

Л. А. Жмуренко, Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, В. П. Лезина

**СИНТЕЗ, АНТИДЕПРЕССИВНАЯ И АНКСИОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[4,3-с]ПИРИДИНА И 4-ФЕНИЛГИДРАЗИНОНИКОТИНОВЫХ КИСЛОТ**

НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, Россия

Описан синтез соединений, эффективных при лечении тревожно-депрессивных расстройств. Показано, что соединение IVa — 4,6-диметил-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-она гидрохлорида, обладает сочетанными антидепрессивным и анксиолитическим свойствами. Преимуществами соединения IVa являются низкая токсичность, отсутствие побочных эффектов, характерных для антидепрессантов (повышение тревожности) и бензодиазепиновых анксиолитиков (миорелаксантного и седативного).

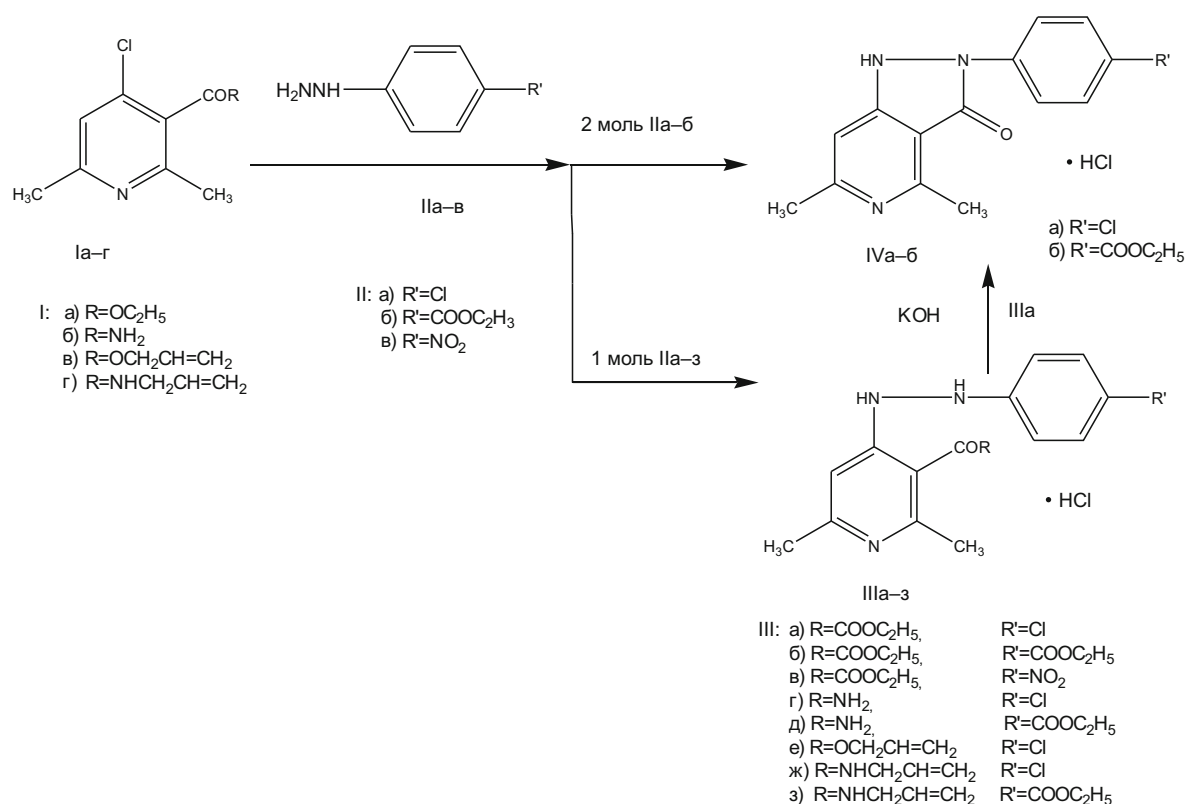
**Ключевые слова:** синтез пиразоло[4,3-с]пиридин-3-онов; синтез производных 4-фенилгидразинонотининовых кислот; антидепрессивная активность; анксиолитическая активность.

Поиск анксиолитиков среди небензодиазепиновых структур привел к созданию в ряду производных пиразоло[b]пиридина соединений, не обладающих седативным эффектом (траказолат, картазолат) [1–3], а также соединений CGS-9886 и CGS-8216, проявляющих анксиомодулирующее действие [2].

Настоящая работа посвящена поиску селективных антидепрессантов и анксиолитиков среди производных пиразоло[с]пиридинов и 4-фенилгидразинонотининовых кислот. Синтез осуществлялся по следующей схеме.

При алкилировании эфиров [4] или амидов 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты (Ia–г) 1 эк-

вивалентом соответствующего фенилгидразина (IIa–в) в кипящем спирте были синтезированы эфиры и амиды 4-фенилгидразино-2,6-диметилникотиновых кислот (IIIa–з), а при нагревании Ia с 2 эквивалентами IIa–б при 140–150 °С без растворителя или в ксилоле, или в ДМФА соответствующего фенилгидразина (IIa–б) в результате алкилирования последующей внутримолекулярной циклизации образуются пиразоло[4,3-с]пиридины (IVa–б). Соединение IVa получено также нагреванием IIIa с KOH в воде. Следует отметить, что алкилирование Ia 4-нитрофенилгидразином в кипящем ксилоле идет с образованием IIIв и все попытки циклизации последнего в соответствующий



IV (R = NO<sub>2</sub>) были безуспешны, что, по-видимому, объясняется сильным электронно-акцепторным влиянием нитрогруппы в *para*-положении фенильного фрагмента.

ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектральные характеристики синтезированных соединений соответствуют приписываемому строению (табл. 1).

Например, критерием подтверждения строения соединения Шб послужил анализ изменения мультиплетности углеродного сигнала с (1') при селективном подавлении взаимодействия с протонами соседних групп NH и ArH. ПМР-спектры соединений III а, б, е показали наличие 2 изомеров и внутримолекулярной водородной связи, наличие которой в молекулах анксиолитиков способствует увеличению афинности к бензодиазепиновым рецепторам [1]. Строение полу-

ченных соединений подтверждено данными элементного анализа.

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры получены на спектрометре "Perkin-Elmer 580" в КВг. ПМР и ЯМР <sup>13</sup>C спектры сняты на приборе "Bruker-AC 250", внутренний стандарт — ТМС.

### Этиловый эфир 2,6-диметил-4-(4-хлорфенилгидразино)никотиновой кислоты, гидрохлорид (IIIа).

Смесь 1 г (5 ммоль) этилового эфира 2,6-диметил-4-хлорникотиновой кислоты (Iа) и 0,73 г (5,1 ммоль) 4-хлорфенилгидразина (IIа) в 15 мл этанола кипятят 4 ч, реакцию массу упаривают досуха, остаток обрабатывают эфиром и получают 1,45 г соединения (IIIа).

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	T <sub>плав.</sub> в °С, растворитель	Брутто-формула	ИК-спектр, ν <sub>max</sub> , см <sup>-1</sup>	ПМР-спектр (DMCO-d <sub>6</sub> ), δ, т.д.
IIIа	86,9	198 – 199	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl	3170 и 3073 (с, шир. ν <sub>NH</sub> ), 1647 (ν <sub>CO</sub> ) 1615	1,33 (3H, т, CH <sub>3</sub> -эт), 2,63 (2,38 2-й изомер), (6H, с, 2-CH <sub>3</sub> ), 4,38 (2H, кв, CH <sub>2</sub> эт), 6,76 и 7,27 (4H, м, ArH), 7,04 (6,89 2-й изомер) (1H, с, PyH), 8,73 (8,61 2-й изомер) и 10,02 (10,69 2-й изомер (2H, два с, NH–NH), 14,27(1H, шир. с, NH кольца)
IIIб*	87,3	197 – 198 (разл. абсолютный этанол)	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> · HCl	3560 и 3290 (с, шир. ν <sub>NH</sub> ), 1690 (ν <sub>CO</sub> ) 1610 и 1598 (дублет)	1,29 <sup>б</sup> и 1,34 <sup>м</sup> (6H, два т от 2 изомеров, CH <sub>3</sub> -эт), 2,50 <sup>б</sup> и 2,63 <sup>м</sup> (6H по два с, 2CH <sub>3</sub> ), 4,25 <sup>б</sup> и 4,40 <sup>м</sup> (4H, два кв CH <sub>2</sub> -эт), 6,82 и 7,85 (4H, два д Ar-H), 6,95 <sup>м</sup> и 7,01 <sup>б</sup> (1H, два с, NH), 10,12 <sup>б</sup> и 10,87 <sup>м</sup> (1H, два с, NH), 14,4 (1H, оч. мал. с N <sup>+</sup> H-кольца)
IIIв	69,5	> 320 (разл.) этанол	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> · HCl	1722 (ν <sub>CO</sub> ), 1649, 1495 (ν <sub>асим.</sub> NO <sub>2</sub> ), 1340 (ν <sub>сим.</sub> NO <sub>2</sub> )	1,39 (3H, т, CH <sub>3</sub> -этил), 2,69 (6H, с, 2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,44 (2H, кв, CH <sub>2</sub> -этил), 6,97 и 8,25 (4H, м, ArH), 7,08 (1H, с, 5H-Py), 9,79 и 10,3 (2H, с, NH–NH)
IIIг	69,4	224 – 226 этанол — эфир	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O · HCl	–	2,47 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ), 2,53 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ), 6,77 и 7,23 (4H, м, ФкР), 6,88 (1H, с, 5-Py), 8,01 и 8,35 (2H, два с, NH <sub>2</sub> ), 8,55 и 9,61 (2H, два с, NH–NH), 9,52 (1H, уш.с, NH)
IIIд	92,0	214 – 217	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · HCl	–	1,29 (3H, т, CH <sub>3</sub> -этил), 2,48 (3H, узк. С, 2-CH <sub>3</sub> ), 2,56 (3H, уш.с, 6-CH <sub>3</sub> ), 4,24 (2H, кв, CH <sub>2</sub> -этил), 6,91 и 7,80 (4H, м, ArH), 6,83 (1H, с, 5-H Py), 8,03 и 8,38 (2H, два с, NH <sub>2</sub> ), 9,08 и 9,71 (2H, два с, NHNH), 9,38 (1H, уш.с, N <sup>+</sup> H)
IIIе	92,0	188 – 189 (разл.) этанол	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl	–	2,64 и 2,89 [6H, два с, 2, 6(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 4,40 и 4,86 (2H, д, CH <sub>2</sub> O), 5,16, 5,34 и 5,44 (2H, м, CH <sub>2</sub> =), 5,65 и 6,07 (1H, м, CH=), 6,78 и 7,27 (4H, м, ArH), 6,94 и 7,06 (1H, с, 5-H Py), 8,38 и 8,69 (1H, с, NH), 10,81 (1H, с, NH), 14,4 (1H, уш. с, N <sup>+</sup> H)
IIIж	94,0	223 – 225 (разл.) этанол	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O · HCl	–	2,50 [6H, с, 2, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 3,93 (2H, м, CH <sub>2</sub> N), 5,14 и 5,27 (2H, два м, CH <sub>2</sub> =), 5,95 (1H, м, 5-H Py), 8,69 (1H, с, NH), 9,17 (1H, т, CH <sub>2</sub> NH), 9,64 (1H, с, NH), 14,35 (1H, уш. с, N <sup>+</sup> H)
IIIз	71,8	228 – 230 (разл.) этанол — эфир	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · HCl	–	1,30 (3H, т, CH <sub>3</sub> -этил), 2,47 и 2,50 [6H, два с, 2, 6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 3,92 (2H, м, CH <sub>2</sub> N), 4,24 (2H, кв, CH <sub>2</sub> -этил), 5,15 и 5,26 (2H, уш. д и дд, CH <sub>2</sub> =), 5,9 (1H, м, CH=), 6,82 (1H, с, 5-H Py), 6,82 и 7,79 (2H, два с, NHNH), 9,05 и 9,70 (2H, два с, две гр. NH), 9,11 (1H, дд, NHCH <sub>2</sub> ), 14,1 (1H, уш.с, N <sup>+</sup> H Py)
IVа	А) 55,0 Б) 74,2	> 320 этанол	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O · HCl	–	2,40 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ), 2,74 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ), 6,84 (1H, с, 5-H Py), 7,49 и 8,08 (4H, м, AA 'хх', ArH), 12,95 (1H, шир. с, N <sup>+</sup> H)
IVб	55,9	237 – 238 этанол	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> · HCl	–	1,30 (3H, т, CH <sub>3</sub> -эт), 2,33 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ), 2,68 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ), 4,28 (2H, кв, CH <sub>2</sub> -этил), 6,75 (1H, с, 5-H Py), 7,98 и 8,24 (4H, м, Ar), 12,43 (1H, ш. с, NH+ Py)

\* ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>): 13,82 кв (CH<sub>3</sub>Py), 14,27 кв (CH<sub>3</sub>Ar), 24,14 кв (6-CH<sub>3</sub>), 24,26 кв (2-CH<sub>3</sub>), 59,67 т (CH<sub>2</sub>Ar); 60,66 т (CH<sub>2</sub>Py); 102,75 д (5-H); 107,57 т (3-C); 110,69 ддд (2'-C), 119,45 т (4'-C) 130,72 дд (3'-C), 152,77 дт (1'-C), 154,34, С (4-C), 156,95 ум. кв (6-CH<sub>3</sub>), 158,55 (ум. кв (2-C) 165,47 тт (C=O, Ar); 167,67 ум. т (C=O, Py)

**Этиловый эфир 2,6-диметил-4-(4-этоксикарбонилфенилгидразино)никотиновой кислоты, гидрохлорид (ШБ).** Получают аналогично (Ша).

**Этиловый эфир 2,6-диметил-4-(4-нитрофенилгидразино)никотиновой кислоты, гидрохлорид (ШВ).** Получают аналогично Ша (вместо спирта берут ксилол).

**Амид 2,6-диметилникотино-4-(4-хлорфенилгидразиновой) кислоты, гидрохлорид (ШГ).** Получают аналогично Ша из амида 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты [4].

**Амид 2,6-диметилникотино-4-(4-этоксикарбонилфенилгидразиновой) кислоты, гидрохлорид (ШД).** Получают аналогично ШГ.

**Аллиловый эфир 2,6-диметил-4-(4-хлорфенилгидразино)никотиновой кислоты, гидрохлорид (ШЕ).**

Смесь 5,57 г (30 ммоль) 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты [5] и 45 мл хлористого тионила кипятят 4 ч, отгоняют избыток хлористого тионила, добавляют 20 мл безводного бензола и упаривают в вакууме. К остатку добавляют 3,48 г (60 ммоль) аллилового спирта, 9,09 г (90 ммоль) триэтиламина в 50 мл безводного бензола и кипятят смесь 3 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат промывают 5 % раствором бикарбоната натрия, водой, сушат сульфатом магния, упаривают в вакууме, остаток перегоняют в вакууме при 110 – 115 °С/2 мм и получают 1,51 г аллилового эфира 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты. Смесь 1,13 г (5 ммоль) последнего с 0,71 г (5 ммоль) *n*-хлорфенилгидразина в 15 мл спирта кипятят 7 ч, добавляют спиртовой раствор хлористого водорода, разбавляют эфиром и получают 1,66 г (ШЕ).

**Н-Аллиламид 2,6-диметил-4-(4-хлорфенилгидразино)никотиновой кислоты, гидрохлорид (ШЖ).**

К раствору 7,44 г (40 ммоль) 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты в 70 мл безводного пиридина добавляют 9,12 г (44 ммоль) дициклогексилкарбодиимида и 2,28 г (40 ммоль) N-аллиламида. Смесь переме-

шивают при 20 °С в течение 4 ч, выпавший осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток обрабатывают 5 % раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат сульфатом магния, упаривают и получают 6,87 г (75,5 %) N-аллиламида 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты, который без дополнительной очистки вводят в реакцию с 4-хлорфенилгидразином (Па). Получают соединение ШЖ аналогично соединению Ша.

**Н-Аллиламид 2,6-диметил-4-(4-этоксикарбонилфенилгидразино)никотиновой кислоты, гидрохлорид (ШЗ).** Получают аналогично соединению ШЖ.

**4,6-Диметил-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-он, гидрохлорид (IVа).**

А) Смесь 1 г (5 ммоль) этилового эфира 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты (Iа) и 1,42 г (10 ммоль) 4-хлорфенилгидразина (Па) нагревают 4 ч при 150 °С, к реакционной массе добавляют 70 мл ацетона, нагревают до кипения и оставляют на 1 ч. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром и получают 0,8 г основания соединения IVа, которое растворяют в 150 мл спирта, добавляют эфирный хлористый водород и получают 0,8 г (IVа).

Б) Смесь 16 г (50 ммоль) основания соединения Ша и 5,6 г (100 ммоль) калия гидроксида в 160 мл воды кипятят 5 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, уксусной кислотой, водой и получают 2,5 г основания соединения IVа. Из щелочного раствора подкислением уксусной кислотой выделяют 9,07 г основания соединения IVа. Общий выход 11,57 г (84,4 %), температура плавления 300 °С (разл. из ацетона). Основание переводят действием эфирного HCl в соединение IVа, выход 11,5 г.

**4,6-Диметил-4-(4-этоксикарбонилфенил)-2,3-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-он, гидрохлорид (IVб).**

Смесь 3,18 г (15 ммоль) этилового эфира 4-хлор-2,6-диметилникотиновой кислоты (Iа) и 3,24 г (18 ммоль) 4-этоксикарбонилфенилгидразина (Пб) в

Таблица 2  
Антидепрессивный эффект соединений в тесте вынужденного плавания у крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Число оборотов колес
Контроль	–	94,3 ± 15,6
Ша	20	162,8 ± 35,2 *
ШБ	–/–	128,7 ± 17,9 *
ШВ	–/–	119,4 ± 22,3
ШГ	–/–	94,8 ± 19,1
ШД	–/–	121,7 ± 38,2
ШЕ	–/–	133,6 ± 23,3 *
ШЖ	–/–	104,9 ± 27,4
ШЗ	–/–	96,3 ± 44,1
IVа	–/–	189,5 ± 34,9 *
IVб	–/–	89,1 ± 17,5
Флуоксетин	–/–	130,6 ± 7,4 *

\* — различие с контрольной группой достоверно при  $p < 0,05$ .

Таблица 3  
Антидепрессивное действие исследованных веществ на модели вынужденного плавания по Пороульд у беспородных крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Длительность иммобилизации, с
Контроль	–	409,8 ± 44,3
IVа	20	115,7 ± 43,1 *
IVб	–/–	395,6 ± 65,9
Ша	–/–	214,5 ± 65,3 *
ШБ	–/–	175,1 ± 55,4 *
ШВ	–/–	411,3 ± 62,7
ШГ	–/–	387,5 ± 43,9
ШД	–/–	405,9 ± 62,3
ШЕ	–/–	254,5 ± 48,2 *
ШЖ	–/–	381,6 ± 64,2
Флуоксетин	–/–	197,4 ± 29,1 *

\* – различие с контрольной группой достоверно при  $p < 0,05$ .

15 мл сухого диметилформамида нагревают 10 ч при 120 – 130 °С, фильтруют и получают 1,95 г основания соединения IVб. Из фильтрата добавлением эфира высаживают дополнительно 1 г основания. Общий выход основания соединения IVб — 2,95 г, которое действием эфирного HCl переводят в гидрохлорид и получают 2,90 г соединения IVб.

#### Экспериментальная фармакологическая часть

Антидепрессивную активность изучали на белых беспородных крысах-самцах возраста 2 – 2,5 мес и массой 220 – 250 г с помощью модели вынужденного плавания у крыс — теста отчаяния [6] согласно [7] и [8].

Была использована четырехканальная установка, разработанная в ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН [9]. Установка представляет собой сосуд размером 64 × 30 × 42 см, разделенный на 4 равных отсека. В отсеках находятся колеса шириной 11 см с 12 лопастями шириной 2 см, наружный диаметр колес 10 см. На краях каждого колеса укреплены магниты, а над колесами — герконы, которые срабатывают каждый раз, когда магнит проходит под ними. Так происходит автоматическая регистрация оборотов колес, которая является объективной мерой активности животных. Сосуд заполняли водой с температурой 25 °С до середины колес. Крыс помещали в каждый отсек мордой от колеса и регистрировали число оборотов колес в течение 10 мин с помощью электромеханических счетчиков.

При исследовании влияния веществ на вынужденное плавание согласно [7] крыс помещали в стеклянный цилиндр диаметром 40 см, заполненный водой на глубину 60 см, и визуально регистрировали длительность эпизодов неподвижности животных в течение 10 мин.

Таблица 4  
Анксиолитическое действие соединений в тесте конфликтной ситуации

Соединение	Доза, мг/кг	Число наказуемых взятий воды
Контроль	–	13,29 ± 4,2
IIIa	20	8,7 ± 3,6
IIIб	–//–	42,6 ± 9,6*
IIIв	–//–	56,3 ± 15,1*
IIIг	–//–	47,3 ± 14,6*
IIIд	–//–	27,9 ± 9,3
IIIе	–//–	23,6 ± 11,1
IIIж	–//–	16,1 ± 5,8
IIIз	–//–	31,2 ± 14,6
IVa	10	13,5 ± 7,3
IVa	20	41,7 ± 19,8*
IVa	40	83,5 ± 25,1*
IVб	20	29,2 ± 5,9
Диазепам	5	26,3 ± 5,8*
Флуоксетин	20	6,4 ± 2,2*

\* – различие с контрольной группой достоверно при  $p < 0,05$ .

Ранее было установлено, что исследованные вещества наиболее эффективны в дозе 20 мг/кг. Поэтому каждое соединение вводили внутривентриально в дозе 20 мг/кг за 40 мин до опыта. Эффект каждого соединения изучали на 10 животных, вещества суспендировали с помощью твина-80. Сравнение проводили с антидепрессантом флуоксетином.

Анксиолитическую активность изучали на белых беспородных крысах-самцах возраста 2 – 2,5 мес и массой 220 – 250 г в тесте конфликтной ситуации, основанной на столкновении питьевой и оборонительной мотивации [10].

Предварительно животных лишали воды и сочных кормов на 24 ч, а затем вырабатывали навык взятия воды из поилки, помещая крысу в камеру, где она находилась с водой и начинала пить. Камера имеет размер 275 × 275 × 450 мм, электродный пол и поилку с водой (сосуд с соском на стене), расположенную на высоте 5 см от пола. Для проведения конфликтной ситуации использована четырехкамерная установка, разработанная в ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН [11].

Тренировку проводили в течение 5 мин, что позволяло развить навык взятия воды у крыс и не дать животным напиться перед опытом, т.е. сохранить питьевую мотивацию. На следующий день крыс помещали в камеру на 10 мин, и через 10 с после начала питья каждое взятие воды наказывается электробовым раздражением. В эксперименте используется ток силой 0,5 мА, позволяющий обнаружить анксиолитики средней силы. В результате, чтобы удовлетворить питьевую мотивацию, крысы должны преодолеть чувство страха перед наказанием. Число наказуемых взятий воды за 10 мин нахождения в камере является мерой анксиогенного состояния. Транквилизаторы устраняют чувство тревоги и страха и увеличивают число наказуемых взятий воды.

Анксиолитический эффект большинства соединений изучали при их введении в дозе 20 мг/кг, а действие наиболее активного вещества IVa — в дозах 5, 10 и 20 мг/кг. Эффект соединений в каждой дозе изучали на 10 животных. Вещества суспендировали с помощью твина-80 и вводили внутривентриально за 40 мин до опыта. В качестве препарата сравнения использовали диазепам в дозе 5 мг/кг и флуоксетин в дозе 20 мг/кг.

Острая токсичность наиболее активного соединения IVa при его внутривентриальном введении в возрастающих дозах 300, 400, 500, 600, 800 и 900 мг/кг оценивалась в опытах на беспородных белых крысах-самцах массой 220 – 250 г при постоянной температуре окружающей среды (20 – 21 °С) [12]. Гибель животных регистрировали через 24 ч после введения соединения IVa.

#### Результаты и их обсуждение

При изучении антидепрессивного действия установлено, что соединения IVa, IIIa, IIIб и IIIе достоверно



но увеличивают число оборотов колес по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Максимальный эффект, превышающий эффект флуоксетина, отмечен у соединения IVa.

Исследованные соединения проявляли также высокую эффективность и в тесте вынужденного плавания у крыс по методике Porsolt (табл. 3).

Установлено, что соединения IVa, IIIa – б, е достоверно уменьшают время неподвижности крыс по сравнению с контрольной группой. При этом эффект соединения IVa сопоставим с эффектом флуоксетина.

При изучении анксиолитической активности по тесту конфликтной ситуации активны соединения IIIб – г и IVa. Соединение IVa проявляет максимальный анксиолитический эффект в дозе 40 мг/кг, превышающий эффект диазепама (табл. 4).

При изучении острой токсичности и возможных побочных эффектов соединения было установлено, что LD<sub>50</sub> соединения IVa при внутривенном введении крысам составляет 825,3 мг/кг.

При оценке миорелаксантного действия соединения IVa обнаружено, что животные, которым предварительно вводили соединение в дозе 150 мг/кг, легко удерживаются на вращающемся стержне, проявляя при этом выраженную исследовательскую активность. Все крысы данной группы легко восстанавливают рефлекс подтягивания на горизонтальной перекладине и не уступают животным контрольной группы. Таким образом, соединение IVa при внутривенном введении доз, в 7,5 раз превышающих терапевтические (180 мг/кг), не вызывает миорелаксации в отличие от диазепама. Установлено, что ED<sub>50</sub> миорелаксантного эффекта вещества IVa при внутривенном введении крысам составляет 243,6 мг/кг.

При оценке седативного эффекта соединения IVa путем исследования его влияния на горизонтальную активность крыс установлено, что соединение IVa в дозе 20 мг/кг не обладает седативным эффектом, характерным для диазепама.

## ЛИТЕРАТУРА

1. M. S. Allen, P. Skolnick, and J. M. Cook, *J. Med. Chem.*, **35**, 368 – 374 (1992).
2. J. T. Forbes, Ch. N. Johnson, G. E. Jones, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **33**, 2640 – 2645 (1990).
3. J. Kitaura, O. Nakaguchi, Ni Tareno, et al., *J. Med. Chem.*, **25**, 337 – 339 (1982).
4. О. М. Глозман, Л. А. Жмуренко, В. П. Лезина и др., *Хим-фарм. журн.*, **35**(11), 8 – 10 (2001).
5. A. Michaelis, *Liebigs Ann. Chem.*, **366**, 324 – 407 (1909).
6. Н. И. Андреева, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005), сс. 244 – 252.
7. R. D. Porsolt, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **47**, 379 – 391 (1978).
8. S. Nomura, J. Shimizu, M. Kinjo, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **83**, 171 – 175 (1982).
9. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, А. Л. Мдзинаришвили, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **57**(1), 3 – 5 (1994).
10. Т. А. Воронина, С. Б. Серединин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005), сс. 253 – 262.
11. Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **58**(2), 54 – 56 (1995).
12. Е. В. Арзамасцев, Т. А. Гуськова, И. В. Березовская и др., *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005), сс. 41 – 53.

Поступила 11.05.10

## SYNTHESIS, ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC ACTIVITY OF PYRAZOLO[4,3-*c*]PYRIDINE AND 4-PHENYLHYDRAZINICOTINIC ACID DERIVATIVES

L. A. Zhmurenko, G. M. Molodavkin, T. A. Voronina, and V. P. Lezina

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Synthesis of compounds effective in the treatment of anxiety-depressive disorders is described. It is established that 4,6-dimethyl-2-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-3-one hydrochloride (IVa) possesses combined antidepressant and anxiolytic properties. Advantages of compound IVa are low toxicity and the absence of side effects typical of antidepressants (elevation of anxiety) and benzodiazepine anxiolytics (miorelaxant and sedative action).

**Key words:** synthesis of pyrazolo[4,3-*c*]pyridine-3-ones, synthesis of 4-phenylhydrazinicotinic acid derivatives, antidepressant activity, anxiolytic activity.