

А. Е. Рубцов<sup>1</sup>, Р. Р. Махмудов<sup>2</sup>, Н. В. Ковыляева<sup>3</sup>, Н. И. Просяник<sup>3</sup>,  
А. В. Бобров<sup>3</sup>, В. В. Залесов<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОАНТИПИРИНА

<sup>1</sup> Пермский государственный университет;

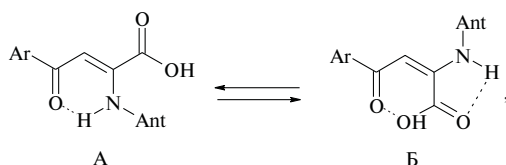
<sup>2</sup> Естественнонаучный институт при ПГУ, Пермь;

<sup>3</sup> НИИ вакцин и сывороток при НПО "Биомед", Пермь

В ряду производных 4-арил-2,4-диоксобутановых (ароилпировиноградных) кислот Ia – д известны соединения с аналгетической, противовоспалительной, противосудорожной и другими видами фармакологической активности [1 – 3]. В настоящей работе предпринята попытка синтезировать соединения, сочетающие структуры пировиноградной кислоты и 4-аминоантипирина, являющегося базовым гетероциклом ряда ненаркотических аналгетиков [4]. Следует отметить, что ранее были получены 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-иламиды, которые в растворах полностью енолизуются и существуют в форме 4-антипириламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с внутримолекулярной водородной связью (ВВС) Н-хелатного типа [5].

Нами продолжены исследования в данной области и установлено, что в результате взаимодействия кислот Ia – д с 4-аминоантипирином (II) образуются не соли III, как ожидалось, а 4-арил-2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-иламино)-4-оксо-2-бутеновые кислоты IVa – д (см. схему и табл. 1, 2).

В ИК-спектрах кислот IVa – д присутствуют две уширенные полосы поглощения в области 3458 – 3468 см<sup>-1</sup> и 3415 – 3417 см<sup>-1</sup> (соединения IV a, г) или площадка в области 3416 – 3467 см<sup>-1</sup> (IV б, в, д), характерные для NH-группы, полоса поглощения 1733 – 1735 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний карбоксильной группы, и группа полос поглощения в области 1587 – 1669 см<sup>-1</sup>, характерных для лактамного карбонила гетероцикла, карбонильной группы C<sup>4</sup>=O, вовлеченной в ВВС, C=N, C=C связей, отнесение которых представляется затруднительным. В спектрах ПМР соединений IVa – д присутствуют два набора сигналов протонов, что свидетельствует о наличии двух изомерных форм А и Б соединений IV:



где Ant — остаток антипирина

Наличие подобных форм (А, Б) фиксировалось ранее на примерах близких по структуре 4-арил-2-ариламино-4-оксо-2-бутеновых кислот [6]. Форма А характеризуется наличием уширенного сигнала протона COOH группы при 13,1 – 13,3 м.д., синглета протона NH-группы, вовлеченного в прочную ВВС, при

11,52 – 11,63 м.д. и синглета протона СН группы при 6,39 – 6,44 м.д. Сигнал протона NH группы и протона СН группы формы Б наблюдается в более сильном поле соответственно при 9,56 – 9,71 и 6,08 – 6,39 м.д., а сигнал протона COOH формы Б обнаружить в спектре не удастся, по-видимому, вследствие его значительного уширения. Содержание формы Б в соответствии с интегральной интенсивностью сигналов, составляет от 9 до 19 %.

Аналогично кислотам Ia – д с 4-аминоантипирином реагируют эфиры Ie – з с образованием метиловых эфиров 4-арил-2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-иламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот (Va – в). Соединения Va – в в растворах, судя по данным спектров ПМР (табл. 1), существуют в форме Z-, E-изомеров с содержанием последнего от 9 до 12 %. Более низкие выходы соединений Va – в, по сравнению с соединениями IVa – д, связаны с потерями веществ при очистке. 4-Аминоантипирин гладко взаимодействует с ариламидами Iи – о с образованием ариламидов 4-арил-2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-иламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот (VIa – ж), для которых в растворах с помощью спектроскопии ПМР также фиксируется наличие Z-, E-изомеров.

Нами установлено, что кислоты IVa – д циклизуются под действием уксусного ангидрида в 2-арил-1,5-диметил-4-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-3-фуранилиденамино)-1,2-дигидропиразол-3-оны (VIIa – д) [7]. В спектрах ПМР соединений VIIa – д отсутствуют сигналы протона NH-группы исходных соединений IVa – д, а в ИК-спектрах, наряду с полосой поглощения лактамного карбонила в области 1651 – 1654 см<sup>-1</sup>, появляется полоса поглощения лактонного карбонила в области 1773 – 1785 см<sup>-1</sup>.

Соединения VIIa – д стабильны при хранении в обычных условиях, но гидролизуются до исходных соединений в водных растворах диоксана. При кипячении соединения VIIa в метаноле образуется эфир Va с выходом 90 %. Фурановый цикл соединения VIIa раскрывается также под действием ароматических аминов с образованием соединений VIa – в, ж. Выходы соединений IV – VI приведены в табл. 2.

### Экспериментальная химическая часть

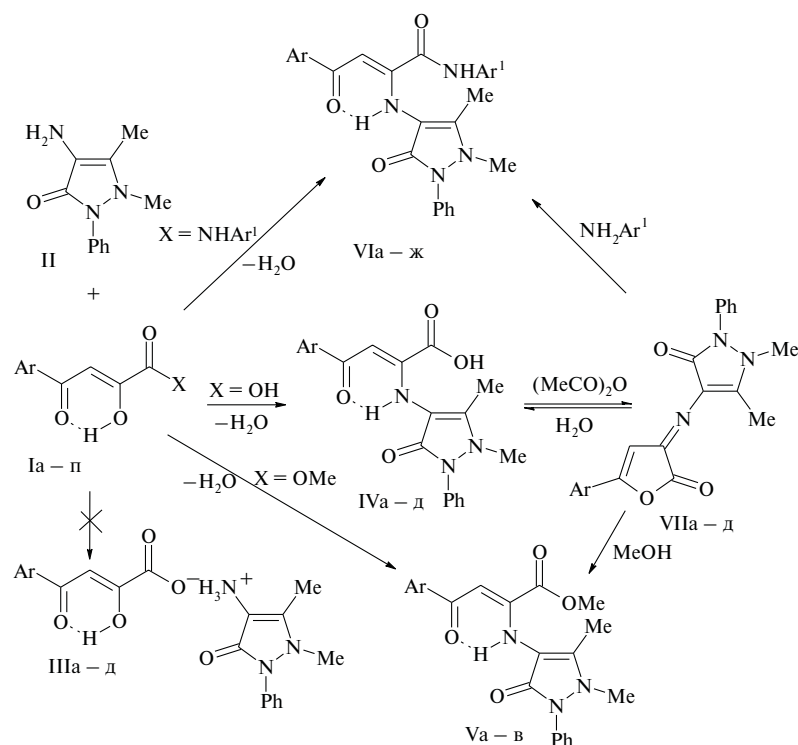
ИК-спектры записаны на приборе ФСМ-1201 (Россия), UR-20 (ГДР) в пасте в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker DRX500

## Данные спектров ИК, ПМР, УФ соединений IV – VI

Соединение	ИК-спектр, $\nu_{\max}$ , см <sup>-1</sup>	ПМР-спектр, $\delta$ , м.д.											УФ-спектр, $\lambda_{\max}$ , нм (lg $\epsilon$ )		
		Форма А					Форма Б					$A_{\Gamma, M}$		СООН ушир.	А : Б, %
		C-CH <sub>3</sub> 3H, c.	N-CH <sub>3</sub> 3H, c.	O-CH <sub>3</sub> 3H, c.	CH 1H, c.	NH 1H, c.	C-CH <sub>3</sub> 3H, c.	N-CH <sub>3</sub> 3H, c.	O-CH <sub>3</sub> 3H, c.	CH 1H, c.	NH 1H, c.				
IVa	3415 уш., 1734 (COOH), 1653 (CO, ант), 1638, 1616, 1605, 1587 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,32	3,09	-	6,44	11,63	2,25	3,23	-	6,13	9,71	7,2 – 8,0	13,3	88 : 12	255 (3,683), 294 (3,681)
IVб	3416, 3467 уш., 1734 (COOH), 1653 (CO, ант), 1635, 1624, 1617, 1599 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,31 2,42	3,09	-	6,42	11,52	2,24 2,42	3,21	-	6,10	9,61	7,2 – 8,0	13,3	88 : 12	260 (4,183), 306 (4,245)
IVв	3417 уш., 1733 (COOH), 1669, 1663, 1635, 1594 ((CO, ант), C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,33	3,05	3,87	6,41	11,53	2,28	3,23	3,87	6,17	9,56	6,9 – 8,0	13,1	81 : 19	240 (4,251), 288 (4,211), 330 (4,372)
IVг	3417, 3458 уш., 1734 (COOH), 1669, 1663, 1636, 1603 ((CO, ант), C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,32	3,11	-	6,42	11,63	2,27	3,23	-	6,08	9,71	7,2 – 8,0	13,3	91 : 9	258 (4,236), 319 (4,220)
IVд	3427 уш., 1735 (COOH), 1653 (CO, ант), 1623, 1617, 1603 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,30	3,09	-	6,39	11,57	2,25	3,24	-	6,39	9,59	7,3 – 7,9	13,3	86 : 14	262 (4,257), 296 (4,245), 320 (4,268)
Va	3170 уш. (NH), 1744 (COOCH <sub>3</sub> ), 1664 (CO, ант), 1635, 1630, 1608, 1594 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,29	3,07	3,70	6,47	11,64	2,21	3,29	3,81	5,83	8,95	7,3 – 8,0	-	88 : 12	258 (3,910), 386 (3,824)
Vб	1734,4 (COOCH <sub>3</sub> ), 1653 (CO, ант), 1635, 1628, 1617, 1591 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,33	3,08	3,73	6,41	11,72	2,21	3,21	3,81	5,81	8,90	7,2 – 8,1	-	91 : 9	264 (4,200), 384 (4,139)
Vв	1735 (COOCH <sub>3</sub> ), 1653 (CO, ант), 1646, 1635, 1617, 1587 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,31	3,08	3,71	6,42	11,65	2,22	3,17	3,82	5,79	8,93	7,2 – 8,0	-	89 : 11	257 (4,286), 357 (4,124)
VIa	3280 (CONH), 3188 (NH), 1685 (CONH), 1653 (CO, ант), 1646, 1636, 1617, 1598 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,30	3,08	-	6,31	10,45 11,43	2,29	3,28	-	5,95	8,81 9,98	7,0 – 8,1	-	98 : 2	224 (4,458), 334 (4,259)
VIб	3274 (CONH), 3192 (NH), 1662 (CONH), 1646, 1653 (CO, ант), 1636, 1617, 1602 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,34	3,08	3,75	6,29	10,36 11,52	2,28	3,29	3,75	6,10	8,89 9,87	6,7 – 8,1	-	88 : 12	244 (4,608), 340 (4,549)
VIв	3270 (CONH), 3175 (NH), 1685 (CONH), 1653 (CO, ант), 1636, 1617, 1593 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	245 (4,379), 336 (4,244)

Таблица 1 (Продолжение)

Соединение	ИК-спектр, $\nu_{\max}$ , $\text{см}^{-1}$	ПМР-спектр, $\delta$ , м.д.										УФ-спектр, $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ )			
		Форма А					Форма Б						Ar, м	COOH ушир.	А : Б, %
		C-CH <sub>3</sub> 3H, с.	N-CH <sub>3</sub> 3H, с.	O-CH <sub>3</sub> 3H, с.	CH 1H, с.	NH 1H, с.	C-CH <sub>3</sub> 3H, с.	N-CH <sub>3</sub> 3H, с.	O-CH <sub>3</sub> 3H, с.	CH 1H, с.	NH 1H, с.				
VIг	3250 (CONH), 3195 (NH), 1696 (CO, ант), 1646, 1636, 1617, 1600 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,33	3,08	-	6,29	10,51, 11,52	2,27	3,21	-	5,94	8,98 9,51	7,0–8,1	-	93 : 7	250 (4,398), 337 (4,312)
VIд	3252 (CONH), 3160 (NH), 1685 (CONH), 1653 (CO, ант), 1636, 1617, 1605, 1591 (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,34	3,08	-	6,27	10,63 11,52	2,29	3,21	-	5,95	8,96	7,1–8,1	-	99 : 1	251 (4,362), 340 (4,229)
VIе	3254 (CONH), 3181 (NH), 1680 (CONH), 1653 (CO, ант), 1642, 1617, 1594, (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,35	3,08	-	6,31	10,87 11,52	2,29	3,29	-	5,92	8,98 10,32	7,2–8,1	-	95 : 5	245 (5,024), 260 (5,026), 340 (4,936)
VIж	3270 (CONH), 1666 уш (CONH, (CO, ант)), 1600 уш (C <sup>4</sup> =O, C=C, C=N)	2,29	3,12	-	6,27	10,18, 11,46	2,28	3,29	-	5,97	8,79, 9,76	7,2–8,1	9,05 (Ar- OH)	96 : 4	250 (4,388), 336 (4,315)



X = OH; I, III, IV, VII: Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-MeOC<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).  
X = OMe; I, V: Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а, е), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б, ж), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з, в).  
X = Ar<sup>1</sup>NH I, VI: Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (и, а), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (к, б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (л, в), 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (п, ж); Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (м, г), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (н, д), 3-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (о, е).

(SF = 500.13 MHz) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ГМДС. УФ-спектры записаны в этанольном растворе на приборе СФ-121, СФ-46 (Россия). Химическую чистоту и окончание реакции контролировали методом ТСХ на пластинах “Silufol 254UV” в системе эфир – бензол – ацетон, 10 : 9 : 1. Данные элементного анализа удовлетворяют вычисленным значениям.

#### 2-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-иламино)-4-оксо-4-фенил-2-бутеновая кислота (IVа).

А. Смесь 1,93 г (0,01 моль) кислоты Ia и 2,03 г (0,01 моль) 4-аминоантипирина в 40 мл этанола нагревают до полного растворения реагентов и выдерживают 24 ч при –2 – 0 °С. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход соединения IVа 3,6 г (95 %).

Аналогично из кислот Ib – д и 4-аминоантипирина получают кислоты IVб – д (табл. 2).

Б. 3,6 г (0,01 моль) соединения VIIа в смеси диоксан – вода (2 : 1) кипятят 5 мин. Из охлажденного раствора отфильтровывают кислоту IVа. Выход 2,6 г (68 %).

Кислоты IVб – д получают аналогично.

**Метилловый эфир 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-иламино)-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты (Va).**

А. Смесь 2,07 г (0,01 моль) эфира Ie и 2,03 г (0,01 моль) 4-аминоантипирина в 40 мл этанола нагревают до полного растворения реагентов и выдерживают 24 ч при  $-2 - 0$  °С. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход соединения Va 2,75 г (70 %).

Аналогично из эфиров Iж – з и 4-аминоантипирина получают эфиры Vб – в (табл. 2).

Б. Перекристаллизовывают 3,6 г (0,01 моль) соединения VIIa из метанола. Выход соединения Va 3,5 г (90 %).

**Фениламид 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-иламино)-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты (VIa).**

А. Смесь 2,67 г (0,01 моль) амида Iи и 2,03 г (0,01 моль) 4-аминоантипирина в 40 мл этанола оставляют на 7 сут, после чего растворитель упаривают и остаток перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход соединения VIa 3,57 г (79 %).

Аналогично из амидов Iк – п и 4-аминоантипирина получают амиды VIб – ж (табл. 2).

Б. Смесь 3,6 г (0,01 моль) VIIa и 0,93 г (0,01 моль) анилина нагревают в 40 мл толуола в течение 3 ч, упаривают до твердой смолы и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход соединения VIa 4,2 г (93 %).

Амиды VIб, в, ж получают аналогично.

**2-Арил-1,5-диметил-4-(2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-3-фуранилиденамино)-1,2-дигидропиразол-3-он VIIa – д** получены по методике [7].

*Экспериментальная фармакологическая часть*

Противовоспалительное действие изучали на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 0,1 мл 1 % водного раствора

Таблица 2  
Выходы и температуры плавления соединений IV – VI

Соединение	Выход*, %	Тпл.**, °С	Брутто-формула
IVa	95(68)	198 – 199	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
IVб	91(47)	171 – 179	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
IVв	89(64)	158 – 160	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
IVг	94(75)	182 – 184	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
IVд	93(59)	170 – 172	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Va	70(90)	140 – 143	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>
Vб	69	123 – 125	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Vв	66	58 – 59	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
VIa	79(93)	102 – 104	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
VIб	78(72)	100 – 103	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
VIв	75(64)	154 – 155	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
VIг	70	182 – 183	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
VIд	78	156 – 158	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
VIе	74	252 – 254	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
VIж	65(86)	210 – 211	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>

\* В скобках приведены выходы соединений, полученных дециклизацией фуранонов VII

\*\* Для соединений IV приведены температуры разложения

карагенина в заднюю лапу белых беспородных крыс обоего пола массой 170 – 200 г [8]. Объем стопы измеряли онкометрически до опыта и через 2 и 4 ч после введения карагенина. О противовоспалительном действии судили по степени торможения отека (в %) в сравнении с контролем (2 % крахмальная слизь). Соединение вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи за час до введения флогогенного агента. Каждое соединение испытывалось на 5 животных. Препаратом сравнения служил ортофен (10 мг/кг).

Таблица 3  
Противовоспалительная и аналгетическая активность соединений IV – VI

Соединение	Противовоспалительная активность (4 ч) % прироста отека стопы по сравнению с исходным объемом	Аналгетическая активность		
		Время наступления оборонительного рефлекса после введения соединения через		
		30 мин	60 мин	120 мин
IVa	122,4 ± 15,6 <i>p</i> < 0,5	12,8 ± 1,07 <i>p</i> > 0,2	15,0 ± 0,71 <i>p</i> < 0,5	19,2 ± 1,36 <i>p</i> < 0,05
IVб	106,2 ± 7,5 <i>p</i> < 0,5	9,5 ± 0,85 <i>p</i> > 0,1	13,8 ± 1,11 <i>p</i> < 0,5	15,2 ± 1,25 <i>p</i> < 0,5
IVв	112,2 ± 21,7 <i>p</i> < 0,5	12,7 ± 1,7 <i>p</i> < 0,5	14,3 ± 2,1 <i>p</i> < 0,5	15,2 ± 0,90 <i>p</i> < 0,5
IVг	73,2 ± 16,9 <i>p</i> > 0,25	15,2 ± 2,86 <i>p</i> < 0,5	14,6 ± 3,26 <i>p</i> < 0,5	14,0 ± 3,03 <i>p</i> < 0,5
IVд	66,2 ± 16,7 <i>p</i> < 0,25	11,5 ± 1,2 <i>p</i> > 0,1	13,0 ± 1,67 <i>p</i> < 0,5	11,0 ± 1,24 <i>p</i> < 0,2
Va	127,4 ± 18,0 <i>p</i> > 0,1	12,8 ± 1,14 <i>p</i> < 0,5	12,8 ± 1,33 <i>p</i> < 0,5	12,1 ± 1,74 <i>p</i> > 0,2
Vб	80,4 ± 12,6 <i>p</i> < 0,5	12,0 ± 1,13 <i>p</i> > 0,1	19,7 ± 2,56 <i>p</i> < 0,1	26,1 ± 3,38 <i>p</i> < 0,05
Vв	61,8 ± 9,9 <i>p</i> > 0,1	14,5 ± 1,57 <i>p</i> > 0,2	13,8 ± 1,25 <i>p</i> < 0,5	13,2 ± 2,38 <i>p</i> > 0,2
VIa	114,8 ± 14,6 <i>p</i> > 0,1	12,2 ± 1,08 <i>p</i> < 0,5	12,8 ± 1,19 <i>p</i> < 0,5	13,2 ± 1,33 <i>p</i> < 0,5
VIб	92,2 ± 14,9 <i>p</i> < 0,5	13,0 ± 1,03 <i>p</i> < 0,5	13,8 ± 1,51 <i>p</i> < 0,5	20,3 ± 1,96 <i>p</i> > 0,2
VIв	95,4 ± 11,4 <i>p</i> < 0,25	14,8 ± 3,35 <i>p</i> < 0,5	13,3 ± 1,52 <i>p</i> < 0,5	13,7 ± 1,89 <i>p</i> > 0,2
VIг	75,2 ± 8,0 <i>p</i> < 0,02	12,8 ± 0,70 <i>p</i> > 0,2	25,7 ± 1,56 <i>p</i> < 0,01	26,0 ± 3,26 <i>p</i> < 0,05
VIд	97,8 ± 10,8 <i>p</i> < 0,5	14,3 ± 2,51 <i>p</i> < 0,5	13,2 ± 2,04 <i>p</i> < 0,5	16,3 ± 1,45 <i>p</i> < 0,5
VIе	74,8 ± 13,6 <i>p</i> < 0,05	11,3 ± 0,80 <i>p</i> < 0,05	17,0 ± 1,09 <i>p</i> < 0,2	18,0 ± 1,39 <i>p</i> < 0,5
VIж	129,7 ± 6,9 <i>p</i> > 0,1	11,5 ± 1,48 <i>p</i> < 0,2	17,2 ± 1,68 <i>p</i> > 0,2	12,6 ± 2,06 <i>p</i> < 0,5
VIIa	93,3 ± 9,8 <i>p</i> < 0,5	12,2 ± 0,88 <i>p</i> < 0,1	11,0 ± 1,79 <i>p</i> > 0,05	13,0 ± 0,71 <i>p</i> < 0,1
Ортофен	27,9 ± 5,2 <i>p</i> < 0,001	–	–	–
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)	–	10,5 ± 1,44	11,8 ± 0,58	12,0 ± 1,09

Примечание: *p* — достоверность по отношению к контролю

Анальгетическую активность определяли на беспородных мышах обоего пола массой 16 – 22 г по методике “горячая пластинка” [9]. Исследуемые вещества вводили внутривенно 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 испытывалось на 6 животных. Препаратом сравнения был анальгин (93 мг/кг). Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента [10].

Установлено, что среди изученных соединений достоверной противовоспалительной активностью обладает лишь амид VI, а анальгетической активностью — кислоты IVa, эфир Vб и амид VIг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, В. В. Залесов и др., *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Изд-во Перм. Ун-та, Пермь (1994).
2. В. О. Козьминых, Н. В. Сафонова, А. В. Милютин, *Хим.-фарм. журн.*, **28**(3), 42 – 45 (1994).
3. В. В. Залесов, Н. В. Ковыляева, Р. Р. Махмудов и др., в сб.: *Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов*, Ч. II, Уфа (2000), сс. 48 – 52.
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Изд. 13-е, Т. 1, Торсинг, Харьков (1997), сс. 160 – 161.
5. Л. Н. Курдина, Ю. С. Андрейчиков, В. В. Залесов, в сб.: *Биологически активные соединения, синтез и использование*, Пенза (1992), с. 49.
6. Н. Н. Шапетько, С. А. Хатилов, Ю. С. Андрейчиков и др., *Ж. общей химии*, **55**(3), 661 – 667 (1985).
7. А. Е. Рубцов, В. В. Залесов, *Химия гетероцикл. соед.*, № 8, 1130 – 1131 (2001).
8. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ*, Фармакологический комитет МЗ СССР, протокол № 22 от 11 ноября 1982, Москва (1982).
9. Н. Б. Эдди, Д. Леймбах, *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 311 (1960).
10. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицинская литература, Ленинград (1963).

Поступила 21.01.02