

В. Л. Гейн¹, М. А. Марьясов¹, Т. А. Силина¹, Р. Р. Махмудов²

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-АРИЛ-4-ГЕТЕРОИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-(2-ТИАЗОЛИЛ)-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

¹ ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия, permt@pfa.ru;² ЕНИ ФГБОУ ВПО "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Пермь, Россия, bav@psu.ru

Для синтеза 5-арил-4-(2-гетероил)-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-3-пирролин-2-онов была использована трехкомпонентная реакция метиловых эфиров 2-гетероилпировиноградных кислот с ароматическими альдегидами и 2-аминотиазолом. На основе синтезированных соединений реакцией нуклеофильного замещения с о-аминофенолом, м-фенилендиамином, гидросиламином и мочевиной получены соответствующие 3-аминопроизводные, а взаимодействием с гидразингидратом и фенилгидразином соответствующие пирроло[3,4]пиразолы. Структура полученных соединений установлена на основании данных ИК, ЯМР ¹H и масс-спектров и качественных реакций. Исследованы острая токсичность и анальгетическая активность полученных соединений.

Ключевые слова: 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-3-пирролин-2-оны; синтез; бинуклеофилы; 4-арил-5-(2-тиазолил)-3-(2-тиеноил)-1,4-дигидропирроло[3,4]пирозол-6-оны; анальгетическая активность; острая токсичность.

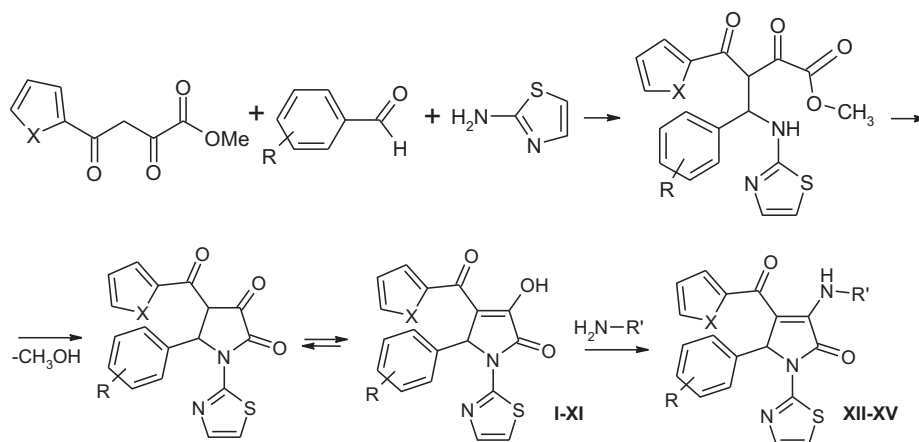
В продолжение изучения биологической активности 1,4,5-тризамещенных пирролидин-2,3-дионов представляло интерес получить 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в положении 1 остаток 2-аминотиазола, в положении 4 2-тиеноильный, 2-фураноильный фрагмент и их производные, установить структуру и исследовать анальгетическую активность полученных соединений.

Для этой цели была использована ранее описанная [3 – 5] трехкомпонентная реакция замещенных эфиров ацилпировиноградных кислот с альдегидами и аминами. В ходе исследования установлено, что единственным продуктом реакции, протекающей при кратковременном нагревании эквимольных количеств метилового эфира 2-тиеноил- и 2-фураноилпировиноградной кислоты со смесью ароматического альдегида и 2-ами-

нотиазола являются 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-оны (I – VIII) и 5-арил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-4-(2-фураноил)-3-пирролин-2-оны (IX – XI) соответственно.

Полученные соединения I – XI представляют собой кристаллические вещества от светло-желтого до желто-коричневого цвета, не растворимые в воде, растворимые в этаноле при нагревании, растворимые в диоксане, ледяной уксусной кислоте, с высокими температурами плавления (табл. 1). Высокие точки плавления можно, по-видимому, объяснить их способностью к образованию межмолекулярных водородных связей и существованию их в форме димеров [1, 2].

Строение полученных 5-арил-4-гетероил-3-гидрокси-1-(2-тиазолил)-3-пирролин-2-онов было доказано



X = S

R = H(I); 2-Cl (II); 2-OH (III); 3-OH (IV); 2-F (V); 3-F (VI); 4-F (VII); 4-*i*-Pr (VIII)R = 4-*i*-Pr. R' = 2-OHC₆H₄ (XII); 3-NH₂C₆H₄ (XIII); OH (XIV); H (XV).

X = O

R = H (IX); 4-*i*-Pr (X); 4-*t*-Bu (XI)

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Тпл, °С	Брутто-формула	Молек. масса по масс-спектру
I	60,0	218 – 220 (AcOH)	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂	368,44
II	57,9	228 – 230 (AcOH)	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S ₂	402,88
III	47,4	225 – 227 (AcOH)	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	384,44
IV	47,7	220 – 222 (AcOH)	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	384,44
V	40,4	217 – 219 (AcOH)	C ₁₈ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S ₂	386,43
VI	41,4	210 – 212 (AcOH)	C ₁₈ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S ₂	386,43
VII	41,4	203 – 205 (AcOH)	C ₁₈ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S ₂	386,43
VIII	56,8	239 – 241 (AcOH)	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	410,52
IX	56,0	223 – 225 (AcOH)	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	352,37
X	55,3	226 – 228 (AcOH)	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	394,45
XI	57,3	248 – 249 (AcOH)	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	408,48
XII	69,8	224 – 226 (этанол)	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₂	501,63
XIII	36,0	256 – 258 (этанол)	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂	500,65
XIV	35,2	195 – 197 (AcOH: этанол, 1:2)	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂	425,53
XV	33,3	239 – 241 (AcOH)	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂	409,53
XVI	59,0	> 280 (AcOH)	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ OS ₂	406,53
XVII	21,3	257 – 259 (AcOH)	C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂	456,55

на основании данных ИК, ЯМР ¹H и масс-спектров (табл. 2).

В ИК-спектрах соединений I – XI присутствуют полосы поглощения лактамной (1698 – 1719 см⁻¹) и ке-

тонной (1594 – 1647 см⁻¹) карбонильных групп и уширенная полоса поглощения енольной гидроксильной группы при 3200 – 3250 см⁻¹ (табл. 2).

Таблица 2

Спектральные данные соединений I – XVII

Соединение	R	ИК спектры, ν, см ⁻¹					Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.д.					
		CO	CON	OH	NH	C ₃ H, с	Ar, м	C ₃ H ₂ NS, 2 д	NH, с	CH, м	CH ₃ , д	Остальные протоны
I	H	1620	1690	3240	-	6,10	7,10 – 7,30	7,85 – 7,95	-	-	-	-
II	2-Cl	1590	1680	3200	-	6,62	7,12 – 7,38	7,98 – 8,11	-	-	-	ОН 11,40 – 13,20
III	2-OH	-	-	-	-	6,25	6,60 – 7,41	7,97 – 8,00	-	-	-	ОН 9,55, ОН 11,30 – 12,70
IV	3-OH	-	-	-	-	6,12	6,54 – 7,44	7,98 – 8,03	-	-	-	ОН 9,30, ОН 11,60 – 12,90
V	2-F	-	-	-	-	6,40	7,02 – 7,41	7,98 – 8,13	-	-	-	-
VI	3-F	-	-	-	-	6,19	6,99 – 7,43	7,98 – 8,13	-	-	-	-
VII	4-F	-	-	-	-	6,19	7,03 – 7,44	7,97 – 8,13	-	-	-	-
VIII	4- <i>i</i> -Pr	1620	1690	3220	-	6,15	7,10 – 7,44	7,98 – 8,10	-	2,74 – 2,80	1,09 – 1,11	ОН 11,40 – 13,00
IX	H	-	-	-	-	6,15	7,05 – 7,35	7,50, 7,90	-	-	-	C ₄ H(фура- нил-) м. 6,60
X	4- <i>i</i> -Pr	-	-	-	-	6,20	7,09 – 7,45	7,61, 7,99	-	2,74 – 2,80	1,09 – 1,11	C ₄ H(фура- нил-) м. 6,71
XI	4- <i>t</i> -Bu	-	-	-	-	6,20	7,24 – 7,45	7,61, 7,99	-	-	1,18 – 1,19 (с)	C ₄ H(фура- нил-) м. 6,71
XII	4- <i>i</i> -Pr	1610	1670	3190	3380	6,40	6,52 – 7,20	7,30, 7,55	10,02	2,60 – 2,82	1,08 – 1,11	ОН 8,98
XIII	4- <i>i</i> -Pr	1630	1700	-	3390	6,15	6,98 – 7,39	7,55, 7,78	10,48	2,65 – 2,75	1,02 – 1,05	NH ₂ 2 д. 7,60, 8,75
XIV	4- <i>i</i> -Pr	-	-	-	-	6,05 д., 4,75 д. (C ₄ H), J 10,2 Гц	6,70 – 7,25	7,30 – 7,35	-	2,60 – 2,75	1,00 – 1,10	ОН 8,52
XV	4- <i>i</i> -Pr	-	-	-	-	6,55	6,88 – 7,25	7,60 – 7,72	-	2,60 – 2,80	1,05 – 1,11	NH ₂ 2 д. 7,35, 7,70
XVI	4- <i>i</i> -Pr	-	1650	-	3100	6,50	7,02 – 7,35	7,41 – 7,51	14,2	2,62 – 2,85	1,05 – 1,12	-
XVII	3-OH	-	-	-	-	6,48	6,59 – 7,55	8,10 – 8,20	-	-	-	ОН 9,35

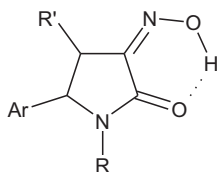
В ЯМР ^1H -спектрах кроме группы сигналов протонов ароматических колец (6,79 – 7,56 м.д.), дублетов тиазолового цикла (7,75 – 8,51 м.д.) и заместителей в положении 4 гетероцикла, наблюдается синглет метинового протона в положении 5 в области 6,02 – 6,40 м.д. Сигнал протона енольного гидроксила сильно уширен вследствие интенсивного обмена, что отмечается и для других соединений этого ряда [1]. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

В масс-спектрах соединений присутствует пик молекулярного иона (табл. 1) и пики фрагментных ионов, подтверждающих указанную структуру. Характерными для данного ряда соединений (I – VIII) являются пики ионов с M/Z – 111 и 127, что соответствует ионам $[\text{C}_4\text{H}_3\text{S}-\text{C}=\text{O}]^+$ и $[\text{C}_4\text{NS}-\text{NH}-\text{C}=\text{O}]^+$; для соединений IX – XI — 95 и 127 ($[\text{C}_4\text{H}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}]^+$ и $[\text{C}_4\text{NS}-\text{NH}-\text{C}=\text{O}]^+$).

Все полученные соединения дают вишневое окрашивание со спиртовым раствором FeCl_3 , что наряду с данными спектров, свидетельствует об их существовании преимущественно в енольной форме.

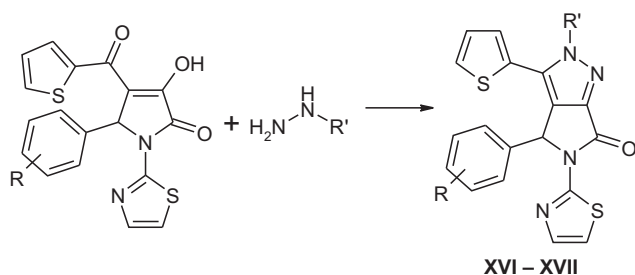
Взаимодействием соединения VIII с такими нуклеофилами как *o*-аминофенол, *m*-фенилендиамин, гидроксилламин и мочевины были получены соответствующие 3-аминопроизводные (XII – XV), которые представляют собой кристаллические вещества от бледно-желтого до желто-коричневого цвета. Методики получения и очистки описаны в разделе экспериментальная химическая часть. Данные соединения не растворимы в воде и диэтиловом эфире, растворимы при нагревании в этаноле и 2-пропаноле, растворимы в диоксане и ледяной уксусной кислоте.

В ИК-спектрах соединений XII – XV в отличие от исходных соединений присутствует уширенная полоса вторичной аминогруппы (кроме XV) в области 3150 – 3400 cm^{-1} и отсутствует полоса поглощения енольной гидроксильной группы (табл. 2). В ЯМР ^1H спектрах дополнительный сигнал протона NH-группы наблюдается в слабом поле (10,02 – 14,20 м.д.), что свидетельствует о существовании соединений в энантиомерной форме. Соединение XIV существует преимущественно в оксимной форме, так как на спектре наблюдаются 2 сигнала метиновых протонов в виде 2 симметричных дублетов (4,75 и 6,05 м.д., $J = 10,2$ Гц). Данная форма более устойчива, по-видимому, за счет образования водородных связей:



Соединения XIII – XV не дают качественную реакцию на енольный гидроксил.

При обработке соединений IV и VIII гидразингидратом или фенилгидразином образуются соответствующие пирроло[3.4]пиразолы (XVI, XVII), (методику см. в экспериментальной химической части).



R = 4-*i*-Pr, R' = H (XVI); R = 3-OH, R' = Ph

Соединение XVI представляет собой кристаллическое вещество бледно-оранжевого, а соединение XVII — коричневого цвета. Соединения растворимы в ледяной уксусной кислоте, диоксане и спиртах при нагревании, нерастворимы в воде и диэтиловом эфире. На ИК и ЯМР ^1H спектрах отсутствует сигнал енольной гидроксильной группы, а для соединения XVI характерно наличие сигнала вторичной аминогруппы (табл. 2). Оба соединения не дают окрашивания с FeCl_3 .

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений снимали на спектрофотометре SPECORD M-80 в вазелиновом масле. ЯМР ^1H спектры соединений измерены на спектрометре BrukerDRX₅₀₀ (ДМСО, рабочая частота 500,13 МГц, внутренний стандарт ТМС). Для снятия масс-спектров использован Finnigan MAT INCOS-50 (XI, 70 эВ).

3-Гидрокси-5-фенил-1-тиазол-2-ил-4-(тиофен-2-карбонил)-1,5-2Н-пиррол-2-он (I). Смесь 1,06 г (5 ммоль) метилового эфира 2-тиеноилпировиноградной кислоты, 0,74 г (0,91 мл, 5,5 ммоль) бензальдегида и 0,5 г (5 ммоль) 2-аминотиазола в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 5 – 10 мин, охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают. Перекристаллизовывают из 10 мл ледяной уксусной кислоты.

Соединения II – XI (табл. 1) получают по аналогичной методике.

3-(2-Гидроксифениламино)-5-(2-пропил-4-фенил)-1-тиазол-2-ил-4-(тиофен-2-карбонил)-1,5-2Н-пиррол-2-он (XII). Смесь 1,23 г (3 ммоль) 3-гидрокси-5-(4-изопропилфенил)-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-она (VIII) и 0,4 г (3,7 ммоль) в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 1,5 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Очистку проводят путем перекристаллизации из 15 мл 95 % этилового спирта.

3-(3-Аминофениламино)-5-(2-пропил-4-фенил)-1-тиазол-2-ил-4-(тиофен-2-карбонил)-1,5-2Н-пиррол-2-он (XIII). Смесь 1,23 г (3 ммоль) 3-гидрокси-5-(4-изопропилфенил)-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-она (VIII) и 0,43 г (4 ммоль) в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 15 – 20 мин, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Очистку проводят путем перекристаллизации из 15 мл 95 % этилового спирта.

3-Гидроксиамино-5-(2-пропил-4-фенил)-1-тиазол-2-ил-4-(тиофен-2-карбонил)-1,5-2Н-пиррол-2-он (XIV). Смесь 1,23 г (3 ммоль) 3-гидрокси-5-(4-изо-пропилфенил)-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-она (VIII) и 0,2 г (6 ммоль) гидроксилamina кипятят 4 ч в 15 мл смеси ледяная уксусная кислота — 95 % этанол (1:2), охлаждают, образующийся при стоянии осадок отфильтровывают.

3-Амино-5-(2-пропил-4-фенил)-1-тиазол-2-ил-4-(тиофен-2-карбонил)-1,5-2Н-пиррол-2-он (XV), табл. 1. Смесь 1,23 г (3 ммоль) 3-гидрокси-5-(4-изопропилфенил)-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-она (VIII) и 0,36 г (6 ммоль) мочевины в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 4 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Очистку проводят путем перекристаллизации из 10 мл ледяной уксусной кислоты.

4-(2-Пропил-4-фенил)-5-тиазол-2-ил-3-(тиофен-2-карбонил)-1,4-дигидропирроло[3,4]пирозол-6-он (XVI). Смесь 1,23 г (3 ммоль) 3-гидрокси-5-(4-изопропилфенил)-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-она (VIII) и 0,2 мл (4,1 ммоль) гидразина гидрата в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 20 мин, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Очистку проводят путем перекристаллизации из 10 мл ледяной уксусной кислоты.

4-(3-Гидроксифенил)-5-тиазолил-3-(тиофен-2-карбонил)-2-фенил-2,4-дигидропирроло[3,4]пирозол-6-он (XVII). Смесь 1,1 г (3 ммоль) 3-гидро-

кси-5-(3-гидроксифенил)-1-(2-тиазолил)-4-(2-тиеноил)-3-пирролин-2-она (IV) и 0,5 мл (5 ммоль) фенилгидразина кипятят 20 мин в 10 мл ледяной уксусной кислоты, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают. Очистку проводят путем перекристаллизации из 10 мл ледяной уксусной кислоты.

Экспериментальная биологическая часть

В результате первичных испытаний биологической активности установлено, что соединение VIII проявляет достоверный анальгетический эффект. На основе данного соединения был получен ряд производных (XII – XV), которые подверглись испытаниям на данный вид активности.

Изучение проводили на беспородных белых мышах обоего пола массой от 18 до 22 г. Для определения антиноцицептивной активности использовали метод термического раздражения лап, “горячая пластинка” [8]. Показателем ноцицепции являлось облизывание лапок животным при помещении на металлическую пластинку, нагретую до 55 °С. Оценивали продолжительность пребывания животного на горячей пластинке до проявления ноцицептивной реакции (латентный период). Исследуемые соединения вводили внутривентриально, в дозе 50 мг/кг, в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи, за 2 ч до помещения животного в прибор. В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия (анальгин) в дозе 93 мг/кг (ЕД50). Контрольной группе животных вводили соответствующий объем 2 % крахмальной слизи. Статистическую обработку эксперимента проводили с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$.

Определение острой токсичности проводили на мышах обоего пола массой от 18 до 22 г по 10 животных в группе на дозу. Исследуемые вещества вводили перорально в 3 % крахмальной слизи в диапазоне от 100 до 2000 мг/кг. Наблюдение за животными осуществляли в течение 10 дней. Оценивали состояние волосяного и кожного покровов, окраску слизистых оболочек, потребление воды и пищи, изменение массы тела. Контрольной группе животных вводили перорально 3 % крахмальную слизь [6].

Как показали результаты исследования острой токсичности, достоверно значимых отклонений в массе экспериментальных животных и других симптомов интоксикации выявлено не было. ЛД₅₀ исследуемых соединений при однократном пероральном введении составляет > 2000 мг/кг (диклофенак ЛД₅₀ = 62,5 мг/кг, ибупрофен ЛД₅₀ = 636 мг/кг). Данные соединения являются малотоксичными [7].

Установлено, что из 17 изученных соединений 14 достоверно обладают анальгетической активностью (табл. 3). В таблице приведены данные оценки активности соединений через 2 ч после введения, так как для большинства из них анальгетический эффект проявляется в это время. Наиболее активными оказались соединения IX, X, XII, XIII, XV, XVI.

Таблица 3
Анальгетическая активность исследуемых соединений

Соединение	Доза, мг/кг, внутривентриально	Латентный период облизывания лапок, с
		через 2 ч, после введения
I	50	16,20 ± 3,02
II	50	17,18 ± 1,62
III	50	18,10 ± 0,62
IV	50	19,08 ± 3,76
V	50	18,40 ± 1,03
VI	50	17,20 ± 0,58
VII	50	19,30 ± 0,58
VIII	50	19,70 ± 0,86
IX	50	20,30 ± 0,54*
X	50	20,42 ± 1,04*
XI	50	19,67 ± 0,70
XII	50	21,33 ± 0,75*
XIII	50	20,60 ± 0,60*
XIV	50	19,30 ± 0,46
XV	50	20,00 ± 0,27*
XVI	50	20,80 ± 1,16*
XVII	50	18,40 ± 0,51
Контроль (2 % крахмальная слизь)	50	10,60 ± 0,51
Метамизол натрия	93	16,33 ± 3,02

Примечание. Эффекты всех изученных веществ были достоверно значимы при $p < 0,05$.

* Соединения с выраженной активностью.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что для проявления анальгетического действия необходимо наличие заместителя в арильном остатке в положении 5 гетероцикла. При этом максимальный анальгетический эффект наблюдается при наличии заместителя в пара-положении. Природа заместителя оказывает незначительное влияние на силу действия. Учитывая результаты первичных испытаний, можно резюмировать, что среди 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении 4 гетероцикла 2-тиеноильный и 2-фураноильный остатки и в положении 1 тиазоловый фрагмент, целесообразен поиск веществ, обладающих анальгетическим действием при сравнительно низкой токсичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, И. Н. Аникина, *Ж. орган. химии*, **22**(8), 1749 – 1756 (1986).
2. Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, Л. О. Коньшина, Н. Н. Шапетько, *Ж. орган. химии*, **25**(12), 2494 – 2500 (1989).
3. В. Л. Гейн и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(9), 23 – 25 (1998).
4. Т. А. Силина и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 6, 844 – 845 (1998).
5. Т. А. Силина и др., *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 24 – 26 (2008).
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учеб. пособие для послевуз. проф. образования врачей*; Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005).
7. ГОСТ 12.1.007-76. Классификация и общие требования безопасности.
8. N. V. Eddy, D. J. Leimbach, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).

Synthesis and analgesic activity of 5-aryl-4-heteroyl-3-hydroxy-1-(thiazol-2-yl)-3-pyrrolin-2-ones and derivatives

V. L. Gein, M. A. Mar'yasov, T. A. Silina, R. R. Machmudov 1

Perm' State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990, Russia

1 Perm state national research university, Perm, 614990, Russia

Three-component reaction of methyl esters of 2-heteroylpyruvic acids with mixture of aromatic aldehyde and 2-aminothiazole was used for synthesis of 5-aryl-4-heteroyl-3-hydroxy-1-(2-thiazolyl)-3-pyrrolin-2-ones. The corresponding 3-aminoderivates were obtained by the reaction of nucleophilic substitution with o-aminophenole, m-phenylenediamine, hydroxylamine and urea. The corresponding pyrrole[3.4]pyrazoles were obtained by the interaction with hydrazine hydrate and phenylhydrazine. The structure of new compounds was proved by the data of IR, NMR-1H and mass-spectra and chemical reactions. Acute toxicity and analgesic activity of new compounds was studied.

Key

words:

5-aryl-4-heteroyl-3-hydroxy-1-(2-thiazolyl)-3-pyrrolin-2-ones; synthesis; nucleophiles; derivatives; 4-aryl-5-(thiazol-2-yl)-3-thienoyl-1,4-dihydropyrrole[3.4]pyrazol-6-ones, analgesic activity, toxicity.