

## Новый одnoreакторный метод синтеза 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов, их строение и биологическая активность

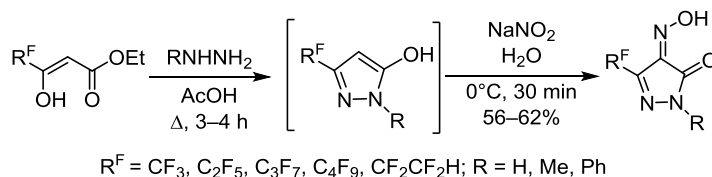
Янина В. Бургарт<sup>1,2</sup>, Наталья А. Агафонова<sup>1</sup>, Евгений В. Щегольков<sup>1,2</sup>,  
Вера В. Маслова<sup>3</sup>, Галина А. Триандафилова<sup>3</sup>, Сергей Ю. Солодников<sup>3</sup>,  
Ольга П. Красных<sup>3</sup>, Виктор И. Салоутин<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия; e-mail: saloutin@ios.uran.ru

<sup>2</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия

<sup>3</sup> Пермский национальный исследовательский политехнический университет,  
пр. Комсомольский, 29, Пермь 614990, Россия; e-mail: ol.krasnykh@pstu.ru

Поступило 14.11.2018  
Принято 21.12.2018



Предложены различные методы синтеза 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов, из которых самым простым и удобным является одnoreакторная последовательная обработка полифторалкил-3-оксоэфиров гидразином и нитритом натрия в уксусной кислоте. Установлено, что для 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов в твердом виде и в растворах характерно существование в виде смеси *Z,E*-изомеров гидроксиминового таутомера. В опытах *in vivo* оценена анальгетическая активность и острая токсичность синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** 2-гидроксиимино-3-полифторалкилпиразол-5-оны, анальгетическая активность, нитрозирование, таутомерия.

Высокая значимость производных пиразола подтверждается опубликованными за последние 5 лет обзорами, в которых рассматриваются вопросы их синтеза,<sup>1–3</sup> комплексообразующих возможностей<sup>4–7</sup> и биологических свойств.<sup>8–10</sup> Пиразольный структурный блок присутствует в ряде соединений, которые применяются в качестве лекарственных препаратов (анальгин, цефалекс, фенилбутазон, эдаварон).

Большая исследовательская востребованность пиразольного остова обусловлена возможностью его широкой модификации. Особый интерес представляют 4-гидроксииминопиразол-5-оны, среди которых обнаружены соединения с пестицидной<sup>11</sup> и бактерицидной активностью,<sup>12</sup> а также ингибиторы фосфатазы Cdc25B.<sup>13</sup> Эти соединения являются важными полупродуктами в синтезе азокрасителей,<sup>14</sup> гетероциклических соединений,<sup>15–17</sup> а также 4-аминопиразолов как важных прекурсоров для создания биологически активных соединений.<sup>18</sup> Кроме того, 4-гидроксиимино-

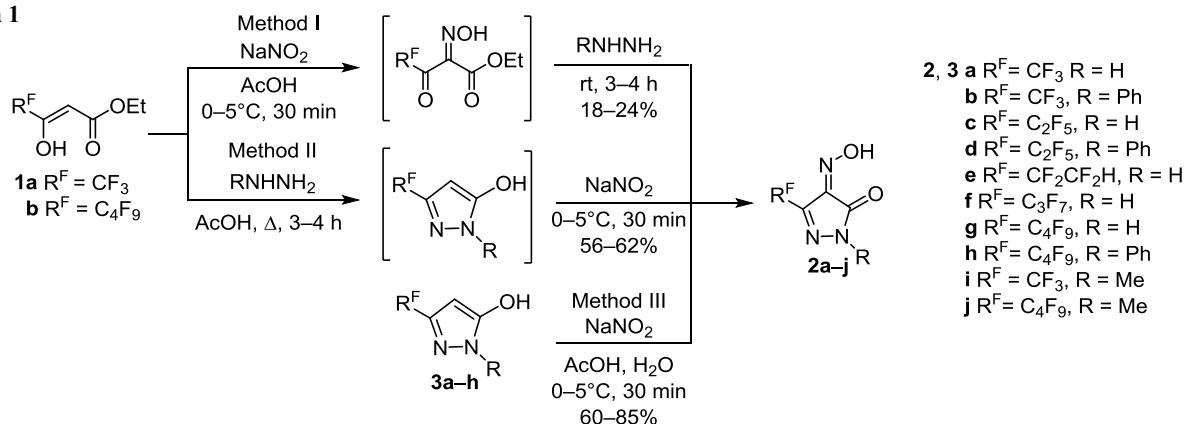
пиразолы представляют интерес в качестве хелатирующих лигандов при создании люминесцентных элементов для фотовольтаики.<sup>19,20</sup>

Для синтеза 4-нитропиразол-5-онов используют нитрозирование готового пиразолонового остова  $NaNO_2$  в уксусной<sup>11,12,15,18,21</sup> или соляной кислоте.<sup>14,22</sup>

Данные о трифторметилзамещенных 3-гидроксииминопиразолах ограничены двумя публикациями,<sup>20,23</sup> хотя фторсодержащие производные являются перспективными объектами для создания новых медицинских и агрохимических препаратов и материалов различного назначения, что обусловлено уникальными свойствами фтора,<sup>24</sup> благодаря которым фторорганические соединения проявляют отличительные физико-химические свойства, реакционную способность и биологическое действие.<sup>24–26</sup>

Настоящая работа посвящена разработке эффективных методов синтеза полифторалкилсодержащих 4-гидроксииминопиразол-2-онов, установлению их тауто-

## Схема 1



мерного строения, а также исследованию их биологических свойств.

Ранее 4-гидроксиимино-5-трифторметилпиразол-3-он был получен нами циклизацией этил-2-гидроксиимино-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата с гидразингидратом через промежуточное выделение 5-гидрокси-4-гидроксиимино-5-трифторметилпиразолидин-3-она с побочным образованием гидратированного гидразида.<sup>27</sup> Однако синтез исходных полифторалкилсодержащих 2-гидроксиимино-3-оксоэфиров затруднителен из-за преимущественного их образования в виде гидратов по полифторацильному фрагменту.<sup>23,27</sup>

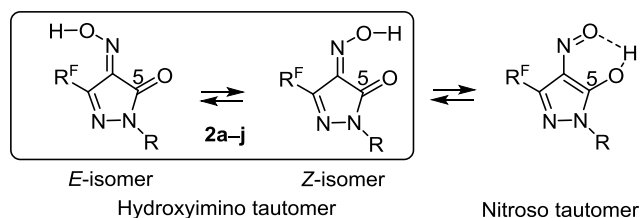
В этой работе для получения 4-гидроксииминопиразолонов, содержащих полифторалкильные группы, мы опробовали одnoreакторный подход, предложенный нами ранее для синтеза 4-нитрозо-3-полифторалкилпиразолов из полифторалкил-1,3-дикетонов.<sup>28,29</sup> Оказалось, что последовательная обработка 3-оксоэфиров **1a,b** NaNO<sub>2</sub> в AcOH и дальнейшая гетероциклизация промежуточно образующегося гидроксииминового производного с гидразинами дает целевые 4-гидроксииминопиразол-3-оны **2a,b,g,i** с низкими выходами (18–24%) (схема 1). Низкая результативность такого подхода побудила нас использовать более эффективный способ нитрозирования готового пиразолового остова. В литературе имеется единственная работа по нитрозированию 1-пентафторфенил-3-трифторметилпиразол-5-ола изоамилнитритом в ТГФ.<sup>20</sup> Нами показано, что нитрозирование 3-полифторалкилпиразол-5-олов **3a–h** NaNO<sub>2</sub> в AcOH легко позволяет получать 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-оны **2a–h** с выходами до 85%.

Далее для синтеза пиразолов **2** мы предложили реализовать подход, заключающийся в одnoreакторном получении пиразолов **3a–h** *in situ* из 3-оксоэфиров **1a,b** и гидразинов в AcOH и последующей обработке реакционной смеси NaNO<sub>2</sub>. Оказалось, что в этих условиях целевые пиразолы **2a,b,g,i,j** образуются с хорошими выходами (56–62%), что делает этот метод наиболее привлекательным для их синтеза, так как можно исключить стадию выделения пиразолов **3a–h**.

Следует отметить, что соединения **2a,c,e,f,g** выделены в виде кристаллогидратов, содержащих одну молекулу воды на одну молекулу пиразола.

Для соединений **2a–j** может быть характерна нитрозооксимная и кето-енольная таутомерия, в связи с чем они могут существовать в виде нитрозо-формы или *Z,E*-изомеров гидроксииминного таутомера (схема 2).

## Схема 2



ИК спектры соединений **2a–j**, зарегистрированные в твердом состоянии, содержат высокочастотную полосу поглощения при 1704–1696 см<sup>-1</sup>, что указывает на присутствие в структуре карбонильной группы. По данным РСА, соединение **2j** в кристаллах при комнатной температуре существует в виде смеси *Z,E*-изомеров 4-гидроксииминопиразол-5-онного таутомера (рис. 1). Это характеризуется удвоением атомов гидроксииминной группы (N(3)(N(3A)), O(2)(O(2A)), H(2A)(H(2AA))).

Присутствие гидроксииминного заместителя четко установлено распределением хорошо определяемых двойных связей в пиразольном цикле (одна C=O и две C=N). Примечательно, что в молекуле не реализуется внутримолекулярная водородная связь между водородом гидроксииминного заместителя и кисло-

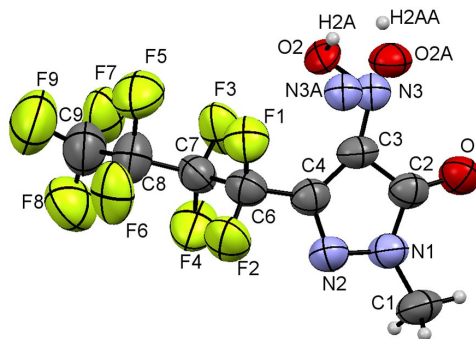
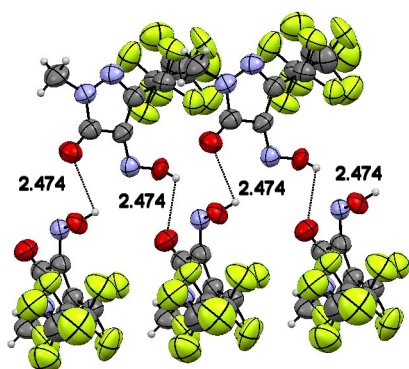


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **2j** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Рисунок 2. Взаимодействия между молекулами соединения **2j**.

родом карбонильной группы. Вместо этого одна молекула пиразолона **2j** соединена межмолекулярными водородными связями с двумя другими молекулами ( $C=O \cdots HON$ , длина связи 2.474 Å), образуя цепочки связанных пиразолов вдоль оси *b* (рис. 2).

ИК спектры гетероцикла **2b** в растворах MeCN и  $CHCl_3$  сохраняют высокочастотные полосы в области 1735 и 1743  $cm^{-1}$  соответственно, отвечающие колебаниям карбонильной группы, что свидетельствует об одинаковом характере их строения в твердых и растворенных состояниях. По данным спектроскопии ЯМР  $^1H$  и  $^{19}F$ , пиразолы **2a–j** в  $DMCO-d_6$  существуют в виде смеси двух изомеров (табл. 1). Запись спектров ЯМР соединений **2b, d** в  $CD_3CN$  и  $CDCl_3$  показала, что соотношение изомеров зависит от природы растворителя, причем в неполярном  $CDCl_3$  наблюдается тенденция к преобладанию одного изомера.

Нитрозо-гидроксииминная таутомерия 5-алкилпиразол-3-онов являлась предметом изучения многих научных групп.<sup>22,30–32</sup> С помощью квантово-химических расчетов и экспериментальных данных была показана предпочтительность существования 5-алкил-

(фенил)пиразол-3-онов в виде гидроксиминового таутомера с доминированием *E*-формы.<sup>31</sup> Расчет энергетических характеристик различных изомеров и моделирование их спектров ЯМР  $^{13}C$  с помощью метода GIAO- $\omega b97xD/6-31G(d)//M06-2X/6-311++G(d,p)$  позволили спрогнозировать область резонирования карбонильных атомов *Z, E*-изомеров ( $\delta_Z$  153–150 и  $\delta_E$  159–150 м. д.), а также были подтверждены экспериментально.<sup>30</sup>

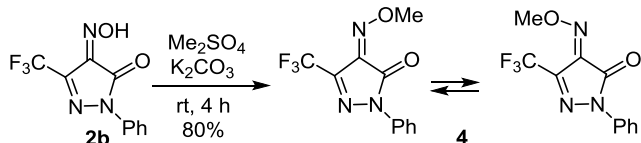
Учитывая эту тенденцию, нами выполнено отнесение изомеров соединений **2a–j** на основании спектров ЯМР  $^{13}C$  ( $DMCO-d_6$ ), в которых изомеры различаются химическими сдвигами ядер карбонильного атома углерода C-5. Так, сигнал при 159–162 м. д. был отнесен к карбонильному атому преобладающего в  $DMCO-d_6$  *E*-изомера, а сигнал при 150–153 м. д. – к атому C-5 *Z*-формы (схема 2). Закономерностью является резонирование сигналов  $\alpha-CF_3$  или  $\alpha-CF_2$  полифторалкильных заместителей *E*-изомеров пиразолов **2a–j** в более сильном поле по сравнению с аналогичными сигналами *Z*-формы.

Метилирование пиразола **2b** диметилсульфатом в присутствии  $K_2CO_3$  в MeCN приводит к образованию *O*-метилированного продукта **4**, также существующего в виде смеси *Z, E*-изомеров (схема 3). Образование одного продукта, а не двух изомерных продуктов метилирования по двум разным атомам кислорода подтверждается хромато-масс-спектрометрией, поскольку спектрограмма соединения **4** содержит пик только одного соединения со временем удерживания 18.38 мин ( $m/z$  271  $[M]^+$ ). Отметим, что карбонильные атомы углерода *Z, E*-изомеров соединения **4** резонируют в тех же областях ( $\delta_E$  158 и  $\delta_Z$  150 м. д.), что и атомы углерода *Z, E*-изомеров метилнезамещенного исходного пиразола **2b** (табл. 1). При этом соотношение изомеров не зависит от используемого растворителя ( $DMCO-d_6$

Таблица 1. Данные спектроскопии ЯМР  $^{19}F$  и  $^{13}C$  соединений **2a–j**, **4**

Соединение	$R^F$	R	Соотношение изомеров <i>Z:E</i> (растворитель)	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.			
				<i>E</i> -изомер		<i>Z</i> -изомер	
				$\alpha-CF_3$ или $\alpha-CF_2$	C=O	$\alpha-CF_3$ или $\alpha-CF_2$	C=O
<b>2a</b>	$CF_3$	H	1.5:1 ( $DMCO-d_6$ )	97.1	162.4	98.3	153.8
			1:1 ( $(CD_3)_2CO$ )	97.2 <sup>23</sup>		98.3 <sup>23</sup>	
<b>2b</b>	$CF_3$	Ph	1.3:1 ( $DMCO-d_6$ )	97.1	159.2	98.5	150.3
			1.1:1 ( $CD_3CN$ )	97.0		98.3	
			0.3:1 ( $CDCl_3$ )	95.0		96.8	
<b>2c</b>	$C_2F_5$	H	1.4:1 ( $DMCO-d_6$ )	49.0	162.1	51.9	153.6
<b>2d</b>	$C_2F_5$	Ph	1.6:1 ( $DMCO-d_6$ )	49.0	158.9	51.6	150.2
			8.2:1 ( $CDCl_3$ )	46.8		49.3	
<b>2e</b>	$CF_2CF_2H$	H	1:1 ( $DMCO-d_6$ )	46.1	162.2	46.7	153.6
<b>2f</b>	$C_3F_7$	H	2.2:1 ( $DMCO-d_6$ )	50.3	162.3	53.5	153.7
<b>2g</b>	$C_4F_9$	H	2.3:1 ( $DMCO-d_6$ )	50.9	162.3	53.9	153.6
			2:1 ( $(CD_3)_2CO$ )	51.9		54.7	
<b>2h</b>	$C_4F_9$	Ph	2.8:1 ( $DMCO-d_6$ )	51.1	158.9	53.9	150.2
<b>2i</b>	$CF_3$	Me	1.3:1 ( $DMCO-d_6$ )	97.3	160.5	98.6	151.8
<b>2j</b>	$C_4F_9$	Me	2.9:1 ( $DMCO-d_6$ )	51.1	160.5	53.9	151.7
			13.2:1 ( $CDCl_3$ )	49.3		51.5	
<b>4</b>	$CF_3$	Ph	1.6:1 ( $DMCO-d_6$ )	98.4	158.9	96.9	150.5
			1.6:1 ( $CDCl_3$ )	96.6		94.9	

Схема 3



или  $\text{CDCl}_3$ ), что, очевидно, обусловлено меньшей возможностью образования межмолекулярных водородных связей  $\text{MeO}$ -продукта **4** по сравнению с  $\text{HO}$ -содержащим исходным пиразолом **2b**.

Далее нами выполнено исследование биологических свойств синтезированных пиразолов **2a,b,e,f,h,j**. Перспективность функционализированных пиразолов как нестероидных противовоспалительных средств общеизвестна.<sup>33</sup> Более того, полученные пиразолы **2a–j** обладают структурным сходством с известными анальгетиками антипиринового ряда, вследствие чего была проведена оценка острой токсичности и анальгетической активности большинства синтезированных пиразолов **2a,b,e,f,h,j**.

Острую токсичность изучали на мышах CD-1, используя три мыши в группе на одну дозу вещества. Соединения вводили однократно, внутривентриально в виде взвеси в 1% крахмальной слизи, после чего животные находились под наблюдением в течение 14 сут.<sup>34,35</sup> В целом исследуемые пиразолы **2a,b,e,f,h,j** менее токсичны, чем диклофенак, так как  $\text{LD}_{50}$  для всех протестированных веществ ожидается в интервале 150–300 или выше 300 мг/кг (табл. 2). Снижение токсичности наблюдается при удлинении углеводородной цепочки полифторалкильного заместителя: замене трифторметильной группы на гептафторпропильную (соединения **2a,b,f**). Аналогичную тенденцию наблюдали в ряду 4-незамещенных аналогов,<sup>36</sup> где замена трифторметильного заместителя на пентафторэтильный также привела к небольшому снижению токсичности. На примере соединения **2b** показано, что при внутривентриальном пути введения токсичность соединения снижается.

Анальгетическая активность пиразолов **2a,b,e,h,j** была оценена в опытах *in vivo* на крысах SD в дозе 15 или 25 мг/кг (табл. 2) в тесте "горячая пластина". Вещества вводили внутривентриально в виде суспензии в 1% крахмальной слизи. За исключением соединения **2h** все исследованные вещества проявили умеренную анальгетическую активность, некоторые – приближающуюся к активности диклофенака в дозе 10 мг/кг. На примере пары соединений **2h** и его *N*-метильного производного **2j** можно предположить, что введение заместителя к атому азота гетероцикла способствует появлению анальгетической активности. Данную тенденцию в определенной степени подтверждают результаты для соединений **2a** и *N*-фенильного производного **2b**.

Пиразолы **2a,b** протестировали на наличие противовоспалительного действия в модели каррагинанового отека лапки у крыс SD.<sup>34</sup> Соединение **2a** оказалось неактивным во всех контрольных точках эксперимента

Таблица 2. Анальгетическая активность и острая токсичность соединений **2a–j**

Соединение	Анальгетическая активность: увеличение латентного периода через 1 ч (через 2 ч), %	Острая токсичность: доза, мг/кг (количество выживших животных)
<b>2a</b>	35.0* при дозе 25 мг/кг	300 (1)
<b>2b</b>	62.4**	300 (0) 150 (2) 60 (3)*** 150 (3)***
<b>2e</b>	Не активен (89.5** <sup>4</sup> )	150 (3)
<b>2f</b>	Не тестировали	300 (2)
<b>2h</b>	Не активен (Не активен)	150 (3)
<b>2j</b>	53.2* (69.1* <sup>5</sup> )	150 (3)
Диклофенак	56.0 ± 10.3 <sup>36</sup> (83.4 ± 18.1) <sup>36</sup> при дозе 10 мг/кг	$\text{LD}_{50}$ 74, <sup>37</sup> введен внутрибрюшинно

\*  $p < 0.05$ .

\*\*  $p < 0.000001$ .

\*\*\* Введен внутривентриально через зонд.

<sup>4</sup>  $p < 0.01$ .

<sup>5</sup>  $p < 0.001$ .

(через 1, 3 и 5 ч после введения каррагинана), а пиразол **2b** показал небольшое ингибирование воспаления (17%,  $p < 0.05$  по сравнению с контролем) лишь в точке 3 ч.

Таким образом, нами предложены альтернативные способы получения 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов, из которых наиболее эффективным является одnoreакторная последовательная обработка полифторалкил-3-оксоэфиров гидразином и нитритом натрия в уксусной кислоте. Установлено, что для 4-гидроксиимино-5-полифторалкилпиразол-3-онов в твердом виде и растворах характерно существование в виде смеси *Z,E*-изомеров гидроксиминного таутомера. Показано, что синтезированные пиразолы проявляют анальгетическую активность от умеренной до высокой, сравнимую с активностью диклофенака.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum One в интервале 4000–400  $\text{cm}^{-1}$  с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно, соединения **2a,b,e,g,i**) и Bruker Avance-500 (500 и 470 МГц соответственно, соединения **2c,d,f,h,j,4**) в  $\text{DMSO}-d_6$ . Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-500 (125 МГц) в  $\text{DMSO}-d_6$ . Внутренний стандарт ТМС (для спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) и  $\text{C}_6\text{F}_6$  (для спектров  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$  –162.9 м. д.). Масс-спектр соединения **4** записан на газо-жидкостном хроматографе масс-спектрометре Agilent GC 7890A MS 5975C Inert XL EI/CI с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором, кварцевой капиллярной колонкой HP-5MS (полидиметилсилоксан, 5 масс. %

фенильных групп) длина 30 м, диаметр 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 Да, газ-носитель – гелий. Ввод 1.0 мкл растворов образцов с концентрацией 3–5 мг/мл в  $\text{CHCl}_3$ . Элементный анализ выполнен с помощью элементного анализатора PerkinElmer PE 2400 серия II CHN-O EA 1108. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на аппарате Stuart SMP30. Колоночная хроматография проведена на силикагеле марки 60 (0.063–0.2 мм) фирмы Alfa Aesar.

Исходные полифторалкилсодержащие 3-оксоэфир **1**<sup>38</sup> и пиразолон **3**<sup>39</sup> синтезированы по известным методикам.

**Синтез полифторалкилсодержащих 4-гидроксииминопиперазол-5-онов 2a–j** (общая методика). Метод I. Раствор 10 ммоль 3-оксоэфира **1a, b, g, i** в 10 мл  $\text{AcOH}$  охлаждают до 0–5 °С и медленно при перемешивании добавляют раствор 0.86 г (12.5 ммоль)  $\text{NaNO}_2$  в 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь выдерживают в течение 30 мин при температуре 5–10 °С, добавляют 11 ммоль соответствующего гидразина и перемешивают при комнатной температуре в течение 3–4 ч.

Метод II. Смесь 10 ммоль 3-оксоэфира **1a, b, g, i, j** и 11 ммоль соответствующего гидразина кипятят в 10 мл  $\text{AcOH}$  в течение 3–4 ч. Затем реакцию смесь охлаждают до 0–5 °С и медленно при перемешивании добавляют раствор 1.72 г (25 ммоль)  $\text{NaNO}_2$  в 15 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь выдерживают в течение 30 мин при 5–10 °С.

Метод III. Раствор 10 ммоль пиразолон **3a–h** в 10 мл  $\text{AcOH}$  охлаждают до 0–5 °С и медленно при перемешивании добавляют раствор 0.86 г (12.5 ммоль)  $\text{NaNO}_2$  в 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь выдерживают в течение 30 мин при 5–10 °С.

Во всех случаях реакцию смесь экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 20 мл), органический слой промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  до нейтральной реакции, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают при пониженном давлении на ротационном испарителе. Образовавшийся осадок промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , гексаном и сушат на воздухе.

**Гидрат 4-(гидроксиимино)-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она (2a)**, смесь изомеров  $E:Z = 1.5:1$ . Выход 0.47 г (24%, метод I), 1.23 г (62%, метод II), 1.47 г (74%, метод III), желтый порошок, т. пл. 113–114 °С (с возг.) (т. пл. 110 °С<sup>31</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.50 (1H, с, OH Z-изомер); 12.60 (1H, с, OH E-изомер); 15.08 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 119.1 (кв,  $J = 270.0$ ,  $\text{CF}_3$  Z-изомер); 119.2 (кв,  $J = 268.5$ ,  $\text{CF}_3$  E-изомер); 129.5 (кв,  $J = 40.3$ ,  $\text{CCF}_3$  E-изомер); 136.1 (кв,  $J = 38.3$ ,  $\text{CCF}_3$  Z-изомер); 138.6 (E-изомер); 140.0 (Z-изомер); 153.8 (C=O E-изомер); 162.4 (C=O Z-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 97.1 (с,  $\text{CF}_3$  E-изомер); 98.2 (с,  $\text{CF}_3$  Z-изомер). Найдено, %: С 24.38; Н 2.03; N 20.99.  $\text{C}_4\text{H}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 24.13; Н 2.03; N 21.11.

**4-(Гидроксиимино)-5-(трифторметил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2b)**, смесь изомеров

$E:Z = 1.3:1$ . Выход 0.51 г (20%, метод I), 1.52 г (59%, метод II), 2.11 г (82%, метод III), оранжевый порошок, т. пл. 163–164 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3131, 3057, 3007 (OH), 1704 (C=O), 1678, 1614, 1596, 1563 (C=N, C=C), 1145–1066 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.30–7.35, 7.48–7.53, 7.71–7.75 (5H, м, H Ph); сигнал группы OH не наблюдается из-за дейтерообмена с растворителем. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 119.2 (2C, кв,  $J = 269.5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 119.6 (E-изомер); 119.7 (Z-изомер); 126.5 (E-изомер); 129.1 (E-изомер); 129.7 (2C, кв,  $J = 40.9$ ,  $\text{CCF}_3$ ); 136.8 (E-изомер); 126.4 (Z-изомер); 129.1 (Z-изомер); 136.8 (Z-изомер); 139.4 (E-изомер); 140.5 (Z-изомер); 150.3 (C=O E-изомер); 159.2 (C=O Z-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 97.1 (с,  $\text{CF}_3$  E-изомер); 98.5 (с,  $\text{CF}_3$  Z-изомер). Найдено, %: С 46.73; Н 2.36; N 16.32.  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 46.70; Н 2.35; N 16.34.

**Гидрат 4-(гидроксиимино)-5-(пентафторэтил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она (2c)**, смесь изомеров  $E:Z = 1.4:1$ . Выход 1.61 г (65%, метод III), желтый порошок, т. пл. 114–115 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3675, 3400, 3221 (OH, NH), 1735 (C=O), 1642, 1555, 1505 (C=N, C=C), 1135–1059 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.63 (1H, с, NH E-изомер); 12.73 (1H, с, NH Z-изомер); 15.19 (2H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 109.4 (кв. т,  $J = 251.9$ ,  $J = 39.4$ ,  $\text{CF}_2$ ); 118.1 (т. кв,  $J = 286.7$ ,  $J = 36.8$ ,  $\text{CF}_3$ ); 153.6 (C=O E-изомер); 162.1 (C=O Z-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 49.0 (к,  $J = 2.5$ ,  $\text{CF}_2$  E-изомер); 51.9 (к,  $J = 1.8$ ,  $\text{CF}_2$  Z-изомер); 80.3 (т,  $J = 2.6$ ,  $\text{CF}_3$  E-изомер); 82.2 (неразр. т,  $\text{CF}_3$  Z-изомер). Найдено, %: С 24.11; Н 1.62; N 16.87.  $\text{C}_5\text{H}_2\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 24.03; Н 1.57; N 18.69.

**4-(Гидроксиимино)-5-(пентафторэтил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (2d)**, смесь изомеров  $E:Z = 1.6:1$ . Выход 1.93 г (63%, метод III), желтый порошок, т. пл. 161–162 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3125, 3047, 3017 (OH), 1707 (C=O), 1675, 1610, 1592, 1560 (C=N, C=C), 1140–1060 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.31–7.34, 7.49–7.53, 7.71–7.73 (5H, м, H Ph); сигнал группы OH не наблюдается из-за дейтерообмена с растворителем. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 109.5 (2C, кв. т,  $J = 252.8$ ,  $J = 39.6$ ,  $\text{CF}_2$ ); 118.1 (2C, т. кв,  $J = 287.1$ ,  $J = 36.4$ ,  $\text{CF}_3$ ); 119.5 (Z-изомер); 119.7 (E-изомер); 126.4 (E-изомер); 126.5 (Z-изомер); 129.1 (2C); 135.7 (2C, т,  $J = 28.9$ ,  $\text{CCF}_2$ ); 136.6 (Z-изомер); 136.7 (E-изомер); 139.2 (2C); 141.1; 150.2 (C=O E-изомер); 158.8 (C=O Z-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 49.0 (уш. с,  $\text{CF}_2$  E-изомер); 51.6 (уш. с,  $\text{CF}_2$  Z-изомер); 80.5 (т,  $J = 2.7$ ,  $\text{CF}_3$  E-изомер); 82.3 (неразр. т,  $\text{CF}_3$  Z-изомер). Найдено, %: С 43.03; Н 1.95; N 16.69.  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 43.01; Н 1.97; N 13.68.

**Гидрат 4-(гидроксиимино)-5-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она (2e)**, смесь изомеров  $E:Z = 1:1$ . Выход 1.66 г (72%, метод III), желтый порошок, т. пл. 50 °С (с возг., PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3668, 3420, 3232, 1696 (OH, NH), 1746 (C=O), 1631, 1559, 1531 (C=N, C=C), 1102–1072 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.83 (1H, т. т,  $J = 51.8$ ,  $J = 5.1$  ( $\text{CF}_2$ )<sub>2</sub>H Z-изомер); 6.85 (1H, т. т,  $J = 51.8$ ,  $J = 5.4$ , ( $\text{CF}_2$ )<sub>2</sub>H E-изомер); 12.48 (1H, с, OH Z-изомер); 12.60 (1H, с, OH

*E*-изомер); 15.13 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 106.9–113.5 (м,  $(\text{CF}_2)_2\text{H}$ ); 129.1 (т,  $J = 31.3$ ,  $\text{CCF}_2$  *Z*-изомер); 135.1 (т,  $J = 29.6$ ,  $\text{CCF}_2$  *E*-изомер); 138.1 (*Z*-изомер); 140.8 (*E*-изомер); 153.6 (*E*-изомер); (C=O *E*-изомер); 162.3 (C=O *Z*-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 25.1 (2F, д. т,  $J = 51.8$ ,  $J = 10.1$ ,  $\beta\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 25.2 (2F, д. т,  $J = 51.8$ ,  $J = 8.7$ ,  $\beta\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 46.0–46.1 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 46.6–46.7 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *E*-изомер). Найдено, %: С 26.05; Н 2.41; N 18.05.  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 25.99; Н 2.18; N 18.18.

**Гидрат 5-(гептафторпропил)-4-(гидроксиимино)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (2f)**, смесь изомеров *E:Z* = 2.2:1. Выход 1.79 г (60%, метод III), желтый порошок, т. пл. 99–100 °С (PhMe). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3680, 3416, 3234, 1698 (ОН, NH), 1749 (C=O), 1631, 1547, 1494 (C=N, C=C), 1124–1065 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.69 (1H, с, ОН *E*-изомер); 12.80 (1H, с, ОН *Z*-изомер); 15.26 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 101.9–121.0 ( $\text{C}_3\text{F}_7$ ); 131.4 (т,  $J = 31.7$ ,  $\text{CCF}_2$  *Z*-изомер); 137.6 (т,  $J = 28.2$ ,  $\text{CCF}_2$  *E*-изомер); 138.9 (*Z*-изомер); 140.6 (*E*-изомер); 153.7 (C=O *E*-изомер); 162.3 (C=O *Z*-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 36.6–36.7 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 38.3–38.4 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 50.2–50.3 (2F, м,  $\beta\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 53.4–53.5 (2F, м,  $\beta\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 82.8 (3F, т,  $J = 9.2$ ,  $\text{CF}_3$  *E*-изомер); 83.0 (3F, т,  $J = 9.6$ ,  $\text{CF}_3$  *Z*-изомер). Найдено, %: С 24.24; Н 1.20; N 14.02.  $\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 24.09; Н 1.35; N 14.05.

**Гидрат 4-(гидроксиимино)-5-(нонафторбутил)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-она (2g)**, смесь изомеров *E:Z* = 2.3:1. Выход 0.63 г (18%, метод I), 2.16 г (62%, метод II), 2.97 г (85%, метод III), желтый порошок, т. пл. 126–127 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3681, 3415, 3234, 2772 (ОН, NH), 1745 (C=O), 1697, 1630, 1494 (C=N, C=C), 1231–1138 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.69 (1H, с, ОН *E*-изомер); 12.80 (1H, с, ОН *Z*-изомер); 15.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 106.0–120.4 (м,  $\text{C}_4\text{F}_9$ ); 129.1 (т,  $J = 31.3$ ,  $\text{CCF}_2$  *Z*-изомер); 135.1 (т,  $J = 28.1$ ,  $\text{CCF}_2$  *E*-изомер); 138.1 (*Z*-изомер); 140.8 (*E*-изомер); 153.6 (C=O *E*-изомер); 162.3 (C=O *Z*-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 37.1–37.2 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 37.5–37.6 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 40.2–40.3 (2F, м,  $\beta\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 41.8–41.9 (2F, м,  $\beta\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 50.9 (2F, т,  $J = 10.8$ ,  $\alpha\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 53.9–54.0 (2F, м,  $\alpha\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 82.2 (6F, т,  $J = 9.4$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 24.15; Н 1.12; N 11.95.  $\text{C}_7\text{H}_2\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 24.08; Н 1.15; N 12.04.

**4-(Гидроксиимино)-5-(нонафторбутил)-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (2h)**, смесь изомеров *E:Z* = 2.8:1. Выход 3.34 г (82%, метод III), желтый порошок, т. пл. 127–128 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3247, 3181 (NH), 1723 (C=O), 1704, 1616, 1595 (C=N, C=C), 1241–1129 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.20–7.25, 7.41–7.52, 7.83–7.93 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 107.6–120.3 ( $\text{C}_4\text{F}_9$ ); 119.4 (*Z*-изомер); 119.6 (*E*-изомер); 126.5 (*E*-изомер); 126.6 (*Z*-изомер); 129.1 (2C); 129.4 (т,  $J = 31.8$ ,  $\text{CCF}_2$  *Z*-изомер); 135.8 (т,  $J = 28.4$ ,  $\text{CCF}_2$  *E*-изомер); 136.6 (*Z*-изомер); 136.7

(*E*-изомер); 138.8 (*Z*-изомер); 141.2 (*E*-изомер); 150.2 (C=O *E*-изомер); 158.9 (C=O *Z*-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 37.3–37.4 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 37.5–37.6 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 40.7–40.8 (2F, м,  $\beta\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 41.9–42.0 (2F, м,  $\beta\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 51.0–51.1 (2F, м,  $\alpha\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 53.9–54.0 (2F, м,  $\alpha\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 82.1 (3F, т,  $J = 9.4$ ,  $\text{CF}_3$  *E*-изомер); 82.2 (3F, т,  $J = 9.4$ ,  $\text{CF}_3$  *Z*-изомер). Найдено, %: С 38.30; Н 1.42; N 10.43.  $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 38.35; Н 1.49; N 10.32.

**4-(Гидроксиимино)-2-метил-5-(трифторметил)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (2i)**, смесь изомеров *E:Z* = 1.3:1. Выход 0.43 г (22%, метод I), 1.13 г (58%, метод II), желтый порошок, т. пл. 99–100 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3510, 3446 (ОН), 1705 (C=O), 1677, 1646, 1615 (C=N, C=C), 1213–1152 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.32 (3H, с,  $\text{CH}_3$  *Z*-изомер); 3.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$  *E*-изомер); сигнал группы ОН не наблюдается из-за дейтеробмена с растворителем. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 31.7 ( $\text{CH}_3$  *E*-изомер); 31.9 ( $\text{CH}_3$  *Z*-изомер); 119.0 (кв,  $J = 269.8$ ,  $\text{CF}_3$  *E*-изомер); 119.1 (кв,  $J = 268.4$ ,  $\text{CF}_3$  *Z*-изомер); 127.7 (кв,  $J = 40.7$ ,  $\text{CCF}_3$  *E*-изомер); 134.4 (кв,  $J = 38.6$ ,  $\text{CCF}_3$  *Z*-изомер); 138.7 (*Z*-изомер); 140.0 (*E*-изомер); 151.8 (C=O *E*-изомер); 160.5 (C=O *Z*-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 97.3 (с,  $\text{CF}_3$  *E*-изомер); 98.6 (с,  $\text{CF}_3$  *Z*-изомер). Найдено, %: С 30.70; Н 2.09; N 21.62.  $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 30.78; Н 2.07; N 21.54.

**4-(Гидроксиимино)-2-метил-5-(нонафторбутил)-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (2j)**, смесь изомеров *E:Z* = 2.9:1. Выход 2.10 г (61%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 130–131 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3520, 3455 (ОН), 1715 (C=O), 1670, 1645, 1605 (C=N, C=C), 1200–1105 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.36 (3H, с,  $\text{CH}_3$  *E*-изомер); 3.37 (3H, с,  $\text{CH}_3$  *Z*-изомер). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 31.8 ( $\text{CH}_3$  *E*-изомер); 32.1 ( $\text{CH}_3$  *Z*-изомер); 106.3–120.3 (м,  $\text{C}_4\text{F}_9$ ); 127.1 (т,  $J = 31.3$ ,  $\text{CCF}_2$  *Z*-изомер); 133.4 (т,  $J = 28.2$ ,  $\text{CCF}_2$  *E*-изомер); 138.3 (*Z*-изомер); 140.9 (*E*-изомер); 151.7 (C=O *E*-изомер); 160.5 (C=O *Z*-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 37.2–37.3 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 37.5–37.6 (2F, м,  $\gamma\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 40.4–40.5 (2F, м,  $\beta\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 41.9–42.0 (2F, м,  $\beta\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 51.0–51.1 (2F, м,  $\alpha\text{-CF}_2$  *E*-изомер); 53.9–54.0 (2F, м,  $\alpha\text{-CF}_2$  *Z*-изомер); 82.1 (3F, т,  $J = 9.5$ ,  $\text{CF}_3$  *E*-изомер); 82.2 (3F, т,  $J = 9.6$ ,  $\text{CF}_3$  *Z*-изомер). Найдено, %: С 27.84; Н 1.17; N 12.18.  $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 27.76; Н 1.19; N 12.19.

**4-(Метоксимино)-5-(трифторметил)-2-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (4)**, смесь изомеров *E:Z* = 1.6:1. Смесь 0.5 г (1.9 ммоль) оксима **2b**, 0.24 г (1.9 ммоль) диметилсульфата и 0.39 г (3 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 5 мл MeCN перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Охлаждают, добавляют 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 10$  мл), упаривают при пониженном давлении и очищают методом колоночной хроматографией, элюент  $\text{CHCl}_3$ –гексан, 4:1. Выход 2.17 г (80%), оранжевый порошок, т. пл. 82–83 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.35 (3H, с,  $\text{OCH}_3$  *Z*-изомер); 4.36 (3H, с,  $\text{OCH}_3$  *E*-изомер); 7.32–7.36, 7.49–7.53, 7.68–7.72 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 66.6

(Z-изомер); 67.0 (E-изомер); 118.7 (кв,  $J = 270.8$ ,  $\text{CF}_3$  E-изомер); 118.9 (кв,  $J = 269.3$ ,  $\text{CF}_3$  Z-изомер); 119.6 (Z-изомер); 119.7 (E-изомер); 126.5 (E-изомер); 126.7 (Z-изомер); 129.1 (2C); 129.8 (кв,  $J = 41.0$ ,  $\text{CCF}_3$  Z-изомер); 135.7 (кв,  $J = 39.0$ ,  $\text{CCF}_3$  E-изомер); 136.5 (2C); 138.2 (Z-изомер); 140.0 (E-изомер); 150.6 (C=O E-изомер); 158.1 (C=O Z-изомер). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: 98.4 (с,  $\text{CF}_3$  E-изомер); 96.9 (с,  $\text{CF}_3$  Z-изомер). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 271  $[\text{M}]^+$  (20). Вычислено, %: C 48.72; H 2.97; N 15.49.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ . Найдено, %: C 48.65; H 2.84; N 15.55.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 2j** выполнено на автоматическом дифрактометре Xcalibur 3 с CCD-детектором (графитовый монохроматор,  $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\omega$ -сканирование, температура 295(2) K). Учет поглощения проведен аналитически по модели мультифасеточного кристалла с использованием программы CrysAlis RED 1.171.39.38a.<sup>40</sup> Кристаллические структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным МНК по  $F^2$  с использованием программного пакета SHELXTL.<sup>41</sup> Уточнение для неводородных атомов проведено в анизотропном приближении, атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездник" в изотропном приближении с зависимыми от "родительских" атомов тепловыми параметрами. Кристаллографические данные соединения **2j** (кристаллы выращены из раствора в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $M$  345.14; пространственная группа  $P2_1/c$ ; кристаллы моноклинные;  $a$  17.558(4),  $b$  5.4462(7),  $c$  13.617(3)  $\text{\AA}$ ;  $\beta$  105.40(2) $^\circ$ ;  $V$  1255.3(4)  $\text{\AA}^3$ ;  $Z$  4;  $d_{\text{выч}}$  1.826  $\text{г/см}^{-3}$ ;  $\mu$  0.217  $\text{мм}^{-1}$ . Всего собрано 7779 отражений, из них 3087 независимых,  $R$ -фактор 0.086, число уточняемых параметров 257. Полные кристаллографические параметры соединения **2j** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1878730).

**Исследование анальгетической активности и острой токсичности соединений 2a,b,e,f,h,j.** Лабораторные животные (крысы Sprague Dawley и мыши CD-1) приобретены в филиале ИБХ РАН, питомнике "Пушино", для описанных экспериментов использовано второе поколение. Животные содержались при естественном световом цикле в полипропиленовых клетках (Bioskape, Германия) на стандартном подстиле (Rehofix MK 2000, J. Rettenmaier & Söhne, Германия), со стандартным кормом для конвенциональных лабораторных грызунов Чара (Assortiment-Agro, Россия и БиоПро, Россия) по расписанию и водой *ad libitum*. С животными работали профессиональный ветеринар, фармаколог и прошедшие обучение специалисты в соответствии с правилами гуманного обращения с животными и регулируемыми документами.<sup>34,42,43</sup>

Оценка острой токсичности проведена на аутбредных белых мышах линии CD-1 в соответствии со стандартными рекомендациями.<sup>34,35</sup> Исследуемые вещества вводят внутрибрюшинно в виде взвеси в 1% крахмальной слизи однократно, каждый образец трем животным. После введения веществ оценивают выживаемость мышей в группах при мониторинге в течение

24 ч и последующем общем наблюдении в течение 14 сут.

Анальгетическую активность оценивают в тесте "горячая пластинка", который проводят на аутбредных крысах линии Sprague Dawley (3 самки и 3 самца в группе) по стандартной методике.<sup>34</sup> Вещества вводят в виде суспензии в 1% крахмальной слизи внутрибрюшинно, для измерения латентного периода используют установку Hotplate 60200 series (TSE Systems, Германия), замеры проводят через 1 ч, для соединений **2e,i,j** – также через 2 ч. Максимальное время, которое животное могло находиться на нагретой до 50  $^\circ\text{C}$  пластинке, было установлено не более 30 с – для предотвращения непреднамеренного нарушения кожных покровов экспериментальных животных.<sup>34</sup> В качестве препарата сравнения использован диклофенак (Nemofarm, Сербия) в дозе 10 мг/кг (близкая к  $\text{ED}_{50}$ ).

Противовоспалительную активность оценивают на аутбредных крысах линии Sprague Dawley (3 самки и 3 самца в группе) в модели каррагинанового отека лапы крыс по стандартной методике.<sup>34</sup> Исследуемые вещества вводят в виде взвеси в 1% крахмальной слизи (15 мг/кг) внутрибрюшинно за 30 мин до введения каррагинана. Измерения объема лапки проводят онкометрически в четырех временных точках: перед введением каррагинана и через 1, 3 и 5 ч после его введения с использованием плетизмометра TSE Volume Meter (TSE Systems, Германия).

Полученные экспериментальные данные обрабатывают с использованием программы GraphPadPrism 6 методом Multiplet tests. Значения считаются достоверно различными при  $p < 0.05$ .

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 16-13-10255).*

*В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.*

#### Список литературы

- Sloop, J. C.; Holder, C.; Henary, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 3405.
- Janin, Y. L. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3924.
- Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 12890.
- Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 310, 154.
- Pettinari, C.; Tăbăcaru, A.; Galli, S. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 307, 1.
- Castro, I.; Barros, W. P.; Calatayud, M. L.; Lloret, F.; Marino, N.; De Munno, G.; Stumpf, H. O.; Ruiz-García, R.; Julve, M. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 315, 135.
- Adach, A. J. *Coord. Chem.* **2017**, 70, 757.
- Havrylyuk, D.; Roman, O.; Lesyk, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 113, 145.
- Moreau, P.; Anizon, F.; Giraud, F.; J. Esvan, Y. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery* **2016**, 11, 309.
- Akhtar, J.; Khan, A. A.; Ali, Z.; Haider, R.; Shahar Yar, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 143.
- El-Telbani, E. M.; El Shehry, M. F.; Nawwar, G. A. M. *Monatsh. Chem.* **2008**, 139, 685.

12. Abd El Salam, H. A.; Shaker, N. O.; El-Telbani, E. M.; Nawwar, G. A. M. *J. Chem. Res.* **2009**, 2009, 400.
13. Seo, M.-J.; Kim, J.-K.; Son, B.-S.; Song, B.-G.; No, Z.-S.; Cheon, H.-G.; Kim, K.-R.; Sohn, Y.-S.; Kim, H.-R. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25, 1121.
14. Hussain, G.; Ather, M.; Khan, M. U. A.; Saeed, A.; Saleem, R.; Shabir, G.; Channar, P. A. *Dyes Pigm.* **2016**, 130, 90.
15. El-Shehry, M. F.; El-Telbani, E. M.; Swellem, R. H. *J. Chem. Res.* **2009**, 2009, 625.
16. Okonnishnikova, G. P.; Kostyuchenko, I. V.; Shulishov, E. V.; Tomilov, Y. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, 55, 2233. [Изв. АН, Сер. хим. **2006**, 2151.]
17. El-Rady, E. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 859.
18. Bao, X.; Wei, S.; Qian, X.; Qu, J.; Wang, B.; Zou, L.; Ge, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3394.
19. Sanguineti, A.; Monguzzi, A.; Vaccaro, G.; Meinardi, F.; Ronchi, E.; Moret, M.; Cosentino, U.; Moro, G.; Simonutti, R.; Mauri, M.; Tubino, R.; Beverina, L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14, 6452.
20. Beverina, L.; Crippa, M.; Sassi, M.; Monguzzi, A.; Meinardi, F.; Tubino, R.; Pagani, G. A. *Chem. Commun.* **2009**, 34, 5103.
21. Yassin, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 997. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1253.]
22. Belmar, J.; Quezada, J.; Jiménez, C. A.; Díaz-Gallifa, P.; Pasán, J.; Ruiz-Pérez, C. *New J. Chem.* **2013**, 37, 2002.
23. Saloutin, V. I.; Burgart, Ya. V.; Skryabina, Z. E.; Kuzueva, O. G. *J. Fluorine Chem.* **1997**, 84, 107.
24. Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
25. O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1071.
26. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
27. Bazhin, D. N.; Kudyakova, Y. S.; Nemytova, N. A.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *J. Fluorine Chem.* **2016**, 186, 28.
28. Khudina, O. G.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I.; Kravchenko, M. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59, 1967. [Изв. АН, Сер. хим. **2010**, 1917.]
29. Khudina, O. G.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I.; Kravchenko, M. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 904. [Журн. орган. химии **2011**, 47, 887.]
30. Koch, R.; Wollweber, H.-J.; Wentrup, C. *Aust. J. Chem.* **2015**, 68, 1329.
31. Enchev, V.; Angelova, S. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2009**, 897, 55.
32. Belmar, J.; Jiménez, C.; Ortiz, L.; Garland, M. T.; Baggio, R. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2006**, 62, 076.
33. Liu, J.-J.; Zhao, M.-Y.; Zhang, X.; Zhao, X.; Zhu, H.-L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 1957.
34. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*; Миронов, А. Н., Ред.; Гриф и К: Москва, 2012.
35. *OECD Guideline for Testing of Chemicals; 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method*; Paris, 2001.
36. Agafonova, N.; Shchegolkov, E.; Burgart, Ya.; Saloutin, V.; Trefilova, A.; Triandafilova, G.; Solodnikov, S.; Maslova, V.; Borisevich, S.; Krasnykh, O.; Khusan, S. *Med. Chem.* **2018**. DOI: 10.2174/1573406414666181106145435.
37. Gein, V. L.; Popov, A. V.; Kolla, V. E.; Popova, N. A.; Potemkin, K. D. *Pharm. Chem. J.* **1993**, 27, 343. [Хим.-фарм. журн. **1993**, 27(5), 42.]
38. Pashkevich, K. I.; Saloutin, V. I. *Russ. Chem. Rev.* **1985**, 54, 1185. [Успехи химии **1985**, 54, 1997.]
39. Saloutin, V. I.; Fomin, A. N.; Pashkevich, K. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1985**, 34, 135. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1985**, 144.]
40. *CrysAlis RED, Version 1.171.35.11*; Oxford Diffraction Ltd., 2011.
41. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
42. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes*; ETC 123; Strasbourg, 1986.
43. *Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"*.