

Поступило в редакцию: июль 2014

УДК 547.512; 547.642

## Синтез фторсодержащих производных пиразоло[3,4-d]пиrimидинов. Сообщение 1. Синтез фторфенилсодержащих 1-фенил-1Н- пиразоло[3,4-d] [1,3]оксазинонов и фторбензамидов 5-(фторбензоиламино)-1- фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

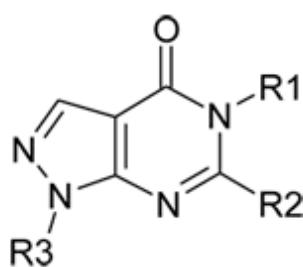
М.Е.Жидков, А.В.Куткин, А.Ф.Елеев

Федеральное государственное унитарное предприятие "Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии", 111024, Москва,  
шоссе Энтузиастов, 23  
e-mail: [dir@gosniiokht.ru](mailto:dir@gosniiokht.ru)

**Аннотация.** Этиловый эфир 5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты вовлекали в реакцию с различными хлорангидридами и получали соответствующие этиловые эфиры 5-замещенных фторсодержащих 1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновых кислот, которые в свою очередь были превращены в соответствующие кислоты. Из этих кислот в реакции с уксусным ангидридом были получены новые пиразоло[3,4-d] [1,3]оксазиноны. На их основе синтезированы ранее не известные бензамиды пиразол-4-карбоновой кислоты.

**Ключевые слова:** Этиловый эфир этоксиметиленциануксусной кислоты, оксазиноны, пиразол, пиrimидинон, тонкослойная хроматография, спектры ЯМР <sup>1</sup>H.

Производные пиразоло[3,4-d]пиrimидинов общей формулы:

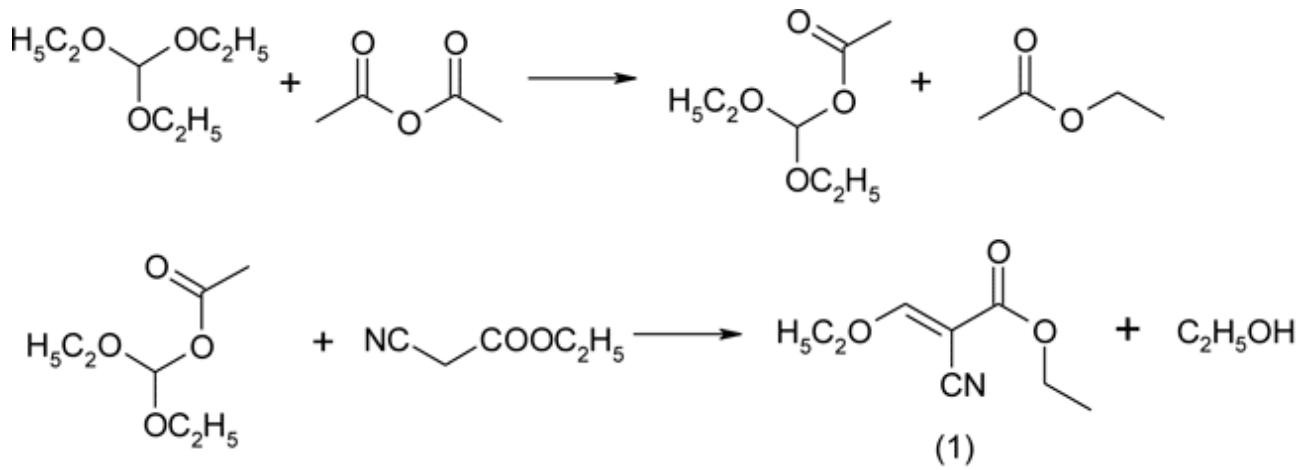


в настоящее время представлены достаточно обширным числом примеров биологически активных веществ, обладающих антимикробным [1,2], антивирусным [3,4], антиаллергическим [5], антигипотензивным [6-8], противоопухолевым [9], противовоспалительным [10] и обезболивающим действием [11]. Общая характеристика биологической активности пиразоло[3,4-d]пиrimидинов представлена в обзоре [12].

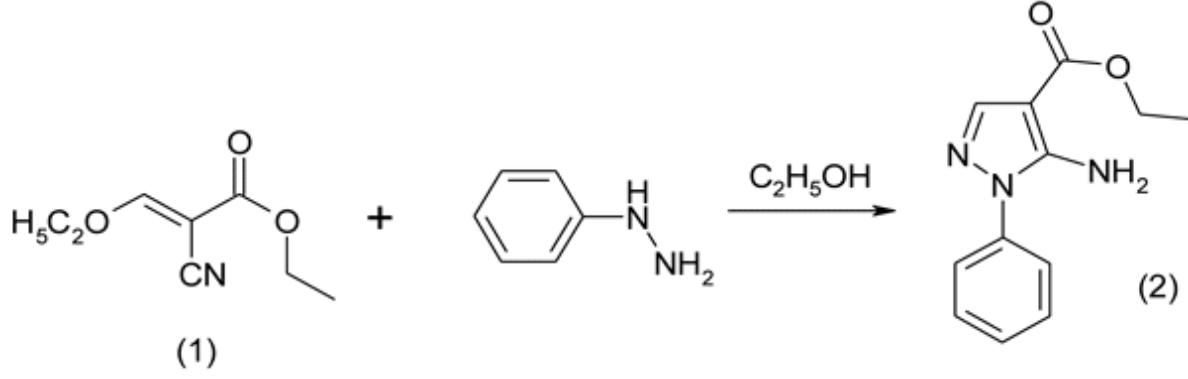
Описан синтез близких по структуре к описываемым в настоящей статье соединениям [13]. В настоящей работе предложен принципиально новый способ получения, в основу которого положена схема химических превращений, включающая синтез соответствующих пиразоло[3,4-d] [1,3]оксазинонов и на их основе бензамидов пиразол-4-карбоновой кислоты.

Как известно, введение даже одного атома фтора в молекулу биологически активного вещества может приводить к значительному изменению той или иной биологической активности. С этой целью для последующего изучения биологической активности фторсодержащих

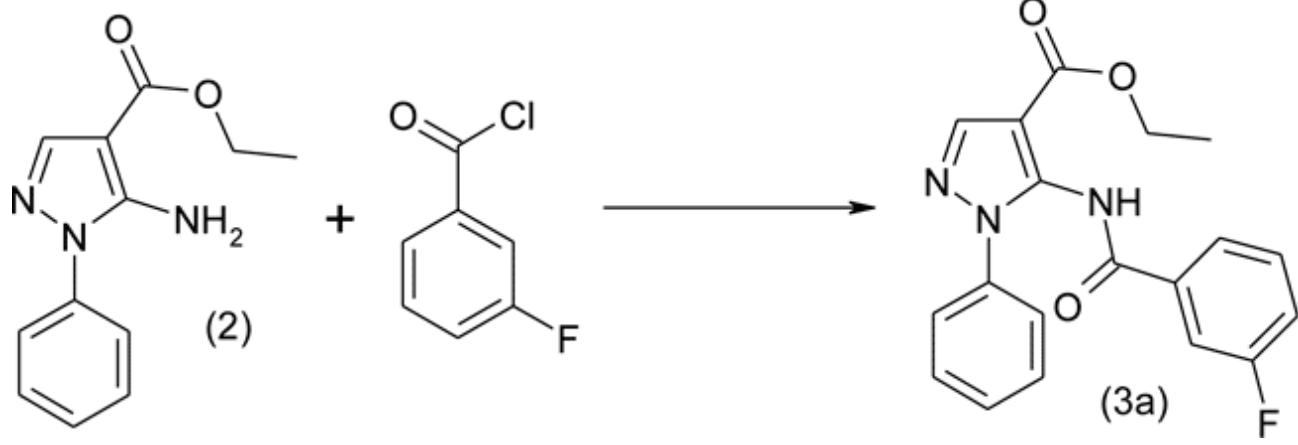
аналогов производных пиразоло[3,4-*d*]пиrimидинонов в настоящем исследовании оценивалась возможность синтеза ранее неизвестных аналогов бензамидов пиразол-4-карбоновой кислоты, содержащих атом фтора в качестве заместителя в 2-ом, 3-ем или 4-ом положении бензоильного фрагмента. Синтез целевых соединений включает несколько стадий. На первой стадии осуществлялся синтез этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты по схеме:



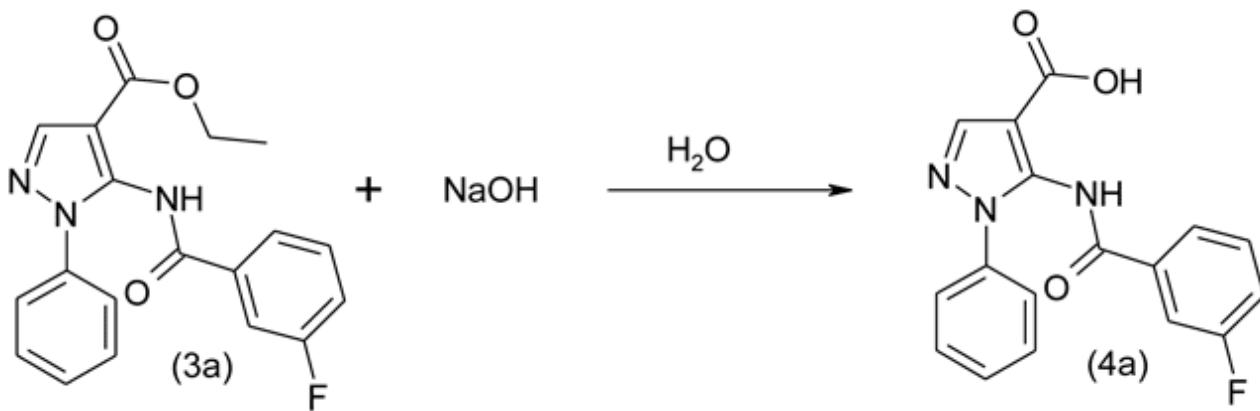
Далее полученный эфир (1) вовлекали в реакцию с фенилгидразином с образованием фенилзамещенного пиразола по схеме:



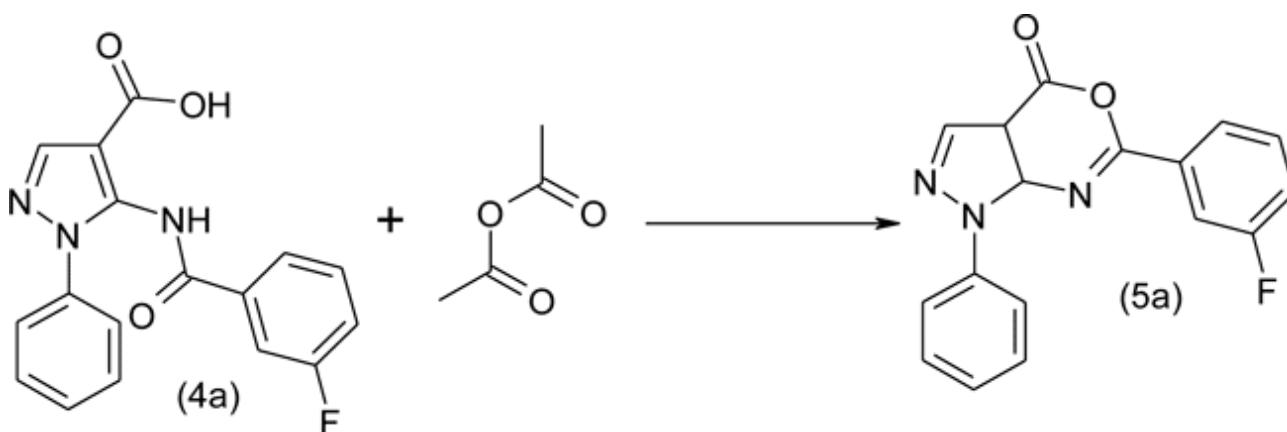
Синтезированный фенилзамещенный пиразол (2) является первым прекурсором в синтезе целевых соединений. В частности, при использовании 3-фторфенилбензоилхлорида был синтезирован, в соответствии с разработанным нами методом ацилирования с среде безводного кипящего 1,4-диоксана без акцептора выделяющегося хлористого водорода, этиловый эфир 5-(3'-фторбензиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (3а) по схеме:



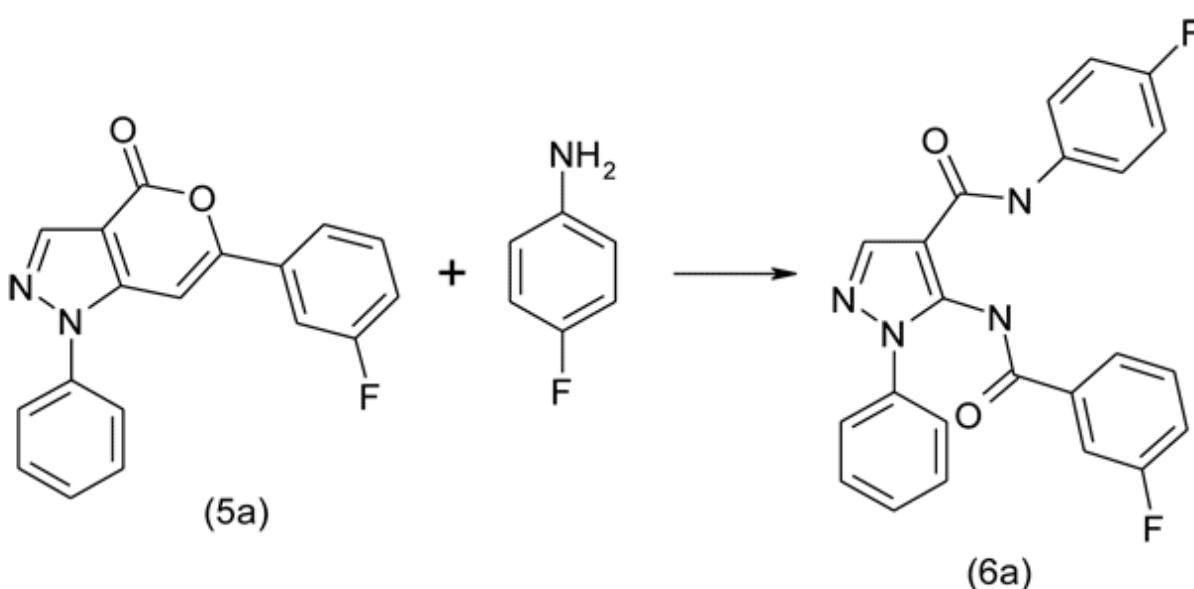
По аналогичной схеме с использованием хлорангидридов соответствующих кислот были синтезированы следующие этиловые эфиры: 5-(2'-фторбензоиламино)- (3b), 5-(4'-фторбензоиламино)- (3c), 5-(4'-хлорбензоиламино)- (3d) и 5-(4'-фуроиламино)- (3e) 1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновых кислот. Эти эфиры в реакции с гидроксидом натрия по разработанному нами методу гидролиза водным раствором гидроксида натрия при температуре 50 °С далее были превращены в соответствующие карбоновые кислоты по схеме, показанной на примере получения 5-(3'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (4а):



Синтезированные 5-(3'-фторбензоиламино)- (4a), 5-(2'-фторбензиоламино)- (4b), 5-(4'-фторбензоиламино)- (4c), 5-(4'-хлорбензоиламино)- (4d) и 5-(2'-фуроиламино)- (4e) 1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновые кислоты, в свою очередь, в реакции уксусным ангидридом явились основой для получения соответствующих 6-арилзамещенных 1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-d][1,3]оксазин-4-онов. Схема приведена для получения 6-(3'-фторфенил)-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-d][1,3]оксазин-4-она (5a):



Полученные оксазин-4-оны вовлекались в реакции с различными с ароматическими аминами с образованием соответствующих 5-(фторбензоиламино)замещенных ариламидов 1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты. Ниже представлена схема реакции на примере получения 4"-фторфениламида 5-(3'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в реакции 6-(3'-фторфенил)-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-d][1,3]оксазин-4-она с 4-фторанилином:



По аналогичным схемам были синтезированы: 1"-нафтиламид 5-(2'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6b), 4"-фторфениламида 5-(4'-хлорбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6c), 2"--(этоксикарбонил)фениламида 5-(4'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6d), 4"-хлорфениламида 5-(3'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6e), 2",4"-диметоксифениламида 5-(2'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6f).

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (внешний эталон ТМС) сняты в DMSO-d<sub>6</sub> на приборе Bruker AM-400 (400 МГц), температуры плавления веществ определены на приборе Mettler FP5. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV 254 в системе толуол-ацетон 4:1.

**Этиловый эфир этоксиметиленциануксусной кислоты (1)** В трехгорлый реактор на 500 мл, снабженный перемешивающим устройством, термометром, и колонкой с обратным холодильником помещают 111,2 г (124,75 мл; 0,75 моль) триэтилортоФормиата, 56,6 г (53,2 мл, 0,5 моль) этилового эфира циануксусной кислоты и 102,1 г (94,5 мл, 1,0 моль) уксусного ангидрида. Реакционную массу нагревают в течение 1 часа при температуре бани 140°C, затем в течение 1 часа при температуре 150°C. При этом отгоняется этиловый эфир уксусной кислоты. Получившийся продукт перегоняют в вакууме. Получают 69,3 г (82,0%) этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты с т.пл. 50-52 °C и т.кип. 173-175 °C при 15 мм.рт.ст.  $R_f$  0,56 (толуол-ацетон 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (30% в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **1,29** (3H, т,  $\text{CH}_3$ ), **1,42** (3H, т,  $\text{CH}_3$ ), **4,30** (2H, к,  $\text{CH}_2$ ), **4,49** (2H, к,  $\text{CH}_2$ ), **8,03** (1H, с,  $\text{CH}=$ ). Найдено, %: C 56,21; H 6,51; N 8,36.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$  Вычислено, %: C 56,80; H 6,55; N 8,28.

**Этиловый эфир 5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (2)** В 3-хгорлый реактор на 500 мл, снабжённый перемешивающим устройством, термометром и обратным холодильником помещают 69,0 г (0,41 моль) этилового эфира этоксиметиленциануксусной кислоты и 100 мл этилового спирта. Затем к реакционной массе добавляют небольшими порциями раствор 44,3 г (0,41 моль) фенилгидразина в 100 мл этилового спирта. Полученную смесь кипятят при перемешивании в течение часа и отгоняют 150 мл этилового спирта. Затем реакционную массу охлаждают льдом, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают охлаждённым этиловым спиртом, сушат и перекристаллизовывают из 100 мл этилового эфира уксусной кислоты. Получают 65,0 г (68,5%) этилового эфира 5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде порошка светло-жёлтого цвета с т.пл 100 °C.  $R_f$  0,65 (толуол-ацетон 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20% в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **1,39** (3H, т,  $\text{CH}_3$ ); **4,25** (2H, к,  $\text{CH}_2$ ); **5,39** (1H, с, NH); **7,39** (1H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,50** (4H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,74** (1H, с,  $\text{CH}=$ ). Найдено, %: C 61,97; H 5,73; N 18,21.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  Вычислено, %: C 62,33; H 5,67; N 18,17.

**Этиловый эфир 5-(3-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (3a)** В трехгорлый реактор на 100 мл, снабженный перемешивающим устройством, термометром и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой помещают 23,1 г (0,1 моль) этилового эфира 5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, 17,4 г (0,11 моль, 13,1 мл) 3-фторбензоилхлорида и 50 мл абсолютного 1,4-диоксана. Реакционную массу кипятят при перемешивании в течение 10 часов и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают охлажденным этиловым спиртом и сушат в вакууме при 15 мм. рт. ст. Получают 29,0 г (82%) этилового эфира 5-(2-фторбензиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде порошка белого цвета с т.пл. 112-114 °C.  $R_f$  0,45 (толуол-ацетон 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20% в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **1,30** (3H, т,  $\text{CH}_3$ ); **4,24** (2H, к,  $\text{CH}_2$ ); **7,15** (2H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **7,29** (1H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,54** (1H, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **7,81** (1H, с,  $\text{CH}=$ ); **8,14** (2H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **11,17** (1H, с, NH). Найдено, %: C 64,76; H 4,39; N 11,83; F 5,41.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$  Вычислено, %: C 64,58; H 4,56; N 11,89; F 5,38.

Аналогичным методом с использованием соответствующих ацилирующих агентов были синтезированы следующие соединения:

- этиловый эфир 5-(2-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (3b) с выходом 75,0% в виде порошка белого цвета с т.пл. 102-105 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20% в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **1,30** (3H, т,  $\text{CH}_3$ ); **4,24** (2H, к,  $\text{CH}_2$ ); **7,15** (1H, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **7,29** (1H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,54** (6H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,81** (1H, с,  $\text{CH}=$ ); **8,14** (2H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **11,17** (1H, с, NH). Найдено, %: C 64,51; H 4,51; N 11,83; F 5,33.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$  Вычислено, %: C 64,58; H 4,56; N 11,89; F 5,38.

- этиловый эфир 5-(4-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (3c) с выходом 83,0% в виде порошка белого цвета с т.пл. 127-130 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20% в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **1,30** (3H, т,  $\text{CH}_3$ ); **4,24** (2H, к,  $\text{CH}_2$ ); **7,37** (2H, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **7,54** (5H, с,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,81** (1H, с,  $\text{CH}=$ ); **8,16** (2H, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **11,17** (1H, с, NH). Найдено, %: C 64,71; H 4,58; N 11,92; F 5,42.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$  Вычислено, %: C 64,58; H 4,56; N 11,89; F 5,38.

- этиловый эфир 5-(4-хлорбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (3d) с выходом 87,0% в виде порошка белого цвета с т.пл.119-124 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (20% в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: **1,30** (3Н, т, CH<sub>3</sub>); **4,24** (2Н, к, CH<sub>2</sub>); **7,54** (7Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); **7,81** (1Н, с, CH=); **7,90** (2Н, д, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); **11,17** (1Н, с, NH). Найдено, %: C 61,82; H 4,39; N 11,41; Cl 9,63. **C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>** Вычислено, %: C 61,71; H 4,36; N 11,36; Cl 9,59.

- этиловый эфир 5-(2-фуроиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (3e) с выходом 72,0% в виде порошка белого цвета с т.пл.97-100 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (20% в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: **1,30** (3Н, т, CH<sub>3</sub>); **4,24** (2Н, к, CH<sub>2</sub>); **6,71** (1Н, т, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O); **7,34** (1Н, д, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O); **7,54** (5Н, д, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); **7,81** (1Н, с, CH=); **7,95** (1Н, д, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), **11,17** (1Н, с, NH). Найдено, %: C 62,81; H 4,58; N 12,89. **C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>** Вычислено, %: C 62,76; H 4,65; N 12,92.

**5-(3'-Фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (4a)** В 2-х горлый реактор на 100 мл, снабжённый перемешивающим устройством, термометром и обратным холодильником помещают 29,0 г (0,082 моль) этилового эфира 5-(3'-фторбензиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты и раствор 6,6 г (0,164 моль) натрия гидроксида в 50 мл воды. Реакционную массу нагревают при энергичном перемешивании до 50 °С и выдерживают при этой температуре в течение 5 часов. Затем реакционную массу отфильтровывают, осветленный маточный раствор подкисляют до pH 2-3 10%-ным раствором хлористоводородной кислоты и отфильтровывают выпавший осадок. Осадок тщательно промывают водой и сушат сначала в сушильном шкафу при температуре 50 °С, а затем в вакууме. Получают 20,3 г (76,3%) 5-(3'-фторбензиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде порошка белого цвета с т.пл.196-199 °С. R<sub>f</sub> 0,1 (толуол-ацетон 4:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (20% в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: **7,15** (2Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); **7,29** (1Н, т, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); **7,54** (4Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); **7,81** (1Н, с, CH=); **8,14** (2Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); **11,17** (1Н, с, NH); **11,95** (1Н, с, COOH). Найдено, %: C 62,81; H 3,69; N 12,91; F 5,78. **C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>** Вычислено, %: C 62,77; H 3,72; N 12,92; F 5,84.

Аналогичным методом были синтезированы следующие соединения:

- 5-(2-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (4b) с выходом 71,8% в виде порошка белого цвета с т.пл.181-183 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (20% в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: **7,15** (1Н, т, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); **7,29** (1Н, т, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); **7,54** (7Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); **7,81** (1Н, с, CH=); **8,14** (1Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); **11,17** (1Н, с, NH); **11,95** (1Н, с, COOH). Найдено, %: C 62,83; H 3,72; N 12,94; F 5,81. **C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>** Вычислено, %: C 62,77; H 3,72; N 12,92; F 5,84.

- 5-(4-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (4c) с выходом 78,3% в виде порошка белого цвета с т.пл.210-213 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (20% в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: **7,37** (2Н, т, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); **7,54** (5Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); **7,81** (1Н, с, CH=); **8,16** (2Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); **11,15** (1Н, с, NH); **11,77** (1Н, с, COOH). Найдено, %: C 62,79; H 3,74; N 12,88; F 5,85. **C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>** Вычислено, %: C 62,77; H 3,72; N 12,92; F 5,84.

- 5-(4-хлорбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (4d) с выходом 73,3% в виде порошка белого цвета с т.пл.223-225 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (20% в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: **7,55** (7Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); **7,87** (1Н, с, CH=); **7,90** (2Н, д, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); **11,23** (1Н, с, NH); **11,85** (1Н, с, COOH). Найдено, %: C 59,75; H 3,49; N 12,31; Cl 10,35. **C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>** Вычислено, %: C 59,79; H 3,54; N 12,30; Cl 10,37.

- 5-(2-фуроиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (4e)

с выходом 69,2 % в виде порошка белого цвета с т.пл.187-190 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (20 % в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: **6,71** (1Н, т, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O); **7,34** (1Н, д, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O); **7,54** (5Н, с, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); **7,85** (1Н, с, CH=); **7,95** (1Н, д, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O); **11,10** (1Н, с, NH); **11,27** (1Н, с, COOH). Найдено, %: C 60,59; H 3,75; N 14,12. **C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>** Вычислено, %: C 60,61; H 3,73; N 14,14.

### **6-(3'-Фторфенил)-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-d][1,3]оксазин-4-он (5a)**

В двухгорлый реактор на 100 мл, снабжённый перемешивающим устройством, термометром и обратным холодильником помещают 20,3 г (0,063 моль) 5-(3'-фторбензиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты и 50 мл ангидрида уксусной кислоты. Реакционную массу кипятят при энергичном перемешивании в течение 2 часов и охлаждают до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают охлажденным этиловым

спиртом и сушат в вакууме. Получают 16,9 г (86,8 %) 6-(3'-фторофенил)-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-д][1,3]оксазин-4-она в виде кристаллов белого цвета с т.пл.173-176 °С.  $R_f$  0,85 (толуол-ацетон 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20% в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **7,27** (1Н, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **7,36** (1Н, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **7,54** (5Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,79** (1Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **8,04** (1Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **8,15** (1Н, с,  $\text{CH}=$ ). Найдено, %: C 66,39; H 3,32; N 13,65; F 6,21.  **$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$**  Вычислено, %: C 66,45; H 3,28; N 13,67; F 6,18.

Аналогичным методом были синтезированы следующие соединения:

-6-(2'-Фторфенил)-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-д][1,3]оксазин-4-он. (5b)

с выходом 67,0% в виде порошка белого цвета с т.пл.201-204°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20% в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **7,27** (1Н, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **7,36** (1Н, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **7,55** (5Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,79** (1Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **8,04** (2Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **8,15** (1Н, с,  $\text{CH}=$ ). Найдено, %: C 66,44; H 3,29; N 13,59; F 6,20.  **$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$**  Вычислено, %: C 66,45; H 3,28; N 13,67; F 6,18.

-6-(4'-Фторфенил)-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-д][1,3]оксазин-4-он. (5c)

с выходом 73,9% в виде порошка белого цвета с т.пл.220-225°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20% в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **7,36** (2Н, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **7,55** (3Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,79** (2Н, т,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ); **8,04** (2Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **8,17** (1Н, с,  $\text{CH}=$ ). Найдено, %: C 66,44; H 3,29; N 13,59; F 6,18.  **$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$**  Вычислено, %: C 66,45; H 3,28; N 13,67; F 6,18.

-6-(4'-Хлорфенил)-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-д][1,3]оксазин-4-он (5d)

с выходом 79,4% в виде порошка белого цвета с т.пл.231-233°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20% в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **7,55** (5Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,75** (2Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); **8,04** (2Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **8,10** (1Н, с,  $\text{CH}=$ ). Найдено, %: C 63,11; H 3,14; N 12,99; Cl 10,89.  **$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$**  Вычислено, %: C 63,07; H 3,11; N 12,98; Cl 10,95.

- 6-(2'-Фуороил)-1-фенил-1Н-пиразоло[3,4-д][1,3]оксазин-4-он (5e)

с выходом 73,9 % в виде порошка белого цвета с т.пл.211-213 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20 % в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **6,74** (1Н, т,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ ); **7,14** (1Н, д,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ ); **7,55** (3Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,97** (1Н, д,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ ); **8,07** (2Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **8,16** (1Н, с,  $\text{CH}=$ ). Найдено, %: C 64,49; H 3,32; N 15,17.  **$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$**  Вычислено, %: C 64,52; H 3,25; N 15,05.

**(4"-Фторфенил)амид 5-(3'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол -4-карбоновой кислоты (6a).** В 2-хорлый реактор, снабжённый термометром и обратным холодильником, помещают 1,0 г (3 ммоль) 6-(3'-фторофенил)-1-фенил-1Н-пиразоло-[3,4-д][1,3]оксазин-4-она и 0,40 г (0,34 мл, 3,6 ммоль) свежеперегнанного 4-фторанилина. Реакционную массу нагревают до температуры 100 – 120 °С в течение 1 часа. Затем реакционную массу охлаждают, добавляют 10 мл этилового спирта и кипятят в течение 5 минут. Получившийся гомогенный раствор охлаждают на ледяной бане, при этом выпадает осадок. Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают этиловым спиртом и сушат сначала на фильтре, а затем в вакууме. Получают 1,15 г (91,3 %) (4"-фторфенил) амида 5-(3'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде порошка серого цвета с т.пл. 210-215 °С.  $R_f$  0,25 (толуол-ацетон 4:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20 % в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: 7,17 (1Н, т,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,45** (3Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,58** (3Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,68** (3Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **7,70** (1Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); **8,42** (1Н, с,  $-\text{CH}=$ ); **10,06** (1Н, с, NH); **10,58** (1Н, с, NH). Найдено, %: C 64,49; H 3,32; N 15,17; F 9,05.  **$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$**  Вычислено, %: C 64,52; H 3,25; N 15,05; F 9,08.

Аналогичным методом были синтезированы следующие соединения:

- (1"-Нафтил)амид 5-(2'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6b) с выходом 87,2 % в виде порошка сероватого цвета с т.пл.215-220 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20 % в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **7,30** (2Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **7,48** (1Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **7,55** (6Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **7,65** (4Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **7,87** (1Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **7,98** (1Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **8,03** (1Н, д,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,55 (1Н, с,  $-\text{CH}=$ ), **10,10** (1Н, с, NH), **10,50** (1Н, с, NH). Найдено, %: C 71,97; H 4,29; N 12,39.  **$\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$**  Вычислено, %: C 71,99; H 4,25; N 12,44.

- (4"-Фторфенил)амид 5-(4'-хлорбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6c) с выходом 91,1% в виде порошка желтоватого цвета с т.пл.210-213 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (20 % в  $\text{CDCl}_3$ ), δ, м.д.: **7,17** (1Н, т,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **7,45** (3Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **7,58** (3Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **7,68** (3Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), **7,70**

(1H, д, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **8,42** (1H, с, -CH=), **10,06** (1H, с, NH), **10,60** (1H, с, NH). Найдено, %: C 63,52; H 3,69; N 12,91; F 4,35; Cl 8,17. **C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>FCIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>** Вычислено, %: C 63,53; H 3,71; N 12,88; F 4,37; Cl 8,15.

- (2"-Этоксикарбонилфенил)амид 5-(4'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6d) с выходом 73,9% в виде порошка белого цвета с т.пл.180-183°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (20% в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: **1,20** (3H, т, CH<sub>3</sub>), **4,08** (2H, к, CH<sub>2</sub>), **7,20** (1H, т, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **7,36** (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **7,50** (2H, т, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **7,58** (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **7,96** (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **8,28** (1H, с, -CH=), **8,55** (1H, д, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **10,70** (1H, с, NH), **11,29** (1H, с, NH). Найдено, %: C 66,13; H 4,45; N 11,89; F 4,01. **C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>** Вычислено, %: C 66,10; H 4,48; N 11,86; F 4,02.

- (4"-Хлорфенил)амид 5-(3'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6e) с выходом 92,1% в виде порошка серого цвета с т.пл.208-210°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (20% в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: **7,50** (9H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **7,57** (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **8,43** (1H, с, -CH=), **10,15** (1H, с, NH), **10,65** (1H, с, NH). Найдено, %: C 63,49; H 3,71; N 12,92; F 4,36; Cl 8,13. **C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>FCIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>** Вычислено, %: C 63,53; H 3,71; N 12,88; F 4,37; Cl 8,15.

- (2", 4"-Диметоксифенил)амид 5-(2'-фторбензоиламино)-1-фенил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (6f) с выходом 77,5% в виде порошка темно-серого цвета с т.пл.180-183 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (20 % в CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д: **3,55** (3H, с, OCH<sub>3</sub>), **3,85** (3H, с, OCH<sub>3</sub>), **6,52** (1H, д, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **6,60** (1H, с, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,35 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **7,45** (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **7,60** (6H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **7,78** (1H, д, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), **8,33** (1H, с, -CH=), **8,95** (1H, с, NH), **10,60** (1H, с, NH). Найдено, %: C 65,23; H 4,61; N 12,15; F 4,10. **C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>** Вычислено, %: C 65,21; H 4,60; N 12,17; F 4,13.

## Список литературы

1. S. V. Nielsen, E. B. Pedersen, Chem. Scr, **23**, 1984, p. 240-244.
2. M. M. Ghorab, Acta Pharmaceutica (Zagreb), **50**, 2000, p. 93-110.
3. E. R. Bendary, F. A. Badria, Arch. Pharm., **333**, p. 99-103.
4. C. Jyh-Haur, S. Kak-Shan, H. Tsu-An, T. Chia-Liang, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., **14**, 2004, p. 2519-2531.
5. P. P. Gupta, R. C. Srimal, K. Avasthi, T. Chandra, D. S. Bhakuni, Indian J. Exp. Biol., **33**, 1995, p. 38-40.
6. S. A. El-Feky, Z. K. Abd el-Samii, Pharmazie, **51**, 1996, p. 540-543.
7. G. Szilagyi, E. Kasztreiner, L. Tardos, E. Kosa, L. Jaszlits, G. Cseh, et al., Ger. Offen. 2,825, 906 (Cl. CO 7D 403/04), (1979), Hung. Appl. 1, 373, 1977; Chem. Abstr., 90, 152224x (1979).
8. B. Dumaitre, N. Dodic, J. Med. Chem., **39**, 1996, p. 1635 – 1644.
9. M. M. Ghorab, F. A. Ragab, E. Noaman, H. I. Heiba, S. A. Aboulmagd, Arzneimittelforschung, **59** (2), 2009, p. 96–103.
10. I. Devesa, M. J. Alcaraz, A. Riguera, M. L. Ferrandis, Eur. J. Pharm., **488**, 2004, p. 225-230.
11. J. W. Marsico, J. P. Joseph, US: 3864,359 (Cl. 260–310R; CO 7d), 4 February 1975, Appl. 248, 990, 1 May 1972; 6 pp; Chem. Abstr., 82, 170936v (1975).
12. M. Chauhan, R. Kumar, Bioor.& Med.Chem., **21**, 2013, p. 5657-5668.
13. K. Yang, X. He, H. Choi, Z. Wang, D. H. Woodmansee, H. Liu, Tetr.Lett., **49**, 2008, p.1725-1728.

Статья рекомендована к публикации членом редколлегии проф. Елеевым А.Ф.