

## Синтез биологически активных 6-(толилгидразинилиден)пиразоло[1,5-*a*]пиримидинонов

Янина В. Бургарт<sup>1,2</sup>, Наталья А. Елькина<sup>1</sup>, Евгений В. Щегольков<sup>1,2</sup>,  
Ольга П. Красных<sup>3</sup>, Вера В. Маслова<sup>3</sup>, Галина А. Триандафилова<sup>3</sup>,  
Сергей Ю. Солодников<sup>3</sup>, Галина Ф. Махаева<sup>4</sup>, Ольга Г. Серебрякова<sup>4</sup>,  
Елена В. Рудакова<sup>4</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 620108, Россия; e-mail: saloutin@ios.uran.ru

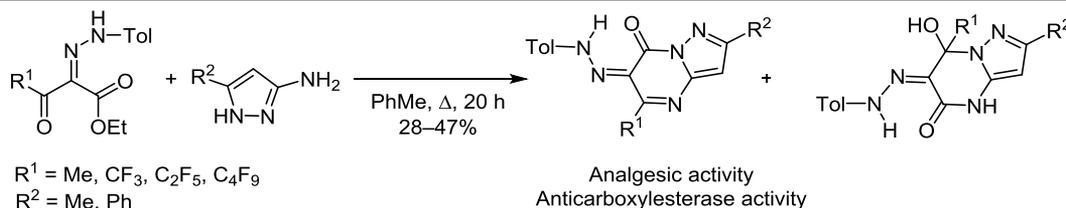
<sup>2</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия

<sup>3</sup> Пермский национальный исследовательский политехнический университет,  
пр. Комсомольский, 29, Пермь 614990, Россия

<sup>4</sup> Институт физиологически активных веществ РАН,  
Северный проезд, 1, Черноголовка 142432, Россия

Поступило 14.10.2019

Принято 1.11.2019



В результате циклизации 3-оксо-2-(толилгидразинилиден)эфиров с 3-аминопиразолами получены новые пиразоло[1,5-*a*]пиримидиноны, функционализированные толилгидразоновым фрагментом. При этом метил- и трифторметилсодержащие производные региселективно образуют пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны, тогда как циклизация полифторалкилзамещенных аналогов может проходить конкурентным путем с образованием дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-онов, для которых в растворе характерна кольчато-цепная изомерия. Установлено, что 6-(толилгидразинилиден)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны обладают ярко выраженной анальгетической активностью. Трифторметилсодержащий аналог селективно ингибирует карбоксилэстеразу в микромолярной концентрации.

**Ключевые слова:** пиразоло[1,5-*a*]пиримидиноны, анальгетическая активность, антикарбоксилэстеразная активность, антирадикальная активность, кольчато-цепная изомерия, острая токсичность, региоизомеры.

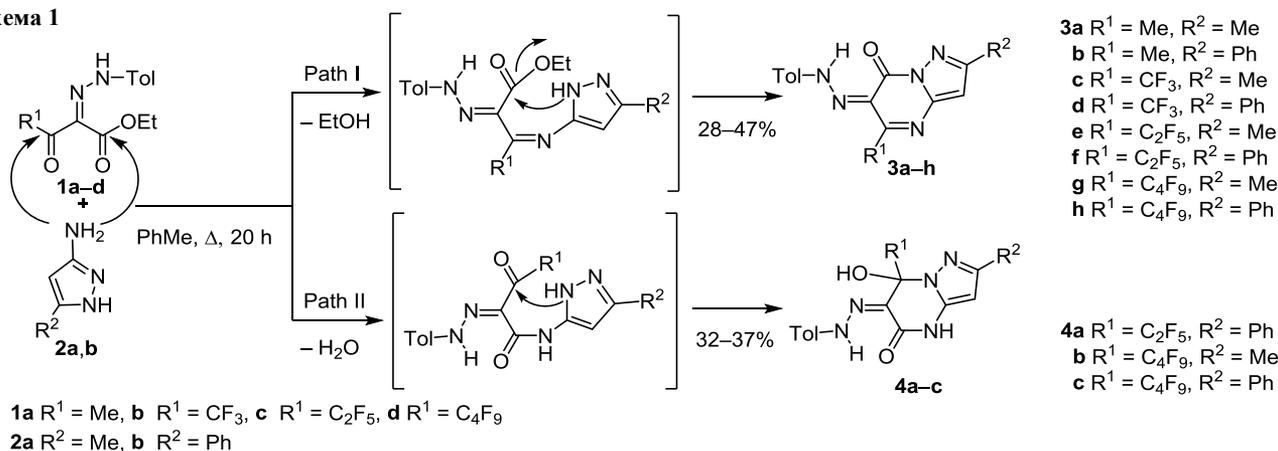
Производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов, благодаря структурному сходству с пурином, являются одним из привилегированных гетероциклических фрагментов многих известных биологически активных соединений.<sup>1</sup> На их основе создан целый ряд медицинских препаратов, используемых в качестве снотворных и анксиолитических средств (Залеплон, Индиоплон, Оцинаплон, Лоредиплон), противораковых (Динациклиб) и антидиабетических (Анаглиптин) агентов. Среди пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов найдены обратимые агонисты каннабиноидных рецепторов CB2,<sup>2</sup> рецепторов ГАМК<sub>A</sub>,<sup>3</sup> активаторы калиевых каналов KCNQ2/3 с антиконвульсантным действием,<sup>4,5</sup> ингибиторы киназы PI3,<sup>6</sup> селективные ингибиторы

KDM5<sup>7–9</sup> и индукторы апоптоза,<sup>10</sup> антишистосомозные,<sup>11</sup> противотуберкулезные<sup>12</sup> и противовоспалительные<sup>13</sup> агенты.

Пиразолопиримидиноны запатентованы как средства борьбы с вирусными заболеваниями различной этиологии,<sup>14–18</sup> с ожирением<sup>19</sup> и муковисцидозом,<sup>20</sup> для лечения аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных заболеваний.<sup>21</sup> Кроме того, пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны активно используются в качестве промежуточных продуктов в синтезе новых активных соединений.<sup>22–25</sup>

Известным способом получения производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов является циклизация 3(5)-аминопиразолов с 1,3-дизлектрофильными агентами,

Схема 1



в качестве которых используются различные 3-оксоэфирс: трифторацетоуксусный эфир,<sup>22–27</sup> малоновый диэфир и его замещенные аналоги<sup>29</sup> – диэтилэтоксиметилденмалонат<sup>2</sup> и этил-2-тиенил-3-гидроксипропеноат.<sup>3</sup> Введение в реакцию циклизации различных 3-аминопиразолов обеспечивает разнообразие заместителей в положениях С-2 и С-3 целевых пиразолопиримидинов, а использование 3-оксоэфирного компонента обеспечивает разнообразие заместителей при атомах С-5 и С-6. Следует отметить, что во всех упомянутых выше примерах циклизация проходит региоселективно с образованием [1,5-*a*]-изомеров.

Широкий спектр биологических свойств пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов стимулировал нас синтезировать новые функционализированные производные, перспективные для биологического тестирования. В настоящей работе изучены взаимодействия 3-оксо-2-(толилгидразинилиден)эфиров **1a–d** с 3-аминопиразолами **2a,b** и исследованы биологические свойства полученных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **3a–h**.

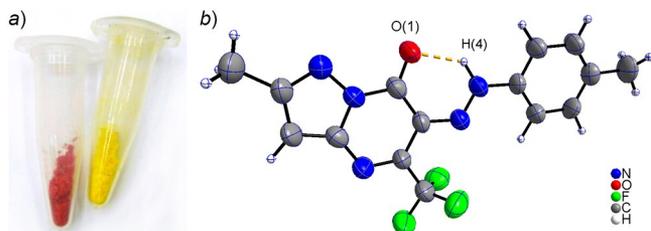
Так, при взаимодействии 2-толилгидразинилидензамещенных эфиров **1a,b** с 3-аминопиразолами **2a,b** единственными продуктами реакции являются пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны **3a–d** (схема 1).

Пентафторэтилсодержащий сложный эфир **1c** аналогично взаимодействует с 3-амино-5-метилпиразолом **2a**, образуя продукт **3e**. Из реакционной смеси реакции эфира **1c** с 3-амино-5-фенилпиразолом **2b**, наряду с соединением **3f**, выделен 7-гидроксидигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-он **4a**. Для исходного соединения **1d**, содержащего нонафторбутильный фрагмент, неселективное протекание реакции циклизации наблюдается при взаимодействии с обоими 3-аминопиразолами **2a,b**: помимо ожидаемых основных пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов **3g,h**, также в качестве минорных продуктов образуются дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-оны **4b,c**. Стоит отметить, что попытки дегидратировать гидроксипиразоло[1,5-*a*]пиримидиноны **4a–c** при длительном кипячении в толуоле в присутствии TsOH были безуспешными.

Для результативного протекания реакции циклизации необходимо кипячение реакционной смеси в PhMe в колбе с насадкой Дина–Старка. Модификация условий

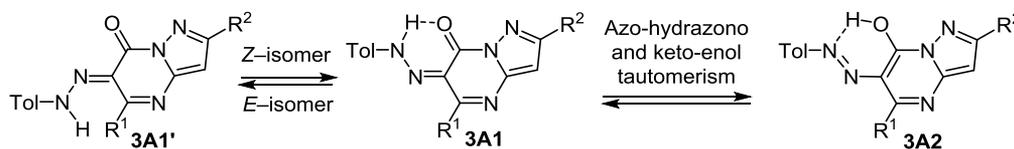
реакции (кипячение в AcOH, PhMe с добавлением TsOH, EtOH в присутствии различных оснований: EtONa, пиридина или пиперидина) была малоэффективна. Полученные продукты **3a–h** имеют более яркую оранжево-красную окраску, по сравнению с соединениями **4a–c**, окрашенными в желтые тона (рис. 1a). Также продукты **3a–h** имеют большую растворимость в неполярных апротонных растворителях (CHCl<sub>3</sub>, PhMe), в отличие от соединений **4a–c**, которые выпадают в осадок из реакционной среды.

Нами установлено, что для реакций метил- и трифторметилсодержащих 3-оксо-2-(толилгидразинилиден)эфиров **1a,b** с 3-аминопиразолами **2a,b** характерно региоселективное образование пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-онов **3a–d** в результате первоначальной конденсации группы NH<sub>2</sub> по ацильному фрагменту (путь I) и последующей циклизации с участием группы NH пиразольного цикла (схема 1). Для пентафторэтилзамещенного оксоэфира **1c** такой путь является единственным только в реакции с 3-амино-5-метилпиразолом **2a**, тогда как с фенилзамещенным аналогом **2b** реакция проходит и по альтернативному пути (путь II): происходит конденсация группы NH<sub>2</sub> по сложноэфирному фрагменту и последующее циклообразование, в результате чего формируется дигидропиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-он **4a**. Для оксоэфира **1d** с более длинным нонафторбутильным заместителем обе возможные реакции циклизации (путь I или II) с динуклеофилами **2a,b** являются конкурентными. Протекание реакции по пути II в случае 3-оксо-2-(толилгидразинилиден)



**Рисунок 1.** a) Характерная окраска продуктов **3** и **4**; b) Молекулярная структура (6*Z*)-2-метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(6*H*)-она (**3c**) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 2



ден)эфиров **1c,d**, содержащих полифторалкильные заместители, может быть обусловлено стерическими факторами и/или отрицательным электростатическим полем, создаваемым заместителем, что затрудняет атаку нуклеофила по соседней карбонильной группе.

Структура соединения **3c** установлена при помощи РСА. Получен *Z*-изомер (6*Z*)-2-метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7(6*H*)-она (**3c**), который стабилизирован внутримолекулярной водородной связью (ВВС) между протоном гидразонового фрагмента и карбонильной группой пиримидинового цикла с расстоянием H(4)⋯O(1) 1.813 Å (рис. 1b).

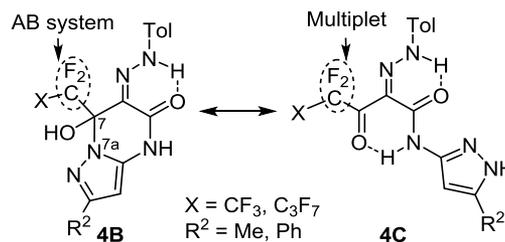
Сравнительный анализ ИК спектров пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7-онов **3a–h**, зарегистрированных для твердых состояний, свидетельствует о схожести их строения. Присутствие в спектрах полосы в области 1660–1669 см<sup>-1</sup> указывает на наличие в структурах соединений **3a–h** карбонильной группы, связанной ВВС с гидразоном фрагментом. Следовательно, несмотря на возможную keto-енольную и азо-гидразонную таутомерию соединений **3a–h** (таутомеры **3A1** и **3A2**, схема 2), в твердом состоянии они существуют в *Z*-гидразо-кетонной форме **3A1**. Также полосы поглощения карбонильных групп в ИК спектрах соединений **3b,d**, записанных в твердом состоянии и в растворе СНCl<sub>3</sub>, расположены в практически одинаковых областях (1661–1667 см<sup>-1</sup>).

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H гетероциклов **3a–h** характеризуются наличием слабого сигнала в области 13.56–15.33 м. д., подтверждающего наличие протона группы NH арилгидразонного фрагмента, связанного ВВС с карбонильной группой.<sup>30,31</sup> Совокупные спектральные данные позволяют сделать вывод о существовании гетероциклов **3a–h** как в растворах, так и в твердом состоянии исключительно в виде *Z*-гидразо-кетонного таутомера **3A1**.

Получить кристаллы соединений **4a–c** не удалось. Полоса поглощения в области 1667–1671 см<sup>-1</sup> в их ИК спектрах, записанных для твердых состояний, свидетельствует о наличии одной карбонильной группы, что отвечает структуре **4B** (схема 3). Однако спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F этих соединений в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> указывают на присутствие двух изомеров. Данные спектров ЯМР <sup>19</sup>F показали, что в превалирующей форме сигналы атомов фтора группы α-CF<sub>2</sub> имеют вид АВ-системы (–36÷–39 м. д.). Это может быть обусловлено их соседством с четвертичным атомом углерода изомера **4B**. Сигналы упомянутой группы минорного изомера присутствуют в виде мультиплета (–49÷–52 м. д.), характерного для открыто-цепного изомера **4C**. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H все сигналы дублируются, причем сигналы протонов группы NH

минорного изомера **С** находятся в более слабом поле по сравнению с сигналами преобладающего изомера **4B**. Это можно объяснить участием протонов этих групп во внутримолекулярном связывании с карбонильными функциями, а также большим сопряжением в структуре **4C**. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **4a** зарегистрирован синглет карбонильного атома углерода изомера **4B** при 158.3 м. д., а также два небольших сигнала двух карбонильных атомов углерода изомера **4C** в виде мультиплета при 160.1–160.2 м. д. (COCF<sub>3</sub>) и синглета при 156.6 м. д. (CONH). Четвертичный атом углерода при группе α-CF<sub>2</sub> изомера **4B** обнаружен при 86.0–86.5 м. д. в виде мультиплета.

Схема 3



Анализ совокупных данных элементного анализа, спектроскопии ИК и ЯМР позволяет сделать вывод, что соединения **4a–c** в твердом состоянии существуют в виде гетероциклического изомера **4B**, а в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> – в виде смеси циклического (**4B**) и открыто-цепного (**4C**) изомеров. Следует также отметить увеличение тенденции к раскрытию дигидропиримидинового цикла по связи C(7)–N(7a) при удлинении фторированного радикала. Так, для пентафторэтилзамещенного соединения **4a** соотношение циклического (**4B**) и открыто-цепного (**4C**) изомеров составляет 5.5:1, а для наонафторбутильных аналогов **4b,c** – 1.7:1 (соединение **4b**) и 2.2:1 (соединение **4c**). Аналогичная кольчаточная изомерия обнаружена нами ранее для полифторалкилсодержащих дигидроазоло[5,1-*c*]триазинов.<sup>32–36</sup>

В рамках исследования была изучена биологическая активность синтезированных соединений **3a–d**. В первую очередь нами исследована острая токсичность новых пиразолопиримидинов **3a–d** в экспериментах на мышцах линии CD-1. Соединения вводили однократно внутривенно трем животным в дозе 150 мг/кг в виде взвеси в 1% крахмальной слизи. Далее животные находились под наблюдением в течение 14 сут.<sup>37,38</sup> В данной дозе исследуемые соединения **3a–d** не вызвали токсических эффектов, следовательно показатель LD<sub>50</sub> для всех образцов будет больше 150 мг/кг (препарат сравнения диклофенак, LD<sub>50</sub> 74 мг/кг).<sup>39</sup>

Также нами проведена оценка аналгетической<sup>40</sup> активности пиразолопиримидинов **3a–d** на крысах

**Таблица 1.** Анальгетическая активность соединений **3a–d**, эстеразный профиль и антирадикальная активность соединений **3b,d**

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Анальгетическая активность: увеличение латентного периода, %		Ингибиторная активность, IC <sub>50</sub> ± SEM (мкМ) или доля ингибирования активности фермента соединением при 20 мкМ (%)			ABTS <sup>+</sup> -связывающая активность (TEAC), мкМ
			1 ч	2 ч	АХЭ	БХЭ	КЭ	
<b>3a</b>	Me	Me	Неактивно	96.7**	–	–	–	–
<b>3b</b>	Me	Ph	43.9*	65.9**	12.0 ± 2.1%	0.93 ± 0.08%	22.8 ± 2.3%	0.21 ± 0.03
<b>3c</b>	CF <sub>3</sub>	Me	Неактивно	121.1***	–	–	–	–
<b>3d</b>	CF <sub>3</sub>	Ph	Неактивно	47.4*	11.6 ± 1.0%	2.1 ± 0.3%	2.91 ± 0.20	0.19 ± 0.02
Диклофенак			63.6 ± 8.9* <sup>4</sup>	84.0 ± 12.5* <sup>4</sup>	–	–	–	–
Такрин			–	–	0.601 ± 0.047	0.0295 ± 0.0002	Неактивно	–
Бис(4-нитрофенил)фосфат			–	–	Неактивно	Неактивно	1.80 ± 0.11	–
Тролокс			–	–	–	–	–	1.0

\* p &lt; 0.01.

\*\* p &lt; 0.001.

\*\*\* p &lt; 0.0001.

<sup>4</sup> Данные трех независимых экспериментов.

линии SD в дозе 15 мг/кг (табл. 1) в тесте "горячая пластина" при внутрибрюшинном введении в виде суспензии в 1% крахмальной слизи. Значение латентного периода реакции животного на ноцицептивную стимуляцию измеряли через 1 и 2 ч после введения соединения. Все исследованные соединения проявили выраженную анальгетическую активность на второй час измерений (в сравнении с диклофенаком) и только одно соединение **3b** показало небольшой эффект через час после введения. Согласно полученным данным, метильный заместитель (R<sup>1</sup> = Me) гетероциклической системы является более предпочтительным, чем фенильный (R<sup>1</sup> = Ph), а комбинация R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub> и R<sup>2</sup> = Me (соединение **3c**) является оптимальной: соединение проявило анальгетическое действие, превышающее таковое препарата сравнения диклофенака (10 мг/кг, табл. 1).

Учитывая высокую анальгетическую активность пиразолопиримидина **3c**, его протестировали также на наличие противовоспалительного действия в модели каррагенинового отека лап крыс. Во всех выбранных для замера объема лапки временных точках (1, 3, 5 и 24 ч после введения каррагенина) соединение оказалось неактивно. Такое сочетание высокой анальгетической активности и отсутствия противовоспалительного действия позволяет выдвинуть предположение, что механизм действия соединения **3c** как анальгетика, по видимому, не связан с ингибированием изоферментов ЦОГ-1 или ЦОГ-2, являющихся основными мишенями традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов.

Поскольку ранее в ряду полифторалкилсодержащих 2-(арилгидразинилиден)-3-оксоэфиров **1a–d** и их гетероциклических аналогов, 7-гидрокси-7-полифторалкилдигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов,<sup>41–45</sup> нами были найдены селективные ингибиторы карбоксилэстеразы (КЭ), ключевого фермента гидролитического метабо-

лизма лекарственных препаратов, содержащих сложноэфирные, амидные или карбаматные группы, был исследован эстеразный профиль и соединений **3b,d**. Для этого была определена ингибиторная активность соединений в отношении трех структурно близких сериновых эстераз: ацетилхолинэстеразы (АХЭ, КФ 3.1.1.7) эритроцитов человека, бутирилхолинэстеразы (БХЭ, КФ 3.1.1.8) сыворотки лошади и КЭ (КФ 3.1.1.1) печени свиньи согласно работам.<sup>46,47</sup> В качестве положительного контроля использовали эффективный ингибитор АХЭ и БХЭ – Такрин и селективный ингибитор КЭ – бис(4-нитрофенил)фосфат. Результаты биохимических исследований (табл. 1) показали, что соединение **3b** неактивно, тогда как его трифторметильный аналог – соединение **3d** – эффективно ингибирует КЭ в микромолярных концентрациях, но при этом малоактивно по отношению к АХЭ и БХЭ.

Для соединений **3b,d** определена также антиоксидантная активность по их способности связывать свободные радикалы в АВТС-тесте.<sup>48</sup> В качестве соединения сравнения использовали стандартный антиоксидант Тролокс. Антирадикальную активность оценивали в единицах так называемого тролоксового эквивалента антирадикальной активности (TEAC – Trolox equivalent antioxidant capacity), характеризующих способность соединения связывать радикал-катион АВТС в сравнении с Тролоксом.<sup>48</sup> Как видно по табл. 1, оба соединения проявляют невысокую радикал-связывающую активность, которая примерно в 5 раз ниже Тролокса.

В результате работы нами синтезированы новые пиразоло[1,5-а]пиримидиноны, функционализированные толилгидразоновым фрагментом по положению 6. Установлено, что метил- и трифторметилсодержащие 3-оксо-2-(толилгидразинилиден)эфиры с 3-аминопиразолами циклизуются региоселективно в пиразоло[1,5-а]-

пиримидин-7-оны, тогда как циклизация полифторалкиламещенных аналогов может проходить конкурентным путем, приводя к дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-5-онам, для которых в растворе характерна кольчато-цепная изомерия. Биологическое тестирование позволило установить, что 6-(толилгидразинилиден)пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7-оны обладают ярко выраженной анальгетической активностью. Соединения проявляют невысокую радикал-связывающую активность. Кроме того, трифторметилсодержащий аналог выявил способность селективно ингибировать карбоксилэстеразу в микромолярной концентрации. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения 6-(толилгидразинилиден)пиразоло[1,5-*a*]-пиримидинов.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum One в интервале 4000–400 см<sup>-1</sup> с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно) и Bruker Avance III 500 (500 и 470 МГц соответственно). Спектры ЯМР <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III 500 (125 МГц). Внутренний стандарт ТМС (для спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) и C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (для спектров ЯМР <sup>19</sup>F, δ –162.9 м. д.). Элементный анализ (С, Н, N) 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 или Macherey-Nagel.

3-Амино-5-метил-1*H*-пиразол (**2a**) (Sigma-Aldrich) и 3-амино-5-фенил-1*H*-пиразол (**2b**) (Alfa Aesar) являются коммерчески доступными реагентами. Исходные 2-(арилгидразинилиден)-3-оксоэфир **1a–d** синтезированы по известной методике.<sup>49,50</sup>

**Синтез пиразоло[1,5-*a*]-пиримидинов 3a–h и 7-гидрокси-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидинов 4a–c.** К раствору 3 ммоль 2-(арилгидразинилиден)-3-оксоэфира **1a–d** в 100 мл абсолютированного PhMe добавляют 3 ммоль 5-замещенного 3-аминопиразола **2a,b**. Реакционную смесь кипятят в колбе с насадкой Дина–Старка в течение 20 ч. В случае соединений **1c,d** при охлаждении 7-гидрокси-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидины **4a–c** выпадают в осадок. Затем их отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH. Далее фильтрат или реакционную смесь вакуумируют на ротационном испарителе. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии, элюент CHCl<sub>3</sub>.

**(6*Z*)-2,5-Диметил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7(6*H*)-он (3a).** Выход 0.38 г (45%), оранжевый порошок, т. пл. 238 °С (с возг., EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3086 (NH вал), 1660 (C=O), 1627, 1586, 1536, 1511 (NH деф, C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.41 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.63 (3H, с, CH<sub>3</sub> Ar); 6.23 (1H, с, H-3); 7.26 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.43 (2H, д, *J* = 8.5,

H Ar); 14.82 (1H, с, NNH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.7; 20.9; 21.3; 102.4; 117.1; 122.2; 130.4; 137.8; 138.6; 149.6; 154.5; 157.6; 163.4. Найдено, %: С 64.15; Н 5.26; N 25.02. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: С 64.04; Н 5.37; N 24.90.

**(6*Z*)-5-Метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7(6*H*)-он (3b).** Выход 0.48 г (47%), оранжевый порошок, т. пл. 262 °С (CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3096 (NH вал), 1667 (C=O), 1590, 1574, 1519 (NH деф, C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.67 (3H, с, CH<sub>3</sub> Ar); 6.76 (1H, с, H-3); 7.28 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.40–7.45 (5H, м, H Ph и Ar); 8.01 (2H, д, *J* = 7.0, H Ph); 14.95 (1H, с, NNH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 20.8; 21.2; 99.5; 117.3; 122.2; 126.8; 128.7; 129.7; 130.6; 131.7; 138.3; 138.5; 149.7; 154.9; 158.3; 163.7. Найдено, %: С 70.10; Н 4.87; N 20.54. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: С 69.96; Н 4.99; N 20.40.

**(6*Z*)-2-Метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7(6*H*)-он (3c).** Выход 0.38 г (38%), красно-оранжевый порошок, т. пл. 230 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3100 (NH вал), 1661 (C=O), 1582, 1559, 1517 (NH деф, C=C, C=N), 1188–1137 (CF). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub> Ar); 6.77 (1H, с, H-3); 7.37 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 7.65 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.48 (3H, с, CH<sub>3</sub> Ar); 6.59 (1H, с, H-3); 7.31 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 7.51 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 15.04 (1H, с, NNH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.8; 21.3; 106.1; 117.95; 118.3; 120.2 (κ, *J* = 277.6, CF<sub>3</sub>); 130.7; 138.1; 139.5; 147.3; 148.7 (κ, *J* = 34.0, C–CF<sub>3</sub>); 154.1; 158.1. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: –99.01 (с, CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: –96.92 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 53.68; Н 3.47; N 20.82. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: С 53.73; Н 3.61; N 20.89.

**(6*Z*)-6-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-5-(трифторметил)-2-фенилпиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7(6*H*)-он (3d).** Выход 1.19 г (44%), красно-оранжевый порошок, т. пл. 245 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3066 (NH вал), 1661 (C=O), 1589, 1575, 1515 (NH деф, C=C, C=N), 1193–1145 (CF). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3H, с, CH<sub>3</sub> Ar); 7.39 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 7.47–7.56 (4H, м, H Ph и H-3); 7.67 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 8.05 (2H, д, *J* = 6.8, H Ph). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.43 (3H, с, CH<sub>3</sub> Ar); 7.11 (1H, с, H-3); 7.32 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 7.45–7.49 (3H, м, H Ph); 7.52 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 8.03 (2H, д, *J* = 6.8, H Ph); 15.15 (1H, с, NNH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.3; 103.3; 118.1; 118.5; 120.2 (κ, *J* = 277.8, CF<sub>3</sub>); 126.8; 128.9; 130.0; 130.8; 131.2; 138.1; 139.3; 147.9; 148.9 (κ, *J* = 34.3, C–CF<sub>3</sub>); 154.4; 158.9. Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: –98.98 (с, CF<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: –96.90 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 60.52; Н 3.43; N 17.49. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: С 60.45; Н 3.55; N 17.63.

**(6*Z*)-2-Метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-5-(пентафторэтил)пиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-7(6*H*)-**

**он (3e).** Выход 0.45 г (39%), красно-коричневый порошок, т. пл. 240 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3096 (NH вал), 1669 (C=O), 1583, 1563, 1525 (NH деф, C=C, C=N), 1211–1180 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.36 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.38 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Ar); 6.80 (1H, с, H-3); 7.37 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.65 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.43 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.47 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Ar); 6.60 (1H, с, H-3); 7.32 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.51 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 15.09 (1H, с, NNH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.8; 21.3; 106.2; 111.6 (т. к,  $J = 259.4$ ,  $J = 37.9$ ,  $\text{CF}_2$ ); 118.0; 118.7 (к. т,  $J = 287.3$ ,  $J = 35.5$ ,  $\text{CF}_3$ ); 119.1; 130.7; 138.2; 139.5; 147.3; 148.5 (т,  $J = 24.8$ ,  $\text{C-C}_2\text{F}_5$ ); 154.2; 158.1. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: -53.18 (2F, уш. с,  $\text{CF}_2$ ); 82.52 (3F, уш. с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: -51.21 (2F, уш. с,  $\text{CF}_2$ ); -81.00 (3F, уш. с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 49.81; Н 3.11; N 18.03.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: С 49.88; Н 3.14; N 18.18.

**(6Z)-6-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-2-(пентафторэтил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(6H)-он (3f).** Выход 0.39 г (29%), красный порошок, т. пл. 244 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3110 (NH вал), 1666 (C=O), 1589, 1573, 1517 (NH деф, C=C, C=N), 1215–1172 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.37 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Ar); 7.39 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.47–7.56 (4H, м, H Ph и H-3); 7.67 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 8.06 (2H, д,  $J = 7.0$ , H Ph). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.44 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Ar); 7.13 (1H, с, H-3); 7.33 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 7.46–7.49 (3H, м, H Ph); 7.51 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 8.03 (2H, д,  $J = 7.3$ , H Ph); 13.56 (1H, уш. с, NNH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.3; 106.3; 111.1 (т. к,  $J = 260.3$ ,  $J = 37.1$ ,  $\text{CF}_2$ ); 118.1; 118.4; 120.3 (к. т,  $J = 287.1$ ,  $J = 35.2$ ,  $\text{CF}_3$ ); 126.6; 128.8; 130.2; 130.4; 131.0; 137.8; 139.1; 147.9; 148.7 (т,  $J = 34.0$ ,  $\text{C-CF}_3$ ); 154.6; 158.2. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: -53.32 (2F, уш. с,  $\text{CF}_2$ ); -82.62 (3F, уш. с,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: -51.03 (2F, уш. с,  $\text{CF}_2$ ); -80.84 (3F, уш. с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 56.19; Н 3.36; N 15.47.  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: С 56.38; Н 3.15; N 15.65.

**(6Z)-2-Метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-2-(нонафторбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(6H)-он (3g).** Выход 0.41 г (28%), оранжевый порошок, т. пл. 206 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3104 (NH вал), 1667 (C=O), 1583, 1552, 1515 (NH деф, C=C, C=N), 1230–1200 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.42 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.49 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Ar); 6.62 (1H, с, H-3); 7.32 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.48 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 15.22 (1H, уш. с, NNH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.8; 21.3; 106.2; 108.4–117.1 (м,  $\text{C}_4\text{F}_9$ ); 118.0; 119.5; 130.7; 138.2; 139.5; 147.3; 148.5 (т,  $J = 23.7$ ,  $\text{C-C}_4\text{F}_9$ ); 154.2; 158.2. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): -36.42–36.47 (2F, м,  $\text{CF}_2$ ); -41.24–41.26 (2F, м,  $\text{CF}_2$ ); -53.30–53.35 (2F, м,  $\text{CF}_2$ ); -80.93 (3F, т,  $J = 9.6$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 44.38; Н 2.61; N 14.35.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_9\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: С 44.55; Н 2.49; N 14.43.

**(6Z)-6-[2-(4-Метилфенил)гидразинилиден]-2-(нонафторбутил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(6H)-**

**он (3h).** Выход 0.44 г (27%), оранжевый порошок, т. пл. 199 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3063 (NH вал), 1666 (C=O), 1589, 1573, 1516 (NH деф, C=C, C=N), 1235–1199 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.42 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Ar); 7.12 (1H, с,  $\text{CH}=\text{C}$ ); 7.32 (2H, д,  $J = 8.3$ , H Ar); 7.45–7.51 (5H, м, H Ph и Ar); 8.03 (2H, д,  $J = 8.0$ ,  $J = 1.5$ , H Ph); 15.31 (1H, уш. с, NNH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.3; 103.3; 107.3–116.6 (м,  $\text{C}_4\text{F}_9$ ); 118.0; 118.7; 126.8; 128.9; 130.0; 130.8; 131.2; 138.2; 139.8; 147.9; 148.8 (т,  $J = 23.7$ ,  $\text{C-C}_4\text{F}_9$ ); 154.5; 158.9. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): -36.49–36.57 (2F, м,  $\text{CF}_2$ ); -41.30–41.37 (2F, м,  $\text{CF}_2$ ); -53.39–53.45 (2F, м,  $\text{CF}_2$ ); -80.97 (3F, т. т,  $J = 9.8$ ,  $J = 2.3$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С 50.39; Н 2.62; N 12.68.  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_9\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: С 50.47; Н 2.58; N 12.79.

**(6Z)-7-Гидрокси-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-7-(пентафторэтил)-2-фенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4H)-он (4a).** Смесь изомеров В:С = 5.5:1. Выход 0.49 г (35%), желтый порошок, т. пл. 264 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3162, 3102, 3011 (NH вал, OH), 1671 (C=O), 1592, 1576, 1556, 1520, 1491 (NH деф, C=C, C=N), 1218–1204 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Ar изомер В); 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Ar изомер С); 6.20 (1H, с, H-3 изомер В); 7.05 (1H, с, H-3 изомер С); 7.20–7.21 (2H, м, H Ar изомеры В, С); 7.35–7.49 (5H, м, H Ph и Ar изомеры В, С); 7.84–7.86 (2H, м, H Ph изомеры В, С); 8.77 (1H, с, OH изомер В); 10.78 (1H, с, NH цикл изомер С); 11.78 (1H, с, NH изомер В); 13.16 (1H, с, NH изомер С); 13.38 (1H, с, NNH изомер В); 14.11 (1H, с, NNH изомер С). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.9 (изомер В); 21.0 (С изомер); 86.0–86.5 (м,  $\text{C-C}_2\text{F}_5$  изомер В); 87.5 (изомер В); 94.6 (изомер С); 112.7 (т. к,  $J = 243.7$ ,  $J = 40.4$ ,  $\text{CF}_2$  изомеры В, С); 115.5 (изомер С); 115.6 (изомер В); 117.4 (изомер В); 117.5 (изомер С); 119.0 (к. т,  $J = 288.2$ ,  $J = 36.3$ ,  $\text{CF}_3$  изомеры В, С); 125.5 (изомер С); 125.9 (изомер В); 128.8 (изомер С); 129.1 (изомер В); 129.6 (изомер С); 130.3 (изомер В); 130.7 (изомер С); 133.0 (изомер В); 133.6 (изомер В); 136.8 (изомер С); 139.1 (изомер С); 139.1 (изомер В); 140.3 (изомер С); 140.5 (изомер В); 142.7 (изомер С); 142.9 (изомер В); 146.6 (изомер С); 152.3 (изомер В); 156.6 (изомер С); 158.3 (изомер В); 160.1–160.2 (м, изомер С). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): -39.80–41.16 (2F, м, АВ-система,  $\Delta_{\text{AB}} = 244.7$ ,  $J = 271.8$ ,  $\text{CF}_2$  изомер В); -49.38 (2F, уш. с,  $\text{CF}_2$  изомер С); -82.27 (3F, уш. с,  $\text{CF}_3$  изомер С); -84.65 (3F, уш. с,  $\text{CF}_3$  изомер В). Найдено, %: С 54.10; Н 3.48; N 15.23.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 54.20; Н 3.47; N 15.05.

**(6Z)-7-Гидрокси-2-метил-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-7-(нонафторбутил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5(4H)-он (4b).** Смесь изомеров В:С = 1.7:1. Выход 0.48 г (32%), желтый порошок, т. пл. 208 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3185, 3101, 2959 (NH вал, OH), 1669 (C=O), 1586, 1576, 1555, 1524 уш, 1490 (NH деф, C=C, C=N), 1220–1134 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.15 (3H, с,  $\text{CH}_3$  изомер В); 2.28 (3H, с,  $\text{CH}_3$ , Ar изомер В); 2.24 (3H, с,  $\text{CH}_3$  изомер С); 2.32 (3H, с,  $\text{CH}_3$ , Ar изомер С); 5.57

(1H, с, Н-3 изомер **B**); 6.42 (1H, с, Н-3 изомер **C**); 7.17–7.19 (2H, м, Н Аг изомер **B**); 7.29–7.34 (2H, м, Н Аг изомеры **B**, **C**); 7.46–7.50 (2H, м, Н Аг изомер **C**); 8.58 (1H, с, ОН изомер **B**); 10.65 (1H, с, NH цикл изомер **C**); 11.54 (1H, с, NH изомер **B**); 12.31 (1H, с, NH изомер **C**); 13.33 (1H, с, NNN изомер **B**); 14.20 (1H, с, NNN **C** изомер). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 10.6; 13.8; 20.3; 20.5; 86.0 (т,  $J = 24.1$ ,  $\underline{\text{C}}\text{-C}_4\text{F}_9$  изомер **B**); 89.6; 95.9; 106.4–114.0 (м,  $\text{C}_4\text{F}_9$ ); 114.9; 116.7; 116.8; 117.4; 124.8; 129.7; 130.1; 132.9; 136.4; 137.8; 138.9; 140.0; 145.1; 149.7; 157.9; 159.6; 177.5 (т,  $J = 22.1$ ,  $\underline{\text{C}}\text{-C}_4\text{F}_9$  изомер **C**). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $-35.98\div-38.26$  (2F, м, АВ-система,  $\Delta_{\text{AB}} = 471.5$ ,  $J = 292.1$ ,  $\alpha\text{-CF}_2$  изомер **B**);  $-37.62\div-37.67$  (2F, м,  $\text{CF}_2$  изомер **C**);  $-41.38\div-41.47$  (2F, м,  $\text{CF}_2$  изомер **B**);  $-42.06\div-42.15$  (2F, м,  $\text{CF}_2$  изомер **C**);  $-44.05\div-44.13$  (2F, м,  $\text{CF}_2$  изомер **B**);  $-52.09\div-52.16$  (2F, м,  $\alpha\text{-CF}_2$  изомер **C**);  $-82.22\div-82.30$  (3F, м,  $\text{CF}_3$  изомеры **B**, **C**). Найдено, %: С 42.80; Н 2.72; N 13.74.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_9\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 42.95; Н 2.80; N 13.91.

**(6Z)-7-Гидрокси-6-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-7-(нонафторбутил)-2-фенил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]-пиримидин-5(4H)-он (4c)**. Смесь изомеров **B**:**C** = 2.2:1. Выход 0.63 г (37%), желтый порошок, т. пл. 243 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3102, 3009, 2934 (NH вал, ОН), 1667 (C=O), 1592, 1576, 1558, 1518, 1491 (NH деф, C=C, C=N), 1231–1130 (CF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Аг изомер **B**); 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$  Аг изомер **C**); 6.21 (1H, с, Н-3 изомер **B**); 7.05 (1H, с, Н-3 изомер **C**); 7.20–7.49, 7.64–7.65, 7.74–7.76, 7.84–7.96 (9H, все м, Н Аг, Н Ph изомеры **B**, **C**); 8.82 (1H, с, ОН изомер **B**); 10.83 (1H, с, NH цикл изомер **C**); 11.79 (1H, с, NH изомер **B**); 13.17 (1H, с, NH изомер **C**); 13.37 (1H, с, NNN изомер **B**); 14.10 (1H, с, NNN **C** изомер). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.3; 20.5; 86.7 (т,  $J = 24.3$ ,  $\underline{\text{C}}\text{-C}_4\text{F}_9$  изомер **B**); 87.0; 94.1; 97.8; 106.0–114.4 (м,  $\text{C}_4\text{F}_9$ ); 115.0; 116.8; 117.1; 117.4; 124.8; 127.1; 128.3; 128.4; 128.5; 128.6; 129.0; 129.7; 130.1; 132.5; 133.0; 136.3; 138.7; 140.0; 142.4; 146.1; 151.8; 157.9; 159.7; 177.2–177.6 (м,  $\underline{\text{C}}\text{-C}_4\text{F}_9$  изомер **C**). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $-36.27\div-38.09$  (2F, м, АВ-система,  $\Delta_{\text{AB}} = 487.0$ ,  $J = 289.0$ ,  $\alpha\text{-CF}_2$  изомер **B**);  $-37.62\div-37.68$  (2F, м,  $\text{CF}_2$  изомер **C**);  $-40.85\div-42.25$  (2F, м, АВ-система,  $\Delta_{\text{AB}} = 188.5$ ,  $J = 305.3$ ,  $\text{CF}_2$  изомер **B**);  $-42.07\div-42.14$  (2F, м,  $\text{CF}_2$  изомер **C**);  $-44.10\div-44.16$  (2F, м,  $\text{CF}_2$  изомер **B**);  $-52.00\div-52.09$  (2F, м,  $\alpha\text{-CF}_2$  изомер **C**);  $-82.23\div-82.31$  (3F, м,  $\text{CF}_3$  изомеры **B**, **C**). Найдено, %: С 48.75; Н 2.92; N 12.61.  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{N}_5\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 48.86; Н 2.85; N 12.39.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 3c** выполнено на автоматическом дифрактометре Xcalibur 3 с CCD-детектором (графитовый монохроматор,  $\lambda(\text{MoK}\alpha)$  0.71073 Å,  $\phi/\omega$ -сканирование, температура 295(2) К). Кристаллическая структура расшифрована прямым методом с помощью программы SHELXS и уточнены полноматричным МНК по  $F^2$  с использованием программного пакета SHELXL.<sup>51</sup> Уточнение для неводородных атомов проведено в анизотропном приближении, атомы водорода помещены в геометрии

чески рассчитанные положения и включены в уточнение по модели "наездник" в изотропном приближении. Учет поглощения проведен эмпирически через сферические гармоники, реализованные в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK программой CrysAlis RED 1.171.39.38a (Rigaku Oxford Diffraction, 2017). Кристаллографические данные соединения **3c** (кристаллы выращены из раствора  $\text{CHCl}_3$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ ,  $M$  335.30; пространственная группа  $P-1$ , триклинная сингония;  $a$  4.5994(8),  $b$  13.116(2),  $c$  13.9570(19) Å;  $\alpha$  62.289(15),  $\beta$  87.688(13),  $\gamma$  83.808(13)°;  $V$  741.0(2) Å<sup>3</sup>;  $Z$  2;  $d_{\text{выч}}$  1.503 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  0.126 мм<sup>-1</sup>. Всего собрано 3724 отражения, из них 1197 независимых, число уточняемых параметров 244,  $R$ -фактор 0.069. Полные кристаллографические параметры соединения **3c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1957834).

**Исследования биологической активности соединений 3a–d**. Эксперименты по изучению противовоспалительной и анальгетической активности, острой токсичности выполнены по методикам, описанным нами ранее.<sup>52,53</sup> Детальное описание методов исследования эстеразного профиля и антирадикальной активности соединений приведено в работах.<sup>44,47,54</sup> Значения ТЕАС определены при концентрации исследуемых соединений и Тролокса, равной 20 мкМ, и рассчитаны по формуле  $\text{TEAS} = (A_0 - A_{\text{test}})/(A_0 - A_{\text{trolox}})$ , где  $A_0$  – оптическая плотность контрольного раствора радикала ABTS<sup>•+</sup> в отсутствие соединений, а  $A_{\text{test}}$  и  $A_{\text{trolox}}$  – после добавления исследуемого соединения и Тролокса соответственно.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 16-13-10255). Исследование эстеразного профиля и антирадикальной активности соединений проводилось в рамках Госзадания Институту физиологически активных веществ РАН № 0090-2019-0005.*

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

### Список литературы

- Cherukupalli, S.; Karpoornath, R.; Chandrasekaran, B.; Hampannavar, G. A.; Thapliyal, N.; Palakollu, V. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 298.
- Tabrizi, A. M.; Baraldi, P. G.; Saponaro, G.; Moorman, A. R.; Romagnoli, R.; Preti, D.; Baraldi, S.; Ruggiero, E.; Tintori, C.; Tuccinardi, T.; Vincenzi, F.; Borea, P. A.; Varani, K. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4482.
- Selleri, S.; Bruni, F.; Costagli, C.; Costanzo, A.; Guerrini, G.; Ciciani, G.; Gratteri, P.; Bonaccini, C.; Aiello, P. M.; Besnard, F.; Renard, S.; Costa, B.; Martini, C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 310.
- Qi, J.; Zhang, F.; Mi, Y.; Fu, Y.; Xu, W.; Zhang, D.; Wu, Y.; Du, X.; Jia, Q.; Wang, K.; Zhang, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 934.
- Jia, C.; Qi, J.; Zhang, F.; Mi, Y.; Zhang, X.; Chen, X.; Liu, L.; Du, X.; Zhang, H. *Pharmacology* **2011**, *87*, 297.
- Lin, H.; Moore, M. L.; Qu, J.; Rivero, R. A.; Tedesco, R.; Yu, H.; Luengo, J. I. WO Patent 2013028263A1.

7. Gehling, V. S.; Bellon, S. F.; Harmange, J.-C.; LeBlanc, Y.; Poy, F.; Odate, S.; Buker, S.; Lan, F.; Arora, S.; Williamson, K. E.; Sandy, P.; Cummings, R. T.; Bailey, C. M.; Bergeron, L.; Mao, W.; Gustafson, A.; Liu, Y.; VanderPorten, E.; Audia, J. E.; Trojer, P.; Albrecht, B. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4350.
8. Liang, J.; Zhang, B.; Labadie, S.; Ortwine, D. F.; Vinogradova, M.; Kiefer, J. R.; Gehling, V. S.; Harmange, J.-C.; Cummings, R.; Lai, T.; Liao, J.; Zheng, X.; Liu, Y.; Gustafson, A.; Van der Porten, E.; Mao, W.; Liederer, B. M.; Deshmukh, G.; Classon, M.; Trojer, P.; Dragovich, P. S.; Murray, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4036.
9. Vazquez-Rodriguez, S.; Wright, M.; Rogers, C. M.; Cribbs, A. P.; Velupillai, S.; Philpott, M.; Lee, H.; Dunford, J. E.; Huber, K. V. M.; Robers, M. B.; Vasta, J. D.; Thezenas, M.-L.; Bonham, S.; Kessler, B.; Bennett, J.; Fedorov, O.; Raynaud, F.; Donovan, A.; Blagg, J.; Bavetsias, V.; Oppermann, U.; Bountra, C.; Kawamura, A.; Brennan, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2019**, *58*, 515.
10. Metwally, N. H.; Mohamed, M. S.; Ragb, E. A. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88*, 102929.
11. Senga, K.; Novinson, T.; Wilson, H. R.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 610.
12. Modi, P.; Patel, S.; Chhabria, M. *Bioorg. Chem.* **2019**, *87*, 240.
13. El-Sayed, E. H.; Mohamed, K. S. *Polycyclic Aromat. Compd.* **2019**, *39*, 1.
14. Barton, N. P.; Bertrand, S. M.; Down, K.; Gray, M. WO Patent 2019141694A1.
15. Lançois, D. F. A.; Guillemont, J. É. G.; Raboisson, P. J.-M. B.; Roymans, D. A. E.; Rigaux, P.; Michaut, A. B.; Mercey, G. J. M. WO Patent 2019106004.
16. Naidu, B. N.; Patel, M.; D'andrea, S.; Zheng, Z. B.; Connolly, T. P.; Langley, D. R.; Peese, K.; Wang, Z.; Walker, M. A.; Kadow, J. F. WO Patent 2014028384.
17. Babaoglu, K.; Boojamra, C. G.; Eisenberg, E. J.; Hui, H. C.; Mackman, R. L.; Parrish, J. P.; Sangi, M.; Saunders, O. L.; Siegel, D.; Sperandio, D.; Yang, H. WO Patent 2011163518A1.
18. Gu, B.; Block, T.; Cuconati, A. WO Patent 2007005541A2.
19. Griffith, D. A. WO Patent 2005103052A1.
20. Binch, H.; Grootenhuis, P. D. J.; Pierce, A.; Fanning, L. T. D. WO Patent 2009076593A1.
21. Ndubaku, C. O.; Katibah, G. E.; Roberts, T. C.; Sung, L.; Ciblat, S.; Raepfel, F.; Ly, V. L.; Ramtohol, Y. K.; Rybak, T.; Zaky, M.; Gillard, L.; Ismaili, H. WO Patent 2019055750A1.
22. Ivachtchenko, A. V.; Golovina, E. S.; Kadiyeva, M. G.; Kysil, V. M.; Mitkin, O. D.; Tkachenko, S. E.; Okun, I. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8161.
23. Paruch, K.; Dwyer, M. P.; Alvarez, C.; Brown, C.; Chan, T.-Y.; Doll, R. J.; Keertikar, K.; Knutson, C.; McKittrick, B.; Rivera, J.; Rossman, R.; Tucker, G.; Fischmann, T. O.; Hruza, A.; Madison, V.; Nomeir, A. A.; Wang, Y.; Lees, E.; Parry, D.; Sgambellone, N.; Seghezzi, W.; Schultz, L.; Shanahan, F.; Wiswell, D.; Xu, X.; Zhou, Q.; James, R. A.; Paradkar, V. M.; Park, H.; Rokosz, L. R.; Stauffer, T. M.; Guzi, T. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6220.
24. Labroli, M.; Paruch, K.; Dwyer, M. P.; Alvarez, C.; Keertikar, K.; Poker, C.; Rossman, R.; Duca, J. S.; Fischmann, T. O.; Madison, V.; Parry, D.; Davis, N.; Seghezzi, W.; Wiswell, D.; Guzi, T. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 471.
25. Hwang, J. Y.; Windisch, M. P.; Jo, S.; Kim, K.; Kong, S.; Kim, H. C.; Kim, S.; Kim, H.; Lee, M. E.; Kim, Y.; Choi, J.; Park, D.-S.; Park, E.; Kwon, J.; Nam, J.; Ahn, S.; Cechetto, J.; Kim, J.; Liuzzi, M.; No, Z.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7297.
26. Li, J.; Zhao, Y. F.; Zhao, X. L.; Yuan, X. Y.; Gong, P. *Arch. Pharm.* **2006**, *339*, 593.
27. Kelada, M.; Walsh, J. M. D.; Devine, R. W.; McArdle, P.; Stephens, J. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1222.
28. Azeredo, L. F. S. P.; Coutinho, J. P.; Jabor, V. A. P.; Feliciano, P. R.; Nonato, M. C.; Kaiser, C. R.; Menezes, C. M. S.; Hammes, A. S. O.; Caffarena, E. R.; Hoelz, L. V. B.; de Souza, N. B.; Pereira, G. A. N.; Cerávollo, I. P.; Krettli, A. U.; Boechat, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 72.
29. Kosugi, T.; Mitchell, D. R.; Fujino, A.; Imai, M.; Kambe, M.; Kobayashi, S.; Makino, H.; Matsueda, Y.; Oue, Y.; Komatsu, K.; Imaizumi, K.; Sakai, Y.; Sugiura, S.; Takenouchi, O.; Unoki, G.; Yamakoshi, Y.; Cunliffe, V.; Frearson, J.; Gordon, R.; Harris, C. J.; Kallou-Hosein, H.; Le, J.; Patel, G.; Simpson, D. J.; Sherborne, B.; Thomas, P. S.; Suzuki, N.; Takimoto-Kamimura, M.; Kataoka, K. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6700.
30. Khudina, O. G.; Shchegol'kov, E. V.; Burgart, Y. V.; Kodess, M. I.; Saloutin, V. I.; Kazheva, O. N.; Shilov, G. V.; D'yachenko, O. A.; Grishina, M. A.; Potemkin, V. A.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 380. [*Журн. орган. химии* **2007**, *43*, 381.]
31. Khudina, O. G.; Burgart, Y. V.; Shchegol'kov, E. V.; Saloutin, V. I.; Kazheva, O. N.; Chekhlov, A. N.; D'yachenko, O. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 801. [*Журн. орган. химии* **2009**, *45*, 819.]
32. Shchegol'kov, E. V.; Ivanova, A. E.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, E80.
33. Shchegol'kov, E. V.; Sadchikova, E. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 572. [*Журн. орган. химии* **2009**, *45*, 586.]
34. Khudina, O. G.; Shchegol'kov, E. V.; Burgart, Y. V.; Kodess, M. I.; Kazheva, O. N.; Chekhlov, A. N.; Shilov, G. V.; Dyachenko, O. A.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1230.
35. Shchegol'kov, E. V.; Sadchikova, E. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 612. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 599.]
36. Shchegol'kov, E. V.; Khudina, O. G.; Ivanova, A. E.; Burgart, Y. V.; Sadchikova, E. V.; Kravchenko, M. A.; Saloutin, V. I. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 383. [*Хим.-фарм. журн.* **2014**, *48*(6), 29.]
37. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*; Миронов, А. Н., Ред.; Гриф и К: Москва, 2012.
38. *OECD Guideline for Testing of Chemicals; 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method*; Paris, 2001.
39. 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.]
40. Inoue, M.; Okamura, T.; Shoji, Y.; Hashimoto, K.; Ohara, M.; Yasuda, T. WO Patent 1997011946A1.
41. Boltneva, N. P.; Makhaeva, G. F.; Kovaleva, N. V.; Lushchekina, S. V.; Burgart, Y. V.; Shchegol'kov, E. V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Dokl. Biochem. Biophys.* **2015**, *465*, 381. [*Докл. АН* **2015**, *465*, 367.]
42. Boltneva, N. P.; Makhaeva, G. F.; Shchegol'kov, E. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I. *Biomed. Chem. Res. Methods* **2018**, *1*, e00026.
43. Shchegol'kov, E. V.; Makhaeva, G. F.; Boltneva, N. P.; Lushchekina, S. V.; Serebryakova, O. G.; Rudakova, E. V.; Kovaleva, N. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N.; Bachurin, S. O.; Richardson, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3997.
44. Makhaeva, G. F.; Elkina, N. A.; Shchegol'kov, E. V.; Boltneva, N. P.; Lushchekina, S. V.; Serebryakova, O. G.; Rudakova, E. V.; Kovaleva, N. V.; Radchenko, E. V.;

- Palyulin, V. A.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Bachurin, S. O.; Richardson, R. J. *Bioorg. Chem.* **2019**, 91, 103097.
45. Makhaeva, G. F.; Rudakova, E. V.; Kovaleva, N. V.; Lushchekina, S. V.; Boltneva, N. P.; Proshin, A. N.; Shchegolkov, E. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, 68, 967. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, 967.]
46. Makhaeva, G. F.; Radchenko, E. V.; Palyulin, V. A.; Rudakova, E. V.; Aksinenko, A. Y.; Sokolov, V. B.; Zefirov, N. S.; Richardson, R. J. *Chem.-Biol. Interact.* **2013**, 203, 231.
47. Makhaeva, G. F.; Boltneva, N. P.; Lushchekina, S. V.; Serebryakova, O. G.; Stupina, T. S.; Terentiev, A. A.; Serkov, I. V.; Proshin, A. N.; Bachurin, S. O.; Richardson, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 1050.
48. Re, R.; Pellegrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Free Radical Biol. Med.* **1999**, 26, 1231.
49. Shchegolkov, E. V.; Burgart, Y. V.; Khudina, O. G.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, 79, 31. [*Успехи химии* **2010**, 79, 33.]
50. Politanskaya, L. V.; Selivanova, G. A.; Panteleeva, E. V.; Tretyakov, E. V.; Platonov, V. E.; Nikul'shin, P. V.; Vinogradov, A. S.; Zonov, Y. V.; Karpov, V. M.; Mezhenkova, T. V.; Vasilyev, A. V.; Koldobskii, A. B.; Shilova, O. S.; Morozova, S. M.; Burgart, Ya. V.; Shchegolkov, E. V.; Saloutin, V. I.; Sokolov, V. B.; Aksinenko, A. Yu.; Nenajdenko, V. G.; Moskalik, M. Yu.; Astakhova, V. V.; Shainyan, B. A.; Tabolin, A. A.; Ioffe, S. L.; Muzalevskiy, V. M.; Balenkova, E. S.; Shastin, A. V.; Tyutyunov, A. A.; Boiko, V. E.; Igumnov, S. M.; Dilman, A. D.; Adonin, N. Y.; Bardin, V. V.; Masoud, S. M.; Vorobyeva, D. V.; Osipov, S. N.; Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Charushin, V. N.; Prima, D. O.; Makarov, A. G.; Zibarev, A. V.; Trofimov, B. A.; Sobenina, L. N.; Belyaeva, K. V.; Sosnovskikh, V. Y.; Obydenov, D. L.; Usachev, S. A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88, 425. [*Успехи химии* **2019**, 88, 425.]
51. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, 71, 3.
52. Burgart, Y. V.; Agafonova, N. A.; Shchegolkov, E. V.; Maslova, V. V.; Triandafilova, G. A.; Solodnikov, S. Y.; Krasnykh, O. P.; Saloutin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 52. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, 55, 52.]
53. Agafonova, N.; Shchegolkov, E.; Burgart, Y.; Saloutin, V.; Trefilova, A.; Triandafilova, G.; Solodnikov, S.; Maslova, V.; Krasnykh, O.; Borisevich, S.; Khursan, S. *Med. Chem.* **2019**, 15, 521.
54. Makhaeva, G. F.; Sokolov, V. B.; Shevtsova, E. F.; Kovaleva, N. V.; Lushchekina, S. V.; Boltneva, N. P.; Rudakova, E. V.; Aksinenko, A. Y.; Shevtsov, P. N.; Neganova, M. E.; Dubova, L. G.; Bachurin, S. O. *Pure Appl. Chem.* **2017**, 89, 1167.