

Р. А. Быков¹, Н. Н. Трапезникова², С. Ю. Баландина¹, О. А. Комарова¹,
Р. Р. Махмудов¹, Н. А. Пулина³, Ф. В. Собин³, А. Е. Рубцов¹

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 4-АРИЛ-2-[(2-ОКСО-1,2-ДИФЕНИЛЭТИЛИДЕН)ГИДРАЗНИЛ]- 4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

¹ ФГБОУ ВПО "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Россия, 614036, Пермь, Букирева, 15; e-mail: rubtsov@psu.ru

² ФГБОУ ВПО "Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д. Н. Прянишникова", Россия, 614990, Пермь, Петропавловская, 53.

³ ГБОУ ВПО "Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации", Россия, 614000, Пермь, Крупской, 46; e-mail: pulina-nata@mail.ru

Получены амиды 4-арил-2-[(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразинил]-4-оксобут-2-еновых кислот дециклизацией 3-[(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразино]-5-арилфуран-2(3Н)-онон соответствующими аминами, а также взаимодействием гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с 2-гидразино-1,2-дифенилэтаном. Изучена их анальгетическая и антибактериальная активность. Обнаружены вещества, сопоставимые и превышающие по активности препараты сравнения с низкой токсичностью.

Ключевые слова: амиды 4-арил-2-[(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразинил]-4-оксобут-2-еновых кислот; анальгетическая и противомикробная активность.

Среди производных N-замещенных 4-арил-2-гидразино-4-оксобут-2-еновых кислот нами ранее найдены вещества, обладающие высоким анальгетическим, противовоспалительным и антибактериальным действием [1 – 3]. В продолжение работ представляло интерес расширить данный класс соединений путем введения новых фармакофорных фрагментов, изучить анальгетическую и антибактериальную активность полученных веществ, а также установить определенные зависимости между их строением и фармакологическим эффектом.

Для получения целевых соединений нами использованы 2 препаративных метода синтеза. Метод А: дециклизация 3-[(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразино]-5-арилфуран-2(3Н)-онон (Ia – e) под действием соответствующих аминов Па – f при эквимолекулярном соотношении реагентов и кипячении в среде безводного толуола с образованием амидов 4-арил-2-[(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразинил]-4-оксобут-2-еновых кислот (IIIa – l, n, q – u) (схема). Исходные фураноны I получены по методике, описанной в работе [4]. Метод В: прямое взаимодействие гетариламидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот (IVa – e) с 2-гидразино-1,2-дифенилэтаном при нагревании в среде безводного толуола (использован для соединений IIIk – m, o, p).

Соединения IIIa – u представляют собой желтые или оранжевые кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, диметилсульфоксиде (ДМСО), диметилформамиде (ДМФА), малорастворимые в четыреххлористом углероде, не растворимые в воде и алканах. Индивидуальные физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1. Строение синтезированных соединений доказано данными ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии (табл. 2).

В ИК-спектрах соединений III присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH-групп в области 3047 – 3390 см⁻¹, которые зачастую уширены, полос поглощения карбонильных групп NHCO и PhCO в области

1650 – 1710 см⁻¹, а также группы C₄=O в области 1580 – 1613 см⁻¹. Данные спектров ЯМР ¹H амидов III свидетельствуют о том, что они существуют в виде 3 таутомерных форм: IIIA, IIIB, IIIC, с преобладанием Z-кетонгидразинной формы IIIA в растворе ДМСО-d₆ и β-кетогидразонной формы IIIB в растворе CDCl₃. Полученные спектральные характеристики согласуются с литературными данными для родственных структур [1, 2, 4, 5].

Экспериментальная химическая часть

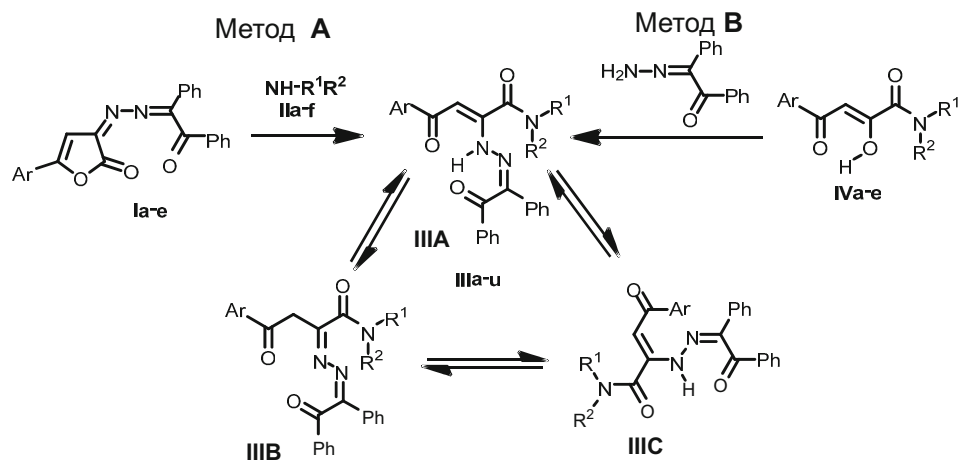
ИК-спектры соединений в виде пасты в вазелиновом масле, записаны на приборе ФСМ-1202. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian-MERCURY plus300 (300,05 МГц) в CDCl₃, ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ проводили на приборе Лесо СН(S)-932. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям. Химическую чистоту соединений и окончание реакции контролировали методом ТСХ на пластинах "Sorbfil" тип ПТСХ-АФ-УФ в системе эфир – бензол – ацетон (10:9:1).

[2-(1,3-Тиазолил)]амид 2-[(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразинил]-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (IIIk).

Метод А. К раствору 3,82 г (0,01 моль) 3-[(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразино]-5-фенилфуран-2(3Н)-она (Ia) в 30 мл безводного толуола, прибавляют раствор 1,0 г (0,01 моль) 2-амино-1,3-тиазола в 10 мл того же растворителя, смесь кипятят 1 ч. Раствор упаривают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 4,18 г (87 %).

Соединения IIIa – j, l, n, q – u получают аналогично.

Метод В. К раствору 2,74 г (0,01 моль) 2-(1,3-тиазолил)амида 2-гидрокси-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (IVa) в 20 мл безводного толуола прибавляют 2,24 г (0,01 моль) 2-гидразино-1,2-дифенилэтанола в 30



I: Ar = C₆H₅ (a), 4-CH₃C₆H₄ (b), 4-CH₃OC₆H₄ (c), 4-ClC₆H₄ (d), C₁₀H₇ (e).

II: R¹ = H, R² = C₆H₁₀ (a), R² = C₅H₃BrN (b), R² = C₃H₂NS (c), R² = C₇H₄NS (d), R² = C₁H₂N₅ (e), R¹+R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (f). III: R¹ = H, R² = C₆H₁₀, Ar = 4-CH₃C₆H₄ (a); R¹+R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, Ar = C₆H₅ (b), 4-CH₃C₆H₄ (c), 4-CH₃OC₆H₄ (d), 4-ClC₆H₄ (e); R¹ = H, R² = C₅H₃BrN, Ar = C₆H₅ (f), 4-CH₃C₆H₄ (g), 4-CH₃OC₆H₄ (h), 4-ClC₆H₄ (i), 1-C₁₀H₇ (j); R¹ = H, R² = C₃H₂NS, Ar = C₆H₅ (k), 4-CH₃OC₆H₄ (l), 4-ClC₆H₄ (m), C₁₀H₇ (n); R¹ = H, R² = C₂H₂N₂S, Ar = C₆H₅ (o); R¹ = H, R² = C₃H₃N₂S, Ar = C₆H₅ (p); R¹ = H, R² = C₇H₄NS, Ar = C₆H₅ (q), 4-CH₃OC₆H₄ (r); R¹ = H, R² = C₂H₂N₃, Ar = C₆H₅ (s), 4-CH₃C₆H₄ (t), 4-ClC₆H₄ (u). IV: R¹ = H, R² = C₃H₂NS, Ar = C₆H₅ (a), 4-CH₃OC₆H₄ (b), 4-ClC₆H₄ (c), R¹ = H, R² = C₂H₂N₂S, Ar = C₆H₅ (d); R¹ = H, R² = C₃H₃N₂S, Ar = C₆H₅ (e), где C₁₀H₇ (1-нафтил), C₆H₁₀ (циклогексил), C₅H₃BrN [2-(5-бромпиридил)], C₃H₂NS [2-(1,3-тиазолил)], C₂H₂N₂S [2-(1,3,4-тиадиазолил)], C₃H₃N₂S [2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)], C₇H₄NS [2-(1,3-бензо[d]тиазолил)], C₂H₂N₃ [4-(1,2,4-триазолил)].

мл того же растворителя и нагревают в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до 5–0 °С, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола. Выход 1,63 г (34 %).

Соединения III l, m, o, p получают аналогично.

Экспериментальная биологическая часть

Острую токсичность наиболее активных соединений III i, n, o изучали на белых нелинейных мышьях-самцах массой 18–22 г с определением ЛД₅₀ по методу Першина Г. Н. [6]. Каждое соединение испытывали на 6 жи-

вотных. Соединения вводили внутривбрюшинно 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 [7].

Анальгетическую активность соединений III определяли на белых нелинейных мышьях (самцах) массой 18–22 г при болевом, термическом раздражении лап в тесте “горячей пластины” [7]. Исследуемые вещества вводили внутривбрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе за 2 ч до помещения жи-

Таблица 1

Физико-химические характеристики соединений IIIa – u

Соединение	Выход, %	T _{пл.} , °С	Молекулярная масса	Брутто-формула
IIIa	93*	102 – 104	493,61	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₃
IIIb	85*	136 – 138	467,52	C ₂₈ H ₂₅ N ₃ O ₄
IIIc	89*	139 – 141	481,55	C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₄
III d	87*	112 – 114	497,55	C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₅
III e	81*	113 – 115	501,97	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₄
III f	85*	175 – 177	555,41	C ₂₉ H ₂₁ BrN ₄ O ₃
III g	88*	135 – 136	569,43	C ₃₀ H ₂₃ BrN ₄ O ₃
III h	93*	176 – 178	583,44	C ₃₀ H ₂₃ BrN ₄ O ₄
III i	82*	134 – 136	587,86	C ₂₉ H ₂₀ BrClN ₄ O ₃
III j	89*	132 – 133	603,47	C ₃₃ H ₂₃ BrN ₄ O ₃
III k	87*; 34**	198 – 200	480,54	C ₂₇ H ₂₀ N ₄ O ₃ S
III l	83*; 37**	169 – 170	510,57	C ₂₈ H ₂₂ N ₄ O ₄ S
III m	28**	202 – 204	514,99	C ₂₇ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ S
III n	86*	184 – 186	530,60	C ₃₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
III o	31**	198 – 200	494,55	C ₂₇ H ₂₀ N ₅ O ₃ S
III p	38**	187 – 189	544,03	C ₂₈ H ₂₂ ClN ₅ O ₃ S
III q	87*	181 – 182	530,60	C ₃₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
III r	82*	173 – 174	560,63	C ₃₂ H ₂₄ N ₄ O ₄ S
III s	83*	161 – 163	464,48	C ₂₆ H ₂₀ N ₆ O ₃
III t	86*	190 – 191	478,51	C ₂₇ H ₂₂ N ₆ O ₃
III u	72*	166 – 168	498,93	C ₂₆ H ₁₉ ClN ₆ O ₃

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

вотных на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животного 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 данными контрольной группы. Контрольной группе животных вводили 2 % крахмальный раствор, в качестве препаратов сравнения использовали коммерчески дос-

тупную субстанцию натриевой соли диклофенака Sigma® в дозе 10 мг/кг (ЕД₅₀) и коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО “Фармхимкомплект” в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀). Результаты фармакологических испытаний обработаны статистически с помощью программ Windows XP (Excel) с использованием *t* критерия Стьюдента и представлены в табл. 3.

Антибактериальную активность синтезированных соединений по отношению к тест-культурам микроорганизмов *St. aureus* ATCC 6538-Р и *E. coli* ATCC 25922 определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Микробная нагрузка соста-

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений Па-и

Соединение	ИК-спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
IIIa	1605 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1655 (PhCO), 1670 (CONH), 3095 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	B: 1,5 (м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 2,40 (с, 3H, CH_3), 3,63 (м, 1H, CH), 4,54 (с, 2H, CH_2), 6,41 (д, 1H, NH), 7,45 (м, 14H, аром.) (CDCl_3)
IIIb	1605 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1658 (PhCO), 1685 (CONH), 3118 (NH)	A: 3,55 (м, 8H, 4CH_2), 6,08 (с, 1H, CH), 7,52 (м, 14H, аром.), 13,01 (с, 1H, NH), B: 4,74 (с, 2H, CH_2), C: 5,94 (с, 1H, CH), 13,40 (с, 1H, NH) (CDCl_3)
IIIc	1595 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1665 (PhCO), 1679 (CONH), 3053 (NH)	A: 2,36 (с, 3H, CH_3), 3,61 (м, 8H, 4CH_2), 6,07 (с, 1H, CH), 7,62 м (14гр.с., аром.), 13,09 (с, 1H, NH), B: 2,42 (с, 3H, CH_3), 4,73 (с, 2H, CH_2), C: 5,93 (с, 1H, CH), 13,42 (с, 1H, NH) (CDCl_3)
IIIд	1595 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1650 (PhCO), 1665 (CONH), 3047 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	A: 3,59 (м, 8H, 4CH_2), 3,82 (с, 3H, OCH_3), 6,05 (с, 1H, CH), 7,48 (м, 14H, аром.), 13,02 (с, 1H, NH), B: 3,84 (с, 3H, OCH_3), 4,70 (с, 2H, CH_2), C: 3,87 (с, 3H, OCH_3), 5,92 (с, 1H, CH), 13,43 (с, 1H, NH) (CDCl_3)
IIIe	1598 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1664 (PhCO), 1672 (CONH), 3098 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	A: 3,55 (м, 8H, 4CH_2), 6,39 (с, 1H, CH), 7,62 (м, 14H, аром.), 12,94 (с, 1H, NH), B: 4,73 (с, 2H, CH_2), C: 6,25 (с, 1H, CH), 13,22 (с, 1H, NH) (DMCO-d_6)
IIIf	1613 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1654 (PhCO), 1688 (CONH), 3374 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	B: 4,64 (с, 2H, CH_2), 7,47 (м, 18H, аром.), 8,91 (с, 1H, NH) (CDCl_3)
IIIg	1606 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1663 (PhCO), 1677 (CONH), 3352 (NH)	B: 2,42 (с, 3H, CH_3), 4,61 (с, 2H, CH_2), 7,51 (17H, аром.), 8,90 (с, 1H, NH) (CDCl_3)
IIIh	1608 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1658 (PhCO), 1679 (CONH), 3374 (NH)	B: 3,87 (с, 3H, CH_3O), 4,63 (с, 2H, CH_2), 7,64 (м, 17H, аром.), 8,91 (с, 1H, NH) (CDCl_3)
IIIи	1612 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1658 (PhCO), 1689 (CONH), 3384 (NH)	A: 6,56 (с, 1H, CH), 7,62 (м, 17H, аром.), 11,57 (с, 1H, CONH), 12,86 (с, 1H, NH), B: 4,77 (с, 2H, CH_2), 9,24 (с, 1H, CONH), C: 6,45 (с, 1H, CH), 11,65 (с, 1H, CONH), 13,37 (с, 1H, NH) (DMCO-d_6)
IIIj	1611 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1667 (PhCO), 1688 (CONH), 3355 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	B: 4,77 (с, 2H, CH_2), 7,71 (м, 21H, аром.), 8,93 (с, 1H, NH) (CDCl_3)
IIIк	1595 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1655 (PhCO), 1672 (CONH), 3130 (NH), 3096 (NH)	A: 6,63 (с, 1H, CH), 7,62 (м, 17H, аром., 2CH_{Hf}), 12,84 (с, 1H, CONH), 13,05 (с, 1H, NH), B: 4,76 (с, 2H, CH_2), 10,86 (с, 1H, CONH), C: 6,50 (с, 1H, CH), 11,52 (с, 1H, CONH), 13,11 (с, 1H, NH) (DMCO-d_6)
IIIл	1598 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1666 (PhCO), 1675 (CONH), 3114 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	A: 3,81 (с, 3H, OCH_3), 6,57 (с, 1H, CH), 7,67 (м, 16H, аром., 2CH_{Hf}), 12,79 (с, 1H, CONH), 13,05 (с, 1H, NH), B: 3,87 (с, 3H, OCH_3), 4,66 (с, 2H, CH_2), 10,78 (с, 1H, CONH), C: 3,84 (с, 3H, OCH_3), 6,43 (с, 1H, CH), 11,52 (с, 1H, CONH), 13,48 (с, 1H, NH) (DMCO-d_6)
IIIm	1600 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1695 (PhCO), 1705 (CONH), 3260, 3410 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	B: 4,74 (с, 2H, CH_2), 7,55 (м, 17H, аром., 2CH_{Hf} , NH) (CDCl_3)
IIIн	1594 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1669 (PhCO), 1700 (CONH), 3118 (NH)	A: 6,82 (с, 1H, CH), 7,72 (м, 19H, аром., 2CH_{Hf}), 12,88 (с, 1H, CONH), 13,06 (с, 1H, NH), B: 4,91 (с, 2H, CH_2), 8,89 (с, 1H, CONH), C: 6,68 (с, 1H, CH), 11,55 (с, 1H, CONH), 13,42 (с, 1H, NH) (DMCO-d_6)
IIIо	1610 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1671 (PhCO), 1695 (CONH), 3180, 3390 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	A: 6,97 (с, 1H, CH), 7,53 (м, 16H, аром., CH_{Hf}), 9,25 (с, 1H, NHCO), 14,85 (с, 1H, NH), B: 4,68 (с, 2H, CH_2), 9,13 (с, 1H, NHCO) (DMCO-d_6)
IIIр	1580 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1695 (PhCO), 1710 (CONH), 3280 (NH)	A: 3,23 (с, 3H, CH_3), 6,95 (с, 1H, CH), 7,52 (м, 15H, C_6H_4 , $2\text{C}_6\text{H}_5$, NHCO), 14,67 (с, 1H, NH), B: 4,66 (с, 2H, CH_2) (DMCO-d_6)
IIIq	1595 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1650 (PhCO), 1678 (CONH), 3250 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	A: 6,72 (с, 1H, CH), 7,61 (м, 19H, аром.), 12,84 (с, 1H, CONH), 13,45 (с, 1H, NH), B: 4,78 (с, 2H, NH), 11,02 (с, 1H, CONH), C: 6,58 (с, 1H, CH), 12,82 (с, 1H, NHCO), 13,32 (с, 1H, NH) (DMCO-d_6)
IIIр	1600 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1655 (PhCO), 1671 (CONH), 3120 (NH), 3250 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	A: 3,82 (с, 3H, CH_3O), 6,62 (с, 1H, CH), 7,65 (м, 18, CH_3O), 4,67с (2H, CH_2), 10,96 с (1H, CONH), C: 3,87 (с, 3H, CH_3O), 6,49 с (1H, CH), 11,98 с (1H, CONH), 13,24 с (1H, NH) (DMCO-d_6)
IIIс	1605 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1668 (PhCO), 1693 (CONH), 3380 (NH)	B: 4,67 (с, 2H, CH_2), 7,55 (м, 17 H, аром., 2CH_{Hf}), 9,23 (с, 1H, NH) (CDCl_3)
IIIт	1595 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1671 (PhCO), 1695 (CONH), 3354 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	B: 2,43 (с, 3H, CH_3), 4,63 (с, 2H, CH_2), 7,52 (м, 16 H, аром., 2CH_{Hf}), 9,28 (с, 1H, NH) (CDCl_3)
IIIу	1597 $\nu_{\text{ш}}$ ($\text{C}^4=\text{O}$), 1672 (PhCO), 1697 (CONH), 3116, 3376 $\nu_{\text{ш}}$ (NH)	A: 6,70 (с, 1H, CH), 7,63 (м, 16H, аром., 2CH_{Hf}), 8,61 (с, 1H, CONH), 12,76 (с, 1H, NH), B: 4,67 (с, 2H, CH_2), 8,47 (с, 1H, CONH), C: 6,58 (с, 1H, CH), 8,9 (с, 1H, CONH), 11,82 (с, 1H, NH) (DMCO-d_6)

Таблица 3

Биологическая активность соединений III

Соединение	Латентный период оборонительного рефлекса, с	МИК, мкг/мл <i>St. aureus/E. coli</i>
IIIa	20,20 ± 3,09 ^{*1}	500/500
IIIc	19,00 ± 1,45 ^{**1***3}	500/1000
IIIд	17,83 ± 0,75 ^{***1***3}	1000/1000
IIIf	19,60 ± 1,50 ^{**1***3}	1000/1000
IIIg	26,20 ± 2,44 ^{**1*2}	1000/500
IIIh	26,60 ± 2,75 ^{**1*2}	500/1000
IIIi	28,40 ± 1,96 ^{***1**2}	500/500
IIIj	15,80 ± 1,39 ^{*1***3}	250/500
IIIk	21,20 ± 1,02 ^{***1***3}	125/125
IIIm	18,0 ± 1,0 ^{***1***3}	62,0/62,0
IIIo	24,40 ± 1,89 ^{***1**2}	500/500
IIIp	-	31,0/15,6
IIIр	-	250/250
IIIq	19,20 ± 1,56 ^{**1***2}	500/1000
IIIт	18,30 ± 1,20 ^{**1***3}	500/1000
Контроль	10,20 ± 0,37	-
Метамизол натрия	18,33 ± 1,02	-
Диклофенак	26,20 ± 0,61	-
Хлоргексидин	-	125/125
Диоксидин	-	62,0/62,0

* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$, ¹ по сравнению с контролем; ² по сравнению метамизолом натрия; ³ по сравнению с диклофенаком.

вила $2,5 \times 10^5$ микробных тел/мл. Учет результатов проводили через 18 – 20 ч термостатирования при температуре 37 °С. Для всех исследуемых соединений определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в мкг/мл [7]. В качестве растворителя соединений использовали ДМФА, препаратами сравнения служили хлоргексидин и диоксидин (табл. 3).

При исследовании острой токсичности соединений IIIi, n, o установлено, что ЛД₅₀ составляет 1750, 1900 и 1250 мг/кг соответственно, и данные вещества можно отнести к практически нетоксичным. Достоверно значимых отклонений в массе экспериментальных животных не выявлено, что свидетельствует об отсутствии симптомов интоксикации.

Изучение анальгетической активности амидов III показало, что все исследованные соединения проявляют

выраженное действие. Установлено, что анальгетический эффект у соединений IIIc, d, f, j, k, m, q сопоставим по силе действия с метамизолом натрия, а амиды IIIg, h, i, n не уступают по данному показателю диклофенаку. При этом наибольший вклад в изучаемую активность вносит введение в структуру амидов III фрагментов 2-(5-бромпиридила) и 2-(1,3-тиазолила). Отмечено также, что введение заместителя в *para*-положение арильного радикала существенно увеличивает фармакологический эффект.

Результаты изучения антимикробной активности соединений III свидетельствуют о том, что наиболее активны гетариламиды, содержащие в структуре фрагменты 2-(1,3-тиазолила) и 2-(1,3,4-тиадиазолила), которые проявляют эффект на уровне хлоргексидина (соединение IIIk), диоксидина (соединение IIIm), а амид IIIo превышает показатели препаратов сравнения.

Таким образом, синтез и поиск фармакологически активных соединений в ряду N-замещенных 4-арил-2-гидразино-4-оксобут-2-еновых кислот является целесообразным с учетом выявленных связей “структура – биологическая активность”.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Пермского края (проект МИГ) и гранта РФФИ 13-03-96016.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Пулина, Ф. В. Собин, П. А. Мокин и др., *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Мед.*, № 6, 293 – 297 (2007).
2. Н. А. Пулина, В. В. Залесов, О. А. Быстрицкая и др., *Хим.-фарм. журн.*, **43**(8), 18 – 21 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(8), 444 (2009).
3. Патент России 2345072 (2009); *РЖ Химия*, 190 123П (2012).
4. А. Е. Рубцов, В. В. Залесов, *Ж. орган. химии*, **43**(5) 739 – 744 (2007).
5. О. А. Комарова, Н. М. Игидов, А. Е. Рубцов и др., *Ж. орган. химии*, **46**(2), 242 – 246 (2010).
6. В. Б. Прозоровский, *Психофармакология и биологическая наркология*, 3 – 4, 2090 – 2120 (2007).
7. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.*, Гриф и К, Москва (2012).

Поступила 29.06.15

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF AMIDES OF 4-ARYL-2-[(2-OXO-1,2-DIPHENYLETHYLIDENE)HYDRAZINYL]-4-OXOBUT-2-ENOIC ACIDS

R. A. Bykov¹, N. N. Trapeznikova², S. Yu. Balandina¹, O. A. Komarova¹, R. R. Makhmudov¹, N. A. Pulina³, F. V. Sobin³, and A. E. Rubtsov^{1*}

¹ Perm State University, Perm, 614036 Russia

² Perm State Agro-Technological University, Perm, 614990 Russia

³ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614000 Russia

* e-mail: rubtsov@psu.ru

A series of amides of 4-aryl-2-[(2-oxo-1,2-diphenylethylidene)hydrazinyl]-4-oxobut-2-enoic acids were obtained via decyclization of 3-[(2-oxo-1,2-diphenylethylidene)hydrazono]-5-arylfuran-2(3H)-ones with corresponding amines and via reactions of hetaryl amides of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids and 2-hydrazono-1,2-diphenylethanone. The synthesized compounds were studied in respect of their analgesic and antibacterial activity. Low-toxicity substances possessing the activity comparable with and higher than that of reference drugs were revealed.

Keywords: 4-aryl-2-[(2-oxo-1,2-diphenylethylidene)hydrazinyl]-4-oxobut-2-enoic acid amides; analgesic activity; antimicrobial activity.