

Е. В. Щегольков¹, О. Г. Худина¹, Л. В. Аникина²,
Я. В. Бургарт¹, В. И. Салоутин¹

СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ЖАРОПОНИЖАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ 2-(АНТИПИРИН-4-ИЛ)ГИДРАЗОНОВ 1,2,3-ТРИКЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

¹ Институт органического синтеза им. И. Я. Пастера УрО РАН, Екатеринбург;

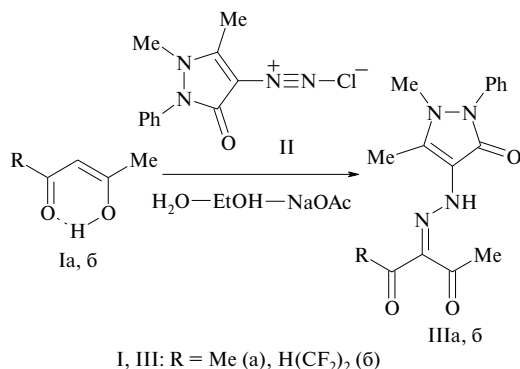
² Институт технической химии УрО РАН, Пермь

2-(Антипирин-4-ил)гидразоны 1,2,3-трикетоннов были получены реакцией азосочетания 1,3-дикетоннов с хлоридом 2-(антипирин-4-ил)диазония. Фторалкил-содержащий гетарилгидразон циклоконденсируется с гидразинами по 1,3-дикарбонильному фрагменту, давая 3-тетрафторэтилпроизводные пиразола. Установлено, что 2-(антипирин-4-ил)гидразоны 1,2,3-трикетоннов и N-(2-гидроксиэтил)-замещенный пиразол обладают анальгетической активностью, равной активности структурного аналога — анальгина, но не проявляют жаропонижающих свойств. N-Фенилзамещенный пиразол не имеет анальгетических свойств, но показал некоторую жаропонижающую активность через четыре часа после введения пирогенала. Фторалкилсодержащие соединения являются менее токсичными веществами по сравнению с нефторированным 2-(антипирин-4-ил)гидразоном и анальгином.

Известно, что анальгетики-антипиретики, широко применяемые в повседневной медицинской практике, являются довольно токсичными препаратами [1]. Нами предпринята попытка модификации структуры антипирина с целью поиска малотоксичных соединений, обладающих анальгетической и жаропонижающей активностью.

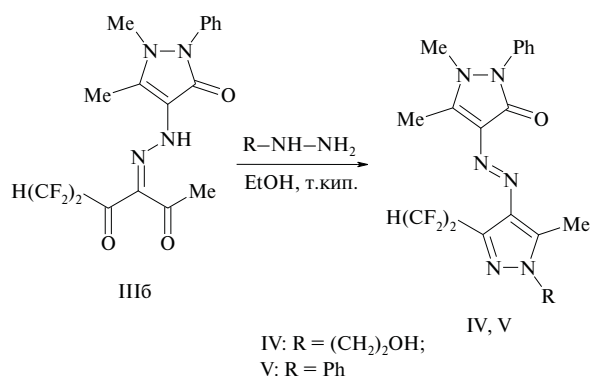
Реакцией азосочетания 1,3-дикетоннов (Ia, б) с хлоридом 2-(антипирин-4-ил)диазония (II) в присутствии ацетата натрия нами синтезированы 2-(антипирин-4-ил)гидразоны 1,2,3-трикетоннов (IIIa, б).

Строение соединений (IIIa, б) подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии. Характеристические полосы поглощения карбонильных групп в области 1660–1680 см⁻¹, слабая полоса поглощения валентных колебаний аминогруппы гидразонного фрагмента при 3300–3470 см⁻¹ в ИК-спектрах и отсутствие сигнала метинового протона в ПМР-спектрах свидетельствуют о гидразоно-дикетонной таутомерной форме синтезированных соединений.



Производные ряда пиразола (IV, V) получены конденсацией 3-(антипирин-4-ил)гидразона 5,5,6,6-тетрафторгексан-2,4-диона (IIIб) с α-N,N-динулефилами (2-гидроксиэтилгидразином, фенилгидразином) по 1,3-дикарбонильному фрагменту при кипячении в этаноле. Химические сдвиги протонов C-метильных групп в области 2,54–2,63 м.д. в спектрах ПМР и сигналы α-CF₂ тетрафторэтильных заместителей в области 46,35–53,44 м.д. в спектрах ЯМР ¹⁹F позволили устано-

вить для пиразолов структуру 3-R^f-региоизомера [2, 3]. Следует отметить, что 1-фенилзамещенный пиразол (V) по данным ИК- и ЯМР-спектроскопии представляет собой смесь *цис*- и *транс*-азоформ в соотношении 9:1, в то время как 1-(2-гидроксиэтил)содержащий пиразол (IV) существует исключительно в виде *транс*-азоизомера.



Синтезированные соединения III–V представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в ДМСО, ограниченно растворимые в этаноле.

Экспериментальная химическая часть

Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil-UV в хлороформе, проявление в УФ-свете. Температуры плавления определяли на приборе Voetius. ИК-спектры снимали на Фурье-ИК спектрометре Perkin Elmer Spectrum One (Англия) в интервале 400–4000 см⁻¹. ПМР-спектры измеряли на спектрометре Bruker DRX-400 (Германия) с рабочей частотой 400 МГц относительно SiMe₄. ЯМР ¹⁹F-спектры получали на спектрометре Bruker DRX-400 (Германия) с рабочей частотой 376 МГц относительно C₆F₆. 1,3-Дикетонны получали конденсацией Кляйзена [4].

Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Общая методика синтеза 2-(антипирин-4-ил)гидразонов 1,2,3-трикетоннов IIIa, б. Для получения хлорида

2-(антипирин-4-ил)диазония в 2-горлую колбу с мешалкой и капельной воронкой загружают 2,03 г (10 ммоль) 4-аминоантипирина. Затем приливают раствор разбавленной соляной кислоты, приготовленный из 3 мл конц. HCl и 10 мл воды, и медленно при интенсивном перемешивании и охлаждении до 0 °С прикапывают раствор 0,7 г (10 ммоль) нитрита натрия в 3 мл воды. В другой колбе смешивают растворы 4,55 г (55 ммоль) ацетата натрия в 8 мл воды и 10 ммоль 1,3-дикетона в 31 мл этанола. К полученной смеси медленно прикапывают при 10 °С раствор хлорида 2-(антипирин-4-ил)диазония. В конце добавления соли начинают выпадать кристаллы гидразона. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола и сушат в вакууме.

3-(2,3-Диметил-5-оксо-1-фенил-3-пиразолин-4-ил)гидразон пентан-2,3,4-триона (IIIa). Выход 1,63 г (52 %). Т.пл. 165 – 166 °С. C₁₆H₁₈N₄O₃.

ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3470, 1595 (NH); 1670 (C=O); 1620 (C=N), 1530, 1490 (C=C). ПМР-спектр (DMCO-d₆), δ , м.д.: 2,33 (с, 3H, C(=O)Me); 2,56 (с, 3H, C(=O)Me); 3,16 (с, 3H, NMe); 7,34 – 7,52 (м, 5H, Ph); 14,42 (с, 1H, NH).

3-(2,3-Диметил-5-оксо-1-фенил-3-пиразолин-4-ил)гидразон 5,5,6,6-тетрафторгексан-2,3,4-триона (IIIб). Выход 2,28 г (57 %). Т.пл. 130 – 132 °С. C₁₇H₁₆F₄N₄O₃.

ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3300, 1600 (NH); 1680, 1660 (C=O); 1620 (C=N), 1525, 1500 (C=C); 1100 – 1140 (C–F). ПМР-спектр (CDCl₃), δ , м.д.: 2,49 (с, 3H, C(=O)Me); 2,59 (с, 3H, C=C–Me); 3,20 (с, 3H, NMe); 6,74 (тт, 1H, J₁ 53 Гц, J₂ 6 Гц, H(CF₂)₂); 7,36 – 7,52 (м, 5H, Ph); 15,40 (с, 1H, NH). ЯМР ¹⁹F спектр (CDCl₃), δ , м.д.: 24,04 (д.т, 2F, J₁ 53 Гц, J₂ 8 Гц, HCF₂CF₂); 41,10 (м, 2F, HCF₂CF₂).

Общая методика синтеза пиразолов IV – V. К раствору 1,2 г (3 ммоль) 3-(антипирин-4-ил)гидразона 5,5,6,6-тетрафторгексан-2,4-диона в 30 мл этанола добавляют 3 ммоль α -N,N-динуклеофила. Реакционную массу кипятят 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола и сушат в вакууме.

4-[1-(2-Гидроксиэтил)-5-метил-3-тетрафторэтилпиразол-4-илазо]-2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он (IV). Выход 0,91 г (76 %). Т.пл. 143 – 145 °С. C₁₉H₂₀F₄N₆O₂.

ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3340 (OH); 1645 (C=O); 1590, 1540, 1495 (OC); 1413 (N=N *транс*-изомер); 1090 – 1130

(C–F). ПМР-спектр (DMCO-d₆), δ , м.д.: 2,57 (с, 3H, C=C–Me); 2,60 (с, 3H, OC–Me); 3,36 (с, 3H, NMe); 3,76 (кв, 2H, J 5,2 Гц, CH₂–CH₂–OH); 4,21 (т, 2H, J 5,2 Гц, CH₂–CH₂–OH); 5,00 (т, 1H, J 5,2 Гц, CH₂–CH₂–OH); 7,30 (тт, 1H, J₁ 53 Гц, J₂ 6 Гц, H(CF₂)₂); 7,38 – 7,58 (м, 5H, Ph). ЯМР ¹⁹F спектр (DMCO-d₆), δ , м.д.: 23,73 (д.т, 2F, J₁ 53 Гц, J₂ 10 Гц, HCF₂CF₂); 48,42 (м, 2F, HCF₂CF₂).

4-(3-Тетрафторэтил-5-метил-1-фенилпиразол-4-илазо)-2,3-диметил-1-фенил-3-пиразолин-5-он (V). Выход 0,74 г (62 %). Т.пл. 202 – 204 °С. C₂₃H₂₀F₄N₆O.

ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1665 (C=O); 1595, 1565, 1500 (C=C); 1545 (N=N *цис*-изомер); 1410 (N=N *транс*-изомер); 1100 – 1200 (C–F). ПМР-спектр (CDCl₃, смесь изомеров (N=N *цис*):(N=N *транс*) ~22:3) N=N *цис*-изомер, δ , м.д.: 2,54 (с, 3H, C=C–Me); 2,63 (с, 3H, C=C–Me); 3,33 (с, 3H, NMe); 7,34 – 7,52 (м, 10H, 2 Ph); 7,66 (тт, 1H, J₁ 52,5 Гц, J₂ 6 Гц, H(CF₂)₂); N=N *транс*-изомер, δ , м.д.: 2,60 (с, 3H, C=C–Me); 2,62 (с, 3H, C=C–Me); 3,32 (с, 3H, NMe); 7,34 – 7,52 (м, 10H, 2 Ph); 7,66 (тт, 1H, J₁ 52,5 Гц, J₂ 6 Гц, H(CF₂)₂). ЯМР ¹⁹F спектр (CDCl₃, смесь изомеров (N=N *цис*):(N=N *транс*) ~22:3) N=N *цис*-изомер, δ , м.д.: 22,66 (м, 2F, HCF₂CF₂); 53,44 (м, 2F, HCF₂CF₂); N=N *транс*-изомер, δ , м.д.: 23,50 (д.т, 2F, J₁ 52,5 Гц, J₂ 9,8 Гц, HCF₂CF₂); 46,04 (м, 2F, HCF₂CF₂).

Экспериментальная биологическая часть

Острую токсичность определяли на беспородных белых мышах обоего пола массой 16 – 22 г при внутрибрюшинном способе введения соединений [5].

Анальгетическую активность изучали на беспородных белых мышах обоего пола массой 16 – 22 г на модели “укусных корчей” [6]. Водный 0,75 % раствор укусной кислоты вводили внутрибрюшинно из расчета 0,25 мл на 10 г массы животного и подсчитывали количество корчей в течение 10 мин. Исследуемые вещества вводили перорально в 2 % крахмальной слизи за 1 ч до введения укусной кислоты в дозе, соответствующей ЭД₅₀ препарата сравнения анальгина по тесту “укусных корчей” [7], с коэффициентом пересчета, учитывающим молекулярную массу соединений. Результаты оценивали по способности тормозить количество корчей (в %) по сравнению с конт-

Таблица 1
Острая токсичность и анальгетическое действие 2-(антипирин-4-ил)гидразонов 1,2,3-трикетонов и их производных

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Результаты прогноза анальгетической активности PASS		Анальгетическая активность		
		Pa	Pi	Доза, мг/кг	Количество корчей	Уменьшение количества корчей по отношению к контролю, %
IIIa	1030 (880 – 1180)	0,963	0,005	54	8,50 ± 2,43*	64
IIIб	> 2000	0,912	0,006	69	4,83 ± 2,47*	79
Анальгин	1630 (1400 – 1900)	0,993	0,003	55	7,83 ± 1,56*	67
Контроль	–	–	–	–	23,50 ± 2,13	–
IV	> 2000	0,899	0,006	76	8,50 ± 2,70*	72
V	> 2000	0,943	0,005	82	24,83 ± 4,60	20
Контроль	–	–	–	–	30,83 ± 6,10	–

* $p < 0,05$ по отношению к соответствующему контролю.

Жаропонижающее действие 2-(антипирин-4-ил)гидразонов 1,2,3-трикетонов и их производных

Соединение	Результаты прогноза жаропонижающей активности PASS		Жаропонижающая активность (температура тела через различные интервалы времени после введения пирогенала, °С)			
	Pa	Pi	Доза, мг/кг	Через 3 ч	Через 4 ч	Через 5 ч
Ша	0,932	0,002	98	37,41 ± 0,22	37,50 ± 0,17	37,93 ± 0,36
Шб	0,883	0,003	124	37,70 ± 0,23	37,80 ± 0,35	38,42 ± 0,14*
Анальгин	0,980	0,001	100	36,86 ± 0,09*	36,24 ± 0,19*	36,94 ± 0,30
Контроль	—	—	—	37,83 ± 0,16	37,45 ± 0,25	37,32 ± 0,34
IV	0,839	0,004	137	36,22 ± 0,43	37,93 ± 0,22	38,42 ± 0,40
V	0,883	0,003	147	37,22 ± 0,23	37,03 ± 0,22	37,99 ± 0,33*
Контроль	—	—	—	36,92 ± 0,33	37,57 ± 0,39	39,08 ± 0,07

* $p < 0,05$ по отношению к соответствующему контролю.

рольными животными, получавшими крахмальную слизь.

Жаропонижающую активность изучали на беспородных белых крысах-самцах массой 180–240 г на модели “пирогеналовой лихорадки”. Лихорадку вызывали внутривенным введением пирогенала в дозе 500 МПД на кг массы тела животного. Исследуемые вещества вводили внутривенно в 2 % крахмальной слизи в дозах, соответствующих дозе препарата сравнения анальгина с коэффициентом пересчета, учитывающим молекулярную массу соединений, на фоне максимального повышения температуры. Динамику изменения температуры регистрировали на протяжении 3 ч в прямой кишке термометром [8] по сравнению с контрольными животными, получавшими только 2 % крахмальную слизь.

В каждой группе было по 6 животных. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t -критерия Стьюдента [9]. Эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$.

Для прогнозирования спектра потенциальной биологической активности веществ применяли компьютерную программу PASS 1.511 (Prediction of Activity Spectra for Substances) [10], позволяющую определить вероятность наличия активности (Pa) и вероятность ее отсутствия (Pi) (табл. 1, 2).

Установлено, что 2-(антипирин-4-ил)гидразоны 1,2,3-трикетонов (Ша, б) и пиразол (IV) обладают анальгетическим действием, но не проявляют жаропонижающих свойств (табл. 1, 2). 1-Фенилзамещенный пиразол (V) не имеет анальгетических свойств, но оказывает жаропонижающее действие на 5-й час после введения пирогенала (на 3-й час после введения соединения) (табл. 1, 2).

Фторалкилсодержащие соединения (Шб, IV, V) являются менее токсичными веществами по сравнению с нефторированным аналогом (Ша) и препаратом сравнения анальгином (табл. 1).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 03-03-33118, 03-03-06471) и программы государственной поддержки Ведущих научных школ (грант № 1766.2003.3).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, ООО “Новая волна”, Москва (2002), с. 159.
2. S. P. Singh and S. Sehgal, and L. S. Tarar, *Indian J. Chem., Sect. B*, 28B(1), 27–31 (1989).
3. J. L. Peglion, R. E. Pastor, and A. R. Cambon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, № 5–6, 309–315 (1980).
4. A. Geuther, *Arch. Pharm.*, **106**, 97 (1863).
5. В. Б. Прозоровский, *Фармакол. и токсикол.*, **4**, 497–502 (1978).
6. R. Koster, M. Anderson, and E. J. de Beer, *Fed. Proc.*, **18**(7), 412 (1959).
7. Р. Д. Сюбаев, М. Д. Машковский, Г. Я. Шварц, В. И. Покрышкин, *Хим.-фарм. журн.*, **19**(1), 33–39 (1985).
8. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ. Одобрены Фармакологическим комитетом МЗ СССР*, Москва (1982).
9. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, 2-е изд., Медицинская литература, Ленинград (1963).
10. V. Poroikov and D. Filimonov, in: *Rational Approaches to Drug Design*, H.-D. Holtje and W. Sippl (eds.), Prous Science, Barcelona (2001), pp. 403–407.

Поступила 18.11.04

SYNTHESIS, ANALGESIC AND ANTIPYRETIC ACTIVITY OF 2-(ANTIPYRIN-4-YL)HYDRAZONES OF 1,2,3-TRIKETONES AND THEIR DERIVATIVES

E. V. Shchegoil'kov¹, O. G. Khudina¹, L. V. Anikina², Ya. V. Burgart¹, and V. I. Saloutin¹

¹ Institute of Organic Synthesis, Ural Division, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia;

² Institute of Technical Chemistry, Ural Division, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

A series of 1,2,3-triketone 2-(antipyrin-4-yl)hydrazones were obtained by the azo-coupling reactions of 1,3-diketones with 2-(antipyrin-4-yl)diazonium chloride. The fluoroalkyl-containing hetarylhydrazone enters into cyclocondensation with hydrazines at the 1,3-dicarbonyl fragment to yield 3-tetrafluoroethyl derivatives of pyrazole. It was found that 1,2,3-triketone 2-(antipyrin-4-yl)hydrazones and N-(2-hydroxyethyl)-substituted pyrazole possess analgesic activity equal to that of analgin (their structural analog), but do not exhibit antipyretic properties. In contrast, N-phenyl-substituted pyrazole does not possess analgesic properties, but shows some antipyretic activity four hours after pyrogenal administration. Fluoroalkyl-containing compounds are the less toxic substances as compared to nonfluorinated 2-(antipyrin-4-yl)hydrazone and analgin.