

А. Е. Рубцов<sup>1</sup>, Н. В. Ковыляева<sup>2</sup>, В. В. Залесов<sup>2</sup>

### СИНТЕЗ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧАЕМЫХ РЕЦИКЛИЗАЦИЕЙ 3-ИМИНО-(3Н)-ФУРАНОНОВ-2 ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРАЗИНОВ

<sup>1</sup> Пермский государственный университет,<sup>2</sup> НИИ вакцин и сывороток при НПО "Биомед", Пермь.

6-Арил-4-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-илимино)-1,4-дигидро-2Н-пиридазин-3-оны и 4-[2-арил-1-(2,4-динитрофениламино)-2-оксо-1,2-дигидропирирол-3-илиденамино]-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропирирол-3-оны были синтезированы рециклизацией 1,5-диметил-4-(5-арил-2-оксофуран-3-илиденамино)-2-фенил-1,2-дигидропирирол-3-онов под действием замещенных гидразинов. Синтезированные соединения обладают слабой анальгетической и противовоспалительной активностью.

Соединения, содержащие в своей структуре фрагмент 3-имино-(3Н)-фуран-2-она, представлены немногочисленными примерами их получения [1 – 3]. Химические свойства данного класса соединений практически не изучены, по-видимому, из-за отсутствия надежных методов синтеза этих веществ. Ранее нами был предложен простой путь синтеза ряда N-замещенных 3-имино-(3Н)-фуран-2-онов, реакцией внутримолекулярной циклизации N-замещенных 4-арил-2-амино-4-оксо-2-бутеновых кислот под действием уксусного ангидрида [4]. Соединения I — 1,5-диметил-4-(5-арил-2-оксофуран-3-илиденамино)-2-фенил-1,2-дигидропирирол-3-оны, описанные в работе [4], имеют в своей структуре два гетероциклических фрагмента. Один фрагмент — пиразольный (4-аминоантипириновый) — стабильный гетероцикл, позволяющий прогнозировать для содержащих его соединений наличие противовоспалительной и анальгетической активности [5]. Второй — фурановый лабильный гетероцикл, на основе которого возможно построение других гетероциклических систем. Представляло интерес изучить превращение соединений I в реакциях с замещенными гидразинами с целью модификации фуранового цикла и синтеза новых гетероциклических систем, содержащих в структуре 4-аминоантипирин. Ранее рециклизация фуранового цикла была осуществлена на примере превращения с гидразинами близких по структуре 4,5-дизамещенных фуран-2,3-диононов [6, 7] и 3-метил-лен-(3Н)-фуран-2-онов [8].

Нами было установлено, что 1,5-диметил-4-(5-арил-2-оксофуран-3-илиденамино)-2-фенил-1,2-дигидропирирол-3-оны Ia – д реагируют с метил-, этил-, фенил-, 2,4-динитрофенилгидразинами при эквимолярном соотношении реагентов в среде инертного апротонного растворителя при комнатной температуре с образованием 6-арил-4-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-илимино)-1,4-дигидро-2Н-пиридазин-3-онов Па – н.

Соединения Па – н — бесцветные кристаллические вещества, полученные с выходами 24 – 92 % (см. табл. 1). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений Па – м отсутствует синглет метинового протона С<sup>4</sup>H-группы

фуранового цикла исходного соединения I при 7,70 – 7,79 м.д. и появляется синглет метинового протона С<sup>5</sup>H пиридазинового цикла в области 6,40 – 6,54 м.д., синглет NH-группы в области 7,64 – 7,94 м.д., а также сигналы протонов заместителей R. В ИК-спектрах соединений II присутствует две полосы поглощения лактамных карбонильных групп гетероциклов в области 1690 – 1672 см<sup>-1</sup> и 1653 – 1638 см<sup>-1</sup> и исчезает полоса поглощения лактонного карбонила в области 1785 – 1780 см<sup>-1</sup>, характерная для соединений I (см. табл. 2).

Образование соединений II происходит, вероятно, в результате дециклизации фуранового цикла вследствие разрыва связи O-C<sup>2</sup> после атаки первичной аминогруппы гидразина на атом С<sup>2</sup> фуранона с образованием промежуточного интермедиата (И). Последний, по-видимому, циклизуется в результате атаки вторичной аминогруппы – NHR на атом углерода группы С<sup>4</sup>=O с отщеплением воды.

Т а б л и ц а 1  
Выходы и температуры плавления соединений II и III

№	Выход, %	t <sub>пл</sub> , °С (растворитель)
Па	86	137 – 138 (толуол)
Пб	84	211 – 212 (толуол)
Пв	88	220 – 221 (толуол)
Пг	82	236 – 237 (толуол)
Пд	78	234 – 244 (толуол)
Пе	92	174 – 175 (толуол)
Пж	78	190 – 191 (толуол)
Пз	88	152 – 153 (толуол)
Пи	74	189 – 190 (толуол)
Пк	76	198 – 199 (толуол)
Пл	64	287 – 289 (диоксан)
Пм	29	199 – 201 (ацетонитрил)
Пн	24	198 – 199 (ацетонитрил)
Ша	50	271 – 272 (ацетонитрил)
Шб	49	291 – 292 (толуол)
Шв	56	293 – 294 (толуол)
Шг	61	306 – 307 (толуол)
Шд	54	310 – 312 (толуол)

## Спектральные характеристики соединений II и III

Соединение	ИК-спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д.
IIa	3285 (N-H), 1678, 1653 (C=O), 1640, 1610 (C=C, C=N)	2,27 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,15 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,79 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6,46 (с, 1H, CH), 7,5 (10H, Ar), 7,84 (с, 1H, NH)
IIб	3280 (N-H), 1678, 1653 (C=O), 1640, 1608 (C=C, C=N)	2,25 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2,36 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,17 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,8 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6,42 (с, 1H, CH), 7,35 (м, 9H, Ar), 7,64 (с, 1H, NH)
IIв	3262 (N-H), 1690, 1653 (C=O), 1609 (C=C, C=N)	2,27 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,15 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,79 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,82 (с, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,41 (с, 1H, CH), 7,45 (м, 9H, Ar), 7,64 (с, 1H, NH)
IIг	3285 (N-H), 1674, 1652 (C=O), 1640, 1603 (C=C, C=N)	2,27 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,22 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,8 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6,44 (с, 1H, CH), 7,5 (м, 9H, Ar), 7,73 (с, 1H, NH)
IIд	3272 (N-H), 1680, 1649, 1605 (C=O), (C=C, C=N)	2,24 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,18 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,8 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6,42 (с, 1H, CH), 7,45 (м, 9H, Ar), 7,74 (с, 1H, NH)
IIе	3250 (N-H), 1680, 1648, 1607 (C=O), (C=C, C=N)	1,40 (т, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2,24 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,15 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4,24 (к, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,44 (с, 1H, CH), 7,5 (м, 10H, Ar), 7,84 (с, 1H, NH)
IIж	3270 (N-H), 1676, 1638 (C=O), 1607, 1568 (C=C, C=N)	1,45 (т, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2,24 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2,37 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,17 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4,24 (к, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,40 (с, 1H, CH), 7,4 (м, 9H, Ar), 7,65 (с, 1H, NH)
IIз	3270 (N-H), 1679, 1640, 1610 (C=O, C=C, C=N)	1,43 (т, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2,25 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,16 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,82 (с, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 4,24 (к, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,44 (с, 1H, CH), 7,4 (м, 9H, Ar), 7,75 (с, 1H, NH)
IIи	3280 (N-H), 1678, 1642 (C=O), 1608 (C=C, C=N)	1,40 (т, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2,25 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,16 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4,24 (к, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,44 (с, 1H, CH), 7,5 (м, 9H, Ar), 7,75 (с, 1H, NH)
IIк	3283 (N-H), 1672 (C=O), 1637 (C=O), 1601 (C=N, C=C)	1,45 (т, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2,25 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,16 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 4,25 (к, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6,43 (с, 1H, CH), 7,5 (м, 9H, Ar), 7,68 (с, 1H, NH)
IIл	3275 (N-H), 1670, 1642 (C=O), 1600 (C=N, C=C)	2,27 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,19 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6,54 (с, 1H, CH), 7,5 (м, 16H, Ar), 7,94 (с, 1H, NH)
IIм	3453 (N-H), 1651 (C=O), 1609, 1593 (C=N, C=C)	2,12 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2,39 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,11 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 7,81 (с, 1H, CH), 7,8 (м, 12H, Ar), 9,89 (с, 1H, NH)
IIн	3457 (N-H), 1674, 1638 (C=O), 1610 (C=N, C=C)	
IIIa	1701, 1681 (C=O), 1609, 1589, 1562 (C=N, C=C)	2,15 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,19 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6,31 (с, 1H, CH), 7,4 (м, 13H, Ar), 14,35 (с, 1H, NH)
IIIб	1697, 1670 (C=O), 1612, 1593 (C=N, C=C)	2,15 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 2,41 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,12 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6,22 (с, 1H, CH), 7,3 (м, 12H, Ar), 14,45 (с, 1H, NH)
IIIв	1697, 1674 (C=O), 1605, 1593, 1538 (C=N, C=C)	2,15 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,21 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3,82 (с, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 6,19 (с, 1H, CH), 7,3 (м, 12H, Ar), 14,42 (с, 1H, NH)
IIIг	1697, 1674 (C=O), 1612, 1593 (C=N, C=C)	2,19 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,23 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6,32 (с, 1H, CH), 7,4 (м, 12H, Ar), 14,42 (с, 1H, NH)
IIIд	1701, 1674 (C=O), 1610, 1593 (C=N, C=C)	2,19 (с, 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,23 (с, 3H, N-CH <sub>3</sub> ), 6,30 (с, 1H, CH), 7,45 (м, 12H, Ar), 14,42 (с, 1H, NH)

При взаимодействии фуранонов IIб, в с 2,4-динитрофенилгидразином соединения IIм, н выделены с выходами 29,24 % соответственно. Соединения II в реакции фуранонов IIа, г, д с 2,4-динитрофенилгидразином также образуются, судя по данным ТСХ, но в меньших количествах. Основными продуктами реакции является 4-[2-арил-1-(2,4-динитрофениламино)-2-оксо-1,2-дигидропиррол-3-илиденамино]-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-оны IIIа – д.

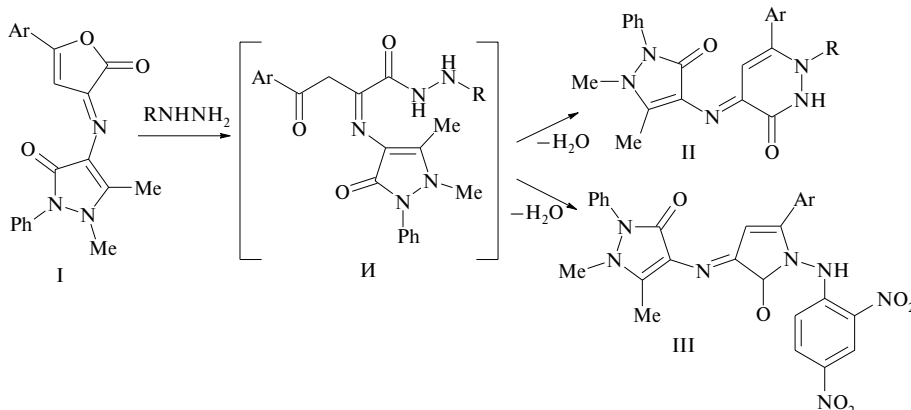
Соединения III — окрашенные в темно-красный цвет кристаллические вещества, полученные с выходами 49 – 61 % (см. табл. 1). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений III отсутствует синглет метинового протона  $\text{C}^4\text{H}$ -группы фуранового цикла исходного соединения I при 7,70 – 7,79 м.д. и появляется синглет метинового протона  $\text{C}^4\text{H}$  пирролонового цикла при 6,19 – 6,32 м.д., синглет протона NH-группы при 14,35 – 14,45 м.д., а также 3 дублета протонов в области 8,2 – 9,1 м.д., характерных для 2,4-динитрофенильного заместителя. В ИК-спектрах соединений III присутствует две полосы поглощения лактамных карбонильных групп гетероциклов в области 1701 – 1697 и

1681 – 1670  $\text{см}^{-1}$ , и исчезает полоса поглощения лактонного карбонила, характерная для соединений I (см. табл. 1).

Образование соединений III происходит, вероятно, вследствие циклизации интермедиата в результате атаки ацилированной аминогруппы —  $\text{NHCO}$  на атом углерода группы  $\text{C}^4=\text{O}$ , сопровождающейся отщеплением воды, что может быть объяснено наличием при вторичном атоме азота 2,4-динитрофенильного заместителя, обладающего сильными электроакцепторными свойствами.

*Экспериментальная химическая часть*

ИК-спектры записаны на приборе ФСМ-1201 (Россия), UR-20 (ГДР) в пасте в вазелиновом масле и в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker DRX500 (SF = 500,13 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт — ГМДС. Химическую чистоту соединений и протекание реакции контролировали методом ТСХ на пластинах “Silufol 254UV” в системе эфир



I, III: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д).

II: R = CH<sub>3</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (е), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (к); R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (л); R = 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Ar = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (м), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (н).

— бензол — ацетон, 10:9:1. Данные элементного анализа удовлетворяют вычисленным значениям.

#### 4-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-илимино)-1,6-метил-6-фенил-1,4-дигидро-2Н-пиридазин-3-он (IIа).

К раствору 3,59 г (0,01 моль) фуранона Ia в 10 мл безводного толуола прибавляют 0,46 г (0,01 моль) метилгидразина, выпавший осадок отфильтровывают. Выход соединения IIа 3,3 г (86 %).

Соединения IIб – к получены аналогично.

#### 4-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-илимино)-1,6-дифенил-1,4-дигидро-2Н-пиридазин-3-он (IIл).

Раствор 3,59 г (0,01 моль) фуранона Ia и 1,08 г (0,01 моль) фенилгидразина в 10 мл безводного толуола нагревают в течение 3 ч, удаляют растворитель и перекристаллизовывают из диоксана. Выход соединения IIл 2,8 г (64 %).

#### 4-[1-(2,4-Динитрофениламино)-2-оксо-5-(4-метилфенил)-1,2-дигидропиррол-3-илиденамино]-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-он (IIIб), 4-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-илимино)-1-(2,4-динитрофенил)-6-(4-метилфенил)-1,4-дигидро-2Н-пиридазин-3-он (IIIм).

Раствор 3,73 г (0,01 моль) фуранона Ib и 1,98 г (0,01 моль) 2,4-динитрофенилгидразина в 10 мл безводного толуола нагревают в течение 3 ч, выпавший остаток отфильтровывают. Выход соединения IIIб 2,7 г (49 %). Фильтрат упаривают и перекристаллизовывают из ацетонитрила, получая соединение IIIм. Выход соединения IIIм 1,6 г (29 %).

Соединения IIIа, в – д и IIIн получены аналогично.

#### Экспериментальная фармакологическая часть

Противовоспалительное действие изучали на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1 % водного раствора каррагинена в заднюю лапу белых беспородных крыс обоего пола массой 170 – 200 г [9]. Объем стопы измеряли онкометрически до и через 2 и 4 ч после введе-

ния каррагинена. О противовоспалительном действии судили по степени торможения отека (в %) в сравнении с контролем (2 % крахмальная слизь). Соединение вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи за 1 ч до введения флогогенного агента. Каждое соединение испытывали на

Таблица 3  
Анальгетическая активность исследованных соединений

Соединение	Время наступления оборонительного рефлекса, с, после введения соединения через		
	30 мин	60 мин	120 мин
IIб	14,5 ± 1,28 <i>p</i> < 0,001	18,2 ± 1,93 <i>p</i> < 0,5	14,3 ± 1,97 <i>p</i> < 0,1
IIв	10,7 ± 1,23 <i>p</i> < 0,05	12,2 ± 2,1 <i>p</i> > 0,25	10,5 ± 1,38 <i>p</i> < 0,5
IIг	16,5 ± 1,08 <i>p</i> < 0,001	15,5 ± 0,92 <i>p</i> > 0,002	13,2 ± 1,54 <i>p</i> > 0,1
IIе	12,5 ± 1,99 <i>p</i> < 0,05	12,8 ± 1,76 <i>p</i> > 0,1	13,7 ± 1,47 <i>p</i> > 0,05
IIж	13,5 ± 1,74 <i>p</i> > 0,01	16,0 ± 1,46 <i>p</i> < 0,01	16,0 ± 1,49 <i>p</i> < 0,01
IIз	10,2 ± 1,81 <i>p</i> < 0,25	11,2 ± 1,74 <i>p</i> < 0,5	14,2 ± 1,74 <i>p</i> > 0,02
IIи	18,0 ± 4,27 <i>p</i> < 0,001	15,3 ± 2,36 <i>p</i> > 0,05	15,7 ± 1,41 <i>p</i> < 0,01
IIк	—	—	—
IIа	15,7 ± 1,47 <i>p</i> < 0,001	13,8 ± 2,05 <i>p</i> < 0,01	21,7 ± 1,38 <i>p</i> < 0,001
IIIб	9,6 ± 1,88 <i>p</i> > 0,25	10,0 ± 1,14 <i>p</i> < 0,5	8,6 ± 1,07 <i>p</i> < 0,5
IIIв	7,9 ± 1,02 <i>p</i> < 0,5	10,0 ± 1,20 <i>p</i> < 0,5	9,5 ± 0,52 <i>p</i> < 0,5
IIIг	9,7 ± 1,58 <i>p</i> < 0,25	13,0 ± 1,82 <i>p</i> > 0,1	13,8 ± 1,55 <i>p</i> > 0,05
IIIд	11,7 ± 0,88 <i>p</i> > 0,01	10,0 ± 1,59 <i>p</i> < 0,5	12,8 ± 1,64 <i>p</i> < 0,25
Анальгин	13,1 ± 0,9 <i>p</i> < 0,01	12,8 ± 1,9 <i>p</i> < 0,05	16,3 ± 3,0 <i>p</i> < 0,1
Контроль (2 % крахмальная слизь)	7,5 ± 0,72	9,5 ± 1,23	10,0 ± 1,00

Примечание: *p* — достоверность по отношению к контролю.

5 животных. Препаратом сравнения служил ортофен (10 мг/кг).

Анальгетическую активность определяли на бесплодных мышах обоего пола массой 16 – 22 г по методике “горячая пластинка” [10]. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи за 30 мин до помещения животных на горячую пластинку. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания мышей на горячей пластинке до наступления оборонительного эффекта — облизывания задних лапок. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Препаратом сравнения служил анальгин (93 мг/кг). Статистическую обработку проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента [11].

Установлено, что соединения Пб – к, сочетающие в структуре пиразольный и пиридазиновый циклы, а также соединения Ша, б, г, д, имеющие в структуре пиразольный и пиррольный гетероциклы, в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно практически не проявляют противовоспалительной активности. Вместе с тем, соединения Пб – к и Ша оказывают анальгетическое действие (табл. 3).

## ЛИТЕРАТУРА

1. K. Gewald, P. Bellman, and H. J. Jansch, *Lieb. Ann.*, 1702 (1984).
2. В. Л. Гейн, Л. О. Коньшина, Ю. С. Андрейчиков, *Ж. орган. химии*, **28**(10), 2134 – 2139 (1992).
3. Н. Б. Соколова, Л. П. Ковжина, Н. М. Дмитриева, *Тез. докл. 1-ой Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А. Н. Коста*, Суздаль (2000).
4. А. Е. Рубцов, В. В. Залесов, *Химия гетероцикл. соед.*, № 8, 1130 – 1131 (2001).
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Изд. 13-е, Т. 1, Торсинг, Харьков (1997), сс. 160 – 161.
6. Yu. Akcamur, G. Penn, E. Ziegler, et al., *Monatsh. Chem.*, **117**, 231 – 245 (1986).
7. А. Н. Масливец, О. П. Тарасова, Ю. С. Андрейчиков, *Ж. орган. химии*, **28**(6), 1287 – 1295 (1992).
8. S. M. El-Kousy, A. M. El-Torgman, A. A. El-Bassouny, et al., *Pharmazie*, **43**, 80 – 84 (1988).
9. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ*, Фармакологический комитет МЗ СССР, протокол № 22 от 11 ноября 1982, Москва (1982).
10. Н. Б. Эдди, Д. Леймбах, *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 311 (1960).
11. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицинская литература, Ленинград (1963).

Поступила 31.10.02

## SYNTHESIS ANALGETIC AND ANTIINFLAMMATORY ACTIVITIES OF THE COMPOUNDS OBTAINED BY RECYCLIZATION OF 3-IMINO-3(H)-FURANONES-2 WITH SUBSTITUTED HYDRAZINES

A. E. Roubtsov<sup>1</sup>, N. V. Kovylyayeva<sup>2</sup>, V. V. Zalesov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State University

<sup>2</sup> Scientific Company “Biomed”, Perm

6-Aryl-4-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-ylimino)-1,4-dihydro-2H-pyridazine-3-ones and 4-[4-aryl-1-(2,4-dinitrophenylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyrol-3-ylidenamino]-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydropyrazol-3-ones were synthesized by cyclization of 1,5-dimethyl-4-(5-aryl-2-oxofuran-3-ylidenamino)-2-phenyl-1,2-dihydropyrazol-3-ones with substituted hydrazines. Most compounds exhibit but not antiinflammatory analgetic activity.