филюков // *Журн. орг. химии.* – 2008. – Т. 44, № 2. – С. 259-263.
271. Cockerill, G. S. State of the Art in Respiratory Syncytial Virus Drug Discovery and Development / G. S. Cockerill, J. A. D. Good, N. Mathews // *J. Med. Chem.* – 2019. – V. 62. – P. 3206–3227.
272. Международная заявка № WO2011000566A3. МПК C07D471/04. Compounds and Pharmaceutical Compositions for the Treatment of Negative-Sense Ss RNA virus infections / D. Classen-Houben, P. S. O. Szolar, B. Wendt, D. Gulligay, S. Cusack, J. Lewis; заявл. 30.06.2010; опубл. 26.05.2011.
273. Международная заявка № WO1997011946A1. МПК C07D487/04. Analgesics / T. Inoue, M. Okamura, T. Shoji, Y. Hashimoto, K. Ohara, M. Yasuda; заявл. 24.09.1996; опубл. 03.04.1997.
274. 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 [et. al.] // *Pharm. Chem. J.* – 1993. – V. 27. – P. 343–346.
275. Пискарев, А. В. Влияние производных пиразолона и гидразина на устойчивость мышей к гипоксии / А. В. Пискарев, В. С. Нестеренко, С. И. Суминов // *Фармакол. и токсикол.* – 1973. – № 1. – С. 48 – 54.
276. Using Ovality to Predict Nonmutagenic, Orally Efficacious Pyridazine Amides as Cell Specific Spleen Tyrosine Kinase Inhibitors / M. C. Lucas, N. Bhagirath, E. Chiao, D. M. Goldstein, J. C. Hermann, P.-Y. Hsu, S. Kirchner, J. J. Kennedy-Smith, A. Kuglstatler, C. Lukacs, J. Menke, L. Niu, F. Padilla, Y. Peng, L. Polonchuk, A. Railkar, M. Slade, M. Soth, D. Xu, P. Yadava, C. Yee, M. Zhou, C. Liao // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57, № 6. – P. 2683–2691.
277. A Pyridazine Series of α_2/α_3 Subtype Selective GABA_A Agonists for the Treatment of Anxiety / R. T. Lewis, W. P. Blackaby, T. Blackburn, A. S. R. Jennings, A. Pike, R. A. Wilson, D. J. Hallett, S.M. Cook, P. Ferris, G. R. Marshall, D. S. Reynolds, W. F. A. Sheppard, A. J. Smith, B. Sohal, J. Stanley, S. J. Tye, K. A. Wafford, J. R. Atack // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49, № 8. – P. 2600–2610.

278. Pyridazine as a privileged structure: An updated review on anticancer activity of pyridazine containing bioactive molecules / Z.-X. He, Y.-P. Gong, X. Zhang, L.-Y. Ma, W. Zhao // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 209. – P. 112946.
279. Beletskaya, I. P. The Suzuki-Miyaura reaction after the Nobel prize / I. P. Beletskaya, F. Alonso, V. Tyurin // *Coord. Chem. Rev.* – 2019. – V. 385. – P. 137–173.
280. Insight into the formation mechanism of azo dye-based hybrid colorant: Physico-chemical properties and potential applications / B. Szadkowski, A. Marzec, J. Rogowski, W. Maniukiewicz, M. Zaborski // *Dye. Pigment.* – 2019. – V. 167. – P. 236–244.
281. An intramolecular Mannich type reaction of ortho-amino aromatic azo dye and its detection effect for formaldehyde / P. Gao, H. Jiang, W. Chen, Z. Cui // *Dye. Pigment.* – 2020. – V. 179. – P. 108376.
282. From heterocyclic hydrazone to hydrazone-azomethine dyes: Solvent and pH induced hydrazone and azo-keto transformation for a family of pyrazolone-based heterocyclic dyes // J. Geng, D. Xu, F.-F. Chang, T. Tao, W. Huang // *Dye. Pigment.* – 2017. – V. 137. – P. 101–110.
283. 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.
284. Елькина, Н. А. Восстановление трифторметилсодержащих 4-нитрозо- и 4-арилазопиразолов как метод синтеза 4-амино-3-трифторметилпиразолов / Н. А. Елькина, А. Н. Перминова, Н. А. Агафонова, Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт, М. Г. Первова, М. А. Саморукова, В. И. Салоутин // *Журн. общ. химии.* – 2022. – Т. 92, № 9. – С. 1334–1348
285. Farnum, D. G. The Preparation and Reactions of Some Diazopyrazoles / D. G. Farnum, P. Vates // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962. – V. 84, № 8. – P. 1399–1406.
286. A new method for the synthesis of 4-amino-3,5-dimethylpyrazoles and related compounds / S. Rollas, N. Ergenc, B. Oral, B. K. Kaymakcioglu, E. Ozaltin // *J. Fac. Pharm. Istanbul Univ.* – 2005. – V. 38. – P. 71–78.
287. Международная заявка WO2014024125A1. МПК C07D487/04. Preparation of pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7(6H)-one derivatives as PDE9 inhibitors / R. Moszczynski-Petkowski, L. Bojarski, J. Majer, M. Wiczorek, K. Dubiel, M. Lamparska-Przybysz; заявл. 06.08.2013; опубл. 13.02.2014.

288. 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. – P. 719–729.
289. 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
290. Sheldrick G. M. Programs for Crystal Structure Solution and Refinement SHELXS 97 And SHELXL 97 / Sheldrick G. M. – University of Gottingen. – Germany. – 1997.
291. OLEX2 : a Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea [et. al.] // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – V. 42. – P. 339–341.
292. Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* – 2015. – V. 71. – P. 3–8.
293. 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
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. 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.
298. 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.
299. Foster, J. P. Natural hybrid orbitals / J. P. Foster, F. Weinhold // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V. 102. – P. 7211–7218.
300. Tomasi, J. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – P. 2999–3094.
301. 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.

302. Alkyl 2-Arylhydrazinylidene-3-oxo-3-polyfluoroalkylpropionates as New Effective and Selective Inhibitors of Carboxylesterase / N. P. Boltneva, G. F. Makhaeva, N. V. Kovaleva [et. al.] // Dokl. Biochem. Biophys. – 2015. – V. 465. – P. 381–385.
303. Mitchell, A. Spectroscopic Studies of Tautomeric Systems—III / A. Mitchell, D. C. Nonhebel // Tetrahedron. – 1979. – V. 35. – P. 2013–2019.
304. Исследование геометрической изомерии в ряду фторалкилсодержащих 2-арил-гидразонов 1,2,3-трионов / О. Г. Худина, Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт, М. И. Кодесс, В. И. Салоутин, О. Н. Кажева, Г. В. Шилов, О. А. Дьяченко, М. А. Гришина, В. А. Потёмкин, О. Н. Чупахин // Журн. орг. химии. – 2007. – Т. 43. – С. 381–389.
305. Eldeab, H. A. Green Synthetic Approach and Antimicrobial Evaluation for Some Novel Pyridyl Benzoate Derivatives / H. A. Eldeab // Russ. J. Org. Chem. – 2019. V. 55. – P. 1034–1040.
306. Prasad, N. Studied on Arylhydrazones, Part IX: Action of Perchloric Acid Formic Acid on Diethyl Mesoxalate Phenylhydrazones, 2,3-Dioxo-2-(Phenyl-hydrazono) Butyrate and Cyano Phenylhydrazones / N. Prasad, R. M. Prasad, A. K. Sahay // Asian J. Chem. – 1994. – V. 6. – P. 901–910.
307. Marull, M. An Improved Access to 4-Trifluoromethyl-2(1*H*)-quinolinones: The“Watering Protocol,” M. Marull, O. Lefebvre, M. Schlosser // Eur. J. Org. Chem. – 2004. – V. 2004. – P. 54–63.
308. Nam N. L. Condensation of 1-Substituted 5-Aminopyrazoles with β -Dicarbonyl Compounds / N. L. Nam, I. I. Grandberg, V. I. Sorokin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2003. – V. 39. – P. 937–942.