

На правах рукописи

Чернов Илья Николаевич

**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук, профессор ГБОУ ВПО
Игидов Назим
Мусабекович «Пермская государственная фармацевтическая академия»
 Минздрава России

Научный консультант: кандидат биологических наук, доцент ГБОУ ВПО
Чащина Светлана
Викторовна «Пермская государственная фармацевтическая академия»
 Минздрава России

Официальные оппоненты:

Марданова Людмила доктор фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВПО
Геннадьевна ПГНИУ, профессор кафедры зоологии позвоночных и
 экологии

Глушков Владимир доктор химических наук, доцент, ФГБУН Института
Александрович технической химии Уральского отделения РАН, старший
 научный сотрудник лаборатории биологически активных
 соединений

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение
 высшего профессионального образования «Санкт-
 Петербургская государственная химико-
 фармацевтическая академия» Министерства
 здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 24 февраля 2015г. в 12⁰⁰ часов на заседании диссертационного
 совета Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая
 академия» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел./факс
 (342) 233-55-01.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская
 государственная фармацевтическая академия» Минздрава России по адресу: 614070, г.
 Пермь, ул. Крупской, 46.

Текст диссертации размещен на сайте ГБОУ ВПО «Пермская государственная
 фармацевтическая академия» Минздрава России <http://www.pfa.ru> 15 октября 2014 г.

Дата размещения объявления о защите диссертации на сайте Министерства
 образования и науки Российской Федерации <http://www.mon.gov.ru> «___» _____
 2014 г.

Автореферат, отзыв научного руководителя и объявление о защите диссертации
 размещены на сайте ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая
 академия» Минздрава России <http://www.pfa.ru> «___» _____ 2014 г.

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
 диссертационного совета



Н.В. Слепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из важнейших задач фармацевтической науки является поиск высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений среди продуктов органического синтеза. Ароилпировиноградные кислоты (АПК) и их функциональные производные, имеющие в своем составе несколько реакционных центров, являются удобными синтонами для синтеза ациклических и гетероциклических соединений, многие из которых обладают биологической активностью. Среди них обнаружены соединения, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую, противомикробную, антигельминтную, антикоагулянтную, противовирусную, гипогликемическую, местноанестезирующую, противоопухолевую активности. К настоящему времени из функциональных производных ароилпировиноградных кислот менее исследованы амиды АПК, поэтому дальнейшее изучение их химических свойств, биологической активности продуктов химических превращений является актуальным.

Цель работы. Целью настоящего исследования является синтез новых производных ароилпировиноградных кислот – аммонийных солей, амидов, изучение химических свойств продуктов их взаимодействия с нуклеофильными и электрофильными реагентами, а также исследование биологической активности продуктов этих реакций.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Получить аммонийные соли на основе реакции ароилпировиноградных кислот с 2-амино-4-метилпиридином.
2. Осуществить синтез новых енаминоамидов АПК, содержащих в своем составе диалкиламиноалкильный фрагмент, изучить их взаимодействие с хлорангидридами карбоновых кислот.
3. Изучить взаимодействие амидов АПК с изоамилнитритом и хлоридом фенилдиазония.
4. Провести фармакологический скрининг и выбрать наиболее перспективные соединения для углубленных исследований.

Научная новизна: 1. Предложен синтез ранее не известных *N*-замещенных амидов 4-арил-2-(β,β -диметиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.

2. Установлено, что при взаимодействии енаминоамидов АПК с хлорангидридами карбоновых кислот образуются их четвертичные соли, а с оксалилхлоридом - продукты гетероциклизации - производные пиперазин-2,3,5-трионов.

3. Реакцией амидов АПК с изоамилнитритом впервые получены гидрохлориды *N*-2-(4-метилпиридил)амидов 4-арил-3-гидроксиамино-2,4-диоксобутановых кислот, при взаимодействии которых с гидразингидратом выделены их производные - 4-амино-5-арил-*N*-(4-метилпиридин-2-ил)-1*H*-пирозол-3-карбоксамиды.

4. Показано, что гетероциклизация замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов при действии гидразингидрата протекает с образованием *N*- замещенных -5- арил -4- фенилазо -1*H*- пиразолон -3- карбоксамидов.

5. На основании данных ИК-, ЯМР ¹H -спектроскопии и масс-спектрометрии установлена структура полученных соединений.

6. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие противомикробной, местноанестезирующей, антикоагулянтной, антигельминтной анальгетической активностями. Выявлены некоторые закономерности между строением и биологической активностью полученных соединений.

Практическая значимость. Предложены новые методы синтеза хлоридов *N*- {2-[(1*Z*)-1- {[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3- оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил} -*N,N*- диметил -1- оксоэтанаминиума, хлоридов *N*- {2-[(1- {[(арил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп -1- ен -1-ил)амино]этил} -*N,N*- диметил-1-фурилоксометанаминиума, гидрохлоридов 6-(2-(арил) -2- оксоэтилиден) -1- (2-(диметиламино) этил) -4- (2,6-диметилфенил) пиперазин -2,3,5- трионов, гидрохлоридов *N*-(4-метилпиридин) 4- арил -3- гидроксимино -2,4- диоксобутановых кислот, 4-амино -5- арил -*N*- (4-метилпиридин-2-ил) -1*H*- пиразол -3- карбоксамидов, *N*- замещенных 4- арил -2,4- диоксо -3- (2-фенилгидразоно) бутанамидов, *N*- замещенных -5- арил -4- фенилазо -1*H*- пиразолон -3- карбоксамидов.

Синтезировано 131 не описанное ранее в литературе соединение, из них 83 прошли фармакологический скрининг. Наиболее перспективными являются: хлорид *N*-{2-[(1*Z*)-1- {[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-(4-бромфенил)-1-ен-1-ил)амино]этил}-*N,N*-диметил-1-оксоэтанаминиума, хлорид *N*-{2-[(1- {[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-*N,N*-диметил-1-фурилоксометанаминиума, хлорид *N*-{2-[(1- {[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-(4-этилфенил)проп-1-ен-1-ил)амино]этил}-*N,N*-диэтил-1-фурилоксометанаминиума, обладающие местноанестезирующей активностью; хлорид *N*-{2-[(1- {[(2,4,6-триметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-*N,N*-диметил-1-фурилоксометанаминиума, проявляющий антигельминтную активность; 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония, обладающий прямой антикоагулянтной активностью.

Результаты научных исследований внедрены в научно-исследовательский и учебный процесс кафедр общей и органической химии ГБОУ ВПО ПГФА, кафедры природных и биологически активных соединений ФГБОУ ВПО ПГНИУ.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в изучении и обобщении данных отечественной и зарубежной литературы, синтезе органических соединений, обработке и обосновании экспериментальных данных, апробации результатов исследований, подготовке и написании научных публикаций по результатам выполненной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы обсуждались на итоговых научных конференциях профессорско-преподавательского состава в Пермской государственной фармацевтической академии в 2010-2013 годах и на других конференциях с международным участием, таких как: «Синтез знаний в естественных науках - рудник будущего: проекты, технологии, оборудование» Пермь, 2011; Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск, 2012; II-ая Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2012; «Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития» Международная научно-практическая конференция, Москва, 2012; IV съезд фармакологов России «Инновации в современной фармакологии», Москва, 2012; «Современная медицина: тенденции развития», Новосибирск, 2013; «Наука, образование, общество: тенденции и перспективы» Международная научно-практическая конференция, Москва, 2013; «Инновации в науке», Новосибирск, 2013; «Тенденции и Инновации современной Науки» 2013; I Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 2013 г.

Связь задач исследования с планом фармацевтических наук.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ государственной регистрации 01.9.50 00 7426).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 20 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК.

Объём и структура диссертации. Содержание работы изложено на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы и приложения. Список литературы включает 156 работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 39 таблиц, 9 схем.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Синтез, свойства и биологическая активность амидов ароилпировиноградных кислот и продуктов их химических превращений (обзор литературы)

В данном обзоре рассматривается литературный материал по методам синтеза и реакционной способности амидов ароилпировиноградных кислот, а также приводятся краткие сведения о биологической активности продуктов их химических превращений.

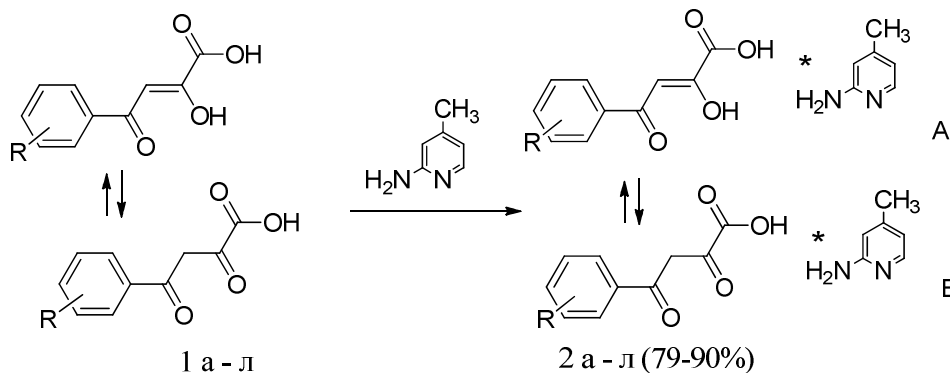
Глава 2. Синтез, свойства новых производных АПК

В главе представлены данные о синтезе новых производных АПК: аммонийных солей, амидов, енаминоамидов и их четвертичных солей, гидразонов, оксимов и гетероциклических систем на их основе. Обсуждается строение, свойства синтезированных соединений.

2.1. Синтез 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония

В литературе отсутствуют сведения о взаимодействии АПК с 4-метил-2-аминопиридином. Нами получен ряд 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов 4-метил-2-пиридиламмония **2а-л** при кипячении исходных реагентов в спирте в течение 2-4 минут.

Схема 1



R = H (1а,2а), 4-CH₃ (1б,2б), 4-CH₃O (1в,2в), 4-C₂H₅ (1г,2г), 4-C₂H₅O (1д,2д), 2,4-(CH₃)₂ (1е,2е), 3,4-(CH₃O)₂ (1ж,2ж), 4-Br (1з,2з), 4-F (1и,2и), 4-Cl (1к,2к), 1-нафтил (1л,2л)

Полученные соединения **2а-л** представляют собой бесцветные или с кремовым оттенком кристаллические вещества, растворимые в воде, уксусной кислоте, трудно растворимые в спирте, не растворимые в гексане, эфире.

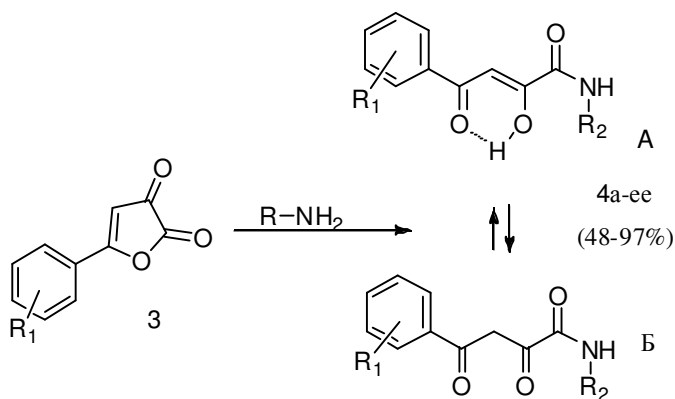
Судя по спектральным данным полученные соединения в растворах существуют в двух таутомерных формах **А** и **В**, кроме соединений **2ж** и **2и**.

Соединения **2а-л** со спиртовым раствором хлорида железа дают вишнево-красное окрашивание.

2.2. Синтез исходных амидов АПК

Для дальнейшего изучения химических превращений и биологических испытаний получены амиды ароилпировиноградных кислот **4а-е** дециклизацией 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **3** под действием 2,6-диметил-, 2,4,6-триметиланилинов, фенэтиламина и 2-амино-4-метилпиридина.

Схема 2

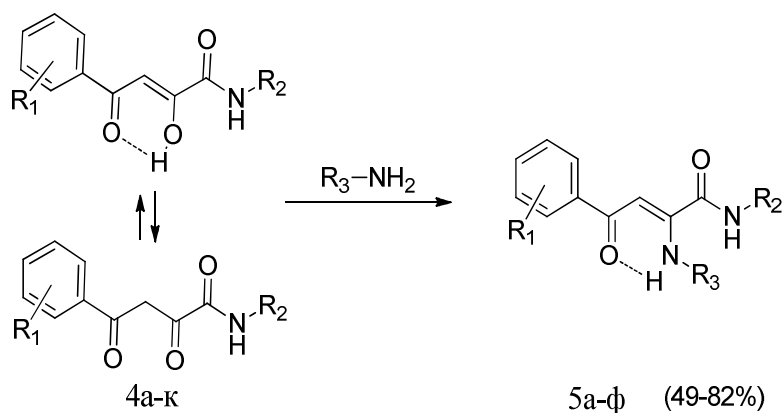


$R_1 = \text{H}$ (4а,б), 4- CH_3 (4б,э), 4- CH_3O (4г,аа), 4- C_2H_5 (4в,л,х,я), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (4е,вв), 2,4- $(\text{CH}_3)_2$ (4ф,ю), 3,4- $(\text{CH}_3\text{O})_2$ (4д,н,ч,бб), 4- Br (4з,с,е), 4- F (4ё,гг), 4- Cl (4ж,дд)
 $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$ (4а-з), 2,6- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (4л,н,с), 2,4,6- $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$ (4ф,х,ч), 4-метилпиридил-2 (4ь-е)

2.3. Синтез енаминоамидов АПК

В продолжение исследований реакционной способности *N*-замещенных амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, а также для поиска новых биологически активных веществ, нами изучено их взаимодействие с *N,N*-диметиламиноэтиламинем и *N,N*-диэтиламиноэтиламинем. При нагревании эквимольных количеств реагентов в среде толуола или бензола в течение 7-14 минут были выделены *N*-(2,6-диметилфенил)- и 2,4,6-триметилфениламины 4-арил 2-(2-*N,N*-диалкиламиноалкиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот **5а-ф**.

Схема 3



$R_1 = \text{H}$ (5а,й), 4- CH_3 (5б,к), 4- CH_3O (5д,н), 4- C_2H_5 (5г,м,у), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (5ё,п), 4- Br (5и,т), 4- F (5ж,р), 4- Cl (5з,е), 2,4- $(\text{CH}_3)_2$ (5в,л), 3,4- $(\text{CH}_3\text{O})_2$ (5е,о); $R_2 = 2,6-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (а-и), 2,4,6- $(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$ (5й-т); $R_3 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (5а-г), $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (5у,ф)

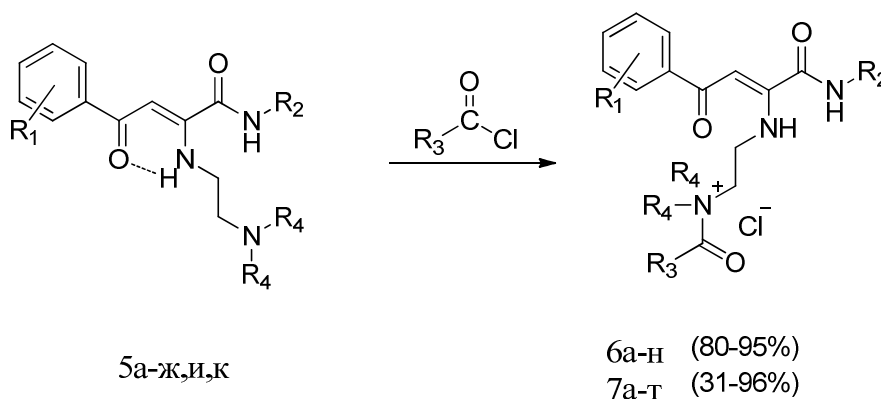
Полученные соединения **5а-ф** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в бензоле, ацетоне, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, хлороформе, ацетоне, малорастворимые в ацетонитриле, эфире, пропаноле-2, и не растворимые в гексане, воде.

Енаминоамиды ароилпировиноградных кислот **5** не дают окрашивания с 10% спиртовым раствором хлорида железа (III). Строение полученных соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР- спектроскопии и масс-спектрометрии.

2.4. Взаимодействие енаминоамидов АПК с хлорангидридами карбоновых кислот

При взаимодействии енаминоамидов **5** с ацетилхлоридом и 2-фурилоилхлоридом в среде абсолютного бензола или толуола при комнатной температуре были выделены водорастворимые соли - хлориды *N*-{2-(((1*Z*)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино)этил}-*N,N*-диметил-1-оксоэтанаминиума **6а-н** и хлориды *N*-{2-[(1-[(арил)амино]карбонил}-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-*N,N*-диметил-1-фурилоксометанаминиума **7а-т** соответственно.

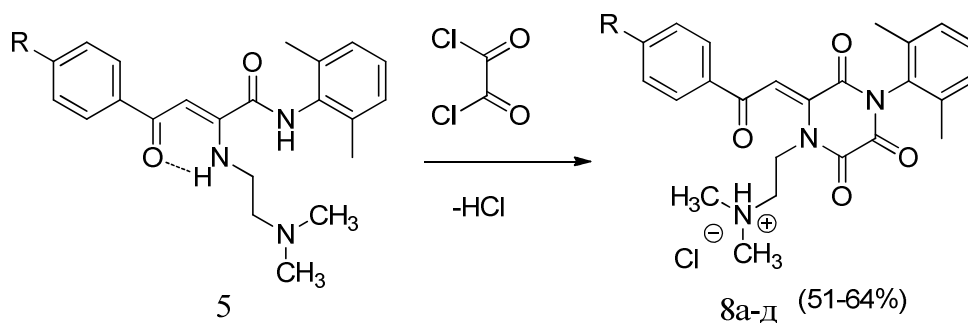
Схема 4



$R_1 = \text{H}$ (6а,и,7а,и), 4- CH_3 (6б,й,7б,й), 4- CH_3O (6д,л,7г,л), 4- C_2H_5 (6г,7в,к), 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ (6ё,м,7е,н), 4-Br (6з,7з,р), 4-F (7ё,о), 4-Cl (6ж,н), 2,4-(CH_3)₂ (6в,к), 3,4-(CH_3O)₂ (6е,7д,м); $R_2 = 2,6$ -(CH_3)₂ C_6H_3 (6а-д,7а-з,с,т), 2,4,6-(CH_3)₃ C_6H_2 (6и-н,7и-р); $R_3 = \text{CH}_3$ (6а-н), фурил (7а-т); $R_4 = \text{CH}_3$ (6а-н,7а-р), C_2H_5 (7с,т)

Полученные соединения **6,7** – бесцветные или желтые кристаллические вещества, растворимые в воде, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, хлороформе, этаноле, малорастворимые в бензоле, толуоле, не растворимые в эфире и гексане.

С целью дальнейшего исследования химического поведения енаминоамидов, имеющих во втором положении молекулы алкиламинный фрагмент, нами изучено их взаимодействие с оксалилхлоридом. При их кипячении в среде абсолютного хлороформа были получены гидрохлориды б-(2- (арил) -2- оксоэтилен) -1- (2- (диметиламино)этил) -4- (2,6-диметилфенил) пиперазин-2,3,5-трионов **8а-д**.



R = H (8a), CH₃ (8б.), CH₃O (8в), C₂H₅O (8г), Cl (8д)

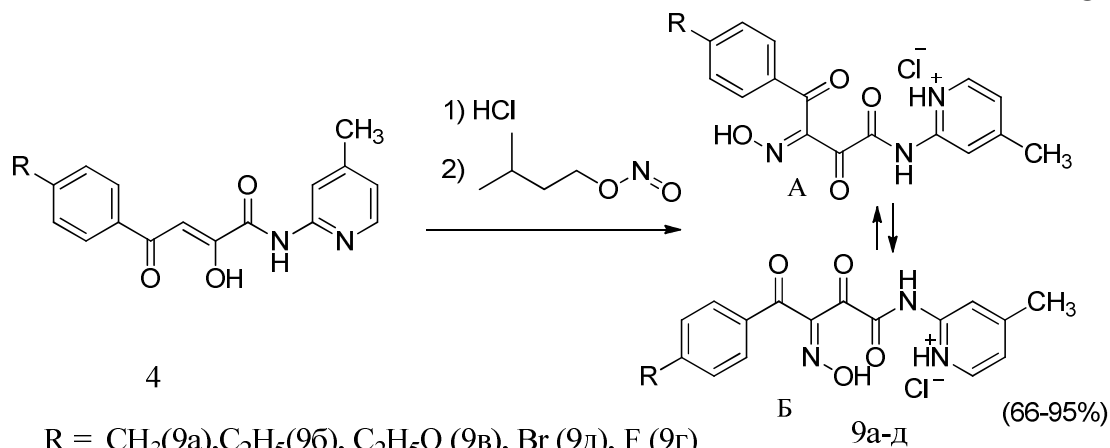
Синтезированные соединения **8а-д** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, уксусной кислоте, малорастворимые в спирте, диоксане и не растворимые в ацетоне, хлороформе, бензоле, толуоле, эфире и алканах.

Отсутствие в ПМР-спектрах сигнала протона амидной группы и отрицательная проба со спиртовым раствором хлорида железа (III) позволяет опровергнуть альтернативную структуру пирролдиона.

В масс-спектре соединения **8в** имеются пики молекулярного и фрагментных ионов со следующими значениями массовых чисел m ($I_{\text{отн.}}$, %): 450 (100) $[M+1]^+$, 405 (56) $[M-(\text{CH}_3)_2\text{N}]^+$, 377 (5) $[M-(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]^+$, 135 (78) $[4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$. Такой характер фрагментации также подтверждает предложенную структуру замещенных пиперазин-2,3,5-трионов **8**.

2.5. Взаимодействие амидов АПК с изоамилнитритом

В литературе отсутствуют данные о взаимодействии амидов АПК с изоамилнитритом и другими нитрозирующими агентами. Нами было установлено, что реакция *N*-(4-метилпиридин-2-ил)амидов-4-оксо-4-арил-2-бутеновых кислот в абсолютном этаноле, насыщенном хлороводородом, с 2-х кратным избытком изоамилнитрита при охлаждении приводит к образованию гидрохлоридов *N*-(4-метилпиридин-2-ил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот **9а-д**.

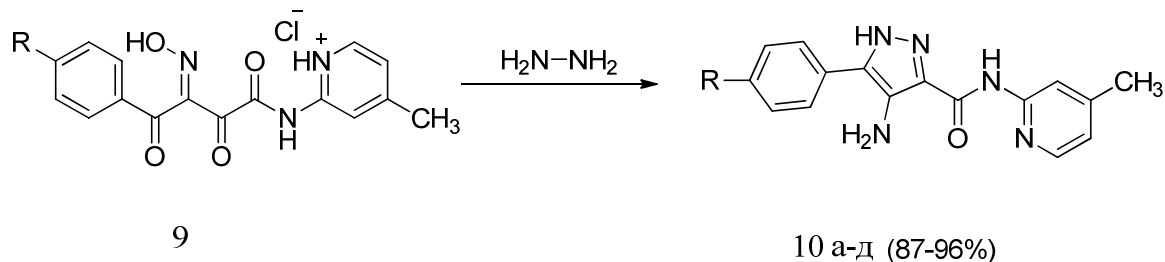


R = CH₃(9а), C₂H₅(9б), C₂H₅O (9в), Br (9д), F (9г)

Для биологических испытаний были получены 4-амино-5-арил-*N*-(4-метилпиридин-2-ил)-1*H*-пирозол-3-карбоксамиды **11а-д** гетероциклизацией

гидрохлоридов *N*-(4-метилпиридин-2-ил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот **9** с гидразингидратом.

Схема 7



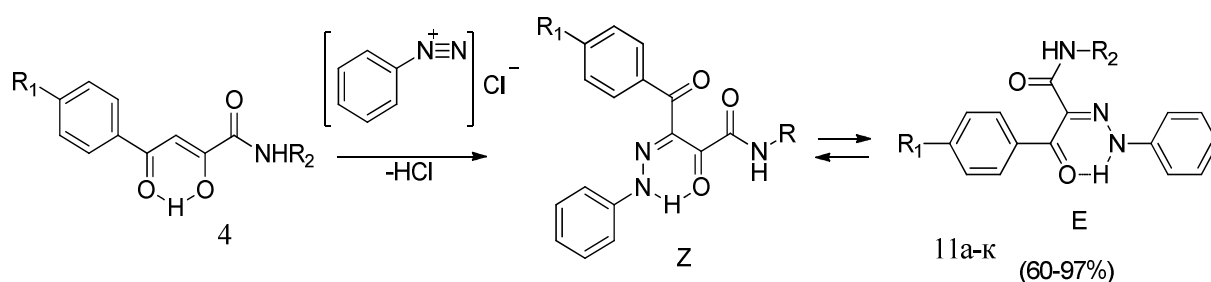
R= CH₃ (10а), C₂H₅ (10б), C₂H₅O (10в), F (10г), Br (10д)

Полученные соединения **10а-д** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, толуоле, уксусной кислоте, малорастворимые в ацетоне, спирте, ацетонитриле, не растворимые в воде, эфире и гексане.

2.6. Взаимодействие амидов АПК с хлоридом фенилдиазония

С целью дальнейшего исследования химического поведения амидов АПК в реакции с солями диазония, особенностей строения, а также для поиска новых биологически активных веществ нами изучено их взаимодействие с хлоридом фенилдиазония. В результате реакции азосочетания амидов **4** с хлоридом фенилдиазония в диоксане в присутствии ацетата натрия были выделены *N*-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразино)бутанамиды **11а-к**

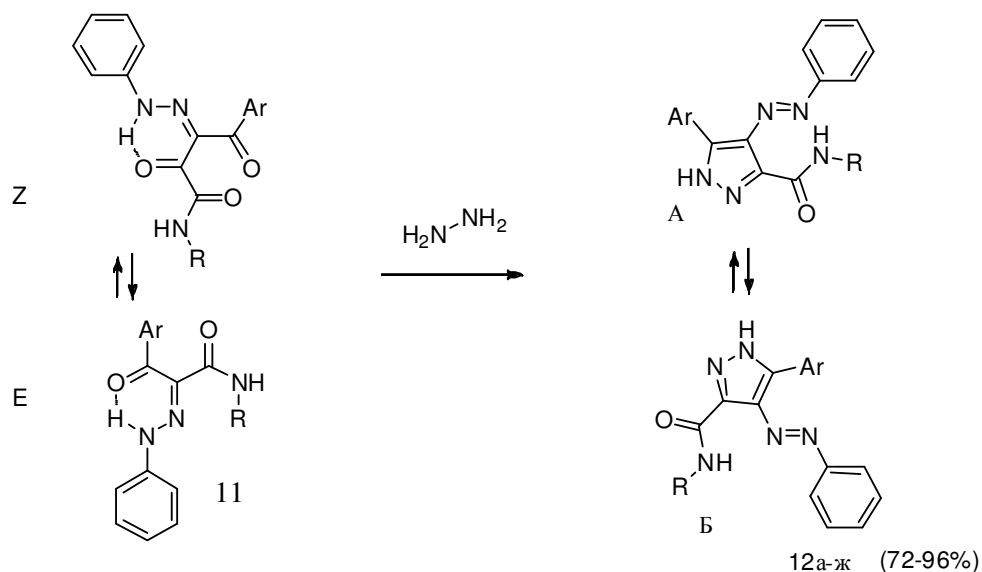
Схема 8



R₁= H (11а,е), C₂H₅ (11б,ж), CH₃O (11в,з), F (11г,и), Cl (11д,й), Br (11к);
R₂=C₆H₅(CH₂)₂ (11а-д), 2,6-(CH₃)₂C₆H₃(11е-к)

Соединения **11а-к** представляют собой желтые или оранжевые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, трудно растворимые в изопропиловом спирте, ацетонитриле, не растворимые в воде и гексане.

Гетероциклизация гидразиноамидов **11** при действии гидразингидрата приводит к образованию *N*-замещенных-5-арил-4-фенилазо-1*H*-пиразолон-3-карбоксамидов **12а-ж**.



Ar = C₆H₅ (12а,в), 4-CH₃C₆H₄ (12г), 4-CH₃OC₆H₄ (12б,д), 4-FC₆H₄ (12е),
 4-ClC₆H₄(12ё), 4-BrC₆H₄ (12ж);
 R = C₆H₅CH₂CH₂(12а,б), 2,6-(CH₃)₂C₆H₃(12в-ж)

Полученные соединения **12** представляют собой желтые или светло желтые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, трудно растворимые в изопропиловом спирте, ацетонитриле, не растворимые в воде и гексане. Структура полученных соединений подтверждена спектральными данными.

Глава 3. Биологическая активность синтезированных соединений

Фармакологическому скринингу было подвергнуто 83 соединения на наличие местноанестезирующей, анальгетической, противомикробной, антикоагулянтной и антигельминтной активностей. Изучена острая токсичность наиболее активных соединений.

Изучение местноанестезирующей, антикоагулянтной, антигельминтной активности и острой токсичности проводилось на кафедре физиологии и патологии ГБОУ ВПО ПГФА под руководством заведующего кафедрой, доктора медицинских наук, профессора Сыропятова Б.Я.

Исследование анальгетической активности проводилось в лаборатории биологически активных веществ ФГБОУ ВПО ПГНИУ под руководством кандидата фармацевтических наук, доцента Махмудова Р.Р.

Противомикробная активность изучена на кафедре микробиологии ГБОУ ВПО ПГФА под руководством заведующего кафедрой, доктора фармацевтических наук, профессора Одеговой Т.Ф.

3.1. Острая токсичность

Токсичность при внутрибрюшинном или пероральном введении определяли на белых нелинейных мышах обоего пола массой 20-25 г. по Прозоровскому В.В. Результаты обрабатывали с вычислением средней смертельной дозы (ЛД₅₀) при $p < 0,05$ (таблица 1).

Таблица 1

Острая токсичность соединений в опытах на мышах

Соединения	ЛД ₅₀ мг/кг
2к	224 (144÷285)
6з	184 (130÷250)
6н	547 (400÷750)
6й	690 (500÷950)
7а	224 (190÷250)
7н*	2580 (2100÷3200)
7с	730 (530÷1000)
7т	178 (150÷210)
Тримекаин	180,0 (132,0÷178,0)
Ропивакаина гидрохлорид	115 (80÷150)
Бупивакаина гидрохлорид	90 (70÷105)
Лидокаин	128,0 (132,0÷178,0)
Левамизол*	282 (159÷419)
Пирантел*	4470 (2983÷5815)

* острая токсичность при пероральном пути введения

Все исследованные соединения относятся к умеренно опасным веществам. Соединения, обнаружившие местноанестезирующую активность (**6з, 6н, 6й, 7а, 7т, 7с**), оказались менее токсичными, чем препараты сравнения – известные местные анестетики. Меньшая токсичность предполагает их безопасное обращение и применение, давая им конкурентное преимущество перед препаратами сравнения.

Соединение **7н**, обладающее антигельминтной активностью, оказалось менее токсичным при пероральном введении, чем препарат сравнения левамизол, и сравнимым по токсичности с пирантелом.

3.2. Противомикробная активность

Наличие противомикробной активности было исследовано у 49 синтезированных соединений.

Определение противомикробной активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) устанавливали по отсутствию признаков роста в питательных средах. Исследования проводили по отношению к трем видам тест – микробов: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*. В качестве эталонов сравнения использовали антибактериальный препарат – гидроксиметилхиноксалиндиоксид и противогрибковый флуконазол.

Проведенные исследования показали, что полученные соединения выраженного противомикробного действия не проявили. Установлено, что все испытанные соединения оказались либо малоактивными (МПК 250-1000 мкг/мл), либо неактивными (МПК больше 1000 мкг/мл). Самым активным соединением является **5в** (31 и 62 МПК, мкг/мл, в отношении *S. Aureus* и *E. Coli* соответственно). Все исследованные соединения уступают по данному виду активности препаратам сравнения. Соединений, обладающих противогрибковой активностью, не обнаружено.

3.3. Антигельминтная активность

Антигельминтная активность изучалась на земляных червях (*Lumbricus terrestris*) с учетом их физиолого-анатомического сходства с кишечными паразитами по методике Николаева М.П. В 0,5% раствор исследуемых соединений помещали земляных червей и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталонов сравнения использовали широко применяемые лекарственные средства пирантел и левамизол.

Таблица 2

Антигельминтная активность четвертичных солей енаминоамидов АПК

Соединение	Продолжительность жизни червей, мин	P
6л	16,2±5,58	$P_1 < 0,001 P_2 > 0,05$
7а	15,9±4,92	$P_1 < 0,001 P_2 > 0,05$
7е	25,1±0,91	$P_1 < 0,001$
7н	5,0±0,19	$P_1 < 0,001, P_2 < 0,001$
7в	15,9±1,01	$P_1 < 0,001 P_2 > 0,05$
7д	23,9±4,42	$P_1 < 0,001$
Пирантел	215,0±0,37	
Левамизол	20,2±2,08	

P_1 – в сравнении с пирантелом, P_2 – в сравнении с левамизолом

Как видно из таблицы, найдены соединения, превосходящие по активности препарат сравнения пирантел. Соединение **7н** превосходит по антигельминтному действию лекарственный препарат левамизол в 4 раза и в 9 раз является менее токсичным.

3.4 Анальгетическая активность

Скринингу на анальгетическую активность было подвергнуто 42 соединения с использованием методов «горячая пластинка» и «уксусные корчи»

С использованием метода термического раздражения "горячая пластинка" была изучена анальгетическая активность 33 соединений на нелинейных белых мышах массой 18-22 г., которым исследуемые вещества вводились внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на «горячей пластинке» до момента облизывания задних лапок, которую измеряли в

секундах. Сравнивали результат с эффектом метамизола натрия в скрининговой дозе 93 мг/кг. Результаты, полученные при изучении наиболее активных соединений, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Анальгетическая активность по методу «горячая пластинка» наиболее активных соединений через 120 минут после введения

Соединение	Время защитного рефлекса, с
5а	26,22±3,84****
5б	22,76±3,58****
5в	24,22±3,68****
5ж	23,20±2,31****
5з	20,27±3,50****
4ь	23,86±4,64****
4э	24,20±3,68****
4ю	22,40±2,82****
4ее	28,20±5,32****
10а	20,20±0,66****
10б	21,20±0,97****
11а	25,30±0,72****
11б	21,40±0,83****
12г	27,60±1,03****
Метамизол натрия	16,33±3,02
Контроль 2% крахм. слизь	10,20±0,37

*- различие достоверно по сравнению с контролем при $p < 0,05$

** - различие достоверно по сравнению с метамизолом натрия при $p < 0,05$

Среди изученных соединений анальгетический эффект обнаружен у всех соединений, кроме **5е** и **5и**. Наиболее активными оказались соединения, **4ее**, **5а**, **11а**, **12г**. После их введения время пребывания подопытных животных на горячей пластинке значительно увеличивалось и достоверно отличалось от такового после введения метамизола натрия. Остальные соединения при исследовании методом «горячая пластинка» проявляли анальгетическую активность либо на уровне препарата сравнения, либо уступали ему.

Методом «уксусных корчей» изучена анальгетическая активность 9 соединений, относящихся к *N*-замещенным 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидам **11а-к**. Опыты проведены на белых беспородных мышях массой 18-22 г. Вещество и препарат сравнения (метамизол натрия) вводили в дозе 25 мг/кг внутривенно в виде взвеси в 2% крахмальной слизи за 30 мин до внутривенного введения 0,75% раствора уксусной кислоты (0,1 мл/10 г массы тела). Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества корчей в течение 15 минут наблюдения в процентах к контролю.

Анализ экспериментальных данных показал, что среди испытанных соединений выраженную анальгетическую активность проявили соединения

11а, 11е, 11з, которые в дозе 25 мг/кг вызывали у животных уменьшение количества укусных корчей на 42,06%, 47,62 %, 45,24% соответственно при $p < 0,05$. При этом ни одно из исследованных соединений не превосходило по данному виду активности метамизол натрия.

3.5. Антикоагулянтная активность соединений

Изучение свертывающих свойств крови проводили с помощью коагулометра «Минилаб 701». Использовали цитратную (3,8%) кровь беспородных кроликов в соотношении 9:1. Антикоагулянтную активность оценивали по изменению времени свертывания цельной крови после добавления 1% раствора хлорида кальция. В качестве препарата сравнения использовали гепарин в концентрации 1 ЕД/мл крови. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Антикоагулянтная активность соединений

Соединение	Время свертывания, с.; контроль	Время свертывания, с; опыт	% изменения свертываемости	P
9а	137.7±13.08	224.3±22.43	-63.0%	<0.01
2л	151.7±11.60	340.6±42.54	-124.5%	<0.01
2а	150.5±12.85	220.4±14.25	-46.4%	<0.01
2б	150.8±12.92	182.7±19.60	-21.2%	>0.05
2е	156.8±12.32	285.1±50.04	-81.8%	<0.05
2г*	121.6±9.40	214.9±20.21	-76.7%	<0.01
2в	141.6±11.50	268.6±22.70	-90.1%	<0.001
2ж	144.6±8.96	188.1±16.81	-30.1%	<0.05
2д	152.4±10.66	287.9±44.20	-88.9%	<0.02
2и	157.6±13.74	298.1±24.80	-89.1%	<0.01
2к	155.5±10.30	607.6±101.8	-290.7%	<0.01
2з*	116,2±7,48	229,3±17,70	-97,3%	<0.001
7з	174,8±14,93	243,1±28,10	-39,1	>0.05
7б	159.1±12.49	220.7±25.68	-38.7	>0.05
7н	179.4±23.07	240.3±31.29	-33.9	>0.05
7л	151.2±14.13	237.0±31.3	-56.7	>0.05
7й	160.2±29.36	177.4±23.14	-10.7	>0.05
Гепарин	145.7±9.64	618.3±55.88	-324.4%	<0.001

Примечание * в стандартной концентрации кровь не свертывалась, поэтому использовали 0,1% раствор соединений.

Из полученных результатов видно, что все исследуемые вещества замедляют время свертывания крови. Наиболее высокой активностью из изученных соединений обладают аммонийные соли *N*-(4-метилпиридин-2-ил) 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов **2**.

3.6. Исследование активности соединений при поверхностной анестезии

В опытах на роговице глаза кролика методом Ренье была исследована местноанестезирующая активность 33 соединений, относящихся к четвертичным солям енаминоамидов АПК. Изучены 1% водные растворы соединений. В качестве препаратов сравнения были взяты наиболее известные и высокоэффективные представители группы местноанестезирующих препаратов, широко применяемые в медицине – лидокаин, тримекаин, ропивакаин и бупивакаин. В таблице 5 приведены значения индекса Ренье, характеризующего глубину анестезии, и продолжительность анестезии в минутах для наиболее активных соединений. Все соединения, включенные в таблицу, достоверно отличаются от препаратов сравнения по глубине и продолжительности анестезии.

Таблица 5

Активность при поверхностной анестезии 1% водных растворов наиболее активных четвертичных солей енаминоамидов АПК

Соединение	Индекс Ренье	Продолжительность анестезии, мин
бв	1033,7±84,6 ^{a,b}	55,0±2,9 ^{a,b}
бё	1159,7±73,6 ^{a,b}	65,0±2,9 ^{a,b}
бж	1091,0±15,0 ^{a,b}	48,8±5,2
бз	1300,0±0,0^{a,b,c,d}	82,5±2,5^{a,b,c}
бй	1097,5±121,1 ^{a,b}	60,0±5,3 ^{a,b}
бк	1200,5±39,1 ^{a,b}	65,0±2,0 ^{a,b}
бн	1278,5±21,5 ^{a,b,c}	66,3±3,1 ^{a,b}
7а	1300,0±0,0^{a,b,c,d}	71,3±2,4^{a,b,c}
7н	1060,8±94,7 ^{a,b}	60,7±6,5 ^{a,b}
7с	1225,7±40,4 ^{a,b,c}	107,5±4,0 ^{a,b,c,d}
7т	1237,3±17,9^{a,b,c}	115,8±14,7^{a,b,c}
Лидокаин	552,0±57,9	35,0±3,7
Тримекаин	559,0±26,1	31,8±4,4
Ропивакаин	1001,1±86,1	58,4±2,7
Бупивакаин	1218,0±29,3	94,0±3,5

Примечание.

^a - различие достоверно по сравнению с лидокаином при $p < 0,05$

^b - различие достоверно по сравнению с тримекаином при $p < 0,05$

^c - различие достоверно по сравнению с ропивакаином при $p < 0,05$

^d - различие достоверно по сравнению с бупивакаином при $p < 0,05$

Перспективными для дальнейших исследований являются соединения **бз**, **7а** и **7т**, оказывающие местноанестезирующее действие максимальной глубины (1300) и продолжительности.

3.6.1. Исследования активности соединений при инфильтрационной анестезии

Для изучения активности при инфильтрационной анестезии были выбраны 6 соединений, проявившие выраженную активность при поверхностной анестезии.

Опыты проведены на 45 белых нелинейных крысах обоего пола массой 190-250 г. Обезболивающее действие соединений исследовали с помощью видоизмененного метода Bülbring и Waida (1945) при электрическом раздражении кожи животного. По изменению величины порога раздражения в процентах к исходной величине оценивали глубину анестезии. Увеличение порогового значения в два и более раза считали 100% анестезией. По времени увеличения порога раздражения определяли продолжительность анестезии в минутах. Препаратами сравнения служили лидокаин и тримекаин.

Таблица 6

Активность соединений при инфильтрационной анестезии в опытах на крысах

Соединение	Глубина анестезии, %	Продолжительность анестезии, мин
бз	100,0±0	88,0±25,1
7а	100,0±0	131,4±11,1*
7н	62,5±17,3	45,0±15,5
бм	60,0±14,1	26,3±7,5
7с	100,0±0	106,2±8,9*
7т	100,0±0	150,0±6,3*
Лидокаин	100,0±0	78,8±3,8
Тримекаин	100,0±0	196,3±3,8

*- различие достоверно по сравнению с лидокаином при $p < 0,05$

Как видно из таблицы, при инфильтрационной анестезии соединения **7а**, **7с** и **7т** превосходят по продолжительности анестезии препарат сравнения лидокаин и не уступают по этому показателю препарату сравнения тримекаину, по глубине анестезирующего действия соединения не отличаются от препаратов сравнения (глубина анестезии во всех случаях составляла 100%). Соединение **бз** оказывало практически такой же эффект при инфильтрационной анестезии, как лидокаин и уступало по продолжительности действия тримекаину. Соединения **бн** и **бм** уступали по глубине и продолжительности действия препаратам сравнения.

Выводы:

1. Установлено, что при взаимодействии ароилпировиноградных кислот с 2-амино-4-метилпиридином образуются 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония.
2. Реакция амидов ароилпировиноградных кислот с *N,N*-диметиламиноэтиламино и *N,N*-диэтиламиноэтиламино приводит к образованию *N*-замещенных амидов 4-арил 2-(2-*N,N*-диалкиламиноалкиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот.
3. Показано, что в результате реакции енаминоамидов АПК с хлорангидридами уксусной и фуран-2-карбоновой кислот образуются их четвертичные соли, а с оксалилхлоридом продукты гетероциклизации-6-(2-(арил)-2-оксоэтилиден)-1-(2-(диметиламино) этил)-4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-2,3,5-трионы.
4. В результате реакции амидов АПК с изоамилнитритом получены гидрохлориды *N*-2-(4-метилпиридил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот, а при взаимодействии с хлоридом фенилдиазония - *N*-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно) бутанамиды, гетероциклизация которых при действии гидразингидрата приводит к образованию соответствующих 4-амино-5-арил-*N*-(4-метилпиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамидов и *N*-замещенных-5-арил-4-фенилазо-1*H*-пиразолон-3-карбоксамидов.
5. При фармакологическом скрининге 83 синтезированных соединений, выявлены вещества, обладающие местноанестезирующей, анальгетической, антикоагулянтной и антигельминтной активностями.
6. Для углубленных фармакологических исследований предлагаются соединения:
 - а) хлорид *N*-{2-[(1*Z*)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-(4-бромфенил)-1-ен-1-ил)амино]этил}-*N,N*-диметил-1-оксоэтанаминиума **6з**, хлорид *N*-{2-[(1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-*N,N*-диметил-1-фурилоксометанаминиума **7а**, хлорид *N*-{2-[(1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-(4-этилфенил)проп-1-ен-1-ил)амино]этил}-*N,N*-диэтил-1-фурилоксометанаминиума **7т**, обладающие местноанестезирующей активностью.
 - б) хлорид *N*-{2-[(1-[(2,4,6-триметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-*N,N*-диметил-1-фурилоксометанаминиума **7н**, проявляющий антигельминтную активность.
 - в) 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония **2з**, обладающий прямой антикоагулянтной активностью.

Основные положения диссертации изложены в работах:

1. Поиск биологически активных веществ среди продуктов химических превращений бензоилпировиноградной кислоты / М.К. Никитина, С.С.Кирсанова, И.Н. Чернов [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад.– 2011. - №8. - С. 93-95.
2. Перспективы поиска веществ с местноанестезирующей активностью среди продуктов органического синтеза / М.С. Плишкина, А.Г. Воробьева, И.Н. Чернов [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад.– 2011.- №8.- С. 95-96.
3. Чернов, И.Н. Синтез и анальгетическая активность N-замещенных амидов 2-(2-N,N-диметиламиноэтиламино)-4-оксо-4-арил-2-бутеновых кислот / И.Н.Чернов, Н.М. Игидов, Р.Р. Махмудов // Синтез знаний в естественных науках - рудник будущего: проекты, технологии, оборудование. Материалы международной конференции. Пермь, - 2011. - Том 2. - С. 579-582.
4. Поиск соединений с анальгетической активностью в ряду метилзамещенных пиридиламидов ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, Н.М. Игидов, Махмудов Р.Р. // Синтез знаний в естественных науках - рудник будущего: проекты, технологии, оборудование. Материалы международной конференции. Пермь, 2011. Том 2. - С. 583-586.
5. Чернов, И.Н. Направленный синтез веществ, обладающих местноанестезирующей активностью, на основе ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, Н.М. Игидов, С.В. Чащина // Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» 9-14 июля 2012, Новосибирск. - С. 42-43.
6. Чернов, И.Н. Модификация метода синтеза енаминоамидов ароилпировиноградных кислот / И. Н. Чернов Н. М. Игидов // Тезисы II-ой Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего» 18 -19 апреля 2012 года Часть III Санкт-Петербург, 2012. - С. 57-58.
7. Чернов, И.Н. Анальгетическая активность N-4-метилпиридиламидов ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, Р.Р. Махмудов, Е.Б.Бабушкина [и др.] // Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития: Материалы IV Международной научно-практической конференции (25.06.2012). - Журн. «Естественные и технические науки» Москва: Изд. «Спутник+». – 2012. – С. 61-64.

8. Исследования влияния на свертывающую систему крови веществ с местноанестезирующей активностью / А.В. Старкова, С.В. Чащина, И.Н. Чернов [и др.] // IV съезд фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» материалы съезда 18-21 сентября 2012 года Фолиум Москва, 2012. – С. 174.
9. Синтез **4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов** **4-метил-2-пиридиламмония** и их влияние на свертывающую систему крови / И.Н. Чернов, А.В. Старкова, Н.М. Игидов. [и др.] // **Научные ведомости БелГУ. - №22 (141) . - Белгород, 2012. – С. 11-13.**
10. Поиск соединений, обладающих антикоагуляционной активностью, среди впервые синтезированных производных ацилпировиноградных кислот / А.В. Старкова, И.Н. Чернов, Б.Я. Сыропятов [и др.] // «Современная медицина: тенденции развития»: материалы международной заочной научно-практической конференции. (11 марта 2013 г.) – Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013. – С.104.
11. Возможности поиска веществ с заданной биологической активностью среди новых продуктов органического синтеза / С.В. Чащина И.Н. Чернов Н.М. Игидов [и др.] // Наука, образование, общество: тенденции и перспективы: сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции (31 января 2013 г.). В 7 частях. Часть VII. Мин-во обр. и науки – Москва. «АР-Консалт», 2013 г. - С. 96-97.
12. Перспективы поиска веществ с местноанестезирующей активностью среди новых производных ароилпировиноградных кислот / С.В. Чащина И.Н. Чернов Н.М. Игидов [и др.] // «Инновации в науке»: материалы XVIII международной заочной научно-практической конференции. Часть II. (25 марта 2013г.); Новосибирск: Изд. «СибАК», 2013. – С. 140.
13. Биологическая активность новых производных ароилпировиноградных кислот / С.В. Чащина И.Н. Чернов Н.М. Игидов [и др.] // Тенденции и Инновации современной Науки Материалы VI международной научно-практической конференции (19 февраля 2013) Краснодар, 2013.- С. 82.
14. Исследование активности при поверхностной анестезии новых производных ароилпировиноградных кислот / С.В. Чащина, И.Н. Чернов, Н.М. Игидов [и др.] // Сборник материалов I Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации»,

Санкт-Петербург, 20 ноября 2013 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2013. - С. 248-249.

15. Влияние на гемостаз впервые синтезированных соединений в ряду производных ацилпировиноградных кислот / А. В. Старкова, И.Н. Чернов, Н.М. Игидов. [и др.] // Сборник материалов I Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 20 ноября 2013 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2013. С. 221-222.
- 16. Биологическая активность енаминоамидов ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, Н.А. Мельникова, П.В. Зубов [и др.] // Фармация. 2013 – №6. С. 49-50.**
17. Местноанестезирующие свойства новых производных ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, С.В. Чащина, М.С. Демидова [и др.] // Материалы Международной междисциплинарной научной конференции “Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», 27 мая – 01 июня, 2013, Новый Свет, Украина. – Киев: Издатель В.С. Мартынюк, 2013. – Т. 1. – С. 31.
- 18. Синтез и местноанестезирующая активность новых производных ароилпировиноградных кислот / И. Н. Чернов, С. В. Чащина, Н. М. Игидов, [и др.] // Хим.-фармац. журн. 2014. – Т.48, № 1 – С. 11-13.**
- 19. Синтез и анальгетическая активность N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов.[Электронный ресурс] / И.Н. Чернов, Е.В. Буканова, Р.Р. Махмудов [и др.] // Современ. пробл. науки и образования. – 2014. – № 1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/115-11962>.**
20. Антигельминтная активность новых производных ароилпировиноградных кислот / И.Н. Чернов, А.В. Кравченко, М.А. Ахметшин [и др.] // Вестн. Перм. гос. фармац. акад.– 2014.- №12 С. 100-101.

Чернов Илья Николаевич (Россия)

Синтез, свойства и биологическая активность новых производных ароилпировиноградных кислот

Получены новые производные ароилпировиноградных кислот: аммонийные соли, енаминоамиды и их четвертичные соли, замещенные пиперазин-2,3,5-трионы, оксимы, гидразоноамиды.

Гетероциклизация оксимов, гидразоноамидов при действии гидразингидрата приводит к образованию 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамидов и N-замещенных-5-арил-4-фенилазо-1H-пиразолон-3-карбоксамидов соответственно.

Проведены фармакологические исследования на различные виды активности. Обнаружены соединения, проявляющие местноанестезирующую, анальгетическую, антикоагулянтную и антигельминтную активности.

Ilya Chernov (Russia)

Synthesis, properties, and biological activity of novel aroilpyruvic acids derivatives

Synthesis of new aroilpyruvic acids derivates such as ammonium salts, enamnamides and their quaternaries salts, substituted piperazine-2,3,5-trions, oximes and hydrazone amides is described.

The heterocyclization of oximes and hydrazone amides upon treatment with hydrazine hydrate leads to a formation of 4-amino-5-aryl-N-(4-methylpyridine-2-yl)-1H-pyrasol-3-carboxamides and N-substituted-5-aryl-4-phenylaso-1H-pyrazolone-3-carboxamides respectively.

Compounds with local anesthetic, analgesic, anticoagulant and anthelmintic activity were found during biological studies.