

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.484.22.: 615.276.:615.28

### СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ И ЭФИРОВ 2-(1,5-ДИМЕТИЛ-3-ОКСО-2-ФЕНИЛ-2,3-ДИГИДРО-1H-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)АМИНО-5,5-ДИМЕТИЛ-4-ОКСОГЕКС-2-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

**А.Ю. КИРИКОВ<sup>1</sup>**  
**Н.М. ИГИДОВ<sup>1</sup>**  
**А.Г. ГОЛЬДШТЕЙН<sup>1</sup>**  
**В.П. КОТЕГОВ<sup>1</sup>**  
**Р.Р. МАХМУДОВ<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Пермская государственная фармацевтическая академия*

<sup>2)</sup> *Пермский государственный национальный исследовательский университет*

*e-mail: felixdela@yandex.ru*

Изучена дециклизация 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино-5-трет-бутил-3(H)-фуран-2-она под действием первичных аминов и спиртов, приводящая к образованию N-замещенных амидов и эфиров 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты. Изучена биологическая активность полученных соединений.

Ключевые слова: 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино-5-трет-бутил-3(H)-фуран-2-он, амиды 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты, антимикробная, противовоспалительная активность.

**Введение.** Известно, что 2-аминопроизводные ароилпировиноградных кислот подвергаются циклодегидратации в среде уксусного ангидрида с образованием 5-арил-3-имино-2,3-дигидро-2-фуранонов [1,2]. В настоящее время они находят широкое применение для синтеза разнообразных ациклических и гетероциклических систем, обладающих биологической активностью. Для сравнительной оценки реакционной способности, а также для дальнейшего синтеза потенциальных биологически активных веществ был получен ранее неизвестный 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино-5-трет-бутил-3(H)-фуран-2-он (II) циклизацией енаминокислоты (I) в уксусном ангидриде.

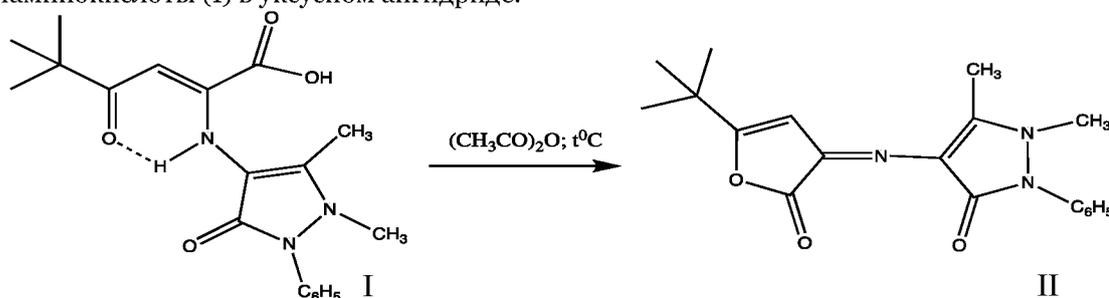
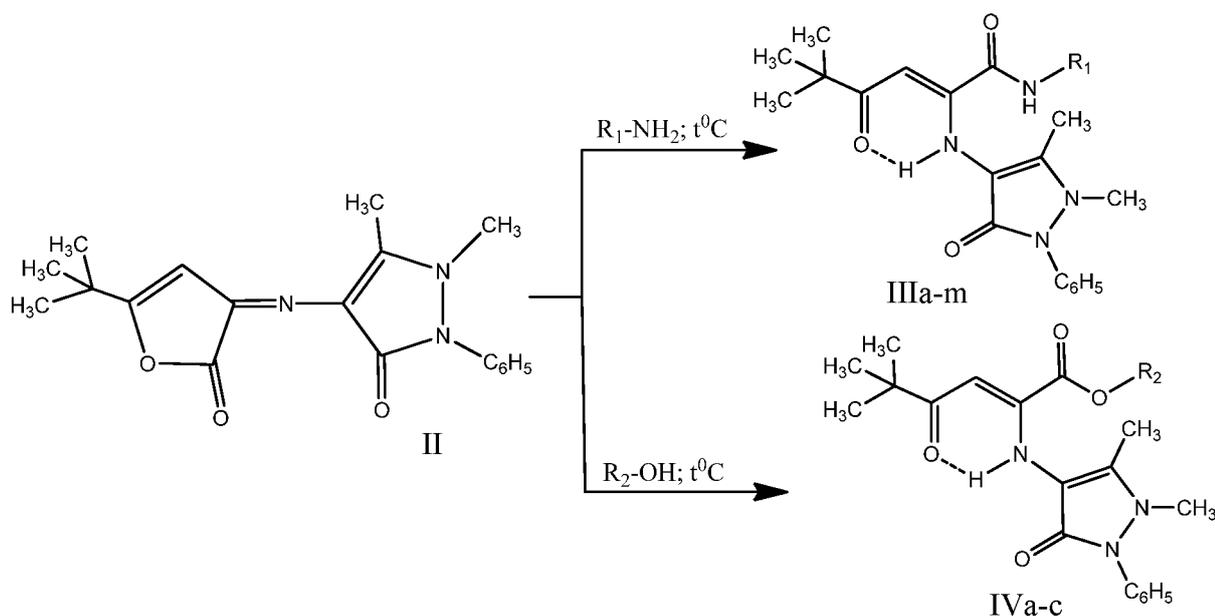


Схема 1. Образование 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)имино-5-трет-бутил-3(H)-фуран-2-она

**Материалы и методы.** С целью биологического тестирования нами были получены N-замещенные амиды (IIIa-м) и сложные эфиры (IVa-с) 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты дециклизацией фуранона (II) под действием первичных аминов и спиртов.



$\text{R}_1 = (\text{CH}_3)_3\text{C- (IIIa)}; \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{- (IIIb)}; \text{C}_6\text{H}_{11}\text{- (IIIc)}; 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{- (III d)}; 4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{- (III e)}; 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{- (III f)}; 2\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{- (III g)}; 2\text{-CH}_3\text{-5-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{- (III h)}; 4\text{-CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{- (III i)}; 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{- (III j)}; 2\text{-C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{- (III k)}; \text{пиридил-4 (III l)}; 4\text{-CH}_3\text{пиридил-2 (III m)};$   
 $\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{- (IV a)}; \text{C}_2\text{H}_5\text{- (IV b)}; (\text{CH}_3)_2\text{CH- (IV c)};$

Схема 2. Образование N-замещенных амидов и сложных эфиров 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты

Противовоспалительная активность. Противовоспалительное действие 10 соединений (IIIa-f, IIIh, IIIi, IIIj, IVc) изучали на белых нелинейных крысах массой 200-250 г на модели каррагенинового отека [3]. Соединения вводили перорально в дозе 50 мг/кг в виде водной суспензии за 1 ч до введения каррагенина. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрий, который инъецировали из расчёта 8 мг/кг в условиях, аналогичных описанным для тестируемых соединений. Объём лап животных измеряли онкометрически до и через 3ч после инициации воспаления. Эффект оценивали по уменьшению прироста отёка лап в сравнении с контрольной группой крыс.

Антимикробная активность. Антимикробную активность изучали методом последовательных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ). Для соединений была определена минимальная подавляющая концентрация (МПК) в отношении музейных штаммов – St. Aureus ATCC 653811 и E. Coli ATCC 25922. Использовали смыв суточной культуры, выращенной на МПБ, стерильным физиологическим раствором натрия хлорида, и готовили исходное разведение с концентрацией 500 млн. микробных тел в 1 мл смыва по бактериальному стандарту. Полученную смесь разводили стерильным МПБ в 100 раз. Это разведение бактериальной культуры с концентрацией 5 млн. микробных тел в 1 мл являлось рабочим раствором, который в количестве 0,1 мл вносили в 2 мл МПБ. Бактериальная нагрузка на 1 мл жидкости составила 250 тыс. микробных тел. Результаты опытов учитывали после 18-20 часов выдержки контрольных и опытных культур в термостате при 36-37°C. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию в мкг/мл, которая задерживает рост соответствующего тест-микроба. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием 1% раствора хлорамина Б, 1% раствора диоксидаина [3]. Результаты испытаний представлены в табл. 1.

**Обсуждение результатов.** Соединения (IIIa-m), (IVa-c) – кристаллические вещества желтого или оранжевого цвета, растворимые в изопропиловом и этиловом спирте, трудно растворимые в бензоле, не растворимые в гексане.

Строение полученных амидов и эфиров (IIIa-m), (IVa-c) было доказано на основании данных ИК и ЯМР-<sup>1</sup>H спектров. ИК – спектры записаны на приборе Specord M-80, в вазелиновой пасте. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на приборе TeslaBS-567A(100 МГц) в DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ГМДС.

В ИК спектрах енаминоамидов (IIIa-m) присутствуют полосы поглощения в области 3180-3372 см<sup>-1</sup>, принадлежащие валентным колебаниям NH групп енаминного и амидного фрагментов, полоса поглощения при 1686-1706 см<sup>-1</sup>, карбонила амидной группы, а также полоса по-

глощения при 1582-1628 см<sup>-1</sup> кетонного карбонила, вовлеченного во внутримолекулярную водородную связь.

В спектрах ПМР соединений (IIIa-m, IVa-c), снятых в растворе DMSO-d<sub>6</sub>, присутствует синглет 9 протонов трет-бутильного радикала при 1.11-1.23 м.д., синглеты протонов двух метильных групп антипирильного фрагмента при 2.18-2.26 м.д. и 2.94-3.13 м.д. соответственно, синглет метинового протона при 5.54-5.97 м.д., мультиплет ароматических протонов при 6.96-7.48 м.д., и синглет протона аминогруппы при 10.48-11.13 м.д.

Нам не удалось вовлечь фуранон (II) в реакцию с 2- и 3-аминопиридинами, бутанолом, ментолом, N,N-диэтиламиноэтанолом, и бензиловым спиртом. Были выделены либо исходные соединения, либо происходит осмоление.

Таблица 1

**Температура плавления, выходы, противовоспалительная, и антимикробная активность амидов и эфиров 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты**

№№ соед.	R <sub>1</sub> ;R <sub>2</sub>	Т. пл., °С	Выход (%)	Доза, мг/кг п/о	Торможение отека, на пике воспаления, (180мин) %	МПК, мкг/мл	
						S.aureus	E.coli
IIIa	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	158-160	65	50	-7,33	1000	1000
IIIb	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	179-181	62	50	57,67	1000	1000
IIIc	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	144-146	61	50	16,18	1000	1000
IIIд	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	124-126	71	50	-50,91	1000	1000
IIIe	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	114-118	71	50	19,14	1000	1000
IIIф	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	121-123	80	50	-38,01	1000	1000
IIIг	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	246-248	35	50	-	1000	1000
IIIh	2-CH <sub>3</sub> -5-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	154-156	60	50	-24,22	1000	1000
IIIi	4-CH <sub>3</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	76-78	35	50	16,22	1000	1000
IIIj	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	114-116	62	50	-7,87	500	1000
IIIk	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	108-109	59	50	-	500	500
IIIл	пиридил-4	206-209	60	50	-	1000	1000
IIIm	4-CH <sub>3</sub> пиридил-2	186-188	78	50	-	500	1000
IVa	-CH <sub>3</sub>	170-171	41	50	-	1000	1000
IVb	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	151-153	36	50	-	-	-
IVc	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	114-116	80	50	5,89	1000	1000
	диклофенак Na	-	-	8	62,1	-	-
	хлорамин Б (1% р-р)	-	-	-	-	500	250
	диоксидин	-	-	-	-	62,5	1000

**Выводы.** Структура исследуемых соединений существенно влияет на уровень противовоспалительной активности. Соединения IIIc, IIIe, IIIi и IVc показали умеренный противовоспалительный эффект. Наиболее активно тормозит прирост отека стопы соединение IIIb – на 57,67% после 3 часа, что незначительно уступает препарату сравнения. Наименее активными соединениями, показавшими прирост объема стопы, превышающий показатели контроля, оказались IIIa, IIIф,



IIIh, IIIj, IIIr, что говорит об отсутствии противовоспалительного действия. Введение в структуру п-хлорфенильного радикала (IIIId) вызвало сильный провоспалительный эффект. Все синтезированные соединения показали слабую антимикробную активность.

Таким образом, результаты экспериментов показывают целесообразность дальнейшего изучения противовоспалительной активности в ряду N-замещенных амидов 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты.

#### Литература

1. Синтез и внутримолекулярная циклизация N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот / А.Е. Рубцов, В.В. Залесов /. Журн. орган. химии. – 2003. – Т.39. -Вып. 6. -С.918-923.
2. Химия иминофуранов. VII\*. Внутримолекулярная циклизация 2-N-арилзамещенных производных 4-арил-4-оксобут-2-еновых и 2-амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновых кислот/ А.В. Тюнева Н.М. Игидов Н.Н. Корягина [и др.] // Журн. орган. химии.-2011. – Т. 46. – Вып.2 – С. 258-264.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: метод. указ./ Под общей редакцией члена корреспондента РАМН проф. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – С. 515-532. – С. 695-701

### **SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF AMIDES AND ESTERS OF 2-[(4-ANTIPYRILAMINO)-5,5-DIMETHYL-4-OXOGEX-2-ENOIC ACID**

**A.YU. KIRIKOV<sup>1</sup>**

**N.M. IGIDOV<sup>1</sup>**

**A.G. GOLDSTEIN<sup>1</sup>**

**V.P. KOTEGOV<sup>1</sup>**

**R.R. MACHMUDOV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Perm State Pharmaceutical Academy*

<sup>2</sup>*Perm State National Research University*

*e-mail: felixdela@yandex.ru*

The decyclization of 3 - (1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)imino-5-tert-butyl-3-(H)-furan-2-one under the treatment of primary amines and alcohols leading to the formation of N-substituted amides and esters of 2-((1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enoic acid was studied. The biological activity of these compounds was studied.

Key words: 3 - (1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)imino-5-tert-butyl-3-(H)-furan-2-one, amides of 2-((1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)amino)-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enoic acid, antimicrobial activity, anti-inflammatory activity.