

Н. А. Пулина<sup>1</sup>, Ф. В. Собин<sup>1</sup>, В. Ю. Кожухарь<sup>1</sup>, Р. Р. Махмудов<sup>2</sup>, А. Е. Рубцов<sup>2</sup>,  
Е. А. Наугольных<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТАРИЛАМИДОВ 4-АРИЛ-2-АРИЛАМИНО-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО "Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации", Пермь, Пермский край, Россия;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Пермь, Пермский край, Россия

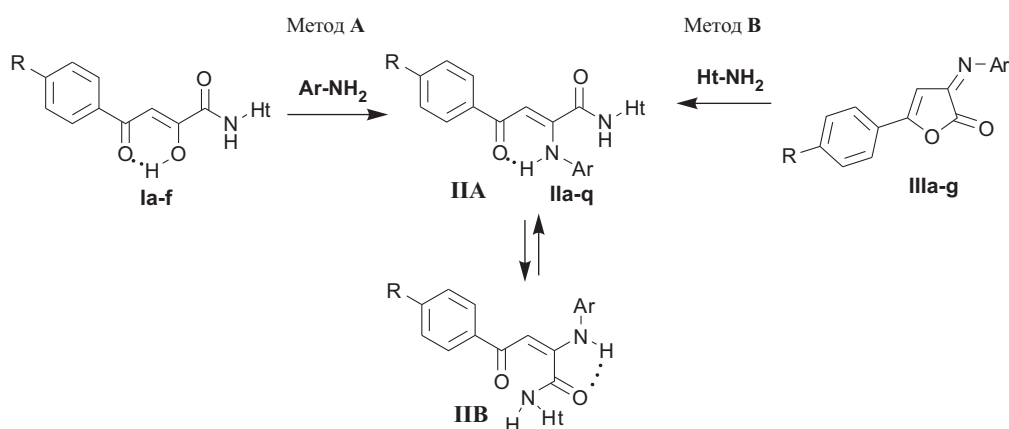
Взаимодействием гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с ароматическими аминами, а также дециклизацией 5-арил-3-арилимино-3Н-фуран-2-онов гетероцическими аминами получены гетариламиды 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот. Изучена их анальгетическая активность. Обнаружены вещества, сопоставимые и превышающие активность препаратов сравнения, с низкой токсичностью.

**Ключевые слова:** гетариламиды 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот; анальгетическая активность.

Известно, что более половины всех известных заболеваний, в том числе хронических, сопровождается болью, а каждый пятый трудоспособный человек может страдать от болевого синдрома различной степени выраженности. Устранение или облегчение боли лекарственными средствами улучшает физическое и психическое состояние пациента, что благоприятно сказывается на его профессиональной и социальной деятельности [1, 2]. В связи с недостаточной эффективностью или наличием нежелательных побочных эффектов применяющихся анальгетиков поиск новых биологически активных соединений с болеутоляющим действием и высоким профилем безопасности является актуальным. Ранее нами показано, что гетариламиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот и их производные обладают противовоспалительной, жа-

ропонижающей и анальгетической активностью [3 – 5].

В продолжение работ по химической модификации биологически активных гетариламидов представляло интерес изучить их взаимодействие с ароматическими аминами и исследовать анальгетическое действие полученных соединений. Для оптимизации реакционных условий и выходов целевых продуктов нами использованы 2 синтетических подхода. Прямым взаимодействием гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот (Ia – f) с ароматическими аминами в среде безводного бензола при нагревании эквимолекулярных количеств реагентов получены гетариламиды 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот (IIa – d, f, k, m) (метод А). Амиды IIe, g – q синтезированы дециклизацией 5-арил-3-арилимино-3Н-фу-



I: R = H, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (a), C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS (b); R = Cl, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (c), C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S (d), C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (e), C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS (f).

II: Ar = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H, Ht = C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS (a), R = Cl, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (b), C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS (c); Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H, C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS (d), R = CH<sub>3</sub>O, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (e), R = Cl, Ht = C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S (f); Ar = 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H, Ht = C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub> (g), CHN<sub>4</sub> (h); Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H, Ht = 4-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N (i), C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrN (j), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (k), CHN<sub>4</sub> (l); R = Cl, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (m); Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Cl, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (n); Ar = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (o); Ar = 2-CH<sub>3</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = H, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (p), C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (q).

III: R = H, Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 2-CH<sub>3</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d); R = Cl, Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (e), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f); R = CH<sub>3</sub>O, Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g).

Ht = 4-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N (4-пиридил), C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrN [2-(5-бромпиридил)], C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS [2-(1,3-тиазолил)], C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S [2-(1,3,4-тиадиазолил)], C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S [2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)], C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S [2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)], C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>4</sub> [2-(4-амино-6-метил-1,3,5-триазинил)], CHN<sub>4</sub> [5-(1H-тетразолил), C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>NS [2-(1,3-бензотриазолил)].

ран-2-онов (Ша – г) под действием соответствующих гетероциклических аминов (метод В) (см. схему). Реакция протекает в среде безводного толуола при нагревании в течение 0,5 – 3 ч, приводя к хорошим выходам продуктов. Ранее аналогичная дециклизация фуранового цикла проведена на примере близких по структуре 5-арил-3-гетариламино(-3-гидразино)-3Н-фуран-2-онов [6].

Соединения Па – q представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, диоксане, ацетоне, ДМСО, не растворимые в воде, алканах. Индивидуальные физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1. Строение синтезированных соединений доказано данными ИК-, ЯМР <sup>1</sup>Н, масс-спектров (табл. 2).

В ИК-спектрах соединений Па – q присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3140 – 3400 см<sup>-1</sup>, амидной карбонильной группы в области 1675 – 1710 см<sup>-1</sup>, а также полосы поглощения группы С<sup>4</sup>=О и С=C, С=N связей в области 1585 – 1655 см<sup>-1</sup>. Полученные спектральные характеристики согласуются с литературными данными для 2-ариламинопроизводных родственных структур [7] и свидетельствуют о наличии в кристаллах этих соединений прочной внутримолекулярной водородной связи (ВВС) Н-хелатного типа в форме Z-изомера.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений Па – q, наряду с сигналами протонов соответствующих заместителей в гетероцикле и арильных радикалах, присутствуют синглет винильного протона при 6,21 – 7,04 м.д., группа сигналов ароматических протонов при 6,76 – 8,24 м.д., на которую накладывается синглет протона группы NHCO (у соединений Па – d, g, q), а также синглет протона амидной группы при 7,89 – 9,13 м.д. и синглет протона NH-группы арил-аминного фрагмента при 11,76 – 13,99 м.д. Представ-

ленные спектральные значения характеризуют Z-кетонаминную форму ПА данных соединений. Кроме того, в спектрах соединений наблюдаются сигналы протонов СН- и NH-групп E-кетонаминной формы ПВ, находящиеся в более сильном поле при 6,02 – 6,66 и 11,09 – 13,10 м.д. соответственно. Таким образом, производные Па, с, d, h, l содержатся в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> только в форме ПА, а остальные вещества существуют как равновесные смеси 2 кетонаминных таутомеров с преобладанием Z-изомера, содержание которого составляет 65 – 95 %.

#### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н записаны на приборе ЯМР BS-567A (100 МГц), Varian Mercury plus (300 МГц), внутренний стандарт — ГМДС, растворитель ДМСО-d<sub>6</sub>. Масс-спектры соединений сняты на хроматомасс-спектрометре Hewlett Packard 5973/6890. Химическую чистоту соединений и протекание реакции контролировали методом ТСХ на пластинках “Sorbfil” тип ПТСХ-АФ-УФ в системе эфир — бензол — ацетон, 10:9:1, пятна детектировали парами йода. Данные элементного анализа, полученные на приборе LECO-CNН(S)932, соответствуют вычисленным значениям.

**2-[(4-Бромфенил)амино]-4-оксо-4-фенил-N-1,3-тиазол-2-илбут-2-енамид (Пк). Метод А.** К раствору 1,72 г (0,01 моль) *n*-броманилина в 20 мл безводного бензола прибавляют суспензию 2,74 г (0,01 моль) соединения Ia в 30 мл того же растворителя, смесь нагревают при перемешивании до полного растворения реагента в течение 3 ч, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилацетата. Выход 2,27 г (53 %).

Соединения Па – d, f, m получают аналогично.

**Метод В.** К суспензии 3,28 г (0,01 моль) соединения Ша в 30 мл безводного толуола прибавляют суспензию 1,00 г (0,01 моль) 2-аминотиазола в 10 мл того же растворителя, смесь нагревают до полного растворения реагента в течение 1 ч, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 3,34 г (78 %).

Соединения Пе, g – j, l – q получают аналогично.

#### Экспериментальная биологическая часть

Острую токсичность наиболее активных соединений Пi, j изучали на белых нелинейных мышах (самцах) массой 18 – 22 г с определением ЛД<sub>50</sub> по методу Першина Г. Н. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Соединения вводили внутривентриально в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе из расчета 0,1 мл/10 г однократно, после чего животные находились под наблюдением в течение 14 дней. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2 % крахмального раствора [8].

Анальгетическую активность соединений Пе, g – q определяли на белых нелинейных мышах (самцах)

Таблица 1

#### Физико-химические характеристики соединений Па – q

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Молекулярная масса	Брутто-формула
Па	45*	136 – 138	413,49	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Пб	54*	182 – 184	412,89	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S
Пс	48*	108 – 110	447,94	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Пd	54*	142 – 144	429,49	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
Пе	92**	212 – 214	409,46	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
Пf	43*	153 – 155	414,87	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
Пg	64**	168 – 170	446,46	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>
Пh	69**	152 – 154	406,39	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>
Пi	57**	190 – 192	422,27	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Пj	41**	182 – 184	501,17	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Пk	53* 78**	178 – 180	428,30	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Пl	43**	174 – 176	413,23	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
Пm	69* 91**	216 – 218	462,75	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Пn	94**	196 – 198	418,30	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Пo	67**	188 – 190	394,40	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
Пp	75**	162 – 164	397,88	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
Пq	82**	186 – 188	426,92	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S

\* Соединение получено методом А; \*\* — методом В.

## Спектральные характеристики соединений Па – қ

Соединение	ИК-спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д.
Па	1590, 1640 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1700 (CO), 3140 ш (NH)	<b>A:</b> 2,30 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 6,97 (с, 1H, CH), 7,06 – 7,91 (м, 14H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $2\text{C}_6\text{H}_4$ , NHCO), 11,96 (с, 1H, NH) (100 %)
Пб	1600, 1610 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1690 (CO), 3160 ш (NH)	<b>A:</b> 2,43 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 2,63 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 6,98 (с, 1H, CH), 7,05 – 8,03 (м, 9H, $2\text{C}_6\text{H}_4$ , NHCO), 11,87 (с, 1H, NH) (95 %), <b>B:</b> 6,39 (с, 1H, CH), 11,12 (с, 1H, NH) (5 %)
Пс	1615, 1645 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1705 (CO), 3180 ш (NH)	<b>A:</b> 2,37 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 6,99 (с, 1H, CH), 7,04 – 8,02 (м, 14H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $2\text{C}_6\text{H}_4$ , NHCO), 11,76 (с, 1H, NH) (100 %)
Пд	1595, 1635 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1705 (CO), 3210 ш (NH)	<b>A:</b> 3,70 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7,04 (с, 1H, CH), 7,11 – 7,99 (м, 14H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $2\text{C}_6\text{H}_4$ , NHCO), 11,91 (с, 1H, NH) (100 %)
Пе	1590, 1620 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1690 (CO), 3180 ш (NH)	<b>A:</b> 3,65 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,86 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6,99 (с, 1H, CH), 6,81 – 7,89 (м, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ ), 8,44 (с, 1H, NHCO), 13,12 (с, 1H, NH) (65 %), <b>B:</b> 6,16 (с, 1H, CH), 11,99 (с, 1H, NH) (35 %)
Пф	1600, 1625 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1705 (CO), 3260 ш (NH)	<b>A:</b> 3,71 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6,90 (с, 1H, CHCO), 7,04 – 8,06 (м, 8H, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8,49 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$ ), 9,13 (с, 1H, NHCO), 11,89 (с, 1H, NH) (92%), <b>B:</b> 6,36 (с, 1H, CH), 11,09 (с, 1H, NH) (8 %)
Пг	1605, 1655, ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1675 (CONH), 1705 (COOEt), 3150, 3355 ш (NH, $\text{NH}_2$ )	<b>A:</b> 1,36 (т, 3H, $\text{CH}_3$ , J 7,4 Гц), 2,37 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 4,15 (к, 2H, $\text{CH}_2$ , J 7,4 Гц), 5,74 (с, 2H, $\text{NH}_2$ ), 6,94 (с, 1H, CH), 7,04 – 8,19 (м, 10H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , NHCO), 12,34 (с, 1H, NH) (100 %)
Пh	1610, 1650 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1680 (CONH), 1720 (COOEt), 3200, 3340, 3400 (NH, $\text{NH}_{\text{H}}$ )	<b>A:</b> 1,38 (т, 3H, $\text{CH}_3$ , J 7,4 Гц), 4,22 (к, 2H, $\text{CH}_2$ , J 7,4 Гц), 6,29 (с, 1H, CH), 7,15 – 7,83 (м, 9H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8,66 (с, 1H, NHCO), 13,99 (с, 1H, NH) (100 %)
Пi	1605, 1640 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1675 (CO), 3315 ш (NH)	<b>A:</b> 6,52 (с, 1H, CH), 7,12 – 8,20 (м, 13H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}$ ), 8,69 (с, 1H, NHCO), 11,97 (с, 1H, NH) (90 %), <b>B:</b> 6,23 (с, 1H, CH), 11,28 (с, 1H, NH) (10 %)
Пj	1590, 1615 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1675 (CO), 3265 ш (NH)	<b>A:</b> 6,52 (с, 1H, CH), 7,17 – 8,19 (м, 12H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_3\text{H}_3\text{BrN}$ ), 8,56 (с, 1H, NHCO), 12,02 (с, 1H, NH) (70 %), <b>B:</b> 6,24 (с, 1H, CH), 11,63 (с, 1H, NH) (30 %)
Пk	1605, 1640 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1690 (CO), 3185 ш (NH)	<b>A:</b> 6,55 (с, 1H, CH), 7,05 – 8,15 (м, 11H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ ), 8,69 (с, 1H, NHCO), 13,16 (с, 1H, NH) (65 %), <b>B:</b> 6,28 (с, 1H, CH), 9,90 (с, 1H, NHCO), 11,91 (с, 1H, NH) (35 %)
Пl	1600, 1625 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1680 (CO), 3205, 3320 ш (NH, $\text{NH}_{\text{H}}$ )	<b>A:</b> 6,40 (с, 1H, CH), 6,95 – 7,65 (м, 9H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7,89 (с, 1H, NHCO), 10,85 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{H}}$ ), 11,95 (с, 1H, NH) (100%)
Пm	1595, 1615 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1695 (CO), 3180 ш (NH)	<b>A:</b> 6,21 (с, 1H, CH), 6,80 – 7,73 (м, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ ), 8,63 (с, 1H, NHCO), 13,50 (с, 1H, NH) (75 %), <b>B:</b> 6,02 (с, 1H, CH), 12,07 (с, 1H, NH) (25 %)
Пn	1590, 1610 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ) 1686 (CO), 3200 ш (NH)	<b>A:</b> 6,24 (с, 1H, CH), 6,76 – 7,74 (м, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ ), 8,75 (с, 1H, NHCO), 13,25 (с, 1H, NH) (85 %), <b>B:</b> 6,04 (с, 1H, CH), 13,10 (с, 1H, NH) (15 %)
Пo	1610, 1650 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1710 (CO), 3220 ш (NH)	<b>A:</b> 6,80 (с, 1H, CH), 7,25 – 7,85 (м, 11H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ ), 8,25 (с, 1H, NHCO), 13,05 (с, 1H, NH) (80 %), <b>B:</b> 6,66 (с, 1H, CH), 9,35 (с, 1H, NHCO), 11,74 (с, 1H, NH) (20 %)
Пp	1585, 1620 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1675 (CO), 3200 ш (NH)	<b>A:</b> 2,29 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 6,36 (с, 1H, CH), 6,78 – 7,80 (м, 10H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ , $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$ ), 8,05 (с, 1H, NHCO), 13,53 (с, 1H, NH) (90 %), <b>B:</b> 6,15 (с, 1H, CH), 12,10 (с, 1H, NH) (10 %)
Пq	1585, 1610 ( $\text{C}^4=\text{O}$ , $\text{C}=\text{N}$ , $\text{C}=\text{C}$ ), 1680 (CO), 3300 ш (NH)	<b>A:</b> 1,24 (т, 3H, $\text{CH}_3$ , J 7,4 Гц), 2,27 (с, 3H, $\text{CH}_3$ ), 3,32 (к, 2H, $\text{CH}_2$ , J 7,4 Гц), 6,47 (с, 1H, CH), 7,33 – 8,24 (м, 9H, $\text{C}_6\text{H}_5$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ , NHCO), 12,65 (с, 1H, NH) (85 %), <b>B:</b> 6,34 (с, 1H, CH), 11,94 (с, 1H, NH) (15 %)

массой 18 – 22 г при болевом, термическом раздражении лап в тесте “горячей пластины” [8]. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе за 2 ч до помещения животных на нагретую до 53,5° С металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания на горячей пластине до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию (облизывания задних лап, прыжков, отдергивания задних лап), измеряемая в секундах. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с контролем. Животным контрольной группы вводили 2 % крахмальный раствор, в качестве пре-

паратом сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию натриевой соли диклофенака Sigma® в дозе 10 мг/кг и коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО “Фармхимкомплект” в дозе 93 мг/кг. Результаты фармакологических испытаний обработаны статистически с помощью программ Windows XP (Excel) с использованием t критерия Стьюдента и представлены в табл. 3.

Исследование острой токсичности соединений Пi, j показало, что ЛД<sub>50</sub> составляет 1250, 1350 мг/кг, и данные вещества можно отнести к практически нетоксичным.

При изучении анальгетической активности амидов П выявлено, что все исследованные соединения проявляют выраженное действие. Установлено, что анальге-

Таблица 3  
Анальгетическая активность соединений II по тесту горячей пластины

Соединение	Латентный период оборонительного рефлекса, с
IIe	18,75 ± 0,70***1***3
IIg	25,34 ± 0,52***1**2
IIh	19,75 ± 0,38***1***3
IIi	26,84 ± 1,66***1**2
IIj	26,50 ± 1,30***1**2
IIk	21,18 ± 1,34***1*3
III	21,57 ± 1,50***1*3
IIIm	18,83 ± 1,11***1***3
IIIn	19,17 ± 1,01***1***3
IIo	21,62 ± 0,56***1*2**3
IIp	21,08 ± 1,82**1*3
IIq	21,10 ± 1,80**1*3
Контроль	10,20 ± 0,37
Метамизол натрия	18,33 ± 1,02
Диклофенак	26,20 ± 0,61

\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ ; <sup>1</sup> — по сравнению с контролем; <sup>2</sup> — по сравнению метамизолом натрия; <sup>3</sup> — по сравнению с диклофенаком.

тический эффект у соединений IIg, i – l, o – q превышает активность метамизола натрия, а амиды IIg, i, j также не уступают по силе действия диклофенаку. При этом наибольший вклад в изучаемую активность вносит введение в структуру амидов II фрагментов

4-пиридила, 2-(5-бромпиридила) и 2-(4-амино-6-метил-1,3,5-триазирила). Менее активны амиды IIe, h, m, n, оказывающие обезболивающее действие на уровне метамизола натрия.

Полученные данные фармакологического скрининга свидетельствуют о перспективности поиска соединений, обладающих анальгетической активностью в ряду гетариламидов 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот, с учетом выявленных закономерностей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 11-03-00882-а).

## ЛИТЕРАТУРА

1. V. S. Rifkin, *Hospital Physician*, **43**, 13 – 22 (2005).
2. Н. А. Шостак, *Клиницист*, **1**, 4 – 9 (2008).
3. Н. А. Пулина, В. В. Залесов, В. В. Юшков и др., *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*, **2**, 37 – 40 (2008).
4. Н. А. Пулина, Ф. В. Собин, А. И. Краснова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **45**(5), 18 – 21 (2011).
5. Н. А. Пулина, Ф. В. Собин, Р. Р. Махмудов, *Современные проблемы науки и образования*, 1 (2012); <http://www.science-education.ru/> 101 – 5433.
6. А. Е. Рубцов, В. В. Залесов, *Ж. орган. химии*, **43**(5), 739 – 744 (2007).
7. А. А. Ботева, О. П. Красных, С. С. Дубровина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **42**(8), 12 – 15 (2008).
8. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.*, Гриф и К, Москва (2012).

Поступила 05.11.13

## SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF HETARYLAMIDES OF 4-ARYL-2-ARYLAMINO-4-OXO-2-BUTENOIC ACIDS

N. A. Pulina<sup>1</sup>, F. V. Sobin<sup>1</sup>, V. Yu. Kozhukhar<sup>1</sup>, R. R. Makhmudov<sup>2</sup>, A. E. Rubtsov<sup>2</sup>, and E. A. Naugol'nykh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia;

<sup>2</sup> Perm State University, Perm, 614990 Russia

The reactions of hetarylamides of 4-aryl-2-arylamino-4-oxo-butenoic acids and arylamines as well as decyclization of 5-aryl-3-arylimino-3H-furan-2-ones with heterocyclic amines lead to formation of hetarylamides of 4-aryl-2-arylamino-4-oxo-2-butenoic acids. The analgesic activity of the synthesized compounds was studied. Low-toxicity substances with the activity comparable with or higher than that of reference drugs were revealed.

**Keywords:** hetarylamides of 4-aryl-2-arylamino-4-oxo-2-butenoic acids, analgesic activity