

СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 5-АЛОКСИ-3-ПОЛИФТОРАЛКИЛ-1-ФЕНИЛПИРАЗОЛОВ

Н. А. Агафонова¹, Я. В. Бургарт^{1,2}, Е. В. Щегольков^{1,2}, В. И. Салоутин^{1,2}

¹УрО РАН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского, 620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22,

²Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28,

E-mail: nna@ios.uran.ru



Пиразолы являются привилегированными структурами для создания биоактивных молекул, поскольку их производные обладают различными биологическими свойствами.

Синтезированный нами ранее 5-метокси-1-фенил-3-трифторметил-1*H*-пиразол проявил анальгетическую активность на уровне диклофенака [1]. В данной работе был расширен ряд *O*-замещенных производных за счет взаимодействия 3-трифторметил-1-фенилпиразол-5-ола **1** с алкилгалогенидами, 2-бромэтанолом и 4-бромбутилацетатом в присутствии K₂CO₃. В результате были получены *O*-алкилированные производные **2**, **3** и **4**. (см. схему). Отметим, что продукт **2** образуется при введении небольшого избытка (1.2-1.5 экв.) бромбутилацетата, а при использовании его эквивалентного количества наблюдалось образование 1,4-бис((1-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил)окси)бутана **5** в результате сшивки двух молекул исходного пиразолола **2** через бутиленовый спейсер (см. рис.).

В испытаниях *in vivo* в тесте «горячая пластина» соединения **3a, b**, **4b** проявили высокую анальгетическую активность (см. таблицу). Все соединения ряда оказались нетоксичными.

**Таблица 1. Анальгетическая активность и острая токсичность
5-алокси-3-полифторалкил-1-фенилпиразолов**

Номер соединения	Увеличение латентного периода, % (доза 15 мг/кг)		Острая токсичность доза, мг/кг* (количество выживших в группе из трех животных)
	Через 60 мин	Через 120 мин	
3a	93.3	77.4	300 (3)
3b	87.1	92.7	300 (3)
4b	103.6	103.2	300 (3)
Диклофенак (доза 10 мг/кг)	58,8±8,5	84,8±19,9	LD ₅₀ 74, мыши, ip

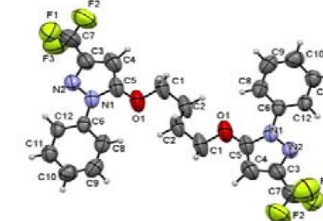
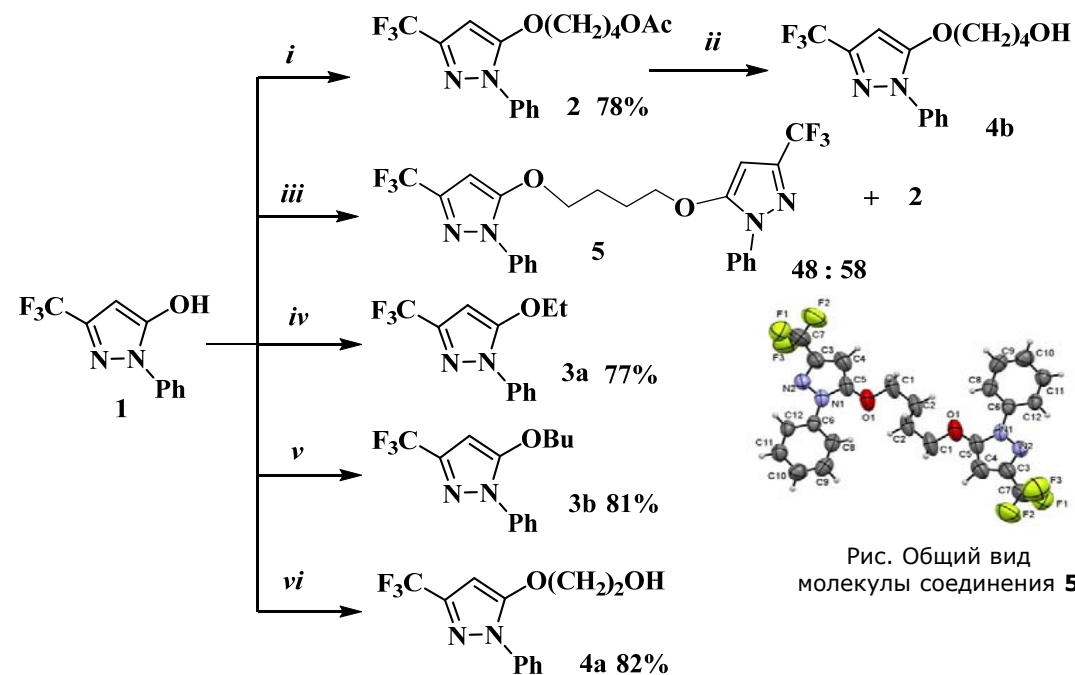


Рис. Общий вид молекулы соединения **5**

i: Br(CH₂)₄OAc, K₂CO₃, MeCN, *t*_{кун}; *ii*: MeONa, MeOH, *t*_{кун}; *iii*: *vi*: 1 экв Br(CH₂)₄OAc;
iv: (EtO)₂SO₂, K₂CO₃, MeCN, *t*_{кун}; *v*: ClBu, K₂CO₃, MeCN, *t*_{кун};
vi: Br(CH₂)₂OH, K₂CO₃, MeCN, *t*_{кун}

**Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 16-13-10255 и
государственного задания АААА-А19-119012490007-8.**