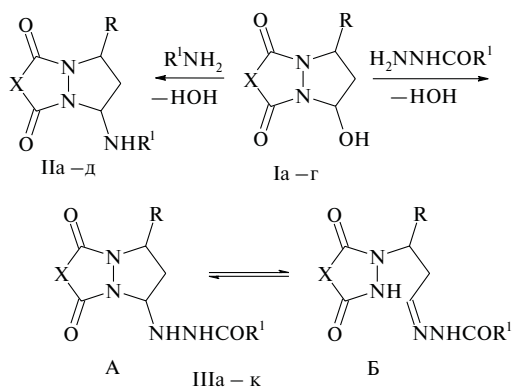


Ф. Аль-Ассар¹, К. Н. Зеленин², Е. Е. Лесиовская¹, И. П. Бежан², Б. А. Чакчир¹**СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1-ГИДРОКСИ-, 1-АМИНО- И 1-ГИДРАЗИНО-2,3-ДИГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛО[1,2-а]ПИРИДАЗИН-5,8-ДИОНОВ И -2,3-ДИГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛО[1,2-б]ФТАЛАЗИН-5,10-ДИОНОВ**¹ Государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург² Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

В ряду производных пиразола наиболее известным нестероидным противовоспалительным препаратом является фенилбутазон (бутадиион) [1, 2]. Имеются данные о противовоспалительной активности некоторых индазолов (бензпиразолов) [3 – 5]. В то же время сведения о противовоспалительной активности изомерных индазолов продуктов конденсации циклических гидразолов дикарбоновых кислот с алкеналями [6] в литературе отсутствуют.

С целью поиска новых веществ с противовоспалительной активностью нами было проведено изучение 1-гидрокси-, 1-амино- и 1-гидразинозамещенных 2,3-дигидро-1Н-пиразоло[1,2-а]пиридазин-5,8-дионов и -2,3-дигидро-1Н-пиразоло[1,2-б]фталазин-5,10-дионов (Ia – д, IIa – д и IIIa – к, соответственно).

Синтез известных соединений Ia – г [7, 8] был осуществлен взаимодействием акролеина и кротонового альдегида с малеин- и фталгидразидами. Активная полуаминальная гидроксильная группа соединений I достаточно легко вступает в реакцию с аминами и гидразидами, что позволило получить amino- и гидразинопроизводные — II и III.



Значения X, R и R¹ приведены в табл. 1.

Данные о строении веществ, перечисленных в табл. 1, были получены нами на основании их ЯМР ¹H и ¹³C спектров*. В углеродных спектрах соединений I и II в ДМСО-d₆ присутствуют дублетные сигналы атомов углерода C-1 в интервалах 79 – 82 (соединения I) и 67 – 75 м.д. (соединения II), которым отвечают мультиплетные сигналы протонов H-1 при 5,5 – 6,6 м.д. Сигналы всех прочих атомов углерода и протонов полностью согласуются со структурой этих соединений.

Иначе выглядят спектры соединений IIIa – в, д. Указанные выше сигналы исчезают, а вместо них присут-

ствуют дублетный сигнал атома углерода связи C=N при 140 – 150 м.д. и триплетный сигнал “азометинового” протона H–C=N в районе 7,2 – 7,8 м.д. Следовательно эти соединения имеют не циклическое (А) строение, а существуют в линейной форме (Б). Все прочие сигналы в углеродных и протонных спектрах отвечают такой структуре.

2D-Гомо- и гетероядерные корреляции, использованные для структурных отнесений, полностью доказывают строение синтезированных веществ.

Судя по данным спектров ЯМР соединений IIIг, е – к, в которых присутствуют одновременно наборы выше приведенных сигналов как линейных, так и циклических форм, в растворах этих соединений существует равновесие кольчато-цепных таутомеров А – Б. Данные о таутомерном равновесии для соединений III, полученные из спектров ЯМР, приведены в табл. 2.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометрах JEOL JNM-L-400 (399,78 МГц) и JEOL JNM-A-500 (500,16 МГц), внешний эталон — ТМС.

1D Спектры ЯМР ¹H получены обычным возбуждением одиночных импульсов, флип-угол 45° с 32К точечных данных.

1D Спектры ЯМР ¹³C выполнены путем обычного возбуждения одиночных импульсов с широкополосным протонным подавлением, флип-угол 45°, и со спектральным шагом 30 кГц, состоящим из 65К точечных данных и с шагом 0,3 – 0,5 Гц по экспоненте применительно к Фурье-преобразованию.

2D Гетероядерные корреляционные эксперименты были выполнены корреляцией по углероду СН-сдвига с частичным гомоядерным подавлением в f1 размерности, протонное детектирование — HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation), HMBC и HMBC с BIRD-фильтрованием (Bilinear Rotation Puls) без градиентного подключения.

2D Гомоядерные H, N корреляционные эксперименты были выполнены с использованием фазочувствительных методов COSY (COrrelation Spectroscop Y) и NO-ESY [Nuclear Overhauser Effect (ЯЭО) (2D) Spectroscop Y]. Спектральные параметры 2D спектров были оптимизированы исходя из 1D спектров.

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов проводили при помощи ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол – ацетон, 4:1, проявление в парах йода.

1-Гидрокси-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[1,2-а]пиридазин-5,8-дионы и -2,3-дигидро-1Н-пиразоло[1,2-б]-

* Выражаем благодарность проф. К. Пихлайя и аспиранту Я. Синкконену (Университет г. Турку, Финляндия) за съемку и интерпретацию спектров ЯМР.

Характеристики соединений I – III

Соединение	X	R	R ¹	Выход, %	T _{пл.} , °C, растворитель для перекристаллизации	Брутто-формула
Ia	–HC=CH–	H	–	57	179 – 178 [7] (этилацетат)	C ₇ H ₈ N ₂ O ₃
Iб	–HC=CH–	CH ₃	–	71	161 – 162 [7] (этанол)	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃
Iв	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	H	–	48	212 – 213 [7] (этанол)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃
Iг	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	CH ₃	–	77	151 – 152 [7] (этанол)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃
IIa	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	43	105 – 107 (бензол)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂
IIб	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	CH ₃	C ₆ H ₅	53	148 – 149 (бензол)	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂
IIв	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	CH ₃	C ₆ H ₄ CH ₃ - <i>n</i>	96	95 – 96 (бензол)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂
IIг	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	CH ₃	C ₆ H ₄ OCH ₃ - <i>n</i>	92	98 – 100 (бензол)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃
IIд	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	CH ₃	C ₆ H ₄ Cl- <i>n</i>	91	180 – 182 (бензол)	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₂
IIIa	–HC=CH–	H	H	64	203 – 205*	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₃
IIIб	–HC=CH–	H	CH ₃	30	160 – 162	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₃
IIIв	–HC=CH–	H	CH ₂ CN	34	170 – 172	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₃
IIIг	–HC=CH–	H	C ₆ H ₅	76	170 – 172	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃
IIIд	–HC=CH–	CH ₃	H	30	203 – 204	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₃
IIIе	–HC=CH–	CH ₃	CH ₃	60	175 – 177	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₃
IIIж	–HC=CH–	CH ₃	C ₆ H ₅	62	204 – 206	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃
IIIз	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	CH ₃	H	51	150 – 152	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃
IIIи	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	CH ₃	CH ₂ CN	40	118 – 120	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃
IIIк	<i>o</i> -C ₆ H ₄ <	CH ₃	C ₆ H ₅	47	165 – 167	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃

* Примечание: соединения IIIa – к перекристаллизованы из смеси этилацетат – метанол, 5:1.

фталазин-5,10-дионы (Ia – г) были получены двумя методами. А [7]. Малеин- или фталгидразид (0,1 моль) нагревают с соответствующим альдегидом (0,7 моль) в металлической бомбе при 150 °C (масляная баня) в течение 3 – 5 ч (малеингидразид) или 7 ч (фталгидразид). Летучие компоненты удаляют отгонкой в вакууме, остаток перекристаллизовывают. Этим способом получают Ia – в (табл. 1).

Б [8]. К эквимолекулярной смеси (0,05 моль) фталгидразида и кротонового альдегида в 50 мл этанола добавляют 3 капли 20 % NaOH и смесь кипятят двое суток. Не вступивший в реакцию фталгидразид отфильтровывают, а выпавший при охлаждении фильтрата осадок Iг перекристаллизовывают из этанола.

1-Амино-2,3-дигидро-1H-пиразоло[1,2-б]фталазин-5,10-дионы (IIa – д), 1-гидразино-2,3-дигидро-1H-пиразоло[1,2-а]пиридазин-5,8-дионы (IIIa – ж) и 1-гидразино-2,3-дигидро-1H-пиразоло[1,2-в]фталазин-5,10-дионы (IIIз – к) получают кипячением 0,1 моль соединения Ia – г в 50 мл бензола с эквимолекулярным количеством соответствующего амина или гидразида в течение суток. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают (табл. 1).

Таблица 2

Содержание (%) таутомеров А и Б в растворах соединений III в ДМСО-*d*

Тауто- мер	Соединение									
	IIIa	IIIб	IIIв	IIIг	IIIд	IIIе	IIIж	IIIз	IIIи	IIIк
А	–	–	–	10	–	6	20	70	71	88
Б	100	100	100	90	100	94	80	30	29	12

Экспериментальная фармакологическая часть

Острую токсичность определяли на белых беспородных мышках-самцах массой тела 16 – 25 г. Соединения вводили внутривентриально. Наблюдение вели в течение 72 ч. По истечении этого срока наблюдения учитывали выживаемость и проводили расчет ЛД₅₀ по методу Миллера-Тейнтера [9, 10].

Антиэкссудативные свойства соединений оценивали на следующих моделях:

1. Острый отек легких, вызванный введением адреналина [11]. Контрольной группе животных вводили внутривентриально очищенную воду, экспериментальной группе мышей — исследуемые соединения в дозе 1/10 – 1/20 от ЛД₅₀, затем (через 30 мин) всем животным подкожно вводили 0,05 % раствор адреналина гидрохлорида в дозе 5 мг/кг. В каждой группе использовали не менее 10 животных (как и в остальных экспериментах). Через час после введения адреналина проводили эвтаназию, извлекали легкие и взвешивали их массу. О развитии отека легких судили по величине легочного коэффициента — отношению массы легких в граммах к 100 граммам массы тела животного.

2. Каррагениновый отек лапы крысы. Крысам субплантарно вводили в заднюю лапу 0,1 мл 1 % раствора каррагенина [12, 13]. Измеряли объем лапы крысы с помощью онкометра до начала опыта и через 4 ч после введения раствора каррагенина (в момент максимального развития отека). Соединения вводили внутривентриально за 1 ч до введения флогогенного агента в диапазоне доз 14 – 195 мг/кг. В качестве препарата сравнения был использован диклофенак натрия.

Изучение антипролиферативных свойств проводили на модели “ватной гранулемы” [13 – 15]. У крыс, находящихся под легким эфирным наркозом, в обла-

ти спины тщательно выстригали шерсть и в асептических условиях делали продольный разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 1–2 см. Затем пинцетом через образовавшийся разрез кожи в подкожной клетчатке формировали полость, куда помещали предварительно простерилизованный ватный шарик массой 15 мг, после чего накладывали 1–2 шва. На 8-е сутки опыта имплантированный шарик с образовавшейся вокруг него грануляционной тканью извлекали, высушивали до постоянной массы при температуре 55–60 °С и массу образовавшейся грануляционно-фиброзной ткани определяли по разнице между массой высушенной гранулемы и имплантированного ватного шарика. Изучаемые соединения вводили внутрибрюшинно. Препаратом сравнения служил диклофенак натрия.

Предварительную оценку анальгетической активности осуществляли на модели “уксуснокислых корчей” на белых беспородных мышах [13]. Регистрировали количество “корчей”, вызванных внутрибрюшинным введением 3 % уксусной кислоты (10 мл/кг) в течение 20 мин после введения последней.

Опытным животным за полчаса до введения уксусной кислоты вводили внутрибрюшинно исследуемые соединения. Препаратом сравнения служил метамизол (100 мг/кг внутрибрюшинно).

Анальгетическую активность соединений оценивали также по тесту “отдергивания хвоста” [16, 17]. Для

проведения теста крыс фиксировали, хвост помещали в специальный желобок под электрическую лампу, которую включали одновременно с секундомером. Локальное нагревание вызывало у животного боль, оно отдергивало хвост, при этом лампа автоматически гасла. По секундомеру отмечали время свечения лампы, соответствующее латентному периоду отдергивания хвоста. В качестве препарата сравнения использовали метамизол в дозе 100 мг/кг. Соединения вводили внутрибрюшинно за полчаса до испытаний.

Жаропонижающие свойства оценивали по способности соединений оказывать гипотермический эффект у крыс с дрожжевой лихорадкой [18]. Лихорадочную реакцию вызывали подкожным введением 20 % суспензии пекарских дрожжей (1 мл на 100 г веса крысы). Ректальную температуру измеряют электротермометром до и через 18 ч после введения пирогена. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно через 18 ч после введения пирогена на фоне максимального повышения температуры. В качестве препарата сравнения использовали метамизол (100 мг/кг).

Оценку антигипоксического действия соединений осуществляли согласно методикам, описанным в “Методических рекомендациях по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств” [19]. Острую гипобарическую гипоксию моделировали при помощи барокамеры с приточно-вытяжной вентиляцией и объемом рабочей камеры 0,93 м³. Животных помещали в барокамеру через 30 или 60 мин после внутрибрюшинного введения исследуемых соединений. “Подъем” осуществляли со скоростью 50 м/с на предельную высоту: для мышей — 11 000 м, для крыс — 12 000 м над уровнем моря. Длительность пребывания животных на предельной “высоте” — 20 мин. В качестве препарата сравнения использовали гутимин в дозе 50 мг/кг. Регистрировали продолжительность жизни и выживаемость по числу животных, выживших на предельной высоте в течение 20 мин.

Ульцерогенное действие соединений изучали на крысах-самцах массой тела 180–200 г. Исследуемые вещества вводили перорально в дозе 1/10 от ЛД₅₀ в те-

Таблица 3
Антиэкссудативное действие соединений по влиянию на каррагениновый отек лапы крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Объем конечности	
		<i>M</i> ± <i>m</i> , мл	% к контролю
Контроль (вода очищенная)	–	0,40 ± 0,14	100,0
Диклофенак натрия	7,5	0,22 ± 0,02*	55,3
Диклофенак натрия	15	0,12 ± 0,07*	30,0
Ia	160	0,33 ± 0,02	82,5
Iб	140	0,35 ± 0,04	87,5
Iв	40	0,38 ± 0,04	95,0
Iг	21	0,24 ± 0,04*	60,0
IIa	37	0,40 ± 0,10	100,0
IIб	26	0,42 ± 0,09	105,0
IIв	29	0,12 ± 0,02*	30,0
IIг	48	0,16 ± 0,05*	40,0
IIд	71	0,16 ± 0,03*	40,0
IIIa	83	0,32 ± 0,07	80,0
IIIб	86	0,33 ± 0,07	82,5
IIIв	107	0,39 ± 0,12	97,5
IIIг	85	0,26 ± 0,08	65,0
IIIд	87	0,27 ± 0,09	67,5
IIIе	93	0,41 ± 0,13	102,5
IIIж	125	0,30 ± 0,07	75,5
IIIз	16	0,31 ± 0,04	77,5
IIIи	24	0,42 ± 0,15	105,0
IIIк	22	0,41 ± 0,10	102,5

* *p* < 0,05 по сравнению с контролем

Таблица 4
Антиэкссудативное действие соединений по влиянию на адреналиновый отек легких у крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Легочный коэффициент	
		<i>M</i> ± <i>m</i> , г	%
Контроль	–	2,10 ± 0,02	100
Фенилбутазон	10	1,60 ± 0,04*	76
Ia	320	1,80 ± 0,09*	86
Iб	280	1,84 ± 0,1*	88
Iг	42	1,70 ± 0,06*	81
IIв	58	1,54 ± 0,04*	73
IIг	96	1,59 ± 0,07*	76
IIд	146	1,64 ± 0,05*	78

* *p* < 0,05 по сравнению с контролем

чение 7 дней, контрольные животные получали очищенную воду. Препаратом сравнения служил диклофенак натрия. Животных содержали в условиях свободного доступа к воде и кормили за 4 ч до и через 1 ч после введения соответствующих соединений или воды. На 8 сутки (через 4 ч после последнего введения) крыс умерщвляли и производили исследование слизистой желудка на наличие изъязвлений [20].

Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми методами с расчетом средних значений, стандартных отклонений средних значений и доверительных интервалов при $P = 0,05$. Различия по сравнению с контролем считали статистически существенными при $P \leq 0,05$. Вероятность различий оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, а также с использованием критерия Доннета [10, 21].

Результативная фармакологическая часть

При изучении острой токсичности для исследуемых соединений были получены следующие величины ЛД₅₀ (мг/кг): Ia — 3200, Ib — 2818, Iv — 800, Ig — 420, Ia — 741, Ib — 530, Iv — 580, Ig — 960, Id — 1460, IIIa — 1654, IIIб — 1737, IIIв — 2152, IIIг — 1698, IIIд — 1745, IIIе — 1862, IIIж — 2512, IIIз — 316, IIIи — 475, IIIк — 447. Таким образом, большинство этих соединений можно отнести к малотоксич-

ным веществам [22]. Исключение составили умеренно токсичные вещества Ig, IIIз — к.

Установлено, что на модели каррагенинового отека лапы достоверной антиэкссудативной активностью обладают соединения Ig, Iv — д (табл. 3).

На модели адреналинового отека легких соединения Ia, б, г и Iv — д по антиэкссудативному действию близки к фенилбутазону (табл. 4).

На модели “ватной гранулемы” вещества Ig, Iv — д оказывают антипролиферативное действие и по эффективности сопоставимы с диклофенаком натрия (табл. 5).

Большинство изученных веществ проявляет анальгетическое действие, однако только соединения Ig и Iv — д по эффективности сравнимы с метамизолом (табл. 6, 7).

Наиболее активные по антиэкссудативному и анальгетическому действию соединения Iv — д проявляют также свойства антипиретиков, близкие к эффекту метамизола (табл. 8).

В патогенезе процесса воспаления важное место принадлежит гипоксии, поэтому было целесообразно исследовать защитные свойства препаратов в условиях кислородного голодания.

Установлено, что большинство исследованных соединений обладает выраженным антигипоксическим действием в условиях острой гипобарической гипоксии, причем наиболее активные по противовоспалительному действию соединения Ig и Iv — г достаточно активны и в отношении гипоксии (табл. 9).

Таблица 5
Антипролиферативная активность соединений на модели “ватной гранулемы” у крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Масса грануляционно-фиброзной ткани	
		$M \pm m$	%
Контроль	—	317,9 ± 16,9	100
Диклофенак натрия	7,5	174,2 ± 13,7*	54,8
Ia	160	276,0 ± 27,8	86,8
Iб	140	287,4 ± 16,9	90,4
Iв	40	319,2 ± 17,8	100,4
Iг	21	209,5 ± 16,4*	65,9
Ia	74	305,2 ± 20,5	96,0
Iб	52	405,4 ± 30,2	127,5
Iв	29	168,2 ± 13,2*	52,9
Iг	48	177,7 ± 13,9*	55,5
Id	71	191,7 ± 15,1*	60,3
IIIa	83	284,3 ± 22,4	89,4
IIIб	86	282,8 ± 21,7	88,9
IIIв	107	285,7 ± 21,7	89,9
IIIг	85	280,2 ± 21,4	88,1
IIIд	87	286,4 ± 20,4	90,1
IIIе	93	286,8 ± 24,2	90,2
IIIж	125	282,3 ± 17,6	88,8
IIIз	16	285,8 ± 16,9	89,9
IIIи	24	281,5 ± 15,4	88,5
IIIк	22	445 ± 39	140

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 6
Анальгетическое действие соединений на модели “уксуснокислых корчей” у мышей

Соединение	Доза, мг/кг	Количество судорог	%	Латентный период судорог, мин	
					%
Контроль	—	67,8 ± 2,9*	100	3,8 ± 0,31	100
Метамизол	100	24,2 ± 3,2*	35,7	8,8 ± 0,26*	231,5
Ia	320	35,3 ± 2,8*	52,1	5,4 ± 0,35*	142,1
Iб	280	40,3 ± 1,8*	59,4	5,2 ± 0,32*	136,8
Iв	80	45,9 ± 4,2*	67,7	6,0 ± 0,30*	157,9
Iг	42	28,4 ± 2,5*	41,9	6,3 ± 0,33*	165,8
Ia	74	78,0 ± 4,0	115,0	3,6 ± 0,25	94,7
Iб	52	68,7 ± 2,3	101,3	3,7 ± 0,20	97,4
Iв	58	19,1 ± 2,6*	28,2	7,8 ± 0,27*	205,3
Iг	96	28,6 ± 1,6*	42,2	6,3 ± 0,29*	165,8
Id	142	27,0 ± 1,9*	39,8	6,0 ± 0,31*	157,9
IIIa	165	47,0 ± 3,1*	69,3	4,9 ± 0,27	128,9
IIIб	170	48,4 ± 2,4*	71,4	4,8 ± 0,26	126,3
IIIв	215	45,3 ± 1,3*	66,8	5,2 ± 0,34*	136,8
IIIг	170	52,4 ± 3,7*	77,3	5,7 ± 0,33*	150,0
IIIд	175	49,0 ± 1,8*	72,3	5,7 ± 0,38*	150,0
IIIе	186	51,4 ± 2,5*	75,8	5,8 ± 0,39*	152,6
IIIж	251	54,8 ± 3,1*	80,8	4,9 ± 0,36	128,9
IIIз	32	44,4 ± 1,5*	65,5	5,9 ± 0,43*	155,3
IIIи	48	47,3 ± 1,7*	69,8	5,7 ± 0,37*	150,0
IIIк	44	65,5 ± 8,5	96,0	4,7 ± 0,43	123,7

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 7
Анальгетическое действие соединений на модели "одергивания хвоста" у крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Латентный период одергивания хвоста	
		с	%
Контроль	–	17,7 ± 0,37	100
Метамизол	100	29,4 ± 0,34*	165,9
Iг	42	23,6 ± 1,22*	133,3
Пв	58	28,1 ± 0,56*	158,5
Пг	96	26,4 ± 0,66*	149,3
Пд	145	26,3 ± 0,70*	148,7

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 8
Жаропонижающая активность соединений

Соединение	Доза, мг/кг	Уменьшение гипертермии	
		°С	%
Контроль	–	0,34 ± 0,1	100
Метамизол	100	2,4 ± 0,9*	705,9
Пв	58	2,7 ± 1,2*	794,1
Пг	96	2,4 ± 0,7*	705,9
Пд	140	2,3 ± 1,0*	676,5

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Установлено, что испытанные соединения Пв – г вызывают появление эрозии на слизистой желудка у крыс и по ulcerогенному эффекту они близки к диклофену натрия.

Таким образом среди исследуемых веществ наибольший интерес представляют соединения Iг и Пв – г, оказывающие противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее и антигипоксическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. С. Саратиков, Т. П. Прищеп, В. Е. Яворовская, *Противовоспалительные средства группы пиразола*, Изд-во ТГУ, Томск (1975).
2. H. Rechenberg, *Butazolidin (phenylbutazone)*, G. Thieme, Stuttgart (1961).
3. U. Wrzeciono, E. Linkowska, K. Majewska, et al., *Pharmazie*, **48**, 582 – 584 (1993).
4. L. Mosti, L. Sansebastiano, P. Fossa, et al., *Farmaco*, **47**, 3357 – 3365 (1992).
5. Amir Mohd, Dhar Nirmal, S. K. Tiwari, *Indian J. Chem., Sect. B*, **36**, 196 – 198 (1997).
6. K. N. Zelinin, *Org. Prep. Proc. Int.*, **27**(5), 519 – 540 (1995).
7. J. Godin, A. Le Berre, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **10**, 4229 – 4234 (1968).
8. S. Kamiya, A. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**(7), 949 – 958 (1967); *Chem. Abstr.*, **68**, 29993 (1968).
9. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971).

Таблица 9
Антигипоксическое действие соединений на модели острой гипобарической гипоксии у мышей

Соединение	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни, мин	%	Выживаемость, %
Контроль	–	4,3 ± 0,3	100	0
Гутимин	50	18,4 ± 0,6	463,4	80
Iа	320	10,4 ± 0,4	241,9	40
Iб	280	6,7 ± 0,2*	128,0	0
Iв	80	5,4 ± 0,2*	152,3	20
Iг	42	9,2 ± 0,2	213,1	20
IIа	74	5,2 ± 0,2*	120,8	0
IIб	52	4,3 ± 0,2*	100,0	0
IIв	58	14,8 ± 0,6	393,5	60
IIг	96	9,9 ± 0,3	262,1	40
IIд	146	9,8 ± 0,3	410,5	40
IIIа	160	14,0 ± 0,6	325,6	60
IIIб	170	13,9 ± 0,5	323,3	60
IIIв	215	11,8 ± 0,4	274,4	60
IIIг	170	10,7 ± 0,3	248,8	40
IIIд	175	13,5 ± 0,4	313,9	60
IIIе	186	13,0 ± 0,4	302,3	60
IIIж	251	12,5 ± 0,5	290,7	40
IIIз	32	18,0 ± 0,4	418,6	60
IIIи	48	18,9 ± 0,5	439,5	60
IIIк	45	14,9 ± 0,5	346,5	40

* $p \geq 0,05$ по сравнению с контролем

10. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963).
11. *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, Москва (1990).
12. С. А. Winter, E. A. Risley, G. W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544 – 547 (1962).
13. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).
14. С. А. Winter, C. C. Porter, *J. Am. Pharm. Ass.*, **46**, 515 – 519 (1957).
15. С. А. Winter, *Nonsteroid anti-inflammatory agents*, *Ann. Rev. Pharmacol.*, **6**, 157 – 174 (1996).
16. А. В. Дмитриев, *Труды I ЛМИ*, 34 – 53 (1984).
17. А. А. Зайцев, *Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности*, *Труды I ЛМИ*, Ленинград (1984), сс. 53 – 74.
18. J. Loux, P. Palma, S. Yanksell, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **22**, 672 (1972).
19. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств*, Одобрены фармакол. комитетом МЗ СССР 11 апреля 1990 г., Приказ No. 7.
20. С. Н. Cashin, W. Dawson, E. A. Kitchen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**(6), 330 – 336 (1977).
21. С. Глянц, *Медико-биологическая статистика*, Пер. с англ., Практика, Москва (1998).
22. К. К. Сидоров, *Токсикология новых промышленных веществ*, Вып. 13, Медицина, Ленинград (1973), сс. 47 – 51.

Поступила 11.04.02