

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди исследуемых N-арилзамещенных производных 1,4-дигидро-4-оксопиримидина соединение I предупреждает летальность животных при одномоментной двусторонней перевязке общих сонных артерий.

2. Соединение I при однократном болюсном введении достоверно увеличивало МК, а при окклюзии общих сонных артерий и снижении АД до 40 мм рт. ст. предупреждало критическое падение МК.

3. В период реперфузии у животных, получавших до окклюзии сонных артерий соединение I, МК восстанавливался практически полностью в течение первых 10 минут без выраженной гиперперфузии и без гипоперфузии в последующий период.

4. Очевидно, такие изменения МК на фоне введения соединения I в условиях нормы, а также в период кратковременной окклюзии сонных артерий и в постшемическом периоде могут лежать в основе его церебропротекторного действия при двусторонней необратимой перевязке сонных артерий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волотова Е. В., Куркин Д. В., Тюренков И. Н. и др. // Вестник ВолгГМУ. — 2011. — Т. 38, № 2. — С. 72—75.

2. Ганнушкина И. В., Коплик Е. В., Конорова И. Л. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 137, № 2. — С. 145—148.

3. Гнездилова А. В., Лебедева М. А., Ганьшина Т. С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2011. — Т. 74, № 6. — С. 20—23.

4. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

5. Faraci F. M., Sobey C. G. // Brain Res. — 1999. — Vol. 821, № 2. — P. 368—373.

6. Kitagawa K., Matsumoto M., Yang G., et al. // J Cereb Blood Flow Metab. — 1998. — Vol. 18, № 5. — P. 570—579.

7. Obrenovitch T. P. // Physiol. Rev. — 2008. — Vol. 88, № 1. — P. 211—247.

8. Palmer R. A., Potter B. S., Leach M. J., et al. // Journal of Chemical Crystallography. — 2007. — Vol. 37, № 11. — P. 771—777.

9. Slattery D. A., Markou A., Froestl W., et al. // Neuropsychopharmacology. — 2005. — Vol. 30, № 11. — P. 2065—2072.

10. Sutherland B.A., Papadakis M., Chen R.-L., et al. // J. Physiol. — 2011. — Vol. 589, № 17. — P. 4105—4114.

## Контактная информация

Петрова Евгения Викторовна — аспирант кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, e-mail: Ali-as@yandex.ru

УДК 547.745+615.212

## ПОИСК ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ, СРЕДИ 5-АРИЛ-4-АРОИЛ-3-АРИЛАМИНО-1-(2,2-ДИМЕТОКСИЭТИЛ)-3-ПИРРОЛ-2-ОНОВ

**Е. Б. Левандовская, В. Н. Вычегжанина, В. Л. Гейн, Б. Я. Сыропятов**

*Пермская государственная фармацевтическая академия*

Реакцией 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пиррол-2-онов с ароматическими аминами синтезированы соответствующие ариламинопроизводные. Изучена их анальгетическая активность, выявлены некоторые закономерности ее проявления, исходя из характера заместителей в 4-м и 5-м положениях гетероцикла.

**Ключевые слова:** 5-арил-4-ароил-3-ариламино-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пиррол-2-оны, ароматические амины, анальгетическая активность.

## SEARCH FOR COMPOUNDS WITH ANALGETIC ACTIVITY AMONG 5-ARYL-4-AROYL-3-ARYLAMINO-1-(2,2-DIMETHOXYETHYL)-3-PYRROL-2-ONES

**E. B. Levandovskaya, V. N. Vichegjanina, V. L. Gein, B. Ya. Syropyatov**

Interaction of 5-aryl-4-aroyl-3-hydroxy-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3-pyrrol-2-ones with aromatic amines leads to formation of 3-arylaminoderivatives. The analgetic activity of compounds is investigated. The relationship between chemical structure of 5-aryl-4-aroyl-3-aryl-amino-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3-pyrrol-2-ones and analgetic activity was studied.

**Key words:** 5-aryl-4-aroyl-3-aryl-amino-1-(2,2-dimethoxyethyl)-3-pyrrol-2-ones, aromatic amines, analgetic activity.

Тетрагидропиррол-2,3-дионы имеют структурное сходство с известными лекарственными препаратами, такими как метамизол натрия, фенилбутазон и др. [3], и, следовательно, существует вероятность проявления у них противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активностей.

Ранее среди изученных 1-алкоксиалкил-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов были обнаружены соединения, оказывающие выраженное анальгетическое действие [2].

Метамизол натрия, являясь производным пиразолона, близок по структуре к пирролдионам, что и обус-

ловило его выбор в качестве препарата сравнения. Другой известный эталон — диклофенак, являясь функциональным производным фенилуксусной кислоты, содержит в своем составе 2,6-дихлорфениламинофрагмент, который можно рассматривать в качестве потенциального фармакофора; это позволяет предполагать, что полученные ариламинопроизводные на основе синтезированных ранее 5-арил-4-ароил-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов будут обладать анальгетической активностью.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С целью оценки влияния ариламинофрагмента на проявление анальгетического действия нами были синтезированы 3-ариламинопроизводные 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов (II—IV) взаимодействием 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (I) с ароматическими аминами: *п*-хлоранилином, *п*-толуидином и анилином.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Реакцию проводили при кипячении реагентов на водяной бане, взятых в соотношении 1 : 2, в течение 3 часов в смеси растворителей диоксан — уксусная кислота (2 : 1) (рис.).

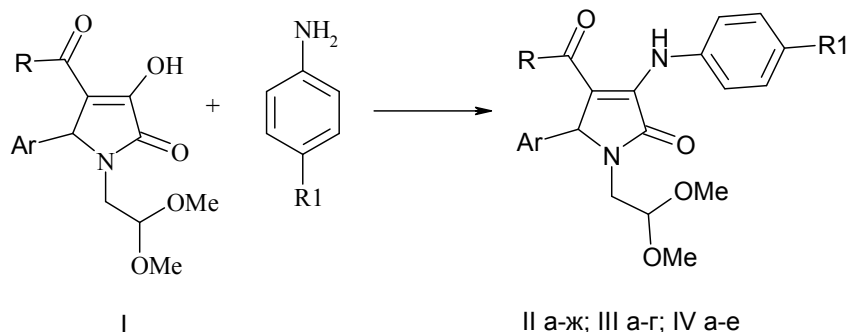


Рис. R1 = Cl (II а — ж), CH<sub>3</sub> (III а — г), H (IV а — е); R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (II а, б; III а; IV а — г), 4-H<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II в — ж; III б — г; V д, е); Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (II г; IV а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II д; IV г, е), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IV в), 3-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IV б), 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II б, ж; III г); 4-H<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II е; III б; IV д), 4-H<sub>3</sub>C<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II а, в; III а, в)

## Анальгетическая активность 5-арил-4-ароил-3-ариламино-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов

Соед., №	R	Ar	Количество корчей	% уменьшения корчей к контролю	P
<b>5-арил-4-ароил-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(4-хлорфениламино)-3-пирролин-2-оны (II а—ж)</b>					
II а	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	11,20 ± 5,19	55,2	< 0,05
II б	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15,50 ± 4,23	38,0	> 0,05
II в	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5,2 ± 1,6	79,2	< 0,001
II г	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	9,07 ± 3,48	61,2	< 0,01
II д	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,30 ± 0,21	94,8	< 0,001
II е	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12,20 ± 2,51	51,2	< 0,01
II ж	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	16,70 ± 3,74	33,2	> 0,05
<b>5-арил-4-ароил-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(4-метилфениламино)-3-пирролин-2-оны (III а—г)</b>					
III а	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	18,80 ± 3,39	24,8	> 0,05
III б	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,50 ± 0,99	86,0	< 0,001
III в	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19,30 ± 4,66	22,8	> 0,05
III г	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7,30 ± 1,65	70,8	< 0,001
<b>5-арил-4-ароил-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-фениламино-3-пирролин-2-оны (IV а—е)</b>					
IV а	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	12,50 ± 3,37	50,0	< 0,02
IV б	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12,50 ± 1,82	50,0	< 0,001
IV в	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	14,80 ± 2,64	40,8	< 0,02
IV г	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	9,30 ± 1,56	62,8	< 0,001
IV д	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13,00 ± 2,42	48,0	< 0,01
IV е	4-H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12,50 ± 2,84	50,0	< 0,01
Контроль	—	—	25,00 ± 2,29	—	—
Метамизол натрия	—	—	10,50 ± 1,41	58,0	< 0,001

Выходы соединений высокие, метод синтеза является простым и доступным.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектров [1].

Анальгетическая активность соединений (II—IV) изучалась на беспородных белых мышах массой 16—22 г по методике «уксусные корчи» [4] (табл.).

Специфическую болевую реакцию «корчи» (характерные движения животных, включающие сокращения брюшных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягиванием задних конечностей и прогибанием спины) вызывали внутрибрюшинным введением 0,75%-й уксусной кислоты (0,1 мл / 10 г массы тела). Исследуемые соединения и эталон сравнения (метамизол натрия) вводили в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно в виде взвеси в 2%-й крахмальной слизи. Через 30 мин тем же мышам внутрибрюшинно вводили 0,75%-ю уксусную кислоту. В течение последующих 15 мин после инъекции подсчитывали количество корчей для каждого животного. Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества корчей в процентах к контролю. Каждое соединение исследовалось на десяти животных. Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента; эффект считали достоверным при P < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 3-(4-хлорфениламино)-3-пиррол-2-онов (II а—ж) активность проявили соединения, содержащие как бензоильный, так и *п*-метоксибензоильный заместители в 4-м положении гетероциклической молекулы, за исключением веществ с гидроксильной группой в арильном радикале. Наиболее выраженным анальгетическим эффектом обладают вещества, содержащие при С<sup>5</sup> атом хлора и этоксигруппу. Причем среди производных с электроноакцепторными группами наблюдается усиление эффекта с ростом цепочки в *пара*-положении арильного фрагмента.

Среди 3-(4-метилфениламино)производных (III а—г) активными оказались 4-метоксибензоилзамещенные продукты, содержащие в *пара*-положении группы OH и OCH<sub>3</sub>; рост цепочки (OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) в данном ряду, независимо от заместителя при С<sup>4</sup>, напротив, привел к потере активности.

В пределах ряда 3-фениламино-3-пиррол-2-онов (IV а—е) влияние как арильного, так и арильного фрагментов, в целом, не оказывает существенного влияния на силу анальгетического эффекта: исследованные соединения проявили слабую активность, за исключением соединения IV г, превосходящего по силе действия эталон сравнения, что, вероятно, обусловлено наличием в арильном заместителе атома хлора в *пара*-положении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поиск веществ, обладающих анальгетической активностью перспективен в ряду 3-(4-хлорфениламино)замещенных 5-арил-4-метоксибензил-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пиррол-2-онов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вычегжанина В. Н., Левандовская Е. Б., Гейн В. Л. и др. Взаимодействие 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами / Материалы Всероссийской конференции по органической химии ИОХ РАН. — М., 2009. — С. 138.
2. Гейн В. Л., Вычегжанина В. Н., Левандовская Е. Б. и др. // Хим.-фармацевт. журн. — 2010. — Т. 44, № 7. — С. 30—33.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. — 15 изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2005. — С. 159, 168.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Ред. Р. У. Хабриев. — М., 2005. — С. 515—531.

## Контактная информация

Левандовская Елена Болеславовна — к. ф. н., докторант кафедры физической и коллоидной химии, e-mail: elenalevandovskaya@yandex.ru

УДК 616-009.12

## АНАЛИЗ ДОЗА-ЗАВИСИМОГО ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ ВЕРАПАМИЛА С ЛИЗИНОПРИЛОМ

**В. Н. Перфилова, А. В. Бабьяк, И. Н. Тюренков, Е. В. Компанцева**

*Кафедра фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ,  
Пятигорская фармацевтическая академия*

Исследовано влияние комбинации препаратов «Верапамил» / «Лизиноприл» в дозах 2,5/0,5, 5/1 и 10/2 мг/кг на артериальное давление стрессированных животных. Выявлено, что наиболее рациональной комбинацией является верапамил / лизиноприл в дозе 5/1 мг/кг, снижающая артериальное давление на 14-е сутки от начала стрессирования на 30,1 % в сравнении с контрольной группой стрессированных животных. Обнаружено, что по отдельности верапамил и лизиноприл менее эффективно снижают артериальное давление, на 3,8 и 17,5 % соответственно.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, комбинация верапамил / лизиноприл, артериальное давление.

## ANALYSIS OF DOSE-DEPENDENT HYPOTENSIVE ACTION OF VERAPAMIL AND LISINAPRIL COMBINATION

**V. N. Perfilova, A. V. Babjak, I. N. Tyurenkov, E. V. Kompanceva**

An influence of a combination of verapamil/lysinopril drugs in doses 2,5/0,5, 5/1 and 10/2 mg/kg on the blood pressure of stressed animals is presented. It is revealed that the most rational combination is verapamil/lysinopril in a dose of 5/1 mg/kg, decreasing the blood pressure by 30,1 % on the 14th day of stress action in comparison with control group of stressed animals. It is established that verapamil and lisinopril separately decrease the blood pressure less effectively, by 3,8 and 17,5%, correspondingly.

*Key words:* arterial hypertension, combination of verapamil/lysinopril, blood pressure.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из главных причин заболеваемости и смертности в современном мире. В настоящее время число пациентов с данной патологией уже превысило 1 млрд человек [2].