

СИНТЕЗ, ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-R-4-ОКСО-2-[2-(ФЕНИЛАМИНО)БЕНЗОИЛ]- ГИДРАЗНИЛИДЕН-N-ГЕТАРИЛБУТАНАМИДОВ

© 2019 г. И. А. Кизимова^{a, *}, Н. М. Игидов^a, М. В. Дмитриев^b, С. В. Чашина^{a, b},
Р. Р. Махмудов^{b, c}, А. И. Сюткина^a

^a Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Екатерининская 101, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: icekingakiratotsuka@gmail.com

^b Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

^c Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,
Пермь, Россия

Поступило в Редакцию 21 июня 2019 г.

После доработки 21 июня 2019 г.

Принято к печати 27 июня 2019 г.

Дециклизация N'-[5-R-2-оксофуран-3(2H)-илиден]-2-(фениламино)бензогидразидов под действием гетероциклических аминов приводит к образованию N-гетарил-4-R-4-оксо-2-[2-(фениламино)бензоил]-гидразинилиденбутанамидов. Изучена антиноцицептивная и противовоспалительная активность полученных соединений.

Ключевые слова: 3-гидразинилиден(3-имино)-3H-фуран-2-оны, дециклизация, N-гетарил-4-оксо-2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиденбутанамиды, антиноцицептивная активность, противовоспалительная активность

DOI: 10.1134/S00444460X19120035

3-Гидразинилиден(3-имино)-3H-фуран-2-оны проявляют высокую реакционную способность. На их основе можно получать разнообразные ациклические и гетероциклические структуры, многие из которых обладают биологической активностью [1–5]. Реакции гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с аминами приводят к дециклизации с образованием биологически активных амидов ацил(гидразинилиден)пировиноградных кислот [6]. Сведения о взаимодействии ацилгидразонов 2,3-фурандионов, имеющих в положении 3 фуранового цикла фармакофорный 2-(фениламино)-бензоильный фрагмент, с гетероциклическими аминами отсутствуют.

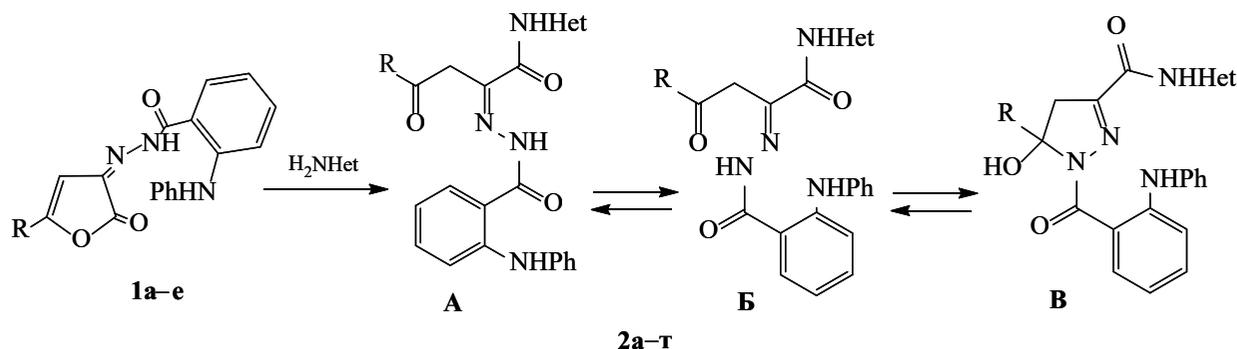
Нами изучено взаимодействие N'-[5-R-2-оксофуран-3(2H)-илиден]-2-(фениламино)бен-

зогидразидов **1a–e** с N-нуклеофилами – гетероциклическими аминами. При нагревании эквимолярных количеств реагентов в среде абсолютного толуола были получены продукты дециклизации – N-гетарил-4-R-4-оксо-2-[2-(фениламино)бензоил]-гидразинилиденбутанамиды **2a–г** (схема 1).

Соединения **2a–г** представляют собой желтые или светло-желтые кристаллические вещества. В ИК спектрах 2-гидразинилиден-4-оксоалканаминов **2a–г** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями амино- (3168–3545 см⁻¹) и карбонильных групп (1662–1715 см⁻¹), а также полоса, характерная для валентных колебаний связей C=C и C=N при 1573–1640 см⁻¹.

Согласно данным ЯМР ¹H, в растворах соединений **2a–г** в ДМСО-*d*₆ наблюдается только гидра-

Схема 1.



R = *t*-Bu (**1a**, **2a–г**), Ph (**1б**, **2д–з**), 4-MePh (**1в**, **2и–л**), 4-MeOC₆H₄ (**1г**, **2м**, **н**), 4-EtOC₆H₄ (**1д**, **2о**, **п**), 4-ClC₆H₄ (**1е**, **2р–т**); Het = тиазол-2-ил (**2а**, **д**, **и**, **р**), 4-(4-метилфенил)тиазол-2-ил (**2б**), 4-фенилтиазол-2-ил (**2е**), 1,3,4-тиадиазол-2-ил (**2в**, **ж**, **к**, **м**, **о**, **т**), 5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил (**2г**, **з**, **л**, **н**, **п**, **с**).

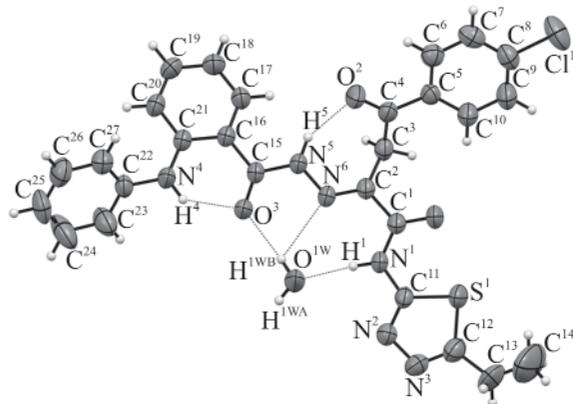
зонная форма **A** (схема 1), о чем свидетельствует наличие сигнала протонов метиленовой группы в области 4.16–4.17 м. д. По данным ЯМР ¹H, соединения **2и**, **р**, **с** существуют в ДМСО-*d*₆ как смесь гидразонной **A** (от 27 до 65%) и циклической **B** (от 34 до 78%) таутомерных форм. В отличие от описанных ранее родственных соединений [6], в спектрах ЯМР ¹H соединений **2д–з**, **к–п**, **т**, снятых в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов гидразонной **A** и циклической **B** таутомерных форм наблюдается синглет протонов метиленовой группы третьей таутомерной формы **B** при 4.40–4.49 м. д. (от 2 до 5%).

В масс-спектре соединения **2к** присутствуют пик молекулярного иона [M]⁺ с *m/z* 498 (4.0) и пики фрагментных ионов, подтверждающих структуру.

Для установления пространственной структуры соединения **2с** методом рентгеноструктурного

анализа медленной кристаллизацией из ацетонитрила были получены монокристаллы. Результаты РСА подтверждают предложенную структуру соединения (см. рисунок). Соединение **2с** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде моногидрата. Длины связей и валентные углы в молекуле принимают обычные для соответствующих атомов значения. Этильный заместитель разупорядочен по двум позициям с соотношением заселенностей 0.777(8):0.223(8) (атомы минорной компоненты развернуты на 180° и на рисунке не изображены). В кристаллическом состоянии молекула существует только в одной гидразонной таутомерной форме с образованием семичленного хелатного цикла с участием внутримолекулярной водородной связи между группой NH гидразонного фрагмента и карбонильной группой ароматического заместителя (табл. 1). Конформация 2-(фениламино)бензильного фрагмента зафиксирована образованием шестичленного хелатного цикла с участием внутримолекулярной водородной связи N⁴–H⁴...O³. В кристалле 2 молекулы соединения **2с** и 2 молекулы воды связаны в centrosymmetric димерные ассоциаты посредством межмолекулярных водородных связей трех видов (табл. 1).

Соединения **2а–т** были подвергнуты биологическому скринингу на антиноцицептивную и противовоспалительную активность [14]. Первая группа соединений для выявления антиноцицептивной активности была подвергнута фармакологическому скринингу по методу укусовых корчей (табл. 2). По результатам



Общий вид молекулы соединения **2с** в кристалле (CCDC 1921232).

Таблица 1. Параметры водородных связей в молекуле соединения **2c**

D–H···A	D–H, Å	H···A, Å	D···A, Å	Угол D–H···A, град
N ¹ –H ¹ ···O ^{1W} [x+1, y, z]	0.85(2)	1.94(2)	2.766(3)	165(2)
N ⁴ –H ⁴ ···O ³	0.85(3)	1.97(3)	2.641(3)	136(2)
N ⁵ –H ⁵ ···O ²	0.88(2)	2.11(2)	2.868(3)	144(2)
O ^{1W} –H ^{1WA} ···N ³ [–x+2, –y+2, –z+1]	0.78(4)	2.10(4)	2.878(3)	174(3)
O ^{1W} –H ^{1WB} ···O ³ [x–1, y, z]	0.82(4)	2.05(4)	2.860(3)	174(4)

Таблица 2. Антиноцицептивная активность некоторых *N*-гетарил-4-*R*-4-оксо-2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиденбутанамидов по данным метода укусных корчей

№	Количество корчей	Уменьшение корчей по сравнению с контролем, %	<i>P</i> по сравнению с контролем
2а	18.2 ± 1.22	72.22	<0.05
2б	13.6 ± 1.32	53.97	<0.05
2в	16.6 ± 1.52	65.87	<0.05
2г	16.3 ± 1.50	64.68	<0.05
2з	36.8±5.9	–0.2	>0.05
2и	8.9±5.0	70.9	<0.05
2л	19.9±4.0	34.9	<0.05
2м	5.3±2.6	82.7	<0.05
2п	10.7±3.4	65.0	<0.05
2р	20.2±5.0	33.9	<0.05
2с	18.8±4.2	38.6	<0.05
Метамизол натрия	14.0±0.5	54.2	<0.05
Нимесулид	7.50±2.23	75.5	<0.05
Контроль	30.6±2.2	–	–

эксперимента можно сделать вывод, что соединение **2м** обладает наиболее выраженной активностью и превосходит оба препарата сравнения (нимесулид и метамизол натрия). Соединения **2а, и** по анальгетическому эффекту сопоставимы с нимесулидом. Соединения **2б–г, п** превосходят препарат сравнения метамизол натрия либо сопоставимы с ним.

Вторая группа соединений была исследована по методу горячей пластины (табл. 3). Установлено, что соединения **2д–ж** превосходят по анальгетической активности метамизол натрия,

однако их активность не превышает эффекта диклофенака натрия.

Некоторые соединения были подвергнуты испытаниям на противовоспалительную активность (табл. 4). Установлено, что соединения **2з, и, л, п, р, т** превышают или сопоставимы по активности с нимесулидом.

Результаты эксперимента свидетельствуют о перспективности поиска веществ, проявляющих антиноцицептивную и противовоспалительную активность в ряду *N*-гетарил-4-*R*-4-оксо-2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиденбутанамидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за чистотой синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектировали парами иода и УФ светом. ИК спектры записывали на приборе ФСМ-1201 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C снимали на приборе Bruker Avance III в ДМСО-*d*₆, рабочие частоты 400 МГц (¹H) и 100 МГц (¹³C), внутренний стандарт – остаточный сигнал растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Температуры плавления (разложения) измеряли на приборе SMP40. Полученные данные элементного анализа соответствовали расчетным.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_α-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [7]. Сингония кристалла (C₂₇H₂₃ClN₆O₃S·H₂O, *M* 565.04) триклинная, про-

Таблица 3. Антиноцицептивная активность соединений **2д–ж** по данным метода горячей пластины

№	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса, с
2д	50	22.10±0.10
2е	50	23.30±
2ж	50	19.60 ± 0.62
Контроль ^а	50	10.10±
Метамизол натрия	93 (ЕД ₅₀)	16.33±
Диклофенак натрия	10	26.20 ± 0.96

^а 2%-ная крахмальная слизь.

странственная группа *P*–1, параметры элементарной ячейки: *a* = 7.6621(11) Å, *b* = 12.5752(18) Å, *c* = 15.593(2) Å, α = 104.417(12)°, β = 98.081(12)°, γ = 106.735(13)°, *V* = 1356.5(3) Å³, *Z* = 2, *d*_{выч} = 1.383 г/см³, μ = 0.263 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [8] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном

Таблица 4. Противовоспалительная активность соединений **2з–т**

№	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
2з	1.44±0.11	1.65±0.11	15.45±5.43	76.75
2и	1.43±0.07	1.62±0.06	14.59±7.50	78.05
2к	1.16±0.05	1.63±0.06	41.70±4.78	37.26
2л	1.34±0.12	1.49±0.11	12.83±6.40	80.69
2м	1.36±0.06	1.79±0.04	33.09±8.70	50.22
2н	1.33±0.03	2.02±0.07	57.50±5.30	13.49
2о	1.22±0.06	1.57±0.09	29.38±2.80	55.79
2п	1.25±0.04	1.47±0.08	17.50±4.60	73.67
2р	1.50±0.05	1.78±0.05	18.74±3.41	71.81
2с	1.08±0.06	1.35±0.10	24.70±3.33	62.34
2т	1.07±0.02	1.58±0.05	48.36±6.06	27.24
Нимесулид	1.54±0.06	1,53±0,07	12.10±2.38	68.1
Метамизол натрия	0.94±0.04	1.60±0,08	71.60±9.84	7.72
Контроль	0,77±0.05	1.26±0,08	66.47±10.19	–

приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [9] с графическим интерфейсом OLEX2 [10]. Атомы водорода, связанные с гетероатомами, уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0555$, $wR_2 = 0.1300$ [для 4014 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $R_1 = 0.0911$, $wR_2 = 0.1565$ (для всех 6323 независимых отражений), $S = 1.023$. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 1921232).

***N*-Гетарил-4-*R*-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}бутанамиды (2а–с).** Смесь 0.001 моль *N*-[5-*R*-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]-2-(фениламино)бензогидразида **1а–е** и 0.001 моль гетероциклического амина в 20 мл абсолютного толуола нагревали 5–10 мин. Полученную смесь охлаждали до 0°C. Осадок отфильтровывали и перекристалizовывали из ацетонитрила.

5,5-Диметил-4-оксо-*N*-(тиазол-2-ил)-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-гексанамид (2а). Выход 2.26 г (84%), желтые кристаллы, т. пл. 183–185°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3364 ш, 3173 ш, 1704, 1676, 1599. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (100%), 1.19 с (9H, *t*-Bu), 4.16 (2H, CH₂), 7.28 м (11H_{Ar} + 2H, тиазол), 8.66 уш. с (1H, NH), 10.99 уш. с (1H, NH), 11.59 с (1H, NH). Найдено, %: C 66.77; H 5.42; N 12.98. C₃₀H₂₉N₅O₃S. Вычислено, %: C 66.78; H 5.43; N 12.96.

5,5-Диметил-*N*-[4-(4-метилфенил)тиазол-2-ил]-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}гексанамид (2б). Выход 2.36 г (75%), желтые кристаллы, т. пл. 188–189°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3294 ш, 3175 ш, 1662, 1599. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (100%), 1.20 с (9H, *t*-Bu), 2.35 с (3H, Me), 4.17 (2H, CH₂), 7.36 м (14H_{Ar} + 1H, тиазол), 8.77 уш. с (1H, NH), 11.00 уш. с (1H, NH), 11.63 с (1H, NH). Найдено, %: C 70.57; H 5.60; N 11.12. C₃₇H₃₅N₅O₃S. Вычислено, %: C 70.58; H 5.63; N 11.14.

5,5-Диметил-4-оксо-*N*-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}гексанамид (2в). Выход 2.16 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. 140–141°C (MeCN). ИК спектр,

ν , см⁻¹: 3545, 3412, 3296, 1715, 1669, 1635, 1599. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (100%), 1.18 с (9H, *t*-Bu), 4.17 (2H, CH₂), 7.32 м (10H_{Ar} + 1H, тиадиазол), 8.69 уш. с (1H, NH), 9.15 с (1H, NH), 11.61 с (1H, NH). Найдено, %: C 64.43; H 5.22; N 15.54. C₂₉H₂₈N₆O₃S. Вычислено, %: C 64.44; H 5.25; N 15.53.

5,5-Диметил-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-*N*-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)гексанамид (2г). Выход 1.89 г (77%), желтые кристаллы, т. пл. 104–105°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3458, 3383, 3299, 1688, 1667, 1640, 1576. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (100%), 1.18 с (9H, *t*-Bu), 1.33 т (3H, Me, $J = 7.5$ Гц), 3.02 к (2H, CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.16 с (2H, CH₂), 7.14 м (9H_{Ar}), 8.71 уш. с (1H, NH), 11.49 уш. с (1H, NH), 11.59 с (NH). Найдено, %: C 60.96; H 5.73; N 17.06. C₂₅H₂₈N₆O₃S. Вычислено, %: C 60.97; H 5.72; N 17.08.

Оксо-*N*-(тиазол-2-ил)-4-фенил-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}бутанамид (2д). Выход 2.24 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. 143–145°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3357 ш, 3191, 1673 ш, 1597. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (46%), 4.70 с (2H, CH₂), 7.35 м (17H_{Ar} + 1H, NH + 2H, тиазол), 8.65 уш. с (1H, NH), 11.72 с (1H, NH); таутомер **B** (5%), 4.65 с (2H, CH₂), 7.35 м (17H_{Ar} + 1H, NH + 2H, тиазол), 8.67 уш. с (1H, NH), 12.36 с (1H, NH); таутомер **B** (49%), 3.42 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.2$ Гц), 3.53 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.2$ Гц), 7.35 м (17H_{Ar} + 1H, OH + 2H, тиазол), 8.67 уш. с (1H, NH), 11.22 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 36.25, 50.47, 94.33, 114.06, 116.44, 117.96, 118.86, 119.05, 119.68, 120.70, 121.60, 123.48, 124.63, 127.30, 128.21, 128.69, 129.11, 129.20, 130.17, 131.07, 131.49, 132.53, 133.55, 135.86, 141.76, 142.55, 142.67, 162.06, 167.20, 193.79. Найдено, %: C 68.68; H 4.50; N 12.51. C₃₂H₂₅N₅O₃S. Вычислено, %: C 68.69; H 4.53; N 12.52.

4-Оксо-4-фенил-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-*N*-(4-фенилтиазол-2-ил)-бутанамид (2е). Выход 1.70 г (61%), желтые кристаллы, т. пл. 155–156°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3335, 3273, 1665 ш, 1595, 1573. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: форма **A** (47%), 4.72 с (2H, CH₂), 7.41 м (20H_{Ar} + 1H, NH + 1H, тиазол), 8.70 уш. с (1H, NH), 11.74 с (1H, NH); таутомер **B** (5%), 4.69 с

(2H, CH₂), 7.41 м (20H_{Ar} + 1H, NH + 1H, тиазол), 8.70 уш. с (1H, NH), 12.39 уш. с (1H, NH); таутомер **B** (48 %), 3.44 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.2 Гц), 3.56 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.2 Гц), 7.41 м (20H_{Ar} + 1H, OH + 1H, тиазол), 8.70 уш. с (1H, NH), 11.23 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 36.32, 50.38, 94.32, 108.51, 109.16, 116.39, 117.98, 118.84, 119.13, 119.73, 120.70, 121.67, 123.49, 124.64, 125.79, 127.32, 127.91, 128.23, 128.62, 129.12, 129.21, 130.17, 131.11, 131.53, 132.57, 133.55, 134.00, 135.88, 141.72, 142.59, 142.71, 149.22, 156.80, 162.25, 167.22, 193.77. Найдено, % : С 71.79; Н 4.60; N 11.02. C₃₈H₂₉N₅O₃S. Вычислено, %: С 71.77; Н 4.62; N 11.03.

4-Оксо-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-фенил-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-бутанамид (2ж). Выход 1.64 г (68%), желтые кристаллы, т. пл. 145–146°C (MeCN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3356, 3165 ш, 1706, 1673, 1596. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: таутомер **A** (44%), 4.71 с (2H, CH₂), 7.39 м (16H_{Ar} + 1H, NH + 1H, тиадиазол), 8.63 уш. с (1H, NH), 11.75 с (1H, NH); таутомер **B** (5%), 4.68 с (2H, CH₂), 7.35 м (16H_{Ar} + 1H, NH + 1H, тиадиазол), 8.66 уш. с (1H, NH), 12.83 уш. с (1H, NH); таутомер **B** (51 %), 3.41 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.2 Гц), 3.53 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.2 Гц), 7.35 м (16H_{Ar} + 1H, OH + 1H, тиадиазол), 9.23 уш. с (2H, NH). Найдено, % : С 64.43; Н 5.22; N 15.54. C₂₉H₂₈N₆O₃S. Вычислено, %: С 64.44; Н 5.21; N 15.56.

4-Оксо-4-фенил-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутанамид (2з). Выход 1.67 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 100–102°C (MeCN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3285, 1654, 1593, 1573. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: таутомер **A** (48%), 1.31 м (3H, Me), 3.02 к (2H, CH₂, *J* = 7.4 Гц), 4.70 с (2H, CH₂), 7.36 м (15H_{Ar} + 1H, NH), 8.66 уш. с (1H, NH), 11.71 с (1H, NH); таутомер **B** (3%), 1.31 м (3H, Me), 3.02 к (2H, CH₂, *J* = 7.4 Гц), 4.48 с (2H, CH₂), 7.36 м (15H_{Ar} + 1H, NH), 8.66 уш. с (1H, NH), 12.66 уш. с (1H, NH); таутомер **B** (51%), 1.31 м (3H, Me), 3.02 к (2H, CH₂, *J* = 7.4 Гц), 3.41 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.3 Гц), 3.51 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.3 Гц), 7.36 м (16H_{Ar} + 1H, NH + 1H, OH), 8.66 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.51, 13.65, 22.62, 36.57, 50.44, 94.39, 116.46, 118.86, 119.07, 119.70, 120.71, 121.64, 123.47, 124.63, 127.32, 127.89, 128.20,

128.68, 129.10, 129.21, 130.20, 131.07, 131.52, 132.58, 133.55, 135.85, 141.73, 142.63, 165.90, 167.25, 193.79. Найдено, % : С 63.27; Н 4.72; N 16.40. C₂₇H₂₄N₆O₃S. Вычислено, %: С 63.25; Н 4.69; N 16.41.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-N-(тиазол-2-ил)-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-бутанамид (2и). Выход 1.67 г (67%), желтые кристаллы, т. пл. 120–122°C (MeCN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3345 ш, 3172, 1706, 1667, 1573. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: таутомер **A** (65%), 2.42 с (3H, Me), 4.66 с (2H, CH₂), 7.29 м (16H_{Ar} + 1H, NH + 2H, тиазол), 8.64 уш. с (1H, NH), 11.70 с (1H, NH); таутомер **B** (34%), 2.30 с (3H, Me), 3.39 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.1 Гц), 3.50 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.1 Гц), 7.29 м (16H_{Ar} + 1H, OH + 2H, тиазол), 8.64 уш. с (1H, NH), 11.14 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 20.51, 21.11, 36.16, 63.54, 94.39, 114.05, 116.47, 118.02, 118.87, 119.08, 119.62, 120.72, 121.61, 124.57, 128.34, 129.20, 130.15, 131.04, 132.51, 133.47, 136.45, 137.85, 139.85, 141.77, 142.60, 144.02, 157.10, 161.94, 167.15, 193.35. Найдено, % : С 65.18; Н 4.66; N 14.08. C₂₇H₂₃N₅O₃S. Вычислено, %: С 65.20; Н 4.69; N 14.06.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}бутанамид (2к). Выход 1.35 г (54%), желтые кристаллы, т. пл. 118–120°C (MeCN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3355 ш, 1670, 1645, 1593, 1576. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: таутомер **A** (79%), 2.43 с (3H, Me), 4.51 с (2H, CH₂), 7.31 м (15H_{Ar} + 1H, NH + 1H, тиадиазол), 8.84 уш. с (1H, NH), 12.02 с (1H, NH); таутомер **B** (3%), 2.39 с (3H, Me), 4.45 с (2H, CH₂), 7.31 м (15H_{Ar} + 1H, NH + 1H, тиадиазол), 8.66 уш. с (1H, NH), 12.83 уш. с (1H, NH); таутомер **B** (18%), 2.41 с (3H, Me), 3.35 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.3 Гц), 3.64 д (1H, C⁴H₂, *J* = 19.3 Гц), 6.63 уш. с (1H, OH), 7.31 м (15H_{Ar} + 1H, NH + 1H, тиадиазол), 8.66 уш. с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 498 (4.0) [*M*]⁺, 398 (27.0) [*M* – 1,3,4-тиадиазолил-2-NH]⁺, 397 (100.0) [*M* – 1,3,4-тиадиазолил-2-NH – H]⁺, 370 (23.0) [*M* – 1,3,4-тиадиазолил-2-NHCO]⁺, 196 (100.0) [PhNHPhCO]⁺, 168 (5.0) [PhNHPh]⁺, 119 (5.0) [MePhCO]⁺. Найдено, %: С 62.64; Н 4.45; N 16.86. C₂₆H₂₂N₆O₃S. Вычислено, %: С 62.66; Н 4.43; N 16.87.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутанамид (2л). Выход 1.63 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 134–136°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3334, 3162, 1712, 1665, 1576. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (59%), 1.31 т. д (3H, Me, $J = 7.5$, 3.8 Гц), 2.42 с (3H, Me), 3.01 к (2H, CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.66 с (2H, CH₂), 7.24 м (14H_{Ar} + 1H, NH), 8.66 уш. с (1H, NH), 11.71 с (1H, NH); таутомер **B** (2%), 1.31 т. д (3H, Me, $J = 7.5$, 3.8 Гц), 2.39 с (3H, Me), 3.01 к (2H, CH₂, $J = 7.5$), 4.47 с (2H, CH₂), 7.24 м (14H_{Ar} + 1H, NH), 8.66 уш. с (1H, NH), 12.62 уш. с (1H, NH); таутомер **B** (39%), 1.31 т. д (3H, Me, $J = 7.5$, 3.8 Гц), 2.30 с (3H, Me), 3.38 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.1$ Гц), 3.49 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.1$), 7.24 м (15H_{Ar} + 1H, NH + 1H, OH), 8.66 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 13.47, 13.65, 20.51, 21.10, 22.61, 36.43, 94.44, 116.45, 118.04, 118.85, 119.09, 119.64, 120.73, 121.64, 124.58, 128.33, 128.44, 129.09, 129.20, 130.18, 131.06, 131.45, 132.57, 133.44, 136.47, 139.77, 141.73, 142.63, 144.03, 162.49, 165.89, 167.26, 193.35. Найдено, % : C 63.86; H 4.98; N 15.96. C₂₈H₂₆N₆O₃S. Вычислено, %: C 63.87; H 4.96; N 15.98.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-N-(тиазол-2-ил)-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-бутанамид (2м). Выход 1.96 г (76%), желтые кристаллы, т. пл. 118–120°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346, 3160, 1724, 1667, 1573. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (85%), 3.88 с (3H, MeO), 4.65 с (2H, CH₂), 7.28 м (16H_{Ar} + 1H, NH + 2H, тиазол), 8.65 уш. с (1H, NH), 11.70 с (1H, NH); таутомер **B** (15%), 3.40 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.2$ Гц), 3.48 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.2$ Гц), 7.28 м (16H_{Ar} + 1H, OH + 2H, тиазол), 8.66 уш. с (1H, NH), 11.13 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 35.94, 55.55, 94.25, 113.22, 114.04, 116.45, 117.97, 118.87, 119.10, 121.63, 128.66, 129.20, 130.15, 130.60, 132.53, 137.92, 141.77, 143.86, 157.06, 162.06, 163.45, 192.25. Найдено, % : C 63.15; H 4.51; N 13.64. C₂₇H₂₃N₅O₄S. Вычислено, %: C 63.16; H 4.53; N 13.62.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутанамид (2н). Выход 2.14 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 175–177°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3358 ш, 1705, 1666, 1579. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A**

(78%), 1.32 м (3H, Me), 3.02 к (2H, CH₂, $J = 7.6$), 3.88 с (3H, MeO), 4.64 с (2H, CH₂), 7.24 м (14H_{Ar} + 1H, NH), 8.67 уш. с (1H, NH), 11.71 с (1H, NH); форма **B** (3%), 3.82 с (3H, MeO), 4.44 с (2H, CH₂), 7.28 м (14H_{Ar} + 1H, NH), 8.67 уш. с (1H, NH), 12.71 уш. с (1H, NH); таутомер **B** (19%), 3.40 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.2$ Гц), 3.49 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.2$ Гц), 7.24 м (14H_{Ar} + 1H, OH), 8.67 уш. с (1H, NH), 11.61 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 13.72, 22.68, 36.25, 55.62, 94.25, 113.97, 116.52, 118.93, 119.16, 121.72, 128.90, 129.28, 130.24, 130.66, 132.65, 141.80, 143.96, 157.44, 162.53, 163.53, 165.96, 192.32. Найдено, % : C 61.98; H 4.83; N 15.49. C₂₈H₂₆N₆O₄S. Вычислено, %: C 61.99; H 4.84; N 15.47.

4-Оксо-N-(тиазол-2-ил)-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-4-(4-этоксифенил)бутанамид (2о). Выход 1.88 г (71%), желтые кристаллы, т. пл. 115–117°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3459 ш, 3338 ш, 1653, 1593, 1576. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (82%), 1.35 м (3H, Me), 4.16 к (2H, CH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.64 с (2H, CH₂), 7.27 м (16H_{Ar} + 1H, NH + 2H, тиазол), 8.65 уш. с (1H, NH), 11.70 с (1H, NH); таутомер **B** (3%), 1.35 м (3H, Me), 4.16 к (2H, CH₂, $J = 7.1$ Гц), 4.45 с (2H, CH₂), 7.27 м (16H_{Ar} + 1H, NH + 2H, тиазол), 8.65 уш. с (1H, NH), 12.76 уш. с (1H, NH); таутомер **B** (15%), 1.35 м (3H, Me), 3.02 к (2H, CH₂, $J = 7.1$ Гц), 3.40 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.2$ Гц), 3.50 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.2$), 7.27 м (16H_{Ar} + 2H, OH + 2H, тиазол), 8.65 уш. с (1H, NH), 11.13 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 14.41, 35.98, 63.66, 114.10, 114.36, 116.53, 118.94, 119.17, 121.69, 128.77, 129.27, 130.21, 132.59, 138.01, 141.84, 143.91, 157.05, 162.12, 162.81, 192.26. Найдено, % : C 63.74; H 4.78; N 13.27. C₂₈H₂₅N₅O₄S. Вычислено, %: C 63.75; H 4.76; N 13.28.

4-Оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(4-этоксифенил)бутанамид (2п). Выход 1.73 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 137–128°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3193, 1670, 1653, 1595, 1573. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (82%), 1.31 м (3H, Me), 1.37 т (3H, Me, $J = 6.9$ Гц), 3.01 к (2H, CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.16 к (2H, CH₂, $J = 6.9$ Гц), 4.64 с (2H, CH₂), 7.26 м (14H_{Ar} + 1H, NH), 8.67 уш. с (1H, NH), 11.71 с (1H, NH); таутомер **B** (2%), 1.31 м (3H, Me), 1.37 т (3H, Me, $J = 6.9$ Гц),

3.01 к (2H, CH₂, $J = 7.5$ Гц), 4.16 к (2H, CH₂, $J = 6.9$ Гц), 4.46 с (2H, CH₂), 7.26 м (14H_{Ar} + 1H, NH), 8.67 уш. с (1H, NH), 12.63 уш. с (1H, NH); таутомер **B** (16%), 1.31 м (3H, Me), 3.01 к (2H, CH₂, $J = 7.5$ Гц), 3.40 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.3$ Гц), 3.48 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.3$), 7.26 м (15H_{Ar} + 1H, NH + 1H, OH), 8.67 уш. с (NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 13.65, 14.33, 22.61, 36.16, 63.58, 113.99, 116.45, 117.98, 119.11, 121.67, 128.67, 129.21, 130.18, 130.60, 132.60, 141.72, 143.94, 162.63, 165.88, 192.21. Найдено, %: С 62.58; Н 5.07; N 15.10. C₂₉H₂₈N₆O₄S. Вычислено, %: С 62.55; Н 5.08; N 15.11.

4-Оксо-N-(тиазол-2-ил)-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-4-(4-хлорфенил)бутанамид (2p). Выход 2.1 г (81%), желтые кристаллы, т. пл. 143–145°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3342, 3175, 1666, 1589, 1572. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (56%), 4.51 с (2H, CH₂), 7.61 м (15H_{Ar} + 2H, тиазол), 8.39 уш. с (1H, NH), 11.81 с (1H, NH); таутомер **B** (44%), 3.37 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.4$ Гц), 3.75 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.4$), 5.60 уш. с (1H, OH), 7.61 м (15H_{Ar} + 2H, тиазол), 9.45 уш. с (1H, NH), 10.08 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 60.29; Н 3.89; N 13.52. C₂₆H₂₀ClN₅O₃S. Вычислено, %: С 60.28; Н 3.87; N 13.53.

4-Оксо-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-4-(4-хлорфенил)бутанамид (2с). Выход 1.42 г (53%), желтые кристаллы, т. пл. 138–140°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3338, 3168 ш, 1752, 1683, 1658, 1588, 1573. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (59%), 4.50 с (2H, CH₂), 7.29 м (15H_{Ar} + 1H, NH + 1H, тиадиазол), 8.84 уш. с (1H, NH), 11.84 с (1H, NH); таутомер **B** (4%), 4.44 с (2H, CH₂), 7.26 м (13H_{Ar}), 8.84 уш. с (1H, NH), 9.19 уш. с (1H, NH), 12.88 уш. с (1H, NH); таутомер **B** (37%), 3.33 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.3$ Гц), 3.65 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.3$), 6.68 уш. с (1H, OH), 7.29 м (15H_{Ar} + 1H, NH + 1H, тиадиазол), 9.60 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 57.86; Н 3.69; Cl 6.83; N 16.19; S 6.18. C₂₅H₁₉ClN₆O₃S. Вычислено, %: С 57.87; Н 3.68; N 16.18.

4-Оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразинилиден}-4-(4-хлорфенил)-N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутанамид (2г). Выход 2.16 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 140–142°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3466, 3268, 1667, 1588, 1575. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: таутомер **A** (42%), 1.30 м (3H, Me), 3.02 м (2H, CH₂,

$J = 7.5$, 2.4 Гц), 4.68 с (2H, CH₂), 7.32 м (14H_{Ar} + NH), 8.67 уш. с (1H, NH), 11.72 с (1H, NH); таутомер **B** (58%), 1.30 м (3H, Me), 3.02 м (2H, CH₂, $J = 7.5$, 2.4 Гц), 3.42 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.1$ Гц), 3.50 д (1H, C⁴H₂, $J = 19.1$ Гц), 7.32 м (15H_{Ar} + 1H, NH + 1H, OH), 12.73 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 13.65, 13.69, 22.61, 50.37, 93.73, 117.75, 118.48, 119.00, 119.92, 120.54, 121.59, 123.83, 126.76, 127.80, 128.83, 129.10, 129.23, 130.11, 130.99, 131.57, 131.97, 132.63, 134.49, 138.49, 141.59, 141.68, 142.37, 142.85, 162.47, 165.84, 167.15, 192.88. Найдено, %: С 59.28; Н 4.24; N 15.36. C₂₇H₂₃ClN₆O₃S. Вычислено, %: С 59.27; Н 4.26; N 15.34.

Фармакологический скрининг антиноцицептивной активности проводили по методам укусовых корчей [11] и горячей пластины [11, 12]. В качестве препаратов сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀) и диклофенак натрия (AlfaAesar®) в дозе 10 мг/кг. Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $P < 0.05$ [13]. Исследование противовоспалительного действия проводили по методике, описанной в работе [11]. Препаратом сравнения служил нимесулид в дозе 50 мг/кг (ООО «Фармхимкомплект»).

Фармакологический скрининг антиноцицептивной активности и исследование противовоспалительного действия проводили на базе кафедры физиологии Пермской государственной фармацевтической академии и в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ Пермского государственного национального исследовательского университета.

Исследования выполнены в соответствии со всеми применимыми международными, национальными и институциональными руководящими принципами по уходу и использованию животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пулина Н.А., Залесов В.В., Быстрицкая О.А., Рубцов А.Е., Кутковская Н.В. // Хим.-фарм. ж. 2009. Т. 43. № 8. С. 17; Pulina N.A., Zalesov V.V., Bystritskaya O.A., Rubtsov A.E., Kutkovskaya N.V. // Pharm. Chem. J. 2009. Vol. 43. N 8. P. 444. doi 10.1007/s11094-009-0334-8
2. Быков Р.А., Трапезникова Н.Н., Баландина С.Ю., Комарова О.А., Махмудов Р.Р., Пулина Н.А., Собин Ф.В., Рубцов А.Е. // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 5. С. 33; Bykov R.A., Trapeznikova N.N., Balandina S.Yu., Komarova O.A., Makhmudov R.R., Pulina N.A., Sobin F.V., Rubtsov A.E. // Pharm. Chem. J. 2018. Vol. 52. N 5. P. 415. doi 10.1007/s11094-018-1833-2
3. Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лупач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е. // Хим.-фарм. ж. 2013. Т. 47. № 7. С. 26; Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lupach D.Y., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E. // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. N 7. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z
4. Пулина Н.А., Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С., Рубцов А.Е., Старкова А.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 8. С. 1497; Pulina N.A., Kozhukhar V.Y., Kuznetsov A.S., Rubtsov A.E. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 7. P. 1497. doi 10.1007/s11172-017-1914-5
5. Elkholy Y.M., Ali K.A., Farag A.M. // J. Heterocycl. Chem. 2006. Vol. 43. N 5. P.1183. doi 10.1002/jhet.5570430508
6. Киселев М.А., Игидов Н.М., Чернов И.Н., Токсарова Ю.С., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. Вып. 6. С. 903; Kiselev M.A., Igidov N.M., Toksarova Y.S., Chernov I.N., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 6. P. 920. doi 10.1134/S1070428017060173
7. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
8. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. N 1. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
9. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
10. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
11. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1.
12. Eddy N.B., Leimbach D.J. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953. Vol. 107. N 3. P 385.
13. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 146 с.

Synthesis, Structure, and Biological Activity of 4-R-4-Oxo-2-[2-(phenylamino)benzoyl]hydrazinylidene- N-hetarylbutanamides

I. A. Kizimova^{a, *}, N. M. Igidov^a, M. V. Dmitriev^b, S. V. Chashchina^{a, b},
R. R. Makhmudov^{b, c}, and A. I. Siutkina^a

^a Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Ekaterininskaya 101, Perm, 614990 Russia

*e-mail: icekingakiratotsuka@gmail.com

^b Perm State National Research University, Perm, Russia

^c Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

Received June 21, 2019; revised June 21, 2019; accepted June 27, 2019

Decyclization of *N*⁷-[5-R-2-oxofuran-3(2*H*)-ylidene]-2-(phenylamino)benzohydrazides under the action of heterocyclic amines leads to the formation of *N*-hetaryl-4-R-4-oxo-2-[2-(phenylamino)benzoyl]hydrazinylidenebutanamides. Antinociceptive and anti-inflammatory activity of the obtained compounds was studied.

Keywords: 3-hydrazinylidene-(3-imino)-3*H*-furan-2-ones, decyclization, *N*-hetaryl-4-oxo-2-[2-(phenylamino)benzoyl]hydrazinylidenebutanamides, antinociceptive activity, anti-inflammatory activity