

В. Л. Гейн, В. В. Юшков, Н. Н. Касимова, М. А. Панина, Н. С. Ракшина,  
Л. В. Стрелкова, Э. В. Воронина

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭФИРОВ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ СО СМЕСЬЮ АРОМАТИЧЕСКОГО АЛЬДЕГИДА И 1,3-ДИАМИНОПРОПАНА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Пермская государственная фармацевтическая академия

При взаимодействии метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 1,3-диаминопропана в молярном соотношении 1:1:1 получают 1-(3-аминопропил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (I – X), которые затем превращают в гидрохлориды XI – XV. Выходы 48 – 90 %. При взаимодействии метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью бенальдегида и 1,3-диаминопропана в молярном соотношении 2:2:1 образуется 1,3-ди(4-ацетил-3-гидрокси-2-оксо-5-фенил-3-пирролин-1-ил)пропан (XVI). Выход 16 %. Изучена биологическая активность 12 полученных соединений.

Ранее было показано, что при взаимодействии эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и этилендиамина в эквимолярном соотношении образуются замещенные 1-(2-аминоэтил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны [1]. Известно, что замещенные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны обладают различными видами фармакологической активности: противовоспалительной [2], анальгетической [3], противовирусной [4] и ноотропной [3]. В продолжение поиска биологически активных соединений среди замещенных 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов представляло интерес изучить реакцию метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 1,3-диаминопропана и исследовать фармакологическое действие полученных веществ.

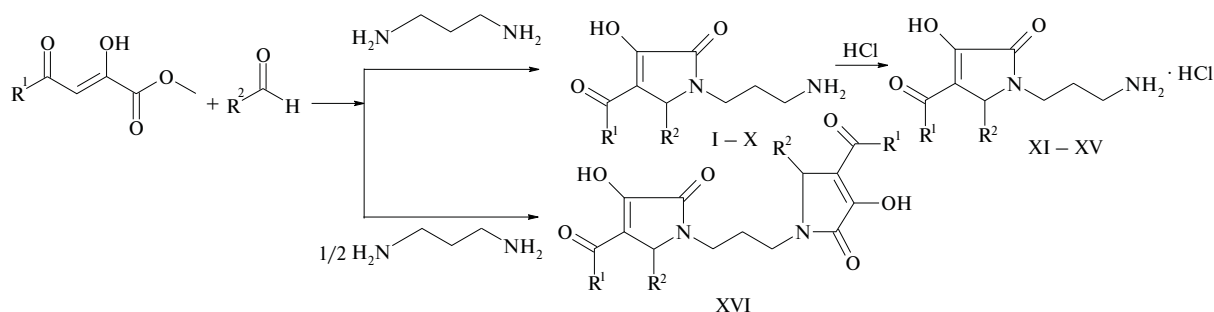
Проведенные исследования показали, что при взаимодействии указанных реагентов в эквимолярном соотношении в диоксане образуются 1-(3-аминопропил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (I – X).

Полученные соединения I – X представляют собой слабо окрашенные кристаллические вещества, мало рас-

творимые в спирте, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, практически не растворимые в воде. Константы этих соединений представлены в табл. 1.



В ИК-спектрах (табл. 2) пирролинонов I – X наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамного карбонила ( $1669 - 1710 \text{ см}^{-1}$ ), кетонной карбонильной группы ( $1601 - 1622 \text{ см}^{-1}$ ) и первичной аминогруппы ( $3235 - 3510 \text{ см}^{-1}$ ).

В ПМР-спектрах (табл. 2) соединений I – X присутствуют сигналы протонов 3 метиленовых групп 3-аминопропильного остатка: 2 мультиплета протонов метиленовой группы в положении 2 при 1,30 – 1,86 м.д. ( $C_{(2)}H_AH_B$ ) и 1,70 – 1,97 м.д. ( $C_{(2)}H_AH_B$ ); мультиплет 2 протонов метиленовой группы в положении 3 при 2,53 – 3,07 м.д.; 2 мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 при 2,62 – 3,20 м.д. ( $C_{(1)}H_AH_B$ ); 3,43 – 3,72 м.д. ( $C_{(1)}H_AH_B$ ); синглет метинового протона в положении 5 гетероцикла при 5,16 – 5,81 м.д.; группа линий ароматических протонов в области 6,39 – 8,45 м.д.; уширенный сигнал протонов первичной аминогруппы при 7,92 – 8,29 м.д. (табл. 2).



$R^1 = 4\text{-ClPh}$  (XI, XIV);  $4\text{-MeOPh}$  (I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X);  $\text{Ph}$  (XII, XIII);  $4\text{-MePh}$  (XV);  $\text{Me}$  (XVI);

$R^2 = \text{Ph}$  (I, XII, XIV, XV, XVI);  $2\text{-ClPh}$  (VI);  $4\text{-MeOPh}$  (XI, XIII);  $3\text{-OMe}$ ,  $4\text{-HOPh}$  (II);  (III);

$2,4\text{-(OMe)}_2\text{Ph}$  (IV);  $3\text{-MeOPh}$  (VII);  $4\text{-FPh}$  (VIII);  (V);  $4\text{-}t\text{-ButPh}$  (IX);  (X).

## Физико-химические характеристики соединений I – XVI

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С (растворитель)	Брутто-формула	Соединение	Выход, %	Т.пл., °С (растворитель)	Брутто-формула
I	88	158 – 160 (этанол)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	IX	90	235 – 237 (этанол)	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
II	73	220 – 222 (этанол)	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	X	79	223 – 225 (этанол)	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
III	54	212 – 214 (этанол)	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	XI	89	111 – 113 (этанол)	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
IV	79	219 – 221 (этанол)	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	XII	74	205 – 208 (этанол)	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
V	74	226 – 228 (этанол)	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	XIII	51	233 – 234 (этанол)	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
VI	48	221 – 223 (этанол)	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	XIV	74	173 – 175 (изопропанол)	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
VII	58	204 – 206 (изопропанол)	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	XV	58	226 – 228 (изопропанол)	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
VIII	59	234 – 236 (этанол)	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	XVI	16	>300 (диэтиловый эфир)	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>

## Спектральные характеристики соединений I – XVI

Соединение	ИК-спектр, v, см <sup>-1</sup>				Химический сдвиг в спектре ПМР, δ, м.д.									
	CO	CON	OH	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	ArCO	Ar	C <sub>(5)</sub> H	C <sub>(1)</sub> H <sub>2</sub>		C <sub>(3)</sub> H <sub>2</sub>	C <sub>(2)</sub> H <sub>2</sub>		Сигналы других протонов
									H <sub>A</sub>	H <sub>B</sub>		H <sub>A</sub>	H <sub>B</sub>	
I	1609	1669	–	3460	7,92 уш.с	6,94 м 7,74 м 7,28 м		5,41 с	3,43 м	2,67 м	2,54 м	1,91 м	1,73 м	3,80 с (OMe)
II	1602	1692	–	3510	8,16 с	7,77 д 8,04 д	6,69 д 6,80 д	5,16 с	3,48 м	2,69 м	2,60 м	1,71 м	1,57 м	3,67 с (OMe) 3,77 с (OMe) 8,79 с (OH)
III	1604	1701	–	3370	8,12 с	6,84 д 7,81 д	6,90 м 7,17 д 7,28 д	5,60 с	3,51 м	2,85 м	2,62 м	1,73 м	1,63 м	3,77 с (OMe)
IV	1601	1678	–	3235	8,29 с	6,82 д 7,81 д	6,39 д 6,53 с 6,98 м	5,70 с	3,43 м	2,62 м	2,53 м	1,79 м	1,59 м	3,69 с (OMe) 3,76 с (OMe) 3,82 с (OMe)
V	1605	1705	–	3260	8,05 с	6,80 д 7,65 д	7,20 м 7,35 д 7,66 м 8,45 д	5,33 с	3,51 м	2,69 м	2,64 м	1,74 м	1,52 м	3,76 с (OMe)
VI	1622	1692	–	3240	–	6,93 д 7,84 д	7,20 м	5,81 с	3,72 м	3,20 м	2,99 м	1,97 м	1,86 м	3,78 с (OMe)
VII	1610	1705	–	3400	8,10 с	6,77 д 7,80 д	6,80 м 7,17 д	5,22 с	3,49 м	2,65 м	2,60 м	1,73 м	1,58 м	3,67 с (OMe) 3,76 с (OMe)
VIII	1611	1709	–	3370	–	6,79 д 7,82 д	7,07 д 7,26 д	5,23 с	3,51 м	2,64 м	2,58 м	1,70 м	1,58 м	3,75 с (OMe)
IX	1609	1700	–	3360	–	6,93 м 7,83 м	7,27 м 7,37 м	5,72 с	3,46 м	3,02 м	3,07 м	1,92 м	1,30 м	1,23 с (tBut) 3,82 с (OMe)
X	1610	1710	–	3380	8,00 уш.с	6,80 д 7,83 д	6,80 д 7,28 м 7,55 д	5,26 с	3,52 м	2,67 м	2,63 м	1,71 м	1,61 м	3,75 с (OMe)
XI	–	–	–	–	8,19 уш.с 8,33 уш.с	7,73 л 7,52 д	6,89 д 7,29 д	5,50 с	3,63 м	2,93 м	2,78 м	1,98 м	1,80 м	3,72 с (OMe)
XII	1629	1686	3051	3440	8,28 уш.с 8,11 уш.с	7,46 т 7,57 т 7,71 д	7,31 м	5,55 с	3,64 м	2,75 м	2,72 м	1,96 м	1,80 м	
XIII	1623	1686	3048	3528	8,15 уш.с 8,31 уш.с	7,45 т 7,55 т 7,71 д	6,89 д 7,28 д	5,50 с	3,62 м	2,76 м	2,70 м	1,97 м	1,79 м	3,71 с (OMe)
XIV	1626	1680	–	3321	8,17 уш.с 8,33 уш.с	7,51 д 7,72 д	7,34 м	5,55 с	3,66 м	2,94 м	2,74 м	1,82 м	1,65 м	
XV	1623	1689	–	3463	8,29 уш.с 8,12 уш.с	7,30 м 7,62 д		5,53 с	3,62 м	2,75 м	2,90 м	1,95 м	1,79 м	2,34 с (Me)
XVI	1650	1692	3120	–	–		7,12 д 7,27 м	5,21 с	3,38 м	2,40 м		1,55 м		2,30 с (MeCO)

Все полученные соединения I – III дают интенсивное окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III), что наряду со спектральными данными указывает на их существование в енольной форме.

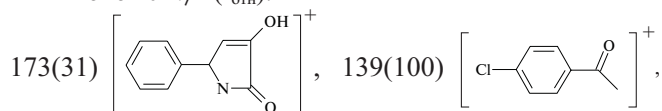
Так как не все замещенные 1-(3-аминопропил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны удалось выделить в кристаллическом состоянии, а также с целью улучшения растворимости данных соединений в воде, они были переведены в гидрохлориды XI – XV при упаривании на кипящей водяной бане в концентрированной хлороводородной кислоте.

Гидрохлориды XI – XV представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в этаноле, диметилформамиде, диметилсульфоксиде и мало растворимые в воде. Их константы приведены в табл. 1.

В ИК-спектрах соединений XI – XV присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями кетонной карбонильной группы при  $1623 - 1629 \text{ см}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы при  $1680 - 1689 \text{ см}^{-1}$ , енольной гидроксильной группы при  $3048 - 3051 \text{ см}^{-1}$ . Полоса поглощения протонированной первичной аминогруппы находится в области  $3321 - 3528 \text{ см}^{-1}$ .

В ПМР-спектрах (табл. 2) наблюдаются сигналы протонов 3 метиленовых групп 3-аминопропильного остатка: 2 мультиплета протонов метиленовой группы в положении 2 при  $1,65 - 1,80$  м.д. ( $C_{(2)}H_AH_B$ ) и  $1,82 - 1,98$  м.д. ( $C_{(2)}H_AH_B$ ); мультиплет 2 протонов метиленовой группы в положении 3 при  $2,70 - 2,90$  м.д.; два мультиплета протонов метиленовой группы в положении 1 при  $2,75 - 2,94$  м.д. ( $C_{(2)}H_AH_B$ );  $3,62 - 3,66$  м.д. ( $C_{(2)}H_AH_B$ ); синглет метиновой протона в положении 5 гетероцикла при  $5,50 - 5,55$  м.д., группа линий ароматических протонов в области  $6,89 - 7,73$  м.д. и 2 уширенных сигнала протонов аминогруппы при  $8,11 - 8,33$  м.д. (табл. 2).

В масс-спектре соединения XIV присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ ): 369, а также пики фрагментных ионов с  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ ):



$77(25) [\text{C}_6\text{H}_5]^+$ , что соответствует данной структуре. Все соединения XI – XV дают вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III), что свидетельствует об их существовании в енольной форме. Кроме того, данные соединения дают реакцию на хлорид-анион с водным раствором нитрата серебра.

Так как 1,3-диаминопропан содержит 2 реакционноспособные аминогруппы, представляло интерес изучить возможность одновременного протекания реакции по 2 центрам. Проведенные исследования показали, что при взаимодействии метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты со смесью бензальдегида и 1,3-диаминопропана в молярном соотношении 2:2:1 образуется 1,3-ди(4-ацетил-3-гидрокси-2-оксо-5-фенил-3-пирролин-1-ил)пропан (XVI).

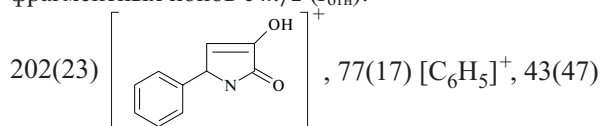
Синтезированное соединение представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, мало растворимое в спирте, растворимое в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, мало растворимое в воде (табл. 1).

В ИК-спектре соединения XVI присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями

кетонной карбонильной группы при  $1650 \text{ см}^{-1}$ , лактамной карбонильной группы при  $1692 \text{ см}^{-1}$  и енольной гидроксильной группы при  $3120 \text{ см}^{-1}$ .

В ПМР-спектре соединения XVI наблюдается мультиплет 2 протонов метиленовой группы в положении 2 алкильной цепи при 1,55 м.д. ( $C_{(2)}H_2$ ); синглет шести протонов 2 ацетильных остатков при 2,30 м.д.; мультиплеты протонов 2 метиленовых групп при атомах азота при 2,40 м.д. ( $H_AH_B$ ) и 3,38 м.д. ( $H_AH_B$ ); синглет 2 метиновых протонов в положении 5 гетероцикла при 5,21 м.д. и группа линий ароматических протонов в области 7,12 – 7,27 м.д.

В масс-спектре соединения XVI присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ ): 474 (17), а также пики фрагментных ионов с  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ ):



$[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ , что подтверждает указанную структуру.

Соединение XVI дает реакцию со спиртовым раствором хлорида железа(III), что наряду с данными спектров свидетельствует о существовании его в енольной форме.

#### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (рабочая частота 400,13 МГц) и Bruker DRX-500 (рабочая частота 500,13 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан. Масс-спектры получены на приборе FINNIGAN MAT INCOS 50 с энергией ионизирующего излучения 70 эВ.

**5-Арил-4-ацил-1-(3-аминопропил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны (I – X) (общая методика).** К раствору 0,01 моль 1,3-диаминопропана и 0,01 моль альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют раствор 0,01 моль метилового эфира ацилпировиноградной кислоты в 10 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре и оставляют на 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают (табл. 1).

**Гидрохлориды 5-арил-4-ацил-1-(3-аминопропил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (XI – XV) (общая методика).** К раствору 0,01 моль 1,3-диаминопропана и 0,01 моль альдегида в 10 мл 1,4-диоксана добавляют раствор 0,01 моль метилового эфира ацилпировиноградной кислоты в 10 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре и оставляют на 1 сут. Затем растворитель выпаривают. Образовавшуюся смолу переносят в чашку, растворяют на кипящей водяной бане в 30 мл концентрированной хлороводородной кислоты и упаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают (табл. 1).

Таблица 3  
Влияние соединения VII на поведенческую активность мышей

Соединение	n	Количество			Груминг
		пересеченных квадратов	осмотренных отверстий	вертикальных стоек	
VII	6	$19,1 \pm 5,8^*$	$19,6 \pm 3,14^*$	$1,8 \pm 1,3^*$	$0,66 \pm 1,03^*$
Контроль	6	$38,5 \pm 3,15$	$39,3 \pm 2,25$	$6,8 \pm 1,47$	$4,0 \pm 1,1$

\* достоверно отличается от контроля при  $p \leq 0,05$

## Острая токсичность и противовоспалительная активность соединений I, VII, IX, X и XIII

Соединение	Доза	n	% торможения отека			n	ЛД <sub>50</sub>	
			1 ч	3 ч	5 ч		перорально	внутрибрюшинно
I	50	6	16,0 ± 5,4	0,0 ± 0,0	3,8 ± 2,4	12	4281 (3750 – 7009)	1370 (1200 – 2243)
VII	50	6	28,1 ± 3,9*	30,8 ± 1,9*	32,0 ± 1,6*	12	5938 (2988 – 9625)	1900 (956 – 3080)
IX	50	6	52,6 ± 0,4*	30,7 ± 6,1*	37,0 ± 5,0*	12	5563 (3434 – 7922)	1780 (1099 – 2535)
X	50	6	33,7 ± 1,5*	24,3 ± 7,1*	43,3 ± 4,4*	12	6750 (1881 – 14419)	2160 (602 – 4614)
XIII	50	6	25,2 ± 3,3*	57,8 ± 5,6*	37,7 ± 3,7*	12	2437,5 (1531,3 – 22862,5)	780 (490 – 916)
Ортофен	10	6	22,3 ± 3,7	29,0 ± 0,28*	38,7 ± 4,3*	12	780 (488 – 1248)	71 (42 – 132)
Контроль	–	6	–	–	–	12	–	–

\*  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем

## Влияние соединений VII, IX и X на мышечную релаксацию и координацию движений у мышей

Соединение	n	Исходный рефлекс, %	Количество мышей, %					
			с сохранившимся рефлексом подтягивания на проволоке		с сохранившимся рефлексом подтягивания на проволоке		с сохранившимся рефлексом подтягивания на проволоке	
			удерживающихся на стержне	удерживающихся на стержне	удерживающихся на стержне	удерживающихся на стержне	удерживающихся на стержне	удерживающихся на стержне
			30 мин	1 ч	2 ч			
VII	6	100	0*	20*	40*	30*	60*	70*
IX	6	100	100	100	100	100	100	100
X	6	100	100	100	100	100	100	100
Контроль	6	100	100	100	100	100	100	100

\*  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем

**1,3-Ди(4-ацетил-3-гидрокси-2-оксо-5-фенил-3-пирролин-1-ил)пропан (XVI).** К раствору 0,01 моль 1,3-диаминопропана и 0,02 моль бенальдегида в 20 мл 1,4-диоксана добавляют раствор 0,02 моль метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты в 20 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре и оставляют на 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из диэтилового эфира (табл. 1).

## Экспериментальная фармакологическая часть

Исследование фармакологической активности осуществлено на белых мышах и крысах обоего пола. Результаты обработаны статистически с помощью программы Excel, 1997 г.

**Острую токсичность** изучали на беспородных белых мышах обоего пола массой 18 – 22 г. Соединения вводи-

ли внутрь и внутрибрюшинно в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи. Количество погибших животных регистрировали в течение 1 сут с момента введения вещества. ЛД<sub>50</sub> определяли согласно [5, 6].

**Поведенческую активность** изучали в опытах на беспородных белых мышах обоего пола массой 16 – 22 г с использованием метода “открытое поле” [7]. Исследуемое соединение VII вводили внутрибрюшинно, в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи, в дозе 50 мг/кг. Тестирование производили через 30 мин после введения. Регистрировали показатели: количество пересеченных квадратов, количество осмотренных отверстий, количество вертикальных стоек, груминг. Контрольным животным вводили эквивалентные количества крахмальной слизи.

**Противовоспалительную активность** изучали на белых беспородных крысах массой 220 – 260 г. Исследуемые вещества вводили перорально в виде взвеси в 2 %

## Влияние соединений IX и X на диурез у крыс

Серии опытов	Доза, мг/кг	n	Количество мочи, мл, через			
			5 ч		24 ч	
			контроль	опыт	контроль	опыт
IX	50	6	2,3 ± 0,25	4,87 ± 0,08*	3,1 ± 0,38	6,37 ± 0,44*
X	50	6		3,9 ± 0,6*		4,23 ± 0,6
Гипотиазид	50	6	5,13 ± 0,31	8,87 ± 0,56*	7,1 ± 0,35	10,77 ± 0,84*

\*  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем

Таблица 7  
Антимикробная активность соединений III, IV – VI, VIII – X, XIV и XVI

Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
III	1000	1000
IV	500	500
V	500	500
VI	1000	1000
XIII	500	1000
IX	1000	1000
X	1000	1000
XIV	500	1000
XVI	250	250
Этакридина лактат	2000	500
Ртути дихлорид	1000	1000

крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг за 1 ч до моделирования каррагенинового воспаления, которое вызывали субплантарной инъекцией 0,1 мл 1 % раствора каррагенина [8]. Контрольным животным вводили эквивалентное количество крахмальной слизи.

**Миорелаксирующее действие** исследовали в опытах на белых мышах обоего пола массой 16 – 22 г на модели “вращающийся стержень” [9] и по изменению рефлекса подтягивания на проволоке. Предварительно оценивали способность мышей держаться на вращающемся стержне и подтягиваться на проволоке, мышей без этих способностей из опыта отбраковывали. Исследуемые вещества вводили внутривентриально, в виде взвеси в 2 % крахмальной слизи, в дозе 50 мг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентные количества крахмальной слизи.

**Диуретическую активность** изучали на белых беспородных крысах обоего пола массой 220 – 280 г. Крысы в течение 1 сут перед опытом лишались воды и пищи. Водную нагрузку осуществляли непосредственно перед опытом из расчета 25 мл/кг. Сбор мочи производили через 5 и 24 ч после водной нагрузки. Исследуемые соединения вводили перорально в дозе 50 мг/кг.

**Антимикробную активность** по отношению к золотистому стафилококку и кишечной палочке изучали методом последовательных разведений в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке 250000 микробных единиц в 1 мл раствора [10]. За действующую дозу при-

нимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) веществ, задерживающую рост соответствующего тест-микроба.

Установлено, что соединение VII вызывает снижение спонтанной двигательной активности, ориентировочно-исследовательского поведения мышей и проявления груминта в “открытом поле” (табл. 3).

Из соединений, испытанных на противовоспалительную активность, во все сроки наблюдения эффективны соединения VII, IX, X и XIII, которые по силе действия не уступают ортофену, хотя по острой токсичности они уступают последнему (табл. 4).

Соединение VII, в отличие от соединений IX и X, обладает достоверным миорелаксирующим действием и нарушает у мышей координацию движений (табл. 5).

Соединения IX и X оказывают диуретическое действие (табл. 6).

Соединения III, IV – VI, VIII – X, XIV и XVI проявляют слабое антимикробное действие (табл. 7).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 04 – 03 – 96042).

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Гейн, Н. Н. Касимова, К. Д. Потемкин, *Журн. общ. химии*, **72**(7), 1229 – 1230 (2002).
2. В. Л. Гейн, А. В. Попов, В. Э. Колла и др., *Хим.-фарм. журн.*, **27**(5), 42 – 45 (1993).
3. В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн, Н. Ю. Порсева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(5), 33 – 36 (1997).
4. В. Л. Гейн, Е. В. Шумиловских, Ю. С. Андрейчиков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(12), 37 – 40 (1991).
5. В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **41**(4), 497 – 502 (1978).
6. С. Д. Заугольников, М. М. Кочанов, А. О. Лойт и др., *Экспериментальные методы определения токсичности и опасности химических веществ*, Медицина, Ленинград (1978), сс. 97.
7. И. П. Лапин, Р. А. Хаунина, А. В. Мирзаев, *Бюл. эксперимент. биол. мед.*, **10**, 385 – 387 (1995).
8. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, *Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, Фармакол. Комитет МЗ СССР, Москва (1982), сс. 1 – 5.
9. N. W. Dunham and J. S. Miya, *J. Am. Pharm. Ass. Sci.*, **46**, 208 – 209 (1957).
10. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1997), сс. 109 – 117.

Поступила 09.03.06

## INTERACTION OF ACYLPYRUVIC ACIDS ESTERS WITH A MIXTURE OF AROMATIC ALDEHYDE AND 1,3-DIAMINOPROPANE AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SYNTHESIZED COMPOUNDS

V. L. Gein, V. V. Yushkov, N. N. Kasimova, M. A. Panina, N. S. Rakshina, L. V. Strelkova, and E. V. Voronina

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

The interaction of methyl esters of acylpyruvic acids with a mixture aromatic aldehyde and 1,3-diaminopropane in a molar ratio 1 : 1 : 1 leads to 1-(3-aminopropyl)-5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones (I – X), which can be subsequently transformed into hydrochlorides (XI – XV) with yields within 48 – 90 %. The interaction of methyl ether of acylpyruvic acid with a mixture benzaldehyde and 1,3-diaminopropane in a molar ratio 2 : 2 : 1 lead to 1,3-di(4-acetyl-3-hydroxy-2-okso-5-phenyl-3-pyrroline-1-yl)propane (XVI) with a yield of 16 %. The biological activity of the synthesized compounds has been studied,