© Коллектив авторов, 2015

С. С. Зыкова[1], *А. А. Даровских*[1], *Т. Ф. Одегова*[2], *М. А. Киселев*[2], *Н. М. Игидов*[2]

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭТИЛ-2-АМИНО-1-БЕНЗОИЛАМИНО-4-ОКСО-5-(2-ОКСО-2-АРИЛЭТИЛИДЕН)ПИРРОЛИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ

[1] ФКОУ ВПО "Пермский институт ФСИН России", Россия, 614012, Пермь, ул. Карпинского, 125.
[2] ФГБОУ ВПО "Пермская государственная фармацевтическая академия", Россия, 614099, Пермь, ул. Полевая, 2.

Рециклизацией 3-бензоилгидразонов 5-арил-2,3-дигидро-2-фурандионов (I) под действием циануксусного эфира получены этил-2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)пирролидин-3-карбоксилаты (IIa – g). Исследована биологическая активность полученных соединений. Обнаружено, что синтезированные соединения обладают низкой токсичностью. Выявлено, что этил-2-амино-1-бензоиламино-5-(2-(3,4-диметоксифенил)-2-оксоэтилиден)-4-оксопирролидин-3-карбоксилат проявляет антирадикальную активность в реакции связывания дифенилпикрилгидразила (ДФПГ), превышающую активность препарата сравнения тролокса. Это же соединение проявило противовоспалительную активность на модели каррагининового отека, превышающую таковую диклофенака натрия. При оценке антигипоксической активности по методу острой нормобарической гипоксии установлено, что этил-2-амино-1-бензоиламино-5-(2-оксо-2-(4-метилфенил)этилиден)-4-оксопирролидин-3-карбоксилат по силе антигипоксического эффекта сопоставим с эталоном — янтарной кислотой.

Ключевые слова: этил-2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)пирролидин-3-карбоксилаты; острая токсичность; антирадикальная активность; ДФПГ; антигипоксическая активность; противовоспалительная активность.

В развитии различных патологических состояний ведущая роль принадлежит свободнорадикальному окислению (СРО) [1]. Инициатором СРО выступают активные формы кислорода (АФК), которые имеют место в нормальных тканях, но при гипоксии и воспалении их количество значительно увеличивается, свободнорадикальное окисление активируется, что приводит к токсическому состоянию, которое принято называть окислительным стрессом [2].

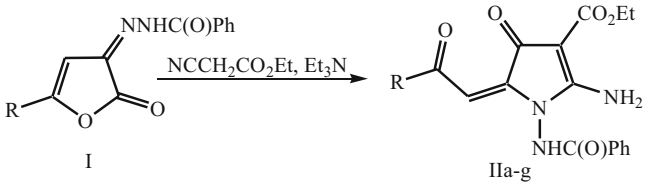
Причиной гиперпродукции свободных радикалов может быть гипоксия — состояние острой или хронической кислородной недостаточности. Следует отметить, что современный образ жизни приводит к явлениям гипоксии, чему способствует переедание, курение, гиподинамия [3, 4].

Изменения редокс-состояния внутриклеточного содержимого и отдельных молекул, являющиеся результатом экзогенных стрессовых воздействий либо активности самих клеток, стабилизируются редоксгомеостазом. Окружающая среда характеризуется преобладанием окислительных процессов, внутриклеточная редокс-система поддерживается в области преобладания восстановительного потенциала [5].

Антиоксиданты — это соединения, которые препятствуют развитию свободно-радикальных процессов, предохраняют клеточные мембраны, макромолекулы белков и нуклеиновых кислот от повреждения АФК и тем самым устраняют окислительный стресс, изменяя биохимию клеточных сигнальных систем и восстанавливая редокс-гомеостаз [6]. Уровень антиоксидантов зачастую снижается под влиянием различных факторов, в том числе под влиянием гипоксии, что делает поиск биологически активных соединений с антиоксидантной и антигипоксантной активностью весьма актуальным.

Известно, что производные 2-аминопиррола проявляют различные виды биологической активности [7 – 14]. Однако к настоящему времени в литературе отсутствуют данные об антиоксидантных и антигипоксантных свойствах данной группы соединений.

Целью данной работы является синтез и изучение биологической активности этил-2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)пирролидин-3-карбоксилатов (IIa – g), которые получены рециклизацией 3-бензоилгидразонов 5-арил-2,3-дигидро-2-фурандионов (I) под действием циануксусного эфира в присутствии триэтиламина.



R = 4-MeC_6H_4 (IIa), 4-$MeOC_6H_4$ (IIb), 4-$EtOC_6H_4$ (IIc), 4-$NO_2C_6H_4$ (IId), 4-BrC_6H_4 (IIe), 4-ClC_6H_4 (IIf), 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$ (IIg)

Полученные соединения IIa – g представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, растворимые в диметилсульфоксиде (ДМСО) и диметилформамиде, трудно растворимые в спирте, толуоле и не растворимые в воде.

В ИК-спектрах соединений IIa – g, снятых в пасте вазелинового масла, кроме полосы поглощения валентных колебаний аминогруппы в области 3270 – 3243 $см^{-1}$, присутствуют полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп в области 1711 – 1685 $см^{-1}$ и 1667 – 1658 $см^{-1}$, двойных связей в области 1624 – 1590 $см^{-1}$.

В спектрах ЯМР ^1H соединений IIa – g, снятых в растворе ДМСО-d_6, присутствует триплет 3 протонов сложноэфирной группы при 1,23 – 1,35 м.д., квадру-

плет метиленовых протонов сложноэфирной группы при 4,11 – 4,18 м.д., синглет метинового протона экзоэтиленовой связи при 6,51 – 6,60 м.д., сигналы ароматических протонов в виде мультиплета при 6,86 – 7,88 м.д., синглет или уширенный сигнал протонов первичной аминогруппы при 8,26 – 8,40 и 8,99 – 9,13 м.д. соответственно, синглет или уширенный сигнал протона NH-группы гидразидного фрагмента при 10,74 – 10,94 м.д.

Спектральные характеристики соединений IIa – g согласуются с литературными данными близких по структуре этил-(5*E*)-2-амино-1-арил-4,5-дигидро-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-1*H*-пиррол-3-карбоксилатов [15].

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений записаны на спектрометре ФСМ-1201 в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР ^{1}H получены на приборе Varian-MERCURYplus 300 (300,05 МГц) в DMSO-d_6, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполняли на анализаторе углерода, водорода, азота и серы CHNS-932 LECO. Полученные данные элементного анализа соответствуют расчетным. Мониторинг реакции и чистоты продуктов проводили на пластинах Silufol UV-254 в системе растворителей диэтиловый эфир — бензол — ацетон, 10:9:1, детектирование парами йода. 3-Бензоилгидразоны 5-арил-2,3-дигидро-2-фурандионов (I) получены по известной литературной методике [16].

Общая методика синтеза этил-2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)пирролидин-3-карбоксилатов. 0,1 г (1 ммоль) триэтиламина и 0,13 г (1 ммоль) цианоксусного эфира в 10 мл безводного толуола нагревают с обратным холодильником в течение 10 мин, затем прибавляют 1 ммоль соответствующего фуранона и продолжают нагревание еще в течение 20 мин. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2, перекристаллизовывают из ацетонитрила. Все полученные соединения представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в уксусной кислоте, нерастворимые в эфире, гексане и воде.

Этил-2-амино-1-бензоиламино-5-[2-оксо2-(4-метилфенил)этилиден]-4-оксопирролидин-3-карбоксилат (IIa). Выход 0,32 г (78 %). $T_{пл}$ = 255 – 257 °C. $C_{23}H_{21}N_3O_5$. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3262 (NH), 1703 (C(O)O), 1667 (C=O), 1609 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1,24 (т, 3 H, CH_2CH_3), 2,29 (с, 3H, CH_3), 4,11 (кв, 2 H, CH_2CH_3), 6,56 (с, 1 H, CH), 7,09 – 7,66 (м, 9H, C_6H_5, C_6H_4), 8,37 (с, 1 H, NH), 9,09 (с, 1H, NH), 10,89 (с, 1H, NH).

Таблица 1

Антирадикальная активность этил-2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)пирролидин-3-карбоксилатов (IIa – g)

Соединение	IC_{50}, мг/г
IIa	12,40 ± 0,10*
IIb	53,43 ± 2,30
IIc	22,83 ± 0,9
IId	44,97 ± 1,3*
IIe	29,86 ± 0,8*
IIf	34,25 ± 1,0*
IIg	9,54 ± 0,2*
Тролокс	10,33 ± 0,1*

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Этил-2-амино-1-бензоиламино-5-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден]-4-оксопирролидин-3-карбоксилат (IIb). Выход 0,26 г (60 %). $T_{пл}$ = 259 – 261 °C. $C_{23}H_{21}N_3O_6$. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3258 (NH), 1703 (C(O)O), 1658 (C=O), 1604 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1,27 (т, 3H, CH_2CH_3), 3,77 (с, 3H, CH_3O), 4,13 (кв, 2H, CH_2CH_3), 6,53 (с, 1H, CH), 7,23 – 7,66 (м, 9H, C_6H_5, C_6H_4,), 8.30 (уш. с, 1H, NH), 9,03 (уш. с, 1H, NH). 10,80 (уш. с, 1H, NH).

Этил-2-амино-1-бензоиламино-5-[2-(4-этоксифенил)-2-оксоэтилиден]-4-оксопирролидин-3-карбоксилат (IIc). Выход 0,34 г (75 %). $T_{пл}$ = 248 – 250 °C. $C_{24}H_{23}N_3O_6$. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3243 (NH), 1700 (C(O)O), 1658 (C=O), 1597 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1,29 (т, 3H, CH_2CH_3), 1,36 (т, 3H, OCH_2CH_3), 4,09 (кв, 2H, OCH_2CH_3), 4,18 (кв, 2H, CH_2CH_3), 6,60 (с, 1H, CH), 6,86 – 7,88 (м, 9H, C_6H_5, C_6H_4), 8,41 (с, 1H, NH), 9,17 (с, 1H, NH). 10,95 (с, 1H, NH).

Этил-2-амино-1-бензоиламино-5-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден]-4-оксопирролидин-3-карбоксилат (IId). Выход 0,3 г (68 %). $T_{пл}$ = 235 – 237 °C. $C_{22}H_{18}N_4O_7$. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3249 (уш.) (NH), 1685 (C(O)O), 1658 (C=O), 1595 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1,35 (т, 3H, CH_2CH_3), 4,17 (кв, 2H, CH_2CH_3), 6,57 (с, 1H, CH), 7,31 – 8,34 (м, 9H, C_6H_5, C_6H_4), 8,40 (с, 1H, NH), 9,17 (с, 1H, NH), 10,94 (с, 1H, NH).

Этил-2-амино-1-бензоиламино-5-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилиден]-4-оксопирролидин-3-карбоксилат (IIe). Выход 0,31 г (65 %). $T_{пл}$ = 281 – 283 °C. $C_{22}H_{18}BrN_3O_5$. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3258 (NH), 1704 (C(O)O), 1658 (C=O), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1,23 (т, 3H, CH_2CH_3), 4,11 (кв, 2H, CH_2CH_3), 6,54 (с, 1H, CH), 7,09 – 7,65 (м, 9H, C_6H_5, C_6H_4), 8,38 (уш. с, 1H, NH), 9,09 (уш. с, 1H, NH), 10,93 (уш. с, 1H, NH).

Этил-2-амино-1-бензоиламино-5-[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтилиден]-4-оксопирролидин-3-карбоксилат (IIf). Выход 0,3 г (68 %). $T_{пл}$ = 241 – 243 °C. $C_{22}H_{18}ClN_3O_5$. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3262 (уш.) (NH), 1704 (C(O)O), 1658 (C=O), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. 1,24 (т, 3H, CH_2CH_3), 4,12 (кв, 2H, CH_2CH_3), 6,59 (с, 1 H, CH), 7,26 – 7,67 (м, 9H, C_6H_5, C_6H_4), 8,39 (с, 1H, NH), 9,13 (с, 1H, NH), 10,92 (с, 1H, NH).

Этил-2-амино-1-бензоиламино-5-[2-(3,4-диметоксифенил)-2-оксоэтилиден])-4-оксопирролидин-3-карбоксилат (IIg). Выход 0,36 г (78 %). $T_{пл}$ = 229 – 231 °C. $C_{24}H_{23}N_3O_7$. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3270 (уш.) (NH), 1711 (C(O)O), 1662 (C=O), 1624 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1,26 (т, 3H, CH_2CH_3), 3,75 (с, 3H, CH_3O), 3,81 (с, 3H, CH_3O), 4,12 (кв, 2H, CH_2CH_3), 6,51 (с, 1H, CH), 6,51 – 7,84 (м, 8H, C_6H_5, C_6H_3), 8,26 (уш. с, 1H, NH), 8,99 (уш. с, 1H, NH), 10,74 (с, 1H, NH).

Экспериментальная биологическая часть

Биологическую активность 2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)пирролидин-3-карбоксилатов (IIa – g) исследовали в опытах на мышах и крысах по показателям острой токсичности, антигипоксической и противовоспалительной активности. В опытах *in vitro* исследовали также антиоксидантные, антирадикальные свойства соединений. Все исследования проводились с разрешения локального этического комитета с соблюдением требований к работе с экспериментальными животными (Федеральный закон "О защите животных от жестокого обращения" от 01.01.1997 г., Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003, Директива Совета ЕЭС).

Острую токсичность исследовали на беспородных белых мышах-самцах массой 18 – 20 г при однократном введении исследуемых соединений перорально. Каждую дозу соединений испытывали одновременно на 8 животных. Соединения вводили в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 0,1 мл на 10 г массы с интервалом концентрации исследуемых сое- динений в 200 мг/кг. Все животные находились в стандартных условиях вивария под наблюдением в течение 10 сут. В течение этого времени регистрировали внешний вид, поведение и гибель животных. Статистическую обработку данных проводили по методу Литчфилда – Уилкоксона при $p = 0{,}05$. Исследования острой токсичности показали, что в течение 10 дней гибели животных в группах не отмечалось, физиологическое состояние — без видимых изменений. Таким образом, синтезированные соединения относятся к малотоксичным (4 класс) [17], LD_{50} составляет более 1800 мг/кг.

Для определения антирадикальной активности использовали реакцию со стабильным свободным радикалом дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ) (Sigma-Aldrich, США). Концентрация ДФПГ в 95 % этаноле составила $6{,}5 \cdot 10^{-5}$ М. В качестве эталона сравнения использовался тролокс (6-окси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота производства Sigma-Aldrich, США) [18].

Реакционная смесь, которая состоит из 3 мл 0,3 мМ раствора ДФПГ, 1 мл буферного раствора ТРИС-HCl с pH = 7,4 и $1 \cdot 10^{-5}$ М веществ или тролокса, растворенных в ДМСО, инкубируется при стандартных температурных условиях ($T = 293$ К) в течение 30 мин. Затем при длине волны 517 нм в кюветах с толщиной слоя 0,5 см определяют оптическую плотность реакционной смеси на фотоэлектроколориметре КФК-3-01. Ингибирующий эффект представляет собой убыль радикалов ДФПГ (Q), которую рассчитывают по формуле:

$$Q = \frac{D_0 - D_x}{D_0} \cdot 100,$$

где D_0 — оптическая плотность контрольного раствора ДФПГ, D_x — оптическая плотность раствора ДФПГ в присутствии исследуемого вещества либо раствора эталона сравнения. Радикалсвязывающую активность определяли вычислением IC_{50} — концентрации синтезированных соединений (мг/г), при которой 50 % образовавшегося стабильного радикала связывается с тестируемым образцом. Полученные измерения обрабатывали по стандартной методике с использованием критерия Стьюдента (доверительная вероятность составляла 0,95). Результаты (табл. 1) представлены в виде средних значений ± стандартная ошибка среднего.

Высокая радикалсвязывающая активность наблюдается у соединений IIa и IIg, при этом по активности IIg превышает эталон сравнения тролокс.

В литературе описана тесная взаимосвязь между антиоксидантной и антигипоксической активностью [19]. Антигипоксическое действие исследовали на белых беспородных мышах-самцах с массой 18 – 22 г. Острую гипоксическую гипоксию с гиперкапнией вызывали при помещении животных в банки объемом 250 мл с герметично закрывающимися крышками. Антигипоксический эффект определялся по продолжительности жизни мышей в эксперименте в сравнении с контролем [20]. Отсчет времени проводили с момента герметизации банок. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг за 30 мин до начала эксперимента. В качестве контроля использовали 0,9 % хлорид натрия при внутрибрюшинном введении. Антигипоксическую активность сравнивали с из-

Таблица 2

Антигипоксическая активность этил-2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)пирролидин-3-карбоксилатов (II a-g) на модели гипоксической гипоксии с гиперкапнией

Соединение	Время жизни, мин	Прирост времени жизни, %
IIa	31,8 ± 2,6	56,9*
IIb	21,5 ± 2,5	6,0
IIc	20,7 ± 2,0	1,9*
IId	25,7 ± 1,2	26,5*
IIe	16,8 ± 1,4	-17,0*
IIf	25,2 ± 3,9	24,1
IIg	23,4 ± 1,5	15,0
Контроль (0,9 % раствор NaCl)	20,3 ± 0,9	-
Янтарная кислота	34,2 ± 2,5	68,4
Сукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина	21,2 ± 1,6	5,2

* $p < 0{,}05$ в сравнении с контролем.

Таблица 3

Противовоспалительная активность этил-2-амино-1-бензоиламино-4-оксо-5-(2-оксо-2-арилэтилиден)-пирролидин-3-карбоксилатов (II a, b, e – g)

Соединение	Прирост отека через 3 ч, %	Ингибирование отека, % по отношению к контролю
IIa	49,6 ± 5,04*	40,18
IIb	46,68 ± 2,41*	43,70
IIe	37,08 ± 3,88	55,28
IIf	44,86 ± 5,36*	45,89
IIg	32,15 ± 3,40*	58,35
Контроль	74,3 ± 5,19	–
Диклофенак натрия	44,27 ± 2,01*	52,0

* $p < 0{,}05$ в сравнении с контролем.

вестным антигипоксантом — янтарной кислотой (коммерчески доступная субстанция пр-ва ООО "Полисинтез", Россия) сукцинатом и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (раствор для инъекций "Мексидол", ООО "Фармасофт", Россия), которые вводили в дозе 100 мг/кг за 30 мин до начала эксперимента. Результаты исследований обрабатывали статистически с вычислением значения средней арифметической и ее стандартной ошибки. Результаты исследований приведены в табл. 2.

Как показали исследования, антигипоксическая активность, значительно превышающая активность сукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и незначительно уступающая янтарной кислоте, обнаружена у соединения IIa, тогда как соединение IIe показало прогипоксическую активность.

Показано, что антиоксидантная и антигипоксическая активность связаны с сигнальной системой антиоксидантного респонсивного элемента (antioxidant response element, ARE), который связан с белком KEAP-1 и ядерным транскрипционным фактором 2 (nucleus related factor) NRF-2, активирующих защиту от АФК в результате индукции выброса противовоспалительных компонентов [21, 22]. Представляло интерес провести скрининг с целью обнаружения противовоспалительной активности в ряду эфиров IIa – g.

Противовоспалительную активность соединений исследовали на модели каррагенинового воспаления. Эксперимент проводили на белых беспородных крысах массой 170 – 220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Группы контроля, опытные и препарата сравнения состояли из 8 животных. Острый воспалительный отек вызывали субплантарным введением 0,1 мл 1 % раствора каррагинина под апоневроз правой задней лапы животного. Степень выраженности отека определяли онкометрически в сравнении с левой (интактной) лапой для каждого животного. Исследуемые соединения и препарат сравнения диклофенак вводили в эквитоксических дозах (50 и 8 мг/кг) в виде суспензии в 2 % крахмальной слизи внутрибрюшинно за 1 ч до эксперимента. Контрольной группе животных внутрибрюшинно вводили эквимолярный объем 2 % крахмальной слизи. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0 для Windows. Результаты исследований приведены в табл. 3.

Как показали исследования, противовоспалительная активность эфиров II наиболее выражена у соединений IIe и IIg. Их активность превышает таковую препарата сравнения.

Таким образом, исследования биологической активности синтезированных этиловых эфиров IIa – g показали, что поиск антиоксидантов, антигипоксантов и флоголитиков в ряду этих соединений можно считать перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Владимиров, *Сорос. образов. ж.*, **12**, 13 – 39 (2000).
2. О. Н. Октябрьский, Г. В. Смирнова, *Биохимия*, **72**(2), 158 – 174 (2007).
3. Ю. И. Баева, Е. В. Орлова, *Наука и современность*, **3 – 1**, 9 – 13 (2010).
4. А. Я. Чижов, *Вестник восст. мед.*, **1**, 71 (2013).
5. С. А. Лобанов, Н. С. Черепанов, И. Х. Султанов, *Вестн. Челябинск. гос. педагог. универс.*, **5**, 373 – 382 (2011).
6. Ю. А. Владимиров, *Вест. Рос. акад. мед. наук*, **7**, 43 – 51 (1998).
7. A. Trani, E. Bellasio, *Farmaco Ed. Sci.*, **38**, 940 (1983).
8. C. Yaroslavsky, P. Bracha, and R. Glaser, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1649 (1989).
9. O. M. Z. Howard, J. J. Oppenheim, M. G. Melinda, et al, *J. Med. Chem.*, **41**, 2184 (1998).
10. Патент Германия 19953025; *Chem. Abstr.*, **134**, 344596 (2001).
11. Международная заявка 9936068; *Chem. Abstr.*, **131**, 97597 (1999).
12. M. K. Ibrahim, Egypt, *J. Pharm. Sci.*, **39**, 519 (1998).
13. O. Attanasi, S. M. Colombani, L. De Crescentini, et al., *Farmaco*, **54**, 64 (1999).
14. Международная заявка 9640634; *Chem. Abstr.*, **126** (1997).
15. С. С. Харитонова, Н. М. Игидов, А. В. Захматов и др., *Ж. орган. химии*, **49**(2), 252 – 261 (2013).
16. А. В. Тюнева, Н. М. Игидов, Н. Н. Корягина и др., *Ж. орган. химии*, **46**(2), 258 – 264 (2011).
17. И. В. Березовская, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(3), 32 – 34 (2003); *Pharm. Chem. J.*, **37**(3), 32 – 34 (2003).
18. P. Molyneux, *Songklanakarin J. Sci. Technol.*, **26**(2), 211 – 219 (2004).
19. Л. В. Татьяненко, О. В. Доброхотова, В. В. Варфоломеев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(7), 3 – 6 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(7), 417 – 420 (2014).
20. А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Гриф и К., Москва (2012).
21. W. Li, T. O. Khor, C. Xu, *Biochem. Pharmacol.*, **76**, 1485 – 1489 (2008).
22. N. K. Zenkov, E. B. Menshchikova, V. O. Tkachev, *Biochemistry (Moscow)*, **78**(1), 19 – 36 (2013).

Поступила 17.01.15

SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF ETHYL-2-AMINO-1-BENZAMIDO-4-OXO-5-(2-OXO-2-ARYLETHYLIDENE)-4,5-DIHYDRO-1*H*-PYRROLE-3-CARBOXYLATES

S. S. Zykova[1*], A. A. Darovskikh[1], T. F. Odegova[2], M. A. Kiselev[2], and N. M. Igidov[2]

[1] Perm Federal Penal Service Institute, Perm, 614012 Russia
[2] Perm State Pharmaceutical Academy, 614099 Russia
* e-mail: zykova.sv@rambler.ru

Ethyl-2-amino-1-benzamido-4-oxo-5-(2-oxo-2-arylethylidene)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylates have been synthesized via recyclization of 3-(2-benzoylhydrazono)-5-arylfuran-2(3H)-ones under the action of ethyl cyanoacetate. The synthesized compounds were subjected to biological screening. Ethyl-2-amino-1-benzamido-5-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxoethylidene)-4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylates showed pronounced anti-inflammatory activity (comparable to that of reference drug trolox) in the reaction of DPPH binding and antiradical activity (comparable to that of diclofenac sodium) in the carrageenan edema model. Ethyl 2-amino-1-benzamido-4-oxo-5-(2-oxo-2-(*p*-tolyl)ethylidene)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylates exhibited antihypoxic activity (comparable to that of succinic acid) in the acute normobaric hypoxia test. All the obtained compounds have low toxicity.

Keywords: ethyl-2-amino-1-benzamido-4-oxo-5-(2-oxo-2-arylethylidene)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-3-carboxylates, antiradical activity, acute toxicity, DPPH, antihypoxic activity, anti-inflammatory activity.