

Региоселективный синтез 1,3,5-тризамещенных пиразолов, содержащих фрагмент антраниловой кислоты

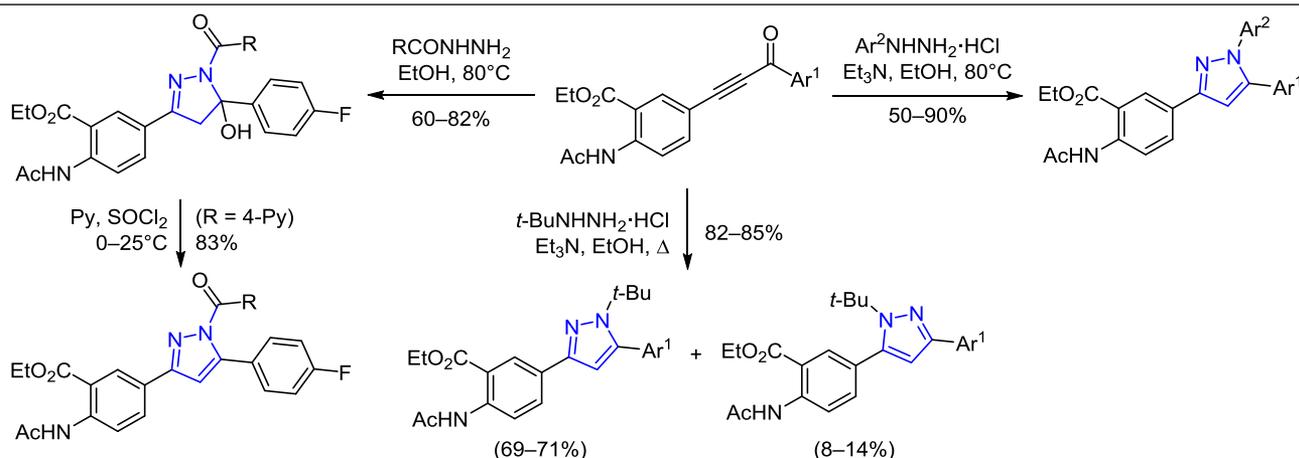
Виктор А. Савельев¹, Анна А. Котова^{1,2},
Татьяна В. Рыбалова^{1,2}, Эльвира Э. Шульц^{1,2*}

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

² Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 13.04.2019

Принято 12.05.2019



Разработан эффективный метод синтеза 1,3,5-тризамещенных пиразолов, основанный на реакции ацетиленовых кетонов, полученных из этил-5-этинилантранилата, с замещенными гидразинами и гидразидами. Показано, что циклизация этил-5-(3-арил-3-оксopропил)антранилатов с арилгидразинами протекает региоселективно и приводит к образованию 1,3,5-тризамещенных пиразолов, содержащих антранилатный заместитель в положении С-3. Значительное уменьшение региоселективности наблюдается в реакциях этил-5-(3-арил-3-оксopропил)антранилатов с *N*-метил- и *N*-трет-бутилгидразинами. Первичными продуктами реакции этил-5-[3-оксо-3-(4-фторфенил)пропил]антранилата с гидразидами бензойных и изоникотиновой кислот являются 5-гидроксипиразолины, которые при действии пиридина и хлористого тионила в бензоле претерпевают дегидратацию с образованием соответствующих 1,3,5-тризамещенных пиразолов.

Ключевые слова: алкинилкетоны, гидразины, пиразолы, этинилантранилаты, циклизация, рентгеноструктурный анализ.

Замещенные пиразолы и их гидрированные аналоги – пиразолины и пиразолидины – представляют важный класс гетероциклических соединений, обладающих широким спектром биологической активности, включая антимикробную, противогрибковую, противовирусную, противоопухолевую, гипогликемическую и противовоспалительную.¹ Биологическое действие некоторых замещенных пиразолов основано на ингибировании опухолевых киназ² и циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2).³ Известно применение препаратов этого структурного ряда в медицине. Например, нестероидный противовоспалительный препарат целекоксиб (ингибитор ЦОГ-2) и анальгетик дифенамизол являются

1,3,5-тризамещенными пиразолами. Эти соединения относятся к современным препаратам, обладающим меньшим количеством побочных эффектов.^{1a,b}

Следует также отметить, что в последние годы азотсодержащие гетероциклические соединения широко используются в качестве эффективных лигандов для получения активных палладиевых катализаторов реакций кросс-сочетания в водных средах.⁴

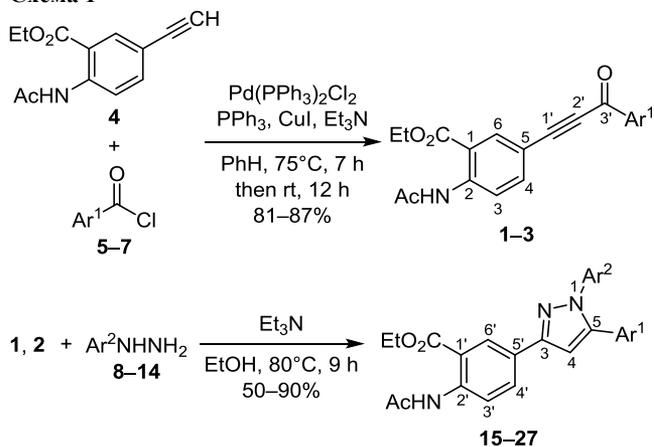
Основные методы синтеза замещенных пиразолов основаны на реакциях соответствующих гидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями или α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями, в том числе алкинилкетонами.^{1,5-7}

С целью синтеза 1,3,5-тризамещенных пиразолов, содержащих в структуре фрагмент этилового эфира антрилиловой кислоты, нами изучено взаимодействие новых алкинилкетонных из этил-5-этинилантрилата с замещенными гидразинами и гидразидами. Производные антрилиловой кислоты в течение многих лет привлекают внимание исследователей в качестве противоопухолевых агентов.⁸ Биологическое действие этих соединений также проявляется в их способности выступать в качестве модуляторов ядерных рецепторов PRAR γ и FXR, являющихся важной молекулярной мишенью при лечении метаболических заболеваний, таких как диабет, дислипидемия, а также воспалительных процессов.⁹

В качестве исходных соединений для получения пиразолов нами использованы алкинилкетоны **1–3**, синтез которых проводили по реакции кросс-сочетания 5-этинилпроизводного этилового эфира антрилиловой кислоты **4** с хлорангидридами 4-фтор-, 4-метокси- и 3,4-диметоксибензойных кислот **5–7** в PhH в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI и Et₃N в качестве основания (схема 1). Алкинилкетоны **1–3** образуются при нагревании реакционной смеси до 60–75 °С и были выделены с выходами более 80%. Следует отметить, что проведение реакции кросс-сочетания в ТГФ в описанных нами ранее условиях¹⁰ сопровождается образованием ряда побочных продуктов и, соответственно, снижением выхода целевых кетонов.

Нами установлено, что взаимодействие алкинилкетонов **1, 2** с гидрохлоридами арилгидразинов **8–14** при нагревании в безводном спирте в присутствии избытка Et₃N протекает региоселективно и приводит к 1,3,5-тризамещенным пиразолам **15–27** с выходами 50–90% (схема 1). Структуры соединений **17, 25** установлены на основании данных РСА (рис. 1). Методами ТСХ и спектроскопии ЯМР не удалось зафиксировать наличие второго региоизомера. По данным хромато-масс-спектрометрического анализа минорный изомер в смеси присутствует в количестве от 0.1 до 1.5%. Региоселективность реакции незначительно зависит от

Схема 1



1, 5, 15–21 Ar¹ = 4-FC₆H₄; **2, 6, 22–27** Ar¹ = 4-MeOC₆H₄;
3, 7 Ar¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃; **8, 15, 22** Ar² = Ph;
9, 16, 23 Ar² = 2-MeC₆H₄; **10, 17, 24** Ar² = 3-MeC₆H₄;
11, 18, 25 Ar² = 4-MeC₆H₄; **12, 19** Ar² = 2-FC₆H₄;
13, 20, 26 Ar² = 3-FC₆H₄; **14, 21, 27** Ar² = 4-FC₆H₄

природы заместителей в алкинилкетонах **1, 2**. Эти данные согласуются с региоселективностью реакции образования пиразолов из 1-арил-3-фенилпропин-1-онов.^{6d}

В результате легко протекающей циклизации алкинилкетона **3** с гидразингидратом (**28**) образуется 3,5-диарилзамещенный пиразол **29** (схема 2). Для реакций алкинилкетонов **1–3** с сернокислым метилгидразином (**30**) требуется длительное кипячение, при этом 1,3,5-тризамещенные пиразолы **31–33** получают с выходами 70–92%. Следует отметить, что в реакциях с сернокислым метилгидразином (**30**) региоселективность снижается, присутствие второго изомера подтверждается как ТСХ, так и спектроскопией ЯМР ¹H (содержание минорного изомера составляет 6–10% от общего количества пиразолов). Структура соединения **31** подтверждена данными РСА (рис. 2). В реакциях алкинилкетонов **1, 2** с гидрохлоридом *tert*-бутилгидразина (**34**) также наблюдается уменьшение региоселективности в сравнении с реакциями с арилгидразинами.

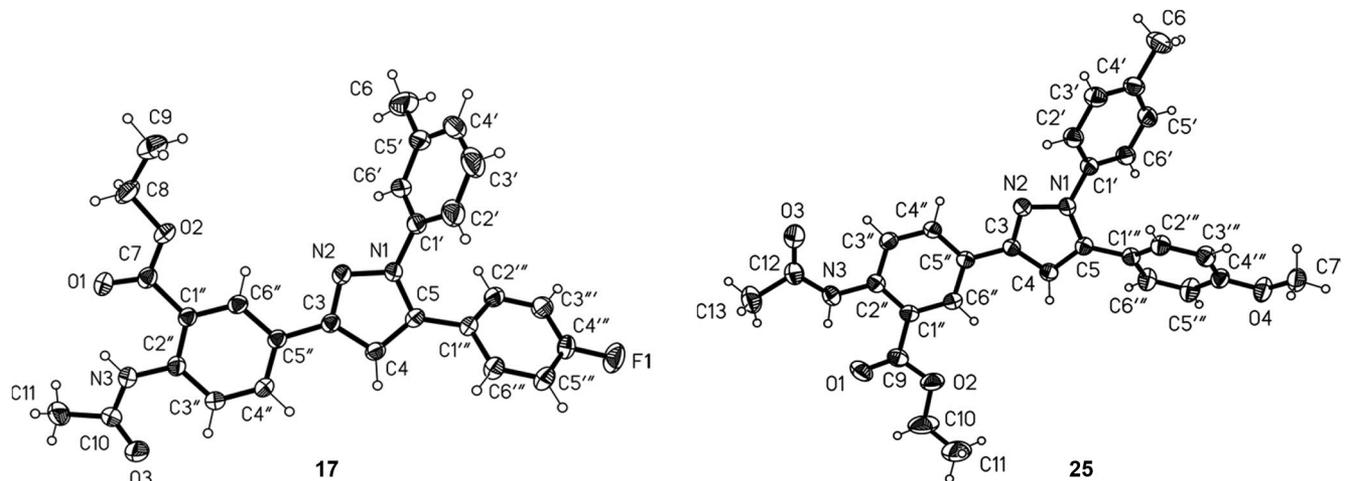
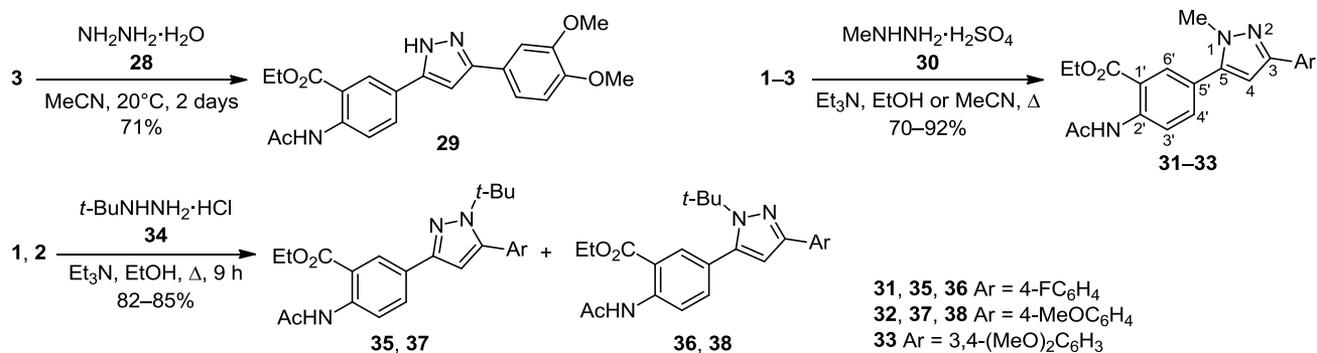


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений **17, 25** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Схема 2



В результате выделяют региоизомерные 1,3,5-замещенные пиразолы **35**, **36** (выходы 71 и 14% соответственно) и **37**, **38** (общий выход 82%, в результате перекристаллизации и хроматографии выделены аналитически чистые образцы соединений с выходами 69 и 8% соответственно). Структура соединения **35** установлена по данным PCA (рис. 2).

Как видно, региоселективность образования пиразолов зависит от природы гидразина. Реакция с арилзамещенными гидразинами приводит к образованию 1,3,5-тризамещенных пиразолов **15–27**, в которых антранилатный заместитель располагается в положении С-3. В реакции алкинилкетонов **1–3** с метилгидразином основными продуктами являются 1,3,5-тризамещенные пиразолы **31–33**, содержащие антранилатный заместитель в положении С-5. Более электрофильный ацетиловый углерод реагирует преимущественно с более нуклеофильным атомом азота гидразина и, следовательно, преимущественно образуются 1,5-региоизомеры в случае ароматических гидразинов или 1,3-региоизомеры в реакции с сернокислым метилгидразином. Следует отметить, что антранилатный заместитель алкинилкетона оказывает влияние на региоселективность рассматриваемой реакции, что проявляется в различной региоселективности реакций с метилгидразином **30** и гидрохлоридом *tert*-бутилгидразина (**34**). В реакциях алкинилкетонов **1**, **2** с гидрохлоридом *tert*-бутилгидразина (**34**) увеличиваются выходы 1,3,5-тризамещенных пиразолов **35** или **37**, содер-

жащих антранилатный заместитель в положении С-3. Очевидно, что стерические препятствия между антранилатным заместителем и *tert*-бутильной группой гидразина способствуют изменению региоселективности этой реакции.

Известно, что алкинилкетоны реагируют с гидразидами карбоновых кислот с образованием замещенных 1-ацил-5-гидрокси-4,5-дигидропиразолов.¹¹ Нами установлено, что реакция алкинона **1** с бензоилгидразином **39**, 4-бромбензоилгидразином **40** и гидразидом изоникотиновой кислоты **41** в кипящем EtOH приводит к образованию замещенных 5-гидроксипиразолинов **42–44** (схема 3). Структура соединения **42** установлена по данным PCA (рис. 3). Ароматизация пиразолинового цикла под действием *p*-TsOH при кипячении в PhMe привела не только к дегидратации, но и к дезацилированию соединения **42** с образованием пиразола **45**. При обработке пиразолина **44** BF₃·Et₂O по литературной методике¹² исходный продукт оставался неизменным в течение длительного времени. Более удачной оказалась композиция из пиридина и SOCl₂ в PhH.¹³ В достаточно мягких условиях из 5-гидрокси-4,5-дигидропиразола **44** был получен 1,3,5-тризамещенный пиразол **46** с сохранением ацильного заместителя у атома N-1.

Строение всех соединений установлено на основании спектральных данных. Образование пиразольного цикла подтверждается данными ИК и ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H соединений **15–27**, **29**, **31–33**, **35–38**, **45**, **46** появляется характерный для протона

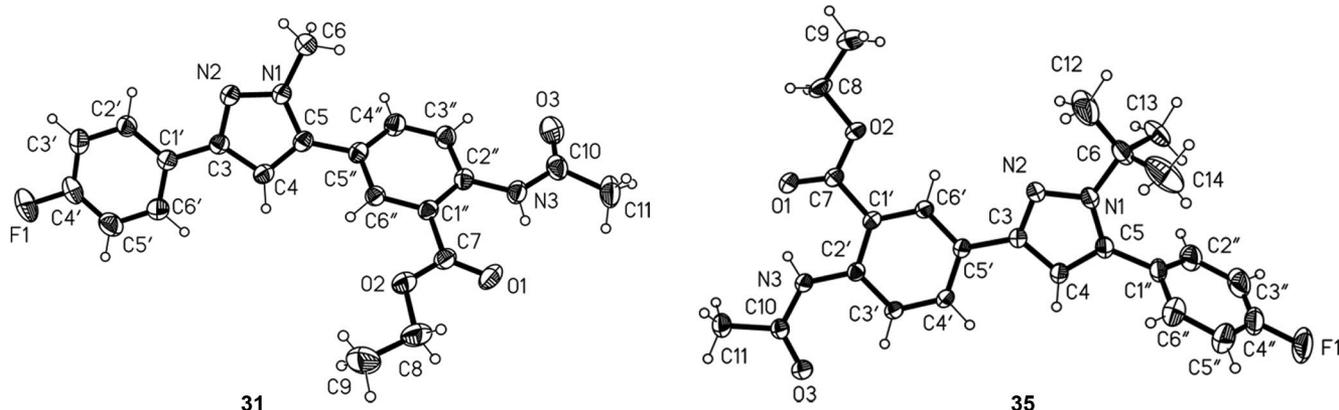
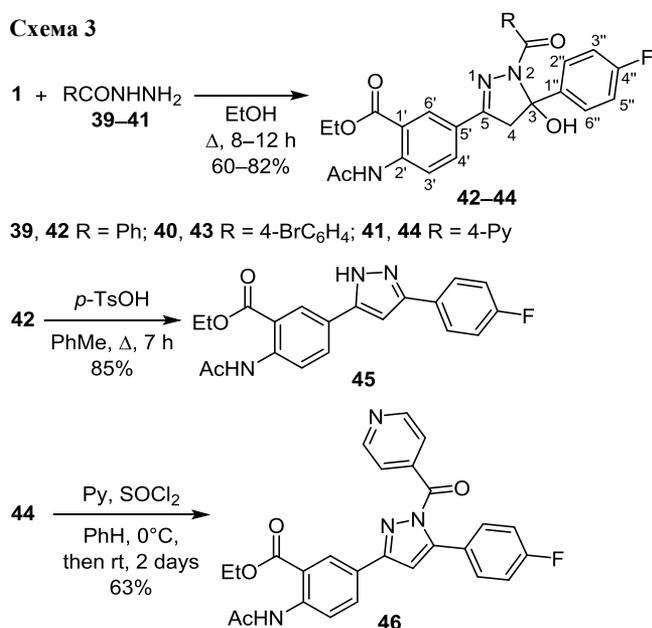


Рисунок 2. Молекулярные структуры соединений **31**, **35** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью (*tert*-бутильная группа соединения **35** в основном положении).

Схема 3



при атоме С-4 синглет в интервале 6.38–6.86 м. д., в спектре ЯМР ¹³С атому углерода С-4 соответствует сигнал в области 99.9–109.7 м. д. В ИК спектрах пиразолов наблюдаются характерные для циклической связи С=N полосы поглощения в области 1530–1555 см⁻¹.

При сравнении спектров ЯМР ¹Н пиразолов обнаружено, что для 1,3,5-замещенных пиразолов, содержащих фрагмент антралиловой кислоты в положении С-5 (соединений 29, 31–33, 36, 38), сигналы протонов (Н-4',6') сдвигаются в сильное поле (на 0.4–0.5 м. д.), по сравнению с расположением сигналов указанных протонов в спектрах пиразолов 15–27, 35, 37, содержащих фрагмент антралиловой кислоты в положении С-3. Заместители в положениях 1 и 3 или 5 практически не оказывают влияния на положение этих сигналов. Очевидно, это связано с электронодонорным влиянием атома N-1. В спектрах ЯМР ¹Н пиразолинов 42–44 наблюдаются синглет гидроксигруппы при 5.30–5.47 м. д. и два дублета диастереотопных протонов при атоме С-4 в интервале 3.37–3.75 м. д. Для спектров ЯМР ¹³С этих соединений характерными являются триплетные сигналы атома С-4 (49.4–49.6 м. д.) и синглет атома С-5 (94.7–94.8 м. д.).

Согласно PCA (рис. 1–3), в соединениях 17, 25, 31, 35 пиразольный цикл плоский в пределах точности эксперимента (±0.002(2), ±0.008(3), ±0.001(2), ±0.004(2) Å соответственно) и имеет характерное для ароматических пиразольных циклов¹⁴ распределение длин связей (табл. 1). Заместитель в положении С-3 имеет конформацию, благоприятную для образования общей сопряженной π-системы с пиразольным циклом, то есть бензольный и пиразольный циклы почти копланарны, наибольший поворот бензольного цикла вокруг связи С(sp²)–С(Ar) в соединении 35 (табл. 1). Кроме того, данный бензольный цикл несколько изогнут, что характеризуется выходом из плоскости пиразольного цикла атома углерода, непосредственно связанного с атомом С-3, и атома, находящегося в *para*-положении к

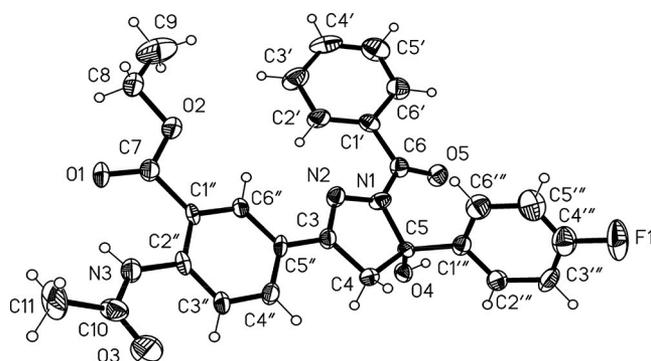


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения 42 в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

нему. Наиболее сильно эти особенности проявляются в соединении 17.

Заместители в положении С-5 выходят из плоскости пятичленного цикла, меньший торсионный угол со связью N(1)–C(5) для соединений 17, 25 (N(1)–C(5)–C(1'')–C(2'')) и 31 (N(1)–C(5)–C(5'')–C(4'')) лежит в пределах 42.4–47.5°, а для соединения 35 (N(1)–C(5)–C(1'')–C(2'')) равен –77.2(3)°. Такое отличие торсионного угла в соединении 35 обусловлено наличием объемного *tert*-

Таблица 1. Избранные геометрические параметры структур 17, 25, 31, 35, 42

Параметр	Соединение					КБСД*
	17	25	31	35	42	
Длина связи, Å						
N(1)–N(2)	1.363(3)	1.361(3)	1.354(2)	1.365(2)	1.367(5)	1.393
N(2)=C(3)	1.332(3)	1.340(4)	1.333(2)	1.332(3)	1.295(7)	1.289
N(1)–C(5)	1.370(3)	1.371(4)	1.359(2)	1.366(3)	1.507(6)	1.482
C(3)–C(4)	1.407(3)	1.400(5)	1.403(2)	1.401(2)	1.505(7)	1.505
C(4)=C(5)	1.371(4)	1.372(5)	1.369(3)	1.366(3)	1.532(7)	1.542
Внутримолекулярные водородные связи						
N(3)–H···O(1)						
H···O, Å	1.84(3)	1.89(5)	1.90(2)	1.92(2)	1.89(5)	
N···O, Å	2.657(3)	2.653(5)	2.669(2)	2.642(2)	2.692(7)	
NH···O, град.	144(2)	140(4)	144(1)	147(2)	137(3)	
C(3''/C3')–H···O(3) / C(6''/C6')–H···O(2)						
H···O, Å	2.29/2.32	2.25/2.36	2.25/2.31	2.25/2.35	2.28/2.32	
C···O, Å	2.877(4)/	2.855(5)/	2.869(3)/	2.862(3)/	2.859(8)/	
	2.676(3)	2.705(4)	2.670(2)	2.701(2)	2.678(7)	
CH···O, град.	121/102	122/102	124/102	123/102	120/102	
τ**, град.	–2.3(4)	2.9(4)	–3.2(3)	13.9	1.7(8)	
Δ***, Å	0.121(3)	0.088(5)	0.027(3)	0.059(3)	0.001(7)	
Δ _{пара} ⁴ , Å	0.668(3)	0.398(3)	0.094(3)	0.274(3)	0.007(7)	

* Среднее значение для связей 69 аналогичных соединений из Кембриджской базы структурных данных (КБСД).¹⁵

** Торсионный угол, определяющий конформацию заместителя в положении С-3: N(2)=C(3)–C(5'')–C(6'') для соединений 17 и 42, N(2)=C(3)–C(5'')–C(4'') для соединения 25, N(2)=C(3)–C(1'')–C(2'') для соединения 31 и N(2)=C(3)–C(5'')–C(6'') для соединения 35.

*** Отклонение атомов С-5'' (для соединений 17, 25, 42), С-1'' (для соединения 31) или С-5'' (для соединения 35) от средней плоскости.

⁴ Отклонение атомов С-2'' (для соединений 17, 25, 42), С-4'' (для соединения 31) или С-2'' (для соединения 35) от средней плоскости.

бутильного заместителя у соседнего атома N-1. Ориентация арильных заместителей у атома N-1 в соединениях **17** и **25** определяется торсионным углом N(2)–N(1)–C(1')–C(6'), равным $-59.8(4)$ и $39.3(4)^\circ$ соответственно.

В антранилатном заместителе всех изученных соединений присутствуют внутримолекулярные водородные связи N(3)–H \cdots O(1) и слабые связи C–H \cdots O (табл. 1), препятствующие выходу этоксикарбонильной и ацетиламидных групп из плоскости бензольного цикла.

В соединении **42** пиразолиновый цикл с высокой точностью (максимальное отклонение атома от средней плоскости $\pm 0.002(5)$ Å) плоский и практически копланарный бензольному циклу антранильного фрагмента (в пределах $\pm 0.018(5)$ Å), что благоприятно для образования сопряженной π -системы фрагмента O(5)–C(6)–N(1)–N(2)=C(3) с бензольным циклом. Ввиду этого связи C(3)–C(5'') ($1.448(7)$ Å), N(1)–N(2) и C(6)=O(5) ($1.213(6)$ Å¹⁴) несколько укорочены, а связи N(1)–C(6) ($1.382(7)$ Å¹⁴) и N(2)=C(3) – удлинены (табл. 1) по сравнению со средним значением для 69 аналогичных соединений из Кембриджской базы структурных данных.¹⁵ Некоторое удлинение связи N(1)–C(5) связано, по-видимому, со стерической нагруженностью положений 1 и 5. Ориентация фторфенильного заместителя в положении C-5 описывается торсионным углом N(1)–C(5)–C(1''')–C(6'''), равным $27.3(6)^\circ$, и ограничена с одной стороны укороченным межмолекулярным контактом H(2''') \cdots O(4) (2.52 Å) (сумма вандервалясов радиусов атомов H и O 2.68 Å¹⁶), с другой – внутримолекулярной водородной связью C(6''')–H \cdots N(1) (параметры: H \cdots N 2.59 Å, C \cdots N $2.908(8)$ Å, C–H \cdots N 101°). Ориентация фенильного фрагмента в бензоильном заместителе в положении N-1 характеризуется торсионным углом N(1)–C(6)–C(1')–C(6'), равным $-24.0(7)^\circ$, и обусловлена наличием внутримолекулярной водородной связи C(2')–H \cdots N(2) (параметры: H \cdots N 2.30 Å, C \cdots N $2.886(8)$ Å, C–H \cdots N 121°). Атом водорода гидроксильной группы O(4)–H образует бифуркатную водородную связь с карбонильным кислородным атомом O-5 с параметрами внутримолекулярного компонента: H \cdots O 2.53 Å, O \cdots O $2.933(6)^\circ$ и углом O–H \cdots O 112° , и межмолекулярного компонента: 1.98 , $2.772(6)$ Å и 162° . Межмолекулярная водородная связь связывает молекулы соединения **42** в димеры.

Супрамолекулярная структура соединений **17** и **35** также характеризуется наличием centrosимметричных молекулярных пар, симметрично связанных водородными связями C(4)–H \cdots O(3) (параметры связи для соединения **17**: H \cdots O 2.44 , C \cdots O $3.350(4)$ Å, C–H \cdots O 166° , для соединения **25**: H \cdots O 2.56 , C \cdots O $3.412(2)$ Å, C–H \cdots O 152°) и C4''(C4')–H \cdots O(3) (параметры для соединения **17**: H \cdots O 2.625 , C \cdots O $3.544(5)$ Å, C–H \cdots O 170° , для соединения **35**: H \cdots O 2.54 , C \cdots O $3.461(2)$ Å, C–H \cdots O 171°). Кроме того, для этих соединений можно выделить различные взаимодействия C–H \cdots π , связывающие димеры в 3D структуру. В кристаллах соединения **31** молекулы связываются в стопки вдоль оси *b* взаимодействиями C=O \cdots π кето-групп ацетиламина и

этоксикарбонила с бензольным циклом заместителя в положении C-3. В кристаллической структуре соединения **25** взаимодействие C=O \cdots π кето-группы этоксикарбонила с пиразольным циклом образует centrosимметричные пары молекул, упакованные посредством сокращенных межмолекулярных контактов в 3D структуру.

Таким образом, синтезированы новые 1,3,5-тризамещенные пиразолы, содержащие фрагмент антрапиловой кислоты в положении C-3 или C-5, представляющие интерес в качестве потенциальных биологически активных агентов и объектов дальнейших трансформаций. Показано, что региоселективность реакции этил-5-(3-оксо-3-(арил)пропил)антранилатов с гидразинами определяется природой реагирующих компонентов. Взаимодействие алкинилкетон с гидразидами карбоновых кислот приводит к образованию 5-гидрокси-пиразолинов, которые под действием пиридина и SOCl₂ дегидратируются с образованием 1-ароил-3,5-диарилзамещенных пиразолов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках KBr. УФ спектры записаны на приборе Hewlett Packard 4853 для растворов в EtOH (концентрация 10^{-4} моль/л). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-300 (300 и 75 МГц соответственно), Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно), Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) или Bruker AV-600 (600 и 150 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт TMS. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР новых соединений выполнено на основании двумерных спектров (¹H–¹H COSY, ¹H–¹³C COXH, ¹H–¹³C HMBS). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific, температура испарителя 150–250 °C, ионизация ЭУ (70 эВ). Температуры плавления определены на нагревательном столике Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254 с использованием системы CHCl₃–EtOH, 20:1. Продукты реакций выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Acros (60–200 μ m).

Используемые в работе бензоилгидразин (**39**), гидрохлорид *трет*-бутилгидразина (**34**) приобретены у фирмы Acros; гидразид изоникотиновой кислоты (**41**), 4-бромбензоилгидразин (**40**) – у фирмы Aldrich; *m*-толилгидразин (**10**), гидрохлориды *o*-толилгидразина (**9**), *n*-толилгидразина (**11**), (2-фторфенил)гидразина (**12**), (3-фторфенил)гидразина (**13**), (4-фторфенил)гидразина (**14**) – у фирмы Alfa Aesar; сернокислый метилгидразин (**30**) – у фирмы Вектон; гидразингидрат (**28**), гидрохлорид фенилгидразина (**8**), SOCl₂, *p*-TsOH, CuI – на предприятии Реахим. 5-Этинилэтилантранилат **4**,¹⁷ хлорангидриды карбоновых кислот **5–7**,¹⁸ Pd(PPh₃)₂Cl₂¹⁹ получены по известным методикам. Растворители (MeCN, PhH, MeOH, PhMe, CH₂Cl₂, CHCl₃, EtOH, EtOAc), пиридин и Et₃N очищены по стандартным методикам.

Синтез алкинонов 1–3 (общая методика). В токе аргона в колбу последовательно загружают 0.28 г (0.4 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.04 г (0.2 ммоль) CuI, 0.05 г (0.2 ммоль) PPh₃, 30 мл PhH, при перемешивании добавляют 5 мл (3.63 г, 36 ммоль) Et₃N и 12 ммоль свежеприготовленного хлорангидрида карбоновой кислоты **5–7** в 20 мл PhH. К перемешиваемой смеси при нагревании (температура бани 75 °С) добавляют суспензию 2.3 г (10 ммоль) 5-этинилэтилантранилата **4** в 35 мл PhH. Нагревание продолжают в течение 7 ч в атмосфере аргона и оставляют при комнатной температуре на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в CHCl₃, промывают H₂O, сушат над MgSO₄, упаривают растворитель при пониженном давлении, получают алкиноны **1–3**, которые используют для получения пиразолов без дополнительной очистки. Фильтрат реакционной смеси упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH₂Cl₂) и получают дополнительное количество продукта.

Этил-2-ацетиламино-5-[3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-инил]бензоат (1). Выход 3.07 г (87%), желтый порошок, т. пл. 158–160 °С (с разл., гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1224, 1255 (C–O эфир), 1512 (C–N), 1585 (C=C Ar), 1632 (C=O кетон), 1684 (C=O амид), 1708 (C=O эфир), 2189 (C≡C), 3252 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 225 (4.42), 262 (4.23), 327 (4.32). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.43 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 2.25 (3H, с, COCH₃); 4.40 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 7.14–7.21 (2H, м, H-3,5 Ar¹); 7.78 (1H, д, д, *J* = 8.8, *J* = 1.8, H-4); 8.18–8.25 (2H, м, H-2,6 Ar¹); 8.36 (1H, д, *J* = 1.8, H-6); 8.80 (1H, д, *J* = 8.8, H-3); 11.29 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.0 (CH₃); 25.5 (CH₃C=O); 61.9 (CH₂); 86.6 (C-2'); 92.3 (C-1'); 113.4 (C-5); 115.0 (C-1); 115.8 (д, ²*J*_{CF} = 22.4, C-3,5 Ar¹); 120.2 (C-3); 132.1 (д, ³*J*_{CF} = 9.7, C-2,6 Ar¹); 133.1 (д, ⁴*J*_{CF} = 2.8, C-1 Ar¹); 136.1 (C-6); 138.5 (C-4); 143.4 (C-2); 166.4 (д, ¹*J*_{CF} = 266.5, C-4 Ar¹); 167.2 (OCO); 169.2 (NCO); 176.1 (C-3'). Найдено, *m/z*: 353.1062 [M]⁺. C₂₀H₁₆FNO₄. Вычислено, *m/z*: 353.1058.

Этил-2-ацетиламино-5-[3-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-инил]бензоат (2). Выход 3.18 г (87%), желтый аморфный порошок, т. пл. 161–163 °С (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1230, 1256 (C–O эфир), 1510 (C–N), 1583 (C=C Ar), 1630 (C=O кетон), 1684 (C=O амид), 1703 (C=O эфир), 2197 (C≡C), 3257 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 228 (4.48), 332 (4.48). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.47 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 2.28 (3H, с, COCH₃); 3.92 (3H, с, OCH₃); 4.44 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 7.01 (2H, д, *J* = 8.6, H-3,5 Ar¹); 7.81 (1H, д, д, *J* = 8.8, *J* = 2.0, H-4); 8.20 (2H, д, *J* = 8.6, H-2,6 Ar¹); 8.39 (1H, д, *J* = 2.0, H-6); 8.82 (1H, д, *J* = 8.8, H-3); 11.29 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.0 (CH₃); 25.3 (COCH₃); 55.4 (OCH₃); 61.8 (CH₂); 86.8 (C-2'); 91.1 (C-1'); 113.7 (C-3,5 Ar¹); 113.9 (C-5); 115.0 (C-1); 120.2 (C-3); 130.0 (C-1 Ar¹); 131.8 (C-2,6 Ar¹); 135.8 (C-6); 138.2 (C-4); 143.1 (C-2); 164.4 (C-4 Ar¹); 167.2 (OCO); 169.0 (NCO); 176.3 (C-3'). Найдено, *m/z*: 365.1264 [M]⁺. C₂₁H₁₉NO₅. Вычислено, *m/z*: 365.1258.

Этил-2-ацетиламино-5-[3-(3,4-диметоксифенил)-3-оксопроп-1-инил]бензоат (3). Выход 3.20 г (81%), желтый порошок, т. пл. 164–165 °С (с разл., EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1236, 1265 (C–O эфир), 1516 (C–N), 1583 (C=C Ar), 1624 (C=O кетон), 1682 (C=O амид), 1703 (C=O эфир), 2195 (C≡C), 3248 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 229 (4.49), 330 (4.42), 345 (4.42). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.43 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 2.25 (3H, с, COCH₃); 3.95 (3H, с, OCH₃); 3.97 (3H, с, OCH₃); 4.39 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 6.96 (1H, д, *J* = 8.2, H-5 Ar¹); 7.65 (1H, д, *J* = 1.4, H-2 Ar¹); 7.77 (1H, д, д, *J* = 8.8, *J* = 1.8, H-4); 7.92 (1H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 1.4, H-6 Ar¹); 8.36 (1H, д, *J* = 1.8, H-6); 8.79 (1H, д, *J* = 8.8, H-3); 11.28 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 14.0 (CH₃); 25.4 (COCH₃); 55.8; 56.0 (OCH₃); 61.8 (CH₂); 86.8 (C-2'); 91.1 (C-1'); 109.8 (C-5 Ar¹); 109.9 (C-2 Ar¹); 113.7 (C-5); 114.9 (C-1); 120.1 (C-3); 125.7 (C-6 Ar¹); 130.1 (C-1 Ar¹); 135.9 (C-6); 138.2 (C-4); 143.1 (C-2); 148.9 (C-3 Ar¹); 154.2 (C-4 Ar¹); 167.1 (OCO); 169.1 (NCO); 176.2 (C-3'). Найдено, *m/z*: 395.1360 [M]⁺. C₂₂H₂₁NO₆. Вычислено, *m/z*: 395.1363.

Синтез этил-2-ацетиламино-5-(1,5-диарил-1H-пиразол-3-ил)бензоатов 15–27 (общая методика). Смесь 1 экв. алкинона **1** или **2**, 1.2 экв. арилгидразина **8–14** и 5 экв. Et₃N в 50 мл безводного EtOH кипятят в течение 9 ч. Реакционную смесь упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃).

Этил-2-ацетиламино-5-[1-фенил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (15) получают из 0.35 г (1 ммоль) алкинона **1** и 0.17 г (1.2 ммоль) гидрохлорида фенилгидразина (**8**). Выход 0.33 г (75%), желтый порошок, т. пл. 190–192 °С (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1238, 1259 (C–O эфир), 1502 (C–N амид II), 1535, 1554 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1682 (C=O амид), 1697 (C=O эфир), 3306 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 238 (4.56), 282 (4.51). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.43 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 2.24 (3H, с, COCH₃); 4.41 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 6.77 (1H, с, H-4); 6.96–7.04 (2H, м, H-3,5 Ar¹); 7.20–7.27 (2H, м, H-2,6 Ar¹); 7.28–7.39 (5H, м, H Ph); 8.04 (1H, д, д, *J* = 8.8, *J* = 1.8, H-4'); 8.54 (1H, д, *J* = 1.8, H-6'); 8.77 (1H, д, *J* = 8.8, H-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.1 (CH₃); 25.3 (COCH₃); 61.3 (CH₂); 104.8 (C-4); 115.2 (C-1'); 115.5 (д, ²*J*_{CF} = 21.7, C-3,5 Ar¹); 120.4 (C-3'); 125.1 (C-2,6 Ph); 126.4 (д, ⁴*J*_{CF} = 3.4, C-1 Ar¹); 127.2 (C-5'); 127.5 (C-4 Ph); 128.8 (C-3,5 Ph); 130.4 (д, ³*J*_{CF} = 8.2, C-2,6 Ar¹); 131.0 (C-6'); 132.7 (C-4'); 139.7 (C-1 Ph); 141.1 (C-2'); 143.4 (C-5); 150.6 (C-3); 162.5 (д, ¹*J*_{CF} = 249.9, C-4 Ar¹); 168.2 (OC=O); 168.8 (NC=O). Найдено, *m/z*: 443.1639 [M]⁺. C₂₆H₂₂FN₃O₃. Вычислено, *m/z*: 443.1640.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-(*o*-толил)-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (16) получают из 0.30 г (0.85 ммоль) алкинона **1** и 0.16 г (1.02 ммоль) гидрохлорида *o*-толилгидразина (**9**). Выход 0.27 г (69%), желтый аморфный порошок, т. пл. 169–172 °С (гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1236, 1257 (C–O эфир), 1498 (C–N, C=C Ar), 1533, 1552 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1680 (C=O амид), 1697 (C=O эфир), 3302 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 238 (4.54), 279 (4.50),

326 (3.78). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 2.00 (3H, с, CH_3); 2.24 (3H, с, COCH_3); 4.40 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.81 (1H, с, Н-4); 6.90–6.97 (2H, м, Н-3,5 Ar^1); 7.13–7.20 (2H, м, Н-2,6 Ar^1); 7.21–7.35 (4H, м, Н-3,4,5,6 Ar^2); 8.03 (1H, д. д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, Н-4'); 8.53 (1H, д, $J = 2.0$, Н-6'); 8.76 (1H, д, $J = 8.8$, Н-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.2 (CH_3CH_2); 17.6 (CH_3); 25.5 (COCH_3); 61.4 (CH_2); 102.6 (C-4); 114.9 (C-1'); 115.1 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.7$, C-3,5 Ar^1); 120.1 (C-3'); 125.8 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$, C-1 Ar^1); 126.3 (CH Ar^2); 127.1 (C-5'); 127.4, 127.7, 128.8 (CH Ar^2); 129.3 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.4$, C-2,6 Ar^1); 130.8 (C-6'); 132.4 (C-4'); 135.2, 138.7 (C Ar^2); 140.7 (C-2'); 144.2 (C-5); 150.2 (C-3); 162.1 (д, $^1J_{\text{CF}} = 249.5$, C-4 Ar^1); 168.2 (OCO); 168.8 (NCO). Найдено, m/z : 457.1790 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 457.1796.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-(*m*-толил)-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (17) получают из 0.30 г (0.85 ммоль) алкинона **1** и 0.12 г (1 ммоль) *m*-толилгидразина (**10**). Выход 0.25 г (64%), желтый порошок, т. пл. 174–175 °С (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1238, 1253 (C–O эфир), 1495 (C–N амид II), 1533, 1554 (C=N пиразол), 1599 (C=C Ar), 1684 (C=O амид), 1699 (C=O эфир), 3305 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 238 (4.58), 282 (4.53). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 2.24 (3H, с, COCH_3); 2.33 (3H, с, CH_3); 4.40 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.76 (1H, с, Н-4); 6.96–7.04 (3H, м, Н-3,5 Ar^1 , Н-4 Ar^2); 7.09–7.29 (5H, м, Н-2,6 Ar^1 , Н-2,5,6 Ar^2); 8.04 (1H, д. д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, Н-4'); 8.54 (1H, д, $J = 2.0$, Н-6'); 8.76 (1H, д, $J = 8.8$, Н-3'); 11.16 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.2 (CH_3CH_2); 21.2 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 61.4 (CH_2); 104.7 (C-4); 115.3 (C-1'); 115.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.9$, C-3,5 Ar^1); 120.5 (C-3'); 122.4, 125.9, 127.8, 128.6 (CH Ar^2); 126.6 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$, C-1 Ar^1); 127.4 (C-5'); 130.5 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.2$, C-2,6 Ar^1); 130.8 (C-6'); 131.8 (C-4'); 139.2, 139.8 (C Ar^2); 141.2 (C-2'); 143.5 (C-5); 150.7 (C-3); 162.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 249.1$, C-4 Ar^1); 168.3 (OCO); 168.8 (NCO). Найдено, m/z : 457.1790 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 457.1796.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-(*n*-толил)-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (18) получают из 0.30 г (0.85 ммоль) алкинона **1** и 0.16 г (1.02 ммоль) гидрохлорида *n*-толилгидразина (**11**). Выход 0.35 г (90%), желтые кристаллы, т. пл. 175–177 °С (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1236, 1259 (C–O эфир), 1498 (C–N амид II), 1537, 1556 (C=N пиразол), 1601 (C=C Ar), 1682 (C=O амид), 1701 (C=O эфир), 3307 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 238 (4.56), 282 (4.52). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 2.24 (3H, с, COCH_3); 2.35 (3H, с, CH_3); 4.40 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.76 (1H, с, Н-4); 6.96–7.03 (2H, м, Н-3,5 Ar^1); 7.15 (2H, д, $J = 8.2$, Н-3,5 Ar^2); 7.19–7.26 (4H, м, Н-2,6 Ar^1 , Н-2,6 Ar^2); 8.03 (1H, д. д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, Н-4'); 8.53 (1H, д, $J = 2.0$, Н-6'); 8.76 (1H, д, $J = 8.8$, Н-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.2 (CH_3CH_2); 21.0 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 61.4 (CH_2); 104.6 (C-4); 115.3 (C-1'); 115.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$, C-3,5 Ar^1); 120.5 (C-3'); 125.1 (C-2,6 Ar^2); 126.6 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.5$, C-1 Ar^1); 127.5

(C-5'); 129.5 (C-3,5 Ar^2); 129.9 (C-6'); 130.5 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.2$, C-2,6 Ar^1); 131.8 (C-4'); 137.4, 137.6 (C Ar^2); 141.1 (C-2'); 143.5 (C-3); 150.5 (C-5); 162.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 249.2$, C-4 Ar^1); 168.3 (OCO); 168.8 (NCO). Найдено, m/z : 457.1788 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 457.1796.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-(2-фторфенил)-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (19) получают из 0.30 г (0.85 ммоль) алкинона **1** и 0.17 г (1.02 ммоль) гидрохлорида (2-фторфенил)гидразина (**12**). Выход 0.26 г (66%), белый аморфный порошок, т. пл. 180–182 °С (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1228, 1263 (C–O эфир), 1497 (C–N амид II), 1533, 1554 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1680 (C=O амид), 1699 (C=O эфир), 3305 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 238 (4.58), 279 (4.54), 325 (3.93). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.24 (3H, с, COCH_3); 4.40 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.80 (1H, с, Н-4); 6.94–7.01 (2H, м, Н-3,5 Ar^1); 7.07 (1H, т, $J = 8.6$, Н-5 Ar^2); 7.19–7.27 (3H, м, Н-2,6 Ar^1 , Н-6 Ar^2); 7.34–7.41 (1H, м, Н-3 Ar^2); 7.53–7.59 (1H, м, Н-4 Ar^2); 8.03 (1H, д. д, $J = 8.8$, $J = 1.8$, Н-4'); 8.53 (1H, д, $J = 1.8$, Н-6'); 8.77 (1H, д, $J = 8.8$, Н-3'); 11.16 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.2 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 61.4 (CH_2); 103.9 (C-4); 115.2 (C-1'); 115.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$, C-3,5 Ar^1); 116.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 19.9$, C-3 Ar^2); 120.4 (C-3'); 124.7 (д, $^4J_{\text{CF}} = 4.0$, C-5 Ar^2); 126.1 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$, C-1 Ar^1); 127.1 (C-5'); 127.9 (уш. с, C-6 Ar^2); 128.0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 12.0$, C-1 Ar^2); 129.0 (C-6'); 129.6 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$, C-2,6 Ar^1); 130.3 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.7$, C-4 Ar^2); 131.8 (C-4'); 141.2 (C-2'); 145.4 (C-5); 151.5 (C-3); 156.5 (д, $^1J_{\text{CF}} = 252.9$, C-2 Ar^2); 162.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 249.1$, C-4 Ar^1); 168.2 (OCO); 168.9 (NCO). Найдено, m/z : 461.1543 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 461.1546.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-(3-фторфенил)-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (20) получают из 0.30 г (0.85 ммоль) алкинона **1** и 0.17 г (1.02 ммоль) гидрохлорида (3-фторфенил)гидразина (**13**). Выход 0.30 г (77%), желтый порошок, т. пл. 150–153 °С (гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1238, 1261 (C–O эфир), 1498 (C–N, C=C Ar), 1533, 1560 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1689 (C=O амид, C=O эфир), 3259 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 236 (4.45), 282 (4.39). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.23 (3H, с, COCH_3); 4.41 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.76 (1H, с, Н-4); 6.98–7.07 (4H, м, Н-3,5 Ar^1 , Н-4 Ar^2 , Н-6 Ar^2); 7.15 (1H, д. т, $J = 9.5$, $J = 2.3$, Н-2 Ar^2); 7.22–7.31 (3H, м, Н-2,6 Ar^1 , Н-5 Ar^2); 8.02 (1H, д. д, $J = 8.6$, $J = 1.8$, Н-4'); 8.53 (1H, д, $J = 1.8$, Н-6'); 8.77 (1H, д, $J = 8.6$, Н-3'); 11.14 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.2 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 61.4 (CH_2); 105.4 (C-4); 112.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 24.7$, C-2 Ar^2); 114.4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$, C-4 Ar^2); 115.3 (C-1'); 115.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$, C-3,5 Ar^1); 120.5 (C-3'); 120.6 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$, C-6 Ar^2); 126.1 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.4$, C-1 Ar^1); 126.9 (C-5'); 129.8 (C-6'); 130.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 9.1$, C-3,5 Ar^2); 130.5 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$, C-2,6 Ar^1); 131.7 (C-4'); 141.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 10.0$, C-1 Ar^2); 141.3 (C-2'); 145.4 (C-5); 151.5 (C-3); 162.5 (д, $^1J_{\text{CF}} = 247.9$), 162.7 (д, $^1J_{\text{CF}} = 249.8$, C-4 Ar^1 , C-3 Ar^2); 168.2 (OCO); 168.9 (NCO). Найдено, m/z : 461.1550 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 461.1546.

Этил-2-ацетиламино-5-[1,5-бис(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (21) получают из 0.30 г (0.85 ммоль) алкинона **1** и 0.17 г (1.02 ммоль) гидрохлорида (4-фторфенил)гидразина (**14**). Выход 0.33 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 174–175 °С (с разл., гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1238, 1261 (C–O эфир), 1500 (C=C Ar), 1512 (C–N), 1533, 1560 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1678 (C=O амид), 1689 (C=O эфир), 3265 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 237 (4.37), 281 (4.31). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.23 (3H, с, COCH_3); 4.40 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.76 (1H, с, H-4); 6.96–7.09 (4H, м, H-3,5 Ar¹, H-3,5 Ar²); 7.18–7.35 (4H, м, H-2,6 Ar¹, H-2,6 Ar²); 8.02 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 1.8$, H-4'); 8.52 (1H, д, $J = 1.8$, H-6'); 8.76 (1H, д, $J = 8.6$, H-3'); 11.14 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.2 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 61.4 (CH_2); 104.8 (C-4); 115.2 (C-1'); 115.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$, C-3,5 Ar¹); 115.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 23.0$, C-3,5 Ar²); 120.4 (C-3'); 126.1 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$, C-1 Ar¹); 126.9 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.5$, C-2,6 Ar²); 127.0 (C-5'); 129.7 (C-6'); 130.4 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$, C-2,6 Ar¹); 131.7 (C-4'); 135.8 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.8$, C-1 Ar²); 141.2 (C-2'); 143.5 (C-5); 150.7 (C-3); 161.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 248.3$), 162.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 249.3$, C-4 Ar¹, C-4 Ar²); 168.2 (OCO); 168.9 (NCO). Найдено, m/z : 461.1543 [M]⁺. C₂₆H₂₁F₂N₃O₃. Вычислено, m/z : 461.1546.

Этил-2-ацетиламино-5-[5-(4-метоксифенил)-1-фенил-1H-пиразол-3-ил]бензоат (22) получают из 0.33 г (0.9 ммоль) алкинона **2** и 0.16 г (1.1 ммоль) гидрохлорида фенилгидразина (**8**). Выход 0.37 г (90%), белый аморфный порошок, т. пл. 143–145 °С (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1238, 1252 (C–O эфир), 1500 (C–N, C=C Ar), 1535, 1556 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1682 (C=O амид), 1699 (C=O эфир), 3309 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 241 (4.55), 282 (4.63). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 2.24 (3H, с, COCH_3); 3.79 (3H, с, OCH_3); 4.40 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.74 (1H, с, H-4); 6.82 (2H, д, $J = 8.8$, H-3,5 Ar¹); 7.18 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6 Ar¹); 7.27–7.38 (5H, м, H Ph); 8.04 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 1.8$, H-4'); 8.55 (1H, д, $J = 1.8$, H-6'); 8.76 (1H, д, $J = 8.6$, H-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 14.2 (CH_3); 25.5 (COCH_3); 55.2 (OCH_3); 61.4 (CH_2); 104.4 (C-4); 113.8 (C-3,5 Ar¹); 115.2 (C-1'); 120.4 (C-3'); 122.7 (C-1 Ar¹); 125.2 (C-2,6 Ph); 127.3 (C-4 Ph); 127.5 (C-5'); 128.8 (C-3,5 Ph); 129.6 (C-6'); 129.9 (C-2,6 Ar¹); 131.7 (C-4'); 140.0 (C-1 Ph); 141.0 (C-2'); 144.3 (C-5); 150.6 (C-3); 159.5 (C-4 Ar¹); 168.3 (OCO); 168.9 (NCO). Найдено, m/z : 455.1835 [M]⁺. C₂₇H₂₅N₃O₄. Вычислено, m/z : 455.1840.

Этил-2-ацетиламино-5-[5-(4-метоксифенил)-1-(*o*-толил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (23) получают из 0.30 г (0.82 ммоль) алкинона **2** и 0.16 г (0.99 ммоль) гидрохлорида *o*-толилгидразина (**9**). Выход 0.26 г (67%), желтые кристаллы, т. пл. 169–170 °С (с разл., гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1236, 1252 (C–O эфир), 1500 (C–N, C=C Ar), 1531, 1552 (C=N пиразол), 1595 (C=C Ar), 1678 (C=O амид), 1699 (C=O эфир), 3304 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4.52), 280 (4.62), 326 (3.79). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д.

(J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3CH_2); 2.00 (3H, с, CH_3); 2.24 (3H, с, COCH_3); 3.75 (3H, с, OCH_3); 4.39 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.76 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar¹); 6.77 (1H, с, H-4); 7.11 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar¹); 7.21–7.35 (4H, м, H-3,4,5,6 Ar²); 8.03 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4'); 8.53 (1H, д, $J = 2.0$, H-6'); 8.75 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 14.2 (CH_3CH_2); 17.6 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 55.1 (OCH_3); 61.4 (CH_2); 102.3 (C-4); 113.8 (C-3,5 Ar¹); 115.2 (C-1'); 120.3 (C-3'); 122.4 (C-1 Ar¹); 126.6, 127.7, 128.1, 128.9 (CH Ar²); 127.7 (C-5'); 129.0 (C-2,6 Ar¹); 130.0 (C-6'); 131.7 (C-4'); 135.6, 139.4 (C Ar²); 140.9 (C-2'); 145.4 (C-5); 150.4 (C-3); 159.3 (C-4 Ar¹); 168.3 (OCO); 168.9 (NCO). Найдено, m/z : 469.1992 [M]⁺. C₂₈H₂₇N₃O₄. Вычислено, m/z : 469.1996.

Этил-2-ацетиламино-5-[5-(4-метоксифенил)-1-(*m*-толил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (24) получают из 0.3 г (0.82 ммоль) алкинона **2** и 0.12 г (0.99 ммоль) *m*-толилгидразина (**10**). Выход 0.23 г (61%), желтые кристаллы, т. пл. 162–163 °С (гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1238, 1252 (C–O эфир), 1500 (C–N, C=C Ar), 1531, 1554 (C=N пиразол), 1593 (C=C Ar), 1686 (C=O амид), 1701 (C=O эфир), 3309 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 239 (4.47), 281 (4.53). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 2.24 (3H, с, COCH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 3.79 (3H, с, OCH_3); 4.40 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.73 (1H, с, H-4); 6.82 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar¹); 7.02 (1H, уш. д, $J = 8.2$, H-4 Ar²); 7.10 (1H, уш. д, $J = 8.0$, H-6 Ar²); 7.15–7.21 (3H, м, H-2,6 Ar¹, H-5 Ar²); 7.30 (1H, уш. с, H-2 Ar²); 8.04 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4'); 8.54 (1H, д, $J = 2.0$, H-6'); 8.75 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 14.2 (CH_3CH_2); 21.3 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 55.2 (OCH_3); 61.4 (CH_2); 104.2 (C-4); 113.8 (C-3,5 Ar¹); 115.3 (C-1'); 120.4 (C-3'); 122.4, 125.9, 127.8, 128.2 (CH Ar²); 122.7 (C-1 Ar¹); 127.6 (C-5'); 129.5 (C-6'); 129.9 (C-2,6 Ar¹); 131.8 (C-4'); 139.0, 139.9 (C Ar²); 141.0 (C-2'); 144.3 (C-5); 150.5 (C-3); 159.5 (C-4 Ar¹); 168.3 (OCO); 168.9 (NCO). Найдено, m/z : 469.1994 [M]⁺. C₂₈H₂₇N₃O₄. Вычислено, m/z : 469.1996.

Этил-2-ацетиламино-5-[5-(4-метоксифенил)-1-(*n*-толил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (25) получают из 0.3 г (0.82 ммоль) алкинона **2** и 0.16 г (0.99 ммоль) гидрохлорида *n*-толилгидразина (**11**). Выход 0.19 г (50%), желтые кристаллы, т. пл. 167–168 °С (с разл., гексан–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1234, 1255 (C–O эфир), 1500 (C–N, C=C Ar), 1533, 1558 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1683 (C=O амид), 1695 (C=O эфир), 3302 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 235 (4.51), 282 (4.53), 330 (4.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 2.23 (3H, с, COCH_3); 2.35 (3H, с, CH_3); 3.79 (3H, с, OCH_3); 4.40 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.72 (1H, с, H-4); 6.82 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar¹); 7.13 (2H, д, $J = 8.2$, H-3,5 Ar²); 7.18 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar¹); 7.23 (2H, д, $J = 8.2$, H-2,6 Ar²); 8.03 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4'); 8.54 (1H, д, $J = 2.0$, H-6'); 8.75 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.9 (CH_3CH_2); 20.7 (CH_3); 25.1 (COCH_3); 54.8 (OCH_3); 61.1 (CH_2); 103.8 (C-4);

113.5 (C-3,5 Ar¹); 114.9 (C-1'); 120.0 (C-3'); 122.5 (C-1 Ar¹); 124.8 (C-2,6 Ar²); 127.3 (C-5'); 129.1 (C-3,5 Ar²); 129.6 (C-2,6 Ar¹); 130.8 (C-6'); 131.4 (C-4'); 137.0, 137.3 (C Ar²); 140.6 (C-2'); 143.9 (C-5); 150.0 (C-3); 159.1 (C-4 Ar¹); 168.0 (OCO); 168.6 (NCO). Найдено, *m/z*: 469.2002 [M]⁺. C₂₈H₂₇N₃O₄. Вычислено, *m/z*: 469.1996.

Этил-2-ацетиламино-5-[5-(4-метоксифенил)-1-(3-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (26) получают из 0.3 г (0.82 ммоль) алкинона **2** и 0.16 г (0.99 ммоль) гидрохлорида (3-фторфенил)гидразина (**13**). Выход 0.29 г (76%), желтые кристаллы, т. пл. 140–145 °С (с разл., гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1255 (C–O эфир), 1497 (C–N амид II), 1533, 1558 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1684 (C=O амид), 1701 (C=O эфир), 3305 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 238 (4.51), 282 (4.58). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.43 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 2.24 (3H, с, COCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 4.41 (2H, к, *J* = 6.8, CH₂); 6.73 (1H, с, H-4); 6.86 (2H, д, *J* = 8.6, H-3,5 Ar¹); 6.99 (1H, т. д, *J* = 8.3, *J* = 2.6, H-5 Ar²); 7.10 (1H, уш. д, *J* = 8.2, H-2 Ar²); 7.15–7.31 (4H, м, H-2,6 Ar¹, H-4,6 Ar²); 8.03 (1H, д. д, *J* = 8.8, *J* = 2.0, H-4'); 8.54 (1H, д, *J* = 2.0, H-6'); 8.76 (1H, д, *J* = 8.8, H-3'); 11.16 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.2 (CH₃); 25.4 (COCH₃); 55.2 (OCH₃); 61.4 (CH₂); 104.9 (C-4); 112.5 (д, ²J_{CF} = 24.7, C-2 Ar²); 113.9 (C-3,5 Ar¹); 114.2 (д, ²J_{CF} = 21.1, C-4 Ar²); 115.2 (C-1'); 120.4 (C-3'); 120.6 (д, ⁴J_{CF} = 3.0, C-6 Ar²); 122.3 (C-1 Ar¹); 127.1 (C-5'); 127.7 (C-6'); 129.9 (д, ³J_{CF} = 8.8, C-5 Ar²); 129.9 (C-2,6 Ar¹); 132.7 (C-4'); 141.1 (C-2'); 141.2 (д, ³J_{CF} = 10.3, C-1 Ar²); 144.5 (C-5); 150.9 (C-3); 159.7 (C-4 Ar¹); 162.4 (д, ¹J_{CF} = 247.5, C-3 Ar²); 168.2 (OCO); 168.9 (NCO). Найдено, *m/z*: 473.1744 [M]⁺. C₂₇H₂₄FN₃O₄. Вычислено, *m/z*: 473.1745.

Этил-2-ацетиламино-5-[5-(4-метоксифенил)-1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (27) получают из 0.30 г (0.82 ммоль) алкинона **2** и 0.16 г (0.99 ммоль) гидрохлорида (4-фторфенил)гидразина (**14**). Выход 0.31 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. 137–139 °С (гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1238, 1254 (C–O эфир), 1500 (C=C Ar), 1512 (C–N), 1533, 1554 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1680 (C=O амид), 1695 (C=O эфир), 3265, 3302 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 242 (4.54), 281 (4.63). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.42 (3H, т, *J* = 6.8, CH₃); 2.24 (3H, с, COCH₃); 3.80 (3H, с, OCH₃); 4.40 (2H, к, *J* = 6.8, CH₂); 6.73 (1H, с, H-4); 6.84 (2H, д, *J* = 8.6, H-3,5 Ar¹); 7.00–7.07 (2H, м, H-3,5 Ar²); 7.16 (2H, д, *J* = 8.6, H-2,6 Ar¹); 7.30–7.36 (2H, м, H-2,6 Ar²); 8.03 (1H, д. д, *J* = 9.0, *J* = 1.8, H-4'); 8.53 (1H, д, *J* = 1.8, H-6'); 8.76 (1H, д, *J* = 9.0, H-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.2 (CH₃); 25.5 (COCH₃); 55.1 (OCH₃); 61.4 (CH₂); 104.4 (C-4); 113.9 (C-3,5 Ar¹); 115.2 (C-1'); 115.7 (д, ²J_{CF} = 22.9, C-3,5 Ar²); 120.4 (C-5'); 122.3 (C-1 Ar¹); 126.9 (д, ³J_{CF} = 8.5, C-2,6 Ar²); 127.3 (C-3'); 128.7 (C-6'); 129.9 (C-2,6 Ar¹); 134.7 (C-4'); 136.1 (д, ⁴J_{CF} = 3.0, C-1 Ar²); 141.1 (C-2'); 144.4 (C-3); 150.6 (C-5); 159.6 (C-4 Ar¹); 161.5 (д, ¹J_{CF} = 247.6, C-4 Ar²); 168.2 (OCO); 168.9 (NCO). Найдено, *m/z*: 473.1749 [M]⁺. C₂₇H₂₄FN₃O₄. Вычислено, *m/z*: 473.1745.

Этил-2-ацетиламино-5-[3-(3,4-диметоксифенил)-1H-пиразол-5-ил]бензоат (29). Смесь 0.50 г (1.3 ммоль) алкинона **3**, 0.13 г (2.6 ммоль) гидразингидрата (**28**) в 30 мл MeCN перемешивают в течение 2 сут при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.37 г (71%), белый порошок, т. пл. 211–213 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1244, 1259 (C–O эфир), 1506 (C–N, C=C Ar), 1537 (C=N пиразол), 1601 (C=C Ar), 1664 (C=O амид), 1699 (C=O эфир), 3199, 3252 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 214 (4.46), 232 (4.49), 279 (4.56), 324 (3.74). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆ + CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.09 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 1.87 (3H, с, COCH₃); 3.53 (3H, с, OCH₃); 3.59 (3H, с, OCH₃); 4.07 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 6.45 (1H, с, H-4); 6.58 (1H, д, *J* = 8.5, H-5 Ar); 6.99 (1H, д. д, *J* = 8.5, *J* = 1.5, H-6 Ar); 7.05 (1H, д, *J* = 1.5, H-2 Ar); 7.63 (1H, д. д, *J* = 8.8, *J* = 2.0, H-4'); 8.11 (1H, д, *J* = 2.0, H-6'); 8.33 (1H, д, *J* = 8.8, H-3'); 10.73 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CD₃OD + DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 14.5 (CH₃CH₂); 24.9 (COCH₃); 56.2 (OCH₃); 56.3 (OCH₃); 62.7 (CH₂); 99.9 (C-4); 110.0 (C-2 Ar); 113.0 (C-1'); 118.3 (C-6 Ar); 119.1 (C-3'); 122.1 (C-5 Ar); 123.3 (C-1 Ar); 128.2 (C-5'); 129.7 (C-6'); 132.8 (C-4'); 140.7 (C-2'); 145.5 (C-5); 150.4 (C-3,4 Ar); 151.8 (C-3); 168.6 (OC=O); 170.5 (NC=O). Найдено, *m/z*: 409.1628 [M]⁺. C₂₂H₂₃N₃O₅. Вычислено, *m/z*: 409.1632.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-метил-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил]бензоат (31). Смесь 0.30 г (0.85 ммоль) алкинона **1**, 0.24 г (1.7 ммоль) сернокислого метилгидразина (**30**) и 1 мл (0.70 г, 6.8 ммоль) Et₃N кипятят в течение 14 ч в 50 мл безводного EtOH. По охлаждении осадок отфильтровывают, получают 0.19 г продукта. Фильтрат реакционной смеси упаривают, растворяют в CHCl₃, промывают H₂O, сушат над MgSO₄, осушитель отфильтровывают, раствор упаривают при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент CHCl₃, дополнительно получают 0.11 г продукта. Общий выход 0.30 г (92%), желтые кристаллы, т. пл. 154–157 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1223, 1263 (C–O эфир), 1506 (C–N, C=C Ar), 1556 (C=N пиразол), 1596 (C=C Ar), 1686 (C=O амид, C=O эфир), 3271, 3306 (NH). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 237 (4.53), 264 (4.48), 318 (3.74). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.40 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 2.24 (3H, с, COCH₃); 3.87 (3H, с, NCH₃); 4.39 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂); 6.53 (1H, с, H-4); 7.02–7.09 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.59 (1H, д. д, *J* = 8.8, *J* = 1.8, H-4'); 7.72–7.81 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.10 (1H, д, *J* = 1.8, H-6'); 8.80 (1H, д, *J* = 8.8, H-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.1 (CH₃); 25.4 (COCH₃); 37.4 (NCH₃); 61.7 (CH₂); 103.0 (C-4); 115.1 (C-1'); 115.4 (д, ²J_{CF} = 21.6, C-3,5 Ar); 120.5 (C-3'); 124.4 (C-5'); 127.0 (д, ³J_{CF} = 8.1, C-2,6 Ar); 129.4 (д, ⁴J_{CF} = 3.1, C-1 Ar); 130.9 (C-6'); 134.3 (C-4'); 141.6 (C-2'); 143.7 (C-5); 149.6 (C-3); 162.4 (д, ¹J_{CF} = 246.5, C-4 Ar); 167.7 (OCO); 169.2 (NCO). Найдено, *m/z*: 381.1482 [M]⁺. C₂₁H₂₀FN₃O₃. Вычислено, *m/z*: 381.1483.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-метил-3-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-ил]бензоат (32) получают по методике

получения соединения **31** из 0.30 г (0.82 ммоль) алкинона **2** и 0.24 г (1.7 ммоль) сернокислого метилгидразина (**30**). Выход 0.22 г (70%), белый порошок, т. пл. 191–193 °С (с разл., EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1244, 1261 (C–O эфир), 1506 (C–N, C=C Ar), 1554 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1686 (C=O амид), 1701 (C=O эфир), 3307 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 238 (4.45), 269 (4.58), 317 (3.76). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.25 (3H, с, COCH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.88 (3H, с, NCH_3); 4.39 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 6.52 (1H, с, H-4); 6.92 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 7.60 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4'); 7.73 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar); 8.12 (1H, д, $J = 2.0$, H-6'); 8.80 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 25.3 (COCH_3); 37.2 (NCH_3); 55.1 (OCH_3); 61.6 (CH_2); 102.6 (C-4); 113.8 (C-3,5 Ar); 115.1 (C-1'); 120.4 (C-5'); 124.6 (C-1 Ar); 125.9 (C-3'); 126.6 (C-2,6 Ar); 130.8 (C-6'); 134.2 (C-4'); 141.4 (C-2'); 143.5 (C-5); 150.3 (C-3); 159.1 (C-4 Ar); 167.6 (OCO); 169.1 (NCO). Найдено, m/z : 393.1681 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 393.1683.

Этил-2-ацетиламино-5-[3-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил]бензоат (33). Смесь 0.50 г (1.3 ммоль) алкинона **3**, 0.37 г (2.6 ммоль) сернокислого метилгидразина (**30**) и 1.4 мл (1.00 г, 10 ммоль) Et_3N кипятят в 30 мл MeCN в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в CHCl_3 , раствор промывают H_2O , сушат над MgSO_4 , упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент CHCl_3 –EtOH, 40:1. Выход 0.45 г (83%), белый порошок, т. пл. 137–138 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1236, 1263 (C–O эфир), 1508 (C–N, C=C Ar), 1554 (C=N пиразол), 1597 (C=C Ar), 1680 (C=O амид), 1699 (C=O эфир), 3303 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 215 (4.50), 225 (4.49), 270 (4.50). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.25 (3H, с, COCH_3); 3.88 (6H, с, NCH_3 , OCH_3); 3.95 (3H, с, OCH_3); 4.39 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2); 6.53 (1H, с, H-4); 6.88 (1H, д, $J = 8.5$, H-5 Ar); 7.30 (1H, д, $J = 8.5$, $J = 1.5$, H-6 Ar); 7.40 (1H, д, $J = 1.5$, H-2 Ar); 7.59 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4'); 8.11 (1H, д, $J = 2.0$, H-6'); 8.80 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.7 (CH_3); 25.1 (COCH_3); 37.0 (NCH_3); 55.5 (2 OCH_3); 61.4 (CH_2); 102.5 (C-4); 108.2 (C-2 Ar); 110.7 (C-5 Ar); 114.8 (C-1'); 117.7 (C-6 Ar); 120.2 (C-5'); 124.2 (C-1 Ar); 125.9 (C-3'); 130.5 (C-6'); 134.0 (C-4'); 141.2 (C-2'); 143.3 (C-5); 148.4 (C-4 Ar); 148.7 (C-3 Ar); 150.1 (C-3); 167.4 (OCO); 168.8 (NCO). Найдено, m/z : 423.1784 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 423.1789.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-*трет*-бутил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (35) и **этил-2-ацетиламино-5-[1-*трет*-бутил-3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил]бензоат (36)**. Смесь 0.35 г (1.0 ммоль) алкинона **1**, 0.15 г (1.2 ммоль) гидрохлорида *трет*-бутилгидразина (**34**) и 0.8 мл (0.60 г, 6.0 ммоль) Et_3N кипятят в 50 мл безводного EtOH в течение 9 ч. Растворитель упаривают, остаток растворяют в CHCl_3 , промывают H_2O , сушат над MgSO_4 , осушитель отфильт-

ровывают, фильтрат упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH_2Cl_2), последовательно выделяют соединения **36** и **35**.

Соединение 35. Выход 0.30 г (71%), желтые кристаллы, т. пл. 138–140 °С (с разл., гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1236, 1265 (C–O эфир), 1500 (C–N, C=C Ar), 1533, 1558 (C=N пиразол), 1599 (C=C Ar), 1684 (C=O амид), 1701 (C=O эфир), 3246 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 237 (4.38), 280 (4.31), 328 (3.64). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.49 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.22 (3H, с, COCH_3); 4.39 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.43 (1H, с, H-4); 7.04–7.11 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.31–7.37 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 1.8$, H-4'); 8.42 (1H, д, $J = 1.8$, H-6'); 8.72 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.08 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.0 (CH_3); 25.3 (COCH_3); 31.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61.2 (CH_2); 61.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 106.4 (C-4); 114.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$, C-3,5 Ar); 115.0 (C-1'); 120.3 (C-5'); 127.3 (C-3'); 129.8 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.6$, C-1 Ar); 130.2 (C-6'); 132.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$, C-2,6 Ar); 134.4 (C-4'); 140.5 (C-2'); 142.8 (C-5); 146.5 (C-3); 162.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 248.6$, C-4 Ar); 168.3 (OCO); 168.7 (NCO). Найдено, m/z : 423.1959 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 423.1953.

Соединение 36. Выход 0.06 г (14%), желтые кристаллы, т. пл. 138–139 °С (гексан–EtOAc, 10:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1236, 1261 (C–O эфир), 1504 (C–N, C=C Ar), 1552 (C=N пиразол), 1591 (C=C Ar), 1687 (C=O амид), 1711 (C=O эфир), 3311 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 229 (4.52), 257 (4.51), 314 (3.74). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.48 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.26 (3H, с, COCH_3); 4.36 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.38 (1H, с, H-4); 7.02–7.09 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.54 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 1.8$, H-4'); 7.72–7.81 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.04 (1H, д, $J = 1.8$, H-6'); 8.75 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.0 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 31.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61.6 (CH_2); 106.5 (C-4); 114.3 (C-1'); 115.3 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$, C-3,5 Ar); 119.6 (C-5'); 127.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.1$, C-2,6 Ar); 127.9 (C-3'); 129.8 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C-1 Ar); 132.3 (C-6'); 136.1 (C-4'); 141.6 (C-2'); 142.6 (C-5); 147.0 (C-3); 162.3 (д, $^1J_{\text{CF}} = 246.5$, C-4 Ar); 167.9 (OCO); 169.2 (NCO). Найдено, m/z : 423.1956 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 423.1953.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-*трет*-бутил-5-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (37) и **этил-2-ацетиламино-5-(1-*трет*-бутил-3-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-ил)бензоат (38)** получают по методике получения соединений **35**, **36** из 0.55 г (1.5 ммоль) алкинона **2** и 0.22 г (1.8 ммоль) гидрохлорида *трет*-бутилгидразина (**34**). Реакционную смесь хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент CHCl_3 – CCl_4 , 1:1. Общий выход изомеров **37** и **38** 0.53 г (82%). Смесь изомеров перекристаллизовывают из смеси гексан–EtOAc, 10:1, получают 0.24 г (37%) чистого соединения **37**. Маточный раствор от перекристаллизации смеси изомеров упаривают и очищают методом препаративной хроматографии на пластинах с силикагелем, элюент CHCl_3 – CCl_4 , 1:1, получают дополнительно 0.23 г (32%) соединения **37** и 0.058 г (8%) соединения **38** с изомерной чистотой 95%.

Соединение 37. Белые кристаллы, т. пл. 154–156 °С (с разл., гексан–EtOAc, 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1238, 1265 (C–O эфир), 1498 (C–N, C=C Ar), 1529, 1556 (C=N пиразол), 1595 (C=C Ar), 1674 (C=O амид), 1697 (C=O эфир), 3261 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 236 (4.58), 281 (4.47), 331 (3.86). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.49 (9H, C(CH_3) $_3$); 2.22 (3H, с, COCH_3); 3.84 (3H, с, OCH_3); 4.38 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.42 (1H, с, H-4); 6.91 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 7.27 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 1.8$, H-4'); 8.43 (1H, д, $J = 1.8$, H-6'); 8.71 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 14.1 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 31.0 (C(CH_3) $_3$); 55.1 (OCH_3); 61.3 (CH_2); 61.9 (C(CH_3) $_3$); 106.4 (C-4); 113.1 (C-3,5 Ar); 115.0 (C-1'); 120.3 (C-3'); 126.0 (C-1 Ar); 127.4 (C-5'); 128.4 (C-6'); 131.5 (C-2,6 Ar); 134.4 (C-4'); 140.4 (C-2'); 143.8 (C-5); 146.4 (C-3); 159.6 (C-4 Ar); 168.4 (OCO); 168.8 (NCO). Найдено, m/z : 435.2156 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 435.2153.

Соединение 38. Желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 1.48 (9H, (CH_3) $_3$); 2.26 (3H, с, COCH_3); 3.81 (3H, с, OCH_3); 4.36 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.37 (1H, с, H-4); 6.90 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 7.54 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4'); 7.73 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar); 8.05 (1H, д, $J = 2.0$, H-6'); 8.74 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.18 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 31.1 ((CH_3) $_3$); 55.1 (OCH_3); 61.2 (C(CH_3) $_3$); 61.5 (CH_2); 106.1 (C-4); 113.7 (C-3,5 Ar); 114.2 (C-1'); 119.5 (C-3'); 126.4 (C-1 Ar); 126.5 (C-2,6 Ar); 128.2 (C-5'); 132.3 (C-6'); 136.1 (C-4'); 141.4 (C-2'); 142.3 (C-5); 147.6 (C-3); 158.9 (C-4 Ar); 167.8 (OC=O); 169.1 (NC=O). Найдено, m/z : 435.2152 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 435.2153.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-бензоил-5-гидрокси-5-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]бензоат (42). Смесь 0.35 г (1.0 ммоль) алкинона **1** и 0.20 г (1.5 ммоль) бензоилгидразина (**39**) в 50 мл безводного EtOH кипятят в течение 8 ч. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент CHCl_3 . Выход 0.4 г (82%), белые кристаллы, т. пл. 91–92 °С (с разл., гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1232 (C–O эфир), 1500 (C=C Ar), 1514 (C–N), 1579 (C=N пиразолин), 1601 (C=C Ar), 1635 (C=O амид), 1689 (C=O эфир), 3309 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 221 (4.43), 310 (4.48). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 2.23 (3H, с, COCH_3); 3.37 (1H, д, $J = 18.3$) и 3.72 (1H, д, $J = 18.3$, 4- CH_2); 4.37 (2H, к, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 5.47 (1H, с, OH); 7.02–7.09 (2H, м, H-3",5"); 7.45 (2H, т, $J = 8.2$, H-3,5 Ph); 7.48–7.55 (3H, м, H-4 Ph, H-2",6"); 7.89 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4'); 8.05 (2H, д, $J = 8.2$, H-2,6 Ph); 8.24 (1H, д, $J = 2.0$, H-6'); 8.77 (1H, д, $J = 9.0$, H-3'); 11.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.0 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 49.5 (C-4); 61.7 (CH_2); 94.7 (C-5); 114.8 (C-1'); 115.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$, C-3",5"); 120.4 (C-5'); 124.9 (C-1 Ph); 125.80 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.2$, C-2",6"); 127.6 (C-3,5 Ph); 129.2 (C-4 Ph); 130.3 (C-3'); 131.7 (C-2,6 Ph); 132.2 (C-6'); 133.1 (C-4'); 139.3 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C-1"); 143.2 (C-2'); 151.9 (C-3); 162.4 (д, $^1J_{\text{CF}} = 246.8$, C-4");

167.5 (OC=O); 168.0 (PhC=O); 169.1 (NC=O). Найдено, m/z : 489.1701 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 489.1695.

Этил-2-ацетиламино-5-[1-(4-бромбензоил)-5-гидрокси-5-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]бензоат (43) получают из 0.35 г (1.00 ммоль) алкинона **1** и 0.25 г (1.16 ммоль) 4-бромбензоилгидразина (**40**) при кипячении в EtOH в течение 12 ч. Выход 0.39 г (70%), белые кристаллы, т. пл. 195–196 °С (с разл., гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1238, 1261 (C–O эфир), 1514 (C–N), 1556 (C=N пиразолин), 1583 (C=C Ar), 1615 (C=O амид), 1703 (C=O эфир), 3313 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4.45), 312 (4.48). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 2.23 (3H, с, COCH_3); 3.37 (1H, д, $J = 18.3$) и 3.72 (1H, д, $J = 18.3$, 4- CH_2); 4.38 (2H, к, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 5.39 (1H, с, OH); 6.99–7.10 (2H, м, H-3",5"); 7.43–7.52 (2H, м, H-2",6"); 7.58 (2H, д, $J = 8.5$, H-3,5 Ar); 7.87 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4'); 7.93 (2H, д, $J = 8.5$, H-2,6 Ar); 8.22 (1H, д, $J = 2.0$, H-6'); 8.77 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 11.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.0 (CH_3); 25.5 (COCH_3); 49.5 (C-4); 61.7 (CH_2); 94.8 (C-5); 114.9 (C-1'); 115.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$, C-3",5"); 120.4 (C-3'); 124.6 (C-1 Ar); 125.8 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$, C-2",6"); 126.6 (C-4 Ar); 128.2 (C-5'); 130.9 (C-2,6 Ar); 131.8 (C-3,5 Ar); 132.2 (C-6'); 133.1 (C-4'); 139.1 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.7$, C-1"); 143.3 (C-2'); 152.4 (C-3); 162.4 (д, $^1J_{\text{CF}} = 247.6$, C-4"); 167.0 (OC=O); 167.5 (PhC=O); 169.1 (NC=O). Найдено, m/z : 567.0804 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrFN}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 567.0800.

Этил-2-ацетиламино-5-[5-гидрокси-1-изоникотиноил-5-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил]бензоат (44) получают из 0.35 г (1.00 ммоль) алкинона **1** и 0.16 г (1.17 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты (**41**) при кипячении в EtOH в течение 12 ч. Выход 0.30 г (60%), белые кристаллы, т. пл. 217–218 °С (с разл., гексан–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1236, 1261 (C–O эфир), 1514, 1521 (C–N), 1547 (C=N пиразолин), 1585 (C=C Ar), 1632, 1687 (C=O амид), 1703 (C=O эфир), 3255 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 245 (4.29), 311 (4.43). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3CH_2); 2.24 (3H, с, COCH_3); 3.41 (1H, д, $J = 18.3$) и 3.75 (1H, д, $J = 18.3$, 4- CH_2); 4.37 (2H, к, $J = 6.8$, CH_3CH_2); 5.30 (1H, с, OH); 7.02–7.10 (2H, м, H-3",5"); 7.43–7.50 (2H, м, H-2",6"); 7.82–7.87 (2H, м, H-3,5 Py); 7.88 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 1.8$, H-4'); 8.25 (1H, д, $J = 1.8$, H-6'); 8.75–8.80 (3H, м, H-3', H-2,6 Py); 11.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.0 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 49.6 (C-4); 61.7 (CH_2); 94.8 (C-5); 114.8 (C-1'); 115.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$, C-3",5"); 120.4 (C-3'); 123.5 (C-3,5 Py); 124.3 (C-4 Py); 125.7 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$, C-2",6"); 129.2 (C-5'); 132.2 (C-6'); 138.6 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.9$, C-1"); 140.5 (C-2'); 143.4 (C-4'); 149.7 (C-2,6 Py); 153.2 (C-3); 162.4 (д, $^1J_{\text{CF}} = 247.6$, C-4"); 165.6 (OC=O); 167.4 (PhC=O); 169.1 (NC=O). Найдено, m/z : 490.1646 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 490.1647.

Этил-2-ацетиламино-5-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил]бензоат (45). Смесь 0.20 г (0.35 ммоль) дигидропиразола **42**, 0.03 г (0.17 ммоль) *p*-TsOH в 50 мл PhMe кипятят в течение 7 ч. Растворитель упаривают, остаток растворяют в CHCl_3 , промывают насыщенным

раствором NaHCO_3 и H_2O , сушат над MgSO_4 , осушитель отфильтровывают, раствор упаривают, остаток хроматографируют на силикагеле, элюент CHCl_3 – MeOH , 100:1. Выход 0.11 г (85%), желтый порошок, т. пл. 218–220 °С (гексан– EtOAc , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1221, 1245 (C–O эфир), 1506 (C–N, C=C Ar), 1537 (C=N пиразол), 1601 (C=C Ar), 1664 (C=O амид), 1693 (C=O эфир), 3176, 3207 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 240 (4.53), 278 (4.51), 327 (3.75). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 + d_{18} -ГМПА), δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 2.00 (3H, с, COCH_3); 4.16 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.51 (1H, с, H-4); 6.76–6.87 (2H, м, H-3",5"); 7.55–7.66 (2H, м, H-2",6"); 7.83 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 1.8$, H-4'); 8.21 (1H, д, $J = 1.8$, H-6'); 8.48 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 10.89 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD + ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.5 (CH_3); 25.0 (COCH_3); 62.9 (CH_2); 100.7 (C-4); 116.7 (C-3",5"); 116.5 (C-1'); 122.4 (C-3'); 127.1 (C-5'); 128.5 (C-6'); 128.6 (C-2",6"); 129.8 (C-1"); 132.0 (C-4'); 141.0 (C-2'); 144.9 (C-5); 152.1 (C-3); 163.9 (д, $^1J_{\text{CF}} = 246.3$, C-4"); 168.9 (OCO); 171.3 (NCO). Найдено, m/z : 367.1329 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 367.1327

Этил-2-ацетиламино-5-[1-изоникотиноил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил]бензоат (46). К раствору 0.2 г (0.4 ммоль) дигидропиразола **44** в 7 мл PhH при охлаждении на ледяной бане добавляют 0.25 мл (0.25 г, 3 ммоль) пиридина и 0.1 мл (0.16 г, 1.4 ммоль) SOCl_2 . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 сут, разбавляют CHCl_3 , промывают водой, сушат над MgSO_4 , осушитель отфильтровывают, растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl_3). Выход 0.12 г (63%), белые кристаллы, т. пл. 226–227 °С (с разл., гексан– EtOAc , 5:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1232, 1263 (C–O эфир), 1502 (C–N, C=C Ar), 1537, 1572 (C=N пиразол), 1598 (C=C Ar), 1691 (C=O амид), 1716 (C=O эфир), 3309 (NH). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 233 (4.60), 277 (4.40). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 2.24 (3H, с, COCH_3); 4.37 (2H, к, $J = 6.8$, CH_2); 6.86 (1H, с, H-4); 7.09–7.17 (2H, м, H-3",5"); 7.44–7.52 (2H, м, H-2",6"); 7.90 (2H, д, $J = 5.8$, H-3,5 Py); 7.97 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4'); 8.46 (1H, д, $J = 2.0$, H-6'); 8.79 (1H, д, $J = 8.8$, H-3'); 8.82 (2H, д, $J = 5.8$, H-2,6 Py); 11.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.1 (CH_3); 25.4 (COCH_3); 61.6 (CH_2); 109.7 (C-4); 115.2 (C-1'); 115.3 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.9$, C-3",5"); 120.6 (C-3'); 124.5 (C-3,5 Py); 125.1 (C-4 Py); 126.2 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.9$, C-1"); 128.5 (C-5'); 130.5 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$, C-2",6"); 133.1 (C-6'); 136.8 (C-4'); 142.4 (C-2"); 147.8 (C-3); 149.9 (C-2,6 Py); 153.1 (C-5); 163.1 (д, $^1J_{\text{CF}} = 249.9$, C-4"); 165.7 (OC=O); 167.8 (PhC=O); 169.1 (NC=O). Найдено, m/z : 472.1540 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 472.1541.

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений 17, 25, 31, 35, 42 проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Карра APEX II (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, CCD-детектор). Поправки на поглощение введены с помощью программы SADABS.²⁰ Структуры

расшифрованы прямым методом и уточнены в анизотропно-изотропно (для атомов H) приближении по программе SHELX-97.²¹ Положения атомов водорода рассчитаны геометрически, параметры атомов водорода уточнены в изотропно приближении по модели "наездник". Полные таблицы координат атомов, длин связей и значений углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1886099 (соединение **17**), CCDC 1886100 (соединение **25**), CCDC 1886098 (соединение **31**), CCDC 1886101 (соединение **35**), CCDC 1886102 (соединение **42**)).

Кристаллы соединения **17** выращены из раствора в гексане– EtOAc , 1:1, моноклинные, пространственная группа $P2_1/n$, Z 4. Кристаллографические параметры соединения **17**: a 6.7396(4), b 20.764(1), c 17.216(1) Å; β 97.505(3)°; V 2388.6(3) Å³; $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$, M 457.49; $d_{\text{выч}}$ 1.272 г/см³; μ 0.089 мм⁻¹. Всего собрано 4213 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 0.1626, S 1.044, число уточненных параметров 310 (R 0.0467 для 2350 отражений с $F > 2\sigma(I)$).

Кристаллы соединения **25** выращены из раствора в гексане– EtOAc , 1:1, триклинные, пространственная группа $P\bar{1}$, Z 2. Кристаллографические параметры соединения **25**: a 11.0608(7), b 11.7338(6), c 12.1247(7) Å; α 61.435(2), β 64.122(2), γ 74991(2)°; V 1241.0(1) Å³; $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$, M 469.53; $d_{\text{выч}}$ 1.257 г/см³; μ 0.085 мм⁻¹. Всего собрано 4323 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 0.2710, S 0.978, число уточненных параметров 322 (R 0.0783 для 3348 отражений с $F > 2\sigma(I)$).

Кристаллы соединения **31** выращены из раствора в EtOH , моноклинные, пространственная группа $C2/c$; Z 8. Поскольку локализовать растворитель, вошедший в кристаллы соединения, не представляется возможным, применена процедура SQUEEZ/PLATON,²² чтобы исключить вклад растворителя в отражения, и проведено уточнение структуры без учета растворителя. Кристаллографические параметры соединения **31**: a 24.206(1), b 7.7350(4), c 21.852(1) Å; β 104.219(4)°; V 3966.2(4) Å³; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$, M 381.40; $d_{\text{выч}}$ 1.277 г/см³; μ 0.093 мм⁻¹. Всего собрано 3514 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 0.1359, S 1.101, число уточненных параметров 256 (R 0.0439 для 2551 отражения с $F > 2\sigma(I)$).

Кристаллы соединения **35** выращены из раствора в гексане– EtOAc , 5:1, триклинные, пространственная группа $P\bar{1}$, Z 2. *трет*-Бутильная группа в положении C-1 разупорядочена по двум положениям в соотношении 7:3. Кристаллографические параметры соединения **35**: a 7.3830(4), b 8.3348(4), c 19.542(1) Å; α 94.661(2), β 100.433(2), γ 102.330(2)°; V 1146.4(1) Å³; $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$, M 423.48; $d_{\text{выч}}$ 1.277 г/см³; μ 0.087 мм⁻¹. Всего собрано 5925 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 0.2077; S 1.032, число уточненных параметров 316 (R 0.0573 для 3409 отражений с $F > 2\sigma(I)$).

Кристаллы соединения **42** выращены из раствора в гексане– EtOAc , 5:1, триклинные, пространственная группа $P\bar{1}$, Z 2. Кристаллографические параметры

соединения **42**: a 9.74(1), b 11.09(1), c 12.17(2) Å; α 89.27(3), β 70.04(3), γ 80.78(3)°; V 1218(2) Å³; $C_{27}H_{24}FN_3O_5$, M 489.49; $d_{\text{выч}}$ 1.335 г/см³; μ 0.098 мм⁻¹. Всего собрано 4374 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 0.2377, S 0.878, число уточненных параметров 328 (R 0.0711 для 1807 отражений с $F > 2\sigma(I)$).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 18-13-00361).

Аналитические и спектральные исследования выполнены в Химическом исследовательском центре коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

- (a) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984. (b) Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16. (c) Ivanova, A. E.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I.; Orshanskaya, Y. R.; Zarubaev, V. V. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 52.
- (a) Hoeflich, K. P.; Herter, S.; Tien, J.; Wong, L.; Berry, L.; Chan, J.; O'Brien, C.; Modrusan, Z.; Seshagiri, S.; Lackner, M.; Stern, H.; Choo, E.; Murray, L.; Friedman, L. S.; Belvin, M. *Cancer Res.* **2009**, *69*, 3042. (b) Thaher, B. A.; Arnsmann, M.; Totzke, F.; Ehlert, J. E.; Kubbutat, M. H. G.; Schächtele, C.; Zimmermann, M. O.; Koch, P.; Boeckler, F. M.; Laufer, S. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 961. (c) Shaik, A. B.; Rao, G. K.; Kumar, G. B.; Patel, N.; Reddy, V. S.; Khan, I.; Routhu, S. R.; Kumar, C. G.; Veena, I.; Shekar, K. C.; Barkume, M.; Jadhav, S.; Juvekar, A.; Kode, J.; Pal-Bhadra, M.; Kamal, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 305.
- (a) Cidade, A. F.; Vasconcelos, P. A.; Silva, D. P. B.; Florentino, I. F.; Vasconcelos, G. A.; Vaz, B. G.; Costa, E. A.; Liao, L. M.; Menegatti, R. *Eur. J. Pharmacol.* **2016**, *791*, 195. (b) Kumar, R. S.; Arif, I. A.; Ahamed, A.; Idhayadhulla, A. *Saudi J. Biol. Sci.* **2016**, *23*, 614.
- (a) Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Kletskov, A. V.; Livantsov, M. V.; Golantsov, N. E.; Potkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49*, 1515. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1633.] (b) Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Kletskov, A. V.; Potkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1340. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1340.] (c) Bumagin, N. A.; Kletskov, A. V.; Petkevich, S. K.; Kolesnik, I. A.; Lyakhov, A. S.; Ivashkevich, L. S.; Baranovsky, A. V.; Kurman, P. V.; Potkin, V. I. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3578.
- (a) Engelmann, A.; Kirmse, W. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 3092. (b) Miller, R. D.; Reiser, O. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 755. (c) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Catterick, D.; Pritchard, G. J.; Tang, L. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2311. (d) Bagley, M. C.; Lubinu, M. C.; Mason, C. *Synlett* **2007**, 704.
- (a) Botvinnik, E. V.; Blandov, A. N.; Kuznetsov, M. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 421. [Журн. орган. химии **2001**, *37*, 446.] (b) Barbey, S.; Goossens, L.; Taverne, T.; Cornet, J.; Choemel, V.; Rouaud, C.; Gimeno, G.; Yannic-Arnoult, S.; Michaux, C.; Charlier, C.; Houssin, R.; Hénichart, J.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 779. (c) Dastrup, D. M.; Yap, A. H.; Weinreb, S. M.; Henry, J. R.; Lechleuter, A. *J. Tetrahedron* **2004**, *60*, 901. (d) Bishop, B. C.; Brands, K. M.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* **2004**, 43.
- (e) Bannwarth, C. P.; Grée, D.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2413. (f) Zora, M.; Kivrak, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9379. (g) Li, S.; Li, Z.; Peng, D.; Li, Y.; Zhu, J.; Xie, H.; Yuan, Y.; Chen, Z.; Wu, Y. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 2695. (h) Pankova, A. S.; Golubev, P. R.; Ananyev, I. V.; Kuznetsov, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5965. (i) Kirkham, J. D.; Edeson, S. J.; Stokes, S.; Harrity, J. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5354. (j) Golubev, P. R.; Pankova, A. S.; Kuznetsov, M. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4545. (k) Kim, B. R.; Sung, G. H.; Ryu, K. E.; Lee, S.-G.; Yoon, H. J.; Shin, D.-S.; Yoon, Y.-J. *Chem. Commun.* **2015**, 9201. (l) Muzalevskiy, V. M.; Rulev, A. Yu.; Romanov, A. R.; Kondrashov, E. V.; Ushakov, I. A.; Chertkov, V. A.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7200. (m) Lang, X.-D.; He, L.-N. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 2062.
- (a) Baldwin, J. E.; Pritchard, G. J.; Rathmell, R. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2906. (b) Jeyaveeran, J. C.; Praveen, C.; Arun, Y.; Prince, A. A. M.; Perumal, P. T. *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 73. (c) Golovanov, A. A.; Gusev, D. M.; Odin, I. S.; Zlotskii, S. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 333. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 333.]
- (a) Cocco, M. T.; Congiu, C.; Lilliu, V.; Onnis, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5787. (b) Congiu, C.; Cocco, M. T.; Lilliu, V.; Onnis, V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8245. (c) Ilhmaid, S.; Ahmed, H. E. A.; Zayed, M. F. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 408. (d) Placencio, V. R.; Ichimura, A.; Miyata, T.; DeClerck, Y. A. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0133786.
- (a) Thomson, S. A.; Banker, P.; Bickett, D. M.; Boucheron, J. A.; Carter, H. L.; Clancy, D. C.; Cooper, J. P.; Dickerson, S. H.; Garrido, D. M.; Nolte, R. T.; Peat, A. J.; Sheckler, L. R.; Sparks, S. M.; Tavares, F. X.; Wang, L.; Weiel, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1177. (b) Merk, D.; Lamers, C.; Weber, J.; Flesch, D.; Gabler, M.; Proschak, E.; Schubert-Zsilavecz, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 499.
- Cheremnykh, K. P.; Savelyev, V. A.; Pokrovskii, M. A.; Baev, D. S.; Tolstikova, T. G.; Pokrovskii, A. G.; Shults, E. E. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 545.
- (a) Al-Hajjar, F. S.; Sabri, S. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 727. (b) Holla, B. S.; Udupa, K. V.; Sridhar, K. P. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3409. (c) Waldo, J. P.; Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6666. (d) Zora, M.; Kivrak, A.; Yazici, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6726.
- Guo, S.; Wang, J.; Guo, D.; Zhang, X.; Fan, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7768.
- Schmitt, E.; Panossian, A.; Vors, J.-P.; Funke, C.; Lui, N.; Pazenok, S.; Leroux, F. R. *Chem.–Eur. J.* **2016**, *22*, 11239.
- Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, S1.
- Allen, F. H. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *B58*, 380.
- Rowland, R. S.; Taylor, R. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 7384.
- Osadchii, S. A.; Shults, E. E.; Polukhina, E. V.; Shakirov, M. M.; Vasilevskii, S. F.; Stepanov, A. A.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 1261. [Изв. АН, Сер. хим. **2007**, 1215.]
- Du, X. J.; Bian, Q.; Wang, H. X.; Yu, S.-J.; Kou, J.-J.; Wang, Z.-P.; Li, Z.-M.; Zhao, W.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5427.
- Джемилев, У. М.; Поподько, Н. Р.; Козлова, Е. В. *Металлокомплексный катализ в органическом синтезе*; Джемилев, У. М., Ред; Химия: Москва, 1999, с.104.
- SADABS. Version 2.01; Bruker AXS Inc.: Madison, 2004.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- Spek, A. L. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7.