

ГИДРОЛИЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(ТИЕН-2-ИЛ)ИМИНО-3*H*-ФУРАН-2-ОНОВ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ

© 2021 г. Д. А. Шипиловских^{a,b}, Р. Р. Махмудов^a, А. Е. Рубцов^a, С. А. Шипиловских^{a,c,*}

^a Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева 15, Пермь, 614990 Россия

^b Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, 614990 Россия

^c Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступило в Редакцию 3 августа 2021 г.

После доработки 3 августа 2021 г.

Принято к печати 17 августа 2021 г.

Гидролизом замещенных 3-(тиен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов в присутствии трифторуксусной кислоты получен ряд замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот. Изучена противовоспалительная активность и острая токсичность полученных замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот. Согласно классификации токсичности препаратов, полученные замещенные 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты относятся к V классу практически нетоксичных препаратов.

Ключевые слова: тиофены Гевальда, 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-(тиен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-оны

DOI: 10.31857/S0044460X21100152

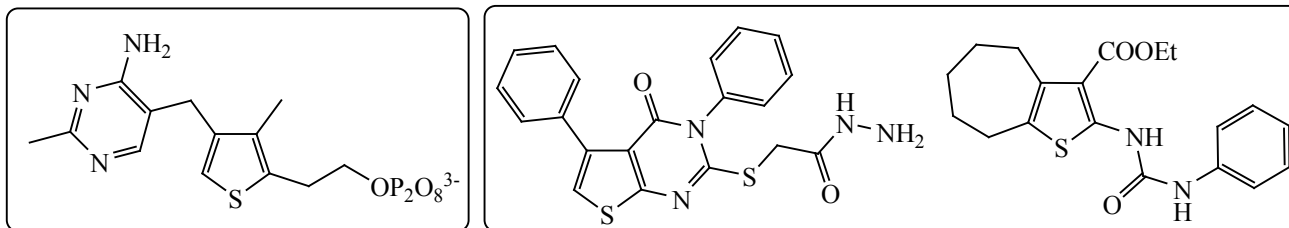
Развитие фармацевтической отрасли является крайне важным направлением в современной медицинской химии. Поэтому внимание химиков-синтетиков в органической химии фокусируется на одной из основных задач в области создания лекарств, а именно на синтезе новых соединений с выраженной биологической активностью и низкой токсичностью. В связи с вышесказанным, безусловно, важным является поиск универсальных базовых структур для создания на их основе таких соединений для обеспечения устойчивого развития данного направления.

Одной из таких перспективных структур может стать 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-он, благодаря наличию в его молекуле нескольких возможных центров для нуклеофильной атаки, что позволяет получать на его основе различные ациклические и гетероциклические структуры [1–7]. Большинство

описанных химических превращений 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов протекают с сохранением фрагмента 2,4-диоксобутановой кислоты, производные которой активно изучаются в фармацевтической химии [8–18]. Однако введение в структуру 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов такого биологически активного фрагмента, как аминотиофен Гевальда, который был обнаружен во многих биологически активных и природных соединениях (схема 1) [19–24], потенциально можно расширить возможное разнообразие биологической активности таких соединений.

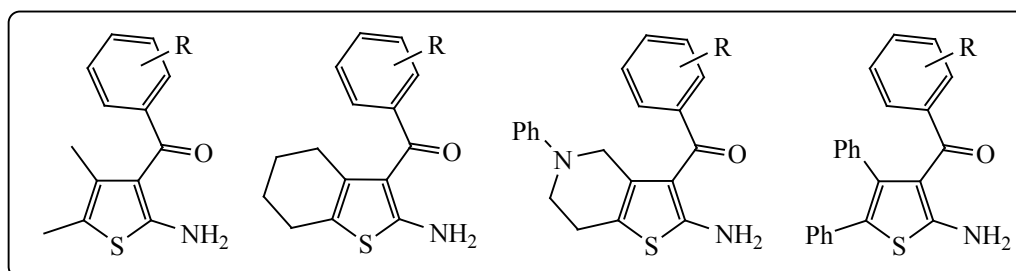
Ранее нами был предложен простой способ получения ряда производных 2-(2-оксофуран-3(2*H*)-илиденамино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновых кислот внутримолекулярной циклизацией (*Z*)-4-оксо-2-{3-(*R*)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиен-2-иламино}бут-2-еновых кислот под

Схема 1.



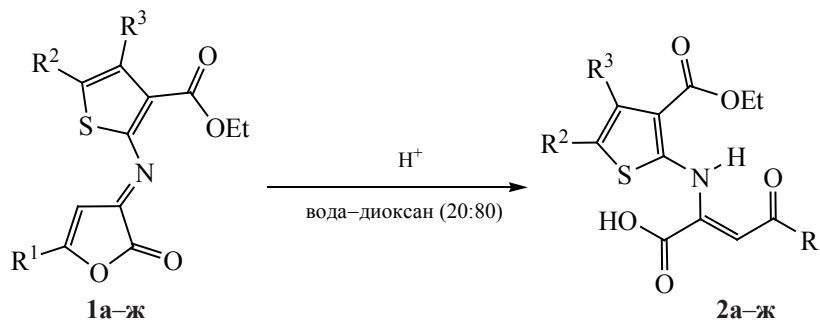
ингибитор пируватдекарбоксилазы,
транскетолазы и пируватоксидазы

антимикробное (*S. aureus*, *S. epidermidis*) действие



антиаритмическое и кардиопротекторное действие

Схема 2.



$R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**а**), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**б**); $R^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Ph}$ (**в**); $R^2 + R^3 = (\text{CH}_2)_3$, $R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**г**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**д**); $R^2 + R^3 = (\text{CH}_2)_4$, $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**е**), $2,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**ж**).

действием уксусного или пропионового ангидрида [25, 26] на основе модельного этилового эфира 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты, а также изучен ряд их химических свойств [27, 28] и биологическая активность [29].

Кроме того, ранее нами был изучен гидролиз на примере 2-(тиен-2-ил)имино-2*H*-фуран-3-онов, который протекает с раскрытием фуранового цикла и образованием замещенных амидов 2,4-ди-

оксобутановых кислот [30]. В настоящей работе нами продолжены исследования в данной области и изучен гидролиз замещенных 3-(тиен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов, а также изучена противовоспалительная активность и токсичность полученных продуктов реакции.

Установлено, что 3-(тиен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-оны **1а-ж** медленно взаимодействуют с водой и даже при 70°C в водном диоксане в течение 1 ч гидролизуются с выходом менее 10%. Однако

Таблица 1. Противовоспалительная активность соединений **2а–ж**^а

Соединение	с, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Замедление каррагенинового отека, %	
			4 ч	
Контроль	–	–	0.00	
2а	50	>1500	35.27	
2б	50	>1500	54.00	
2в	50	>1500	33.01	
2г	50	>1500	44.17	
2д	50	>1500	39.95	
2е	50	>1500	44.00	
2ж	50	>1500	52.32	
Ортофен	10	74	61.00	

^а Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$.

добавление каталитических количеств трифторуксусной кислоты значительно увеличивает скорость реакции, которая протекала с образованием замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **2а–ж** с выходом до 91% (схема 2).

Соединения – **2а–ж** кристаллические вещества красного цвета, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **2а–ж** присутствуют полосы поглощения в области 1670–1711 см⁻¹, характерная для валентных колебаний сложноэфирной группы тиофенового кольца, и полоса поглощения в области 3189–3412 см⁻¹, характерная для валентных колебаний аминогруппы. Спектры ЯМР ¹H соединений **2а–ж** характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 12.58–12.82 м. д., вовлеченного во внутримолекулярную связь, а также синглета протона СН-группы при 6.47–7.08 м. д. [31].

Противовоспалительную активность полученных соединений изучали методом моделирования острого каррагенинового воспаления на беспородных мышах. Полученные данные представлены в табл. 1. Наилучшую активность показали соединения **2б** и **2ж** в дозе 50 мг/кг, степень торможения каррагенинового отека для которых составила 54.00 и 52.32%. При этом острая токсичность (ЛД₅₀) соединений **2а–ж** составила > 1500 мг/кг. Согласно классификации токсичности препара-

тов, полученные соединения относятся к V классу практически нетоксичных препаратов [32].

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что гидролиз 3-(тиен-2-ил)имино-3Н-фуран-2-онов протекает отлично от описанного ранее гидролиза 2-(тиен-2-ил)имино-3Н-фуран-2-онов и приводит к образованию замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот. Установлено, что полученные соединения обладают выраженной противовоспалительной активностью и низкой токсичностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в пасте в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance III (400 и 100 МГц), внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Элементный анализ выполнен на приборе Leco CHNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование проводили в УФ свете и парами иода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

Исходные замещенные 3-(тиен-2-ил)имино-3Н-фуран-2-оны **1а–ж** получены по методу [33], физико-химические характеристики соединений **1г** [34] и **1е, ж** [33] совпадают с описанными ранее.

Этиловый эфир 4,5-диметил-2-{{5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден}амино}-тиофен-3-карбоновой кислоты (1а). Выход 0.34 г (91%), малиновые кристаллы, т. пл. 174–175°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1713 (COOEt), 1798 (CO_{лактон}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.32 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 2.12 с (3H, Me), 2.41 с (3H, Me), 2.43 с (3H, Me), 4.31 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 7.13 с (1H, H_{Ar}), 7.39 м (2H, H_{Ar}), 7.89 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_{C} , м. д.: 12.1, 13.6, 14.0, 21.2, 60.8, 97.6, 123.9, 126.7, 129.8, 132.4, 134.9, 137.0, 143.7, 145.2, 146.3, 162.7, 164.1, 165.8. Найдено, %: C 65.00; H 5.18; N 3.78; S 8.65. C₂₀H₁₉NO₄S. Вычислено, %: C 65.02; H 5.18; N 3.79; S 8.68.

Этиловый эфир (E)-4,5-диметил-2-{{2-оксо-5-(4-бромфенил)фуран-3(2*H*)-илиден}амино}-тиофен-3-карбоновой кислоты (1б). Выход 0.38 г (88%), малиновые кристаллы, т. пл. 159–161°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705 (COOEt), 1800 (CO_{лактон}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.32 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 2.13 с (3H, Me), 2.44 с (3H, Me), 4.32 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 7.26 с (1H, H_{Ar}), 7.63 м (2H, H_{Ar}), 8.03 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_{C} , м. д.: 12.0, 13.7, 14.0, 60.9, 98.8, 125.6, 128.3, 129.3, 132.6, 135.6, 137.5, 137.8, 144.9, 146.0, 162.4, 164.1, 164.4. Найдено, %: C 52.50; H 3.74; N 3.21; S 7.35. C₁₉H₁₆BrNO₄S. Вычислено, %: C 52.55; H 3.71; N 3.23; S 7.38.

Этиловый эфир (E)-2-{{5-(4-бромфенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден}амино}-4-фенилтиофен-3-карбоновой кислоты (1в). Выход 0.42 г (87%), красные кристаллы, т. пл. 184–185°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1721 (COOEt), 1812 (CO_{лактон}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.14 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 4.23 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 7.23 с (1H, H_{Ar}), 7.44 м (4H, H_{Ar}), 7.83 м (2H, H_{Ar}), 8.04 м (3H, H_{Ar}).

Этиловый эфир (E)-2-{{2-оксо-5-(4-метилфенил)фуран-3(2*H*)-илиден}амино}-5,6-дигидро-4*H*-циклопента[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1г). Выход 0.29 г (77%), темно-красные кристаллы, т. пл. 187–188°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1719 (COOEt), 1797 (CO_{лактон}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.32 т (3H, Me, J_{HH} 6.9 Гц), 2.41 м (2H, CH₂), 2.33 с (3H, Me), 2.93 м (2H, CH₂), 3.04 м (2H, CH₂), 4.28 к (2H, CH₂O, J_{HH}

6.9 Гц), 7.37 с (1H, H_{Ar}), 7.29 м (2H, H_{Ar}), 7.75 м (2H, H_{Ar}). Найдено, %: C 66.15; H 5.00; N 3.69; S 8.43. C₂₁H₁₉NO₄S. Вычислено, %: C 66.12; H 5.02; N 3.67; S 8.40.

Этиловый эфир (E)-2-{{2-оксо-5-(4-метоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден}амино}-5,6-дигидро-4*H*-циклопента[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1д). Выход 0.28 г (71%), красные кристаллы, т. пл. 180–182°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1708 (COOEt), 1801 (CO_{лактон}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.30 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 2.40 м (2H, CH₂), 2.93 м (2H, CH₂), 3.01 м (2H, CH₂), 3.97 с (3H, MeO), 4.27 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 7.17 м (2H, H_{Ar}), 7.45 с (1H, H_{Ar}), 8.00 м (2H, H_{Ar}). Найдено, %: C 63.49; H 4.85; N 3.50; S 8.04. C₂₁H₁₉NO₅S. Вычислено, %: C 63.46; H 4.82; N 3.52; S 8.07.

Этиловый эфир (E)-2-{{2-оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2*H*)-илиден}амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1е). Выход 0.28 г (69%), насыщенно-красные кристаллы, т. пл. 186–187°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1707 (COOEt), 1804 (CO_{лактон}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.29 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 1.80 м (4H, CH₂), 2.62 м (2H, CH₂), 2.81 м (2H, CH₂), 4.28 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 7.26 с (1H, H_{Ar}), 7.98 м (2H, H_{Ar}), 8.10 м (2H, H_{Ar}).

Этиловый эфир (E)-2-{{5-(2,4-диметоксифенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден}амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1ж). Выход 0.35 г (79%), красные кристаллы, т. пл. 161–164°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1719 (COOEt), 1785 (CO_{лактон}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.27 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 1.74 м (4H, CH₂), 2.59 м (2H, CH₂), 2.80 м (2H, CH₂), 3.89 с (3H, OMe), 4.02 с (3H, OMe), 4.26 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 6.76 м (2H, H_{Ar}), 7.03 с (1H, H_{Ar}), 7.74 д (1H, H_{Ar}, J_{HH} 8.8 Гц).

Гидролиз замещенных 3-(тиен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов 1а–ж. Раствор 0.001 моль соединения 1а–ж в 20 мл смеси вода–диоксан (20:80) в присутствии 5 мол% трифторуксусной кислоты перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Полученный красный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали. Физико-химические ха-

рактеристики соединений **2а**, **г–ж** [29] и **2в** [34] соответствуют описанным ранее.

2-{{4,5-Диметил-3-(этоксикарбонил)тиен-2-ил}амино}-4-(4-метилфенил)-4-оксобут-2-еновая кислота (2а). Выход 0.32 г (83%), красные кристаллы, т. пл. 187–188°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1711 (COOEt), 3389 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.43 т (3H, Me, J_{HH} 6.9 Гц), 2.18 с (3H, Me), 2.23 с (3H, Me), 2.37 с (3H, Me), 4.45 к (2H, CH₂O, J_{HH} 6.9 Гц), 7.08 с (1H, C=CH), 7.32 м (2H, H_{Ar}), 7.87 м (2H, H_{Ar}), 12.66 с (1H, NH).

4-(4-Бромфенил)-2-{{4,5-диметил-3-(этоксикарбонил)тиен-2-ил}амино}-4-оксобут-2-еновая кислота (2б). Выход 0.41 г (90%), красные кристаллы, т. пл. 179–180 °C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1676 ш (COOEt), 3189 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.33 т (3H, Me, J_{HH} 7.2 Гц), 2.19 с (3H, Me), 2.24 с (3H, Me), 4.33 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.2 Гц), 6.47 с (1H, C=CH), 7.72 м (2H, H_{Ar}), 7.43 м (2H, H_{Ar}), 12.71 с (1H, NH). Найдено, %: C 50.40; H 4.01; N 3.12; S 7.11. C₁₉H₁₈BrNO₅S. Вычислено, %: 50.45; H 4.01; N 3.10; S 7.09.

4-(4-Бромфенил)-4-оксо-2-{{4-фенил-3-(этоксикарбонил)тиен-2-ил}амино}бут-2-еновая кислота (2в). Выход 0.41 г (83%), красные кристаллы, т. пл. 186–188°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1709 (COOEt), 3406 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.02 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 4.12 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 6.58 с (1H, C=CH), 7.07 с (1H, H_{Ar}), 7.34 м (5H, H_{Ar}), 7.73 м (2H, H_{Ar}), 7.96 м (2H, H_{Ar}), 12.70 с (1H, NH).

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-{{3-(этоксикарбонил)-4,5-дигидро-4H-циклопента[b]тиен-2-ил}амино}бут-2-еновая кислота (2г). Выход 0.36 г (91%), красные кристаллы, т. пл. 180–181°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1678 (COOEt), 3405 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.30 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 2.29 м (2H, CH₂), 2.37 с (3H, Me), 2.83 м (4H, CH₂), 4.27 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 6.50 с (1H, C=CH), 7.32 м (2H, H_{Ar}), 7.89 м (2H, H_{Ar}), 12.72 с (1H, NH).

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-{{3-(этоксикарбонил)-4,5-дигидро-4H-циклопента[b]тиен-2-ил}амино}бут-2-еновая кислота (2д). Выход 0.36 г (87%), красные кристаллы, т. пл. 189–190°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1678 ш (COOEt), 3405 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.35 т

(3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 2.34 м (2H, CH₂), 2.86 м (4H, CH₂), 3.89 с (3H, MeO), 4.32 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 6.58 с (1H, C=CH), 7.08 м (2H, H_{Ar}), 8.04 м (2H, H_{Ar}), 12.82 с (1H, NH).

4-Оксо-4-(4-фторфенил)-2-{{3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил}амино}-бут-2-еновая кислота (2е). Выход 0.34 г (82%), красные кристаллы, т. пл. 181–182°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1707 (COOEt), 3412 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.33 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 1.73 м (4H, CH₂), 2.60 м (2H, CH₂), 2.70 м (2H, CH₂), 4.31 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 6.52 с (1H, C=CH), 7.33 м (2H, H_{Ar}), 8.02 м (2H, H_{Ar}), 12.79 с (1H, NH).

4-(2,4-Диметоксифенил)-4-оксо-2-{{3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил}амино}бут-2-еновая кислота (2ж). Выход 0.39 г (84%), красные кристаллы, т. пл. 183–184°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1670 ш (COOEt), 3392 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.32 т (3H, Me, J_{HH} 7.1 Гц), 1.65 м (4H, CH₂), 2.53 м (2H, CH₂), 2.76 м (2H, CH₂), 3.85 с (3H, OMe), 3.89 с (3H, OMe), 4.31 к (2H, CH₂O, J_{HH} 7.1 Гц), 6.58 с (1H, C=CH), 6.62–7.71 м (3H, H_{Ar}), 12.58 с (1H, NH).

Противовоспалительная активность изучена в опытах на 30 белых беспородных крысах обоего пола массой 220–260 г. Соединения **2а–ж** вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе за 1 ч до моделирования острого каррагенинового воспаления. Каррагениновый отек вызывали субплантарной инъекцией 0.1 мл 1%-ного раствора флогогена в заднюю лапу крысы. О противовоспалительной активности судили по изменению выраженности воспаления в динамике, которое регистрировали онкометрически через 2 и 4 ч после моделирования воспаления [35]. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2%-ного крахмального раствора. Препаратом сравнения служил ортофен в дозе 10 мг/кг.

Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединений **2а–ж** определяли по методу Г.Н. Першина [36]. Соединения **2а–ж** вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16–18 г в виде взвеси в 2%-ной крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 сут. Статистиче-

скую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [37].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Евгеньевич Рубцов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4299-3464>

Сергей Александрович Шипиловских, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8917-2583>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование» (2021 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 12. С. 1869; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1853. doi 10.1134/S1070428014120288
2. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. // Magn. Reson. Chem. 2015. Vol. 10 P. 853. doi 10.1002/mrc.4270
3. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 1. С. 138; Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov, A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 1. P. 137. doi 10.1134/S1070428017010274
4. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю., Егорова А.Ю. // ЖОрХ. 2012. Т. 48. С. 1230; Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Y., Egorova A.Y. // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. P. 1229. doi 10.1134/s107042801209014x
5. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
6. Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. // Arch. Pharm. 2007. Vol. 6. P. 315. doi 10.1002/ardp.200700043
7. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 9. С. 2205; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 63. P. 2205. doi 10.1007/s11172-014-0722-4
8. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. // Nature. 2009. Vol. 458. P. 914. doi 10.1038/nature07745
9. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 2. С. 305; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 2. P. 298. doi 10.1134/S1070428014020286
10. Fernández-García Y., Horst S., Bassetto M., Brancale A., Neyts J., Rogolino D., Sechi M., Carcelli M., Günther S., Rocha-Pereira J. // Antivir. Res. 2020. Vol. 183. P. 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
11. Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 8. С. 581; Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 8. P. 582. doi 10.1134/S1070428018040115
12. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
13. Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. // Bioorg. Med. Chem. 2012. Vol. 20. P. 177. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
14. Shipilovskikh S.A., Gorbunova I.A., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. P. 0018490. doi 10.1063/5.0018490
15. Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. P. 6146. doi 10.1016/j.bmcl.2013.09.009
16. Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Balandina S.Y., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. P. 0018494. doi 10.1063/5.0018494
17. Nair V., Okello M. // Molecules. 2015. Vol. 20. P. 12623. doi 10.3390/molecules200712623
18. Pescatori L., Métifiot M., Chung S., Masoaka T., Cuzzucoli Crucitti G., Messori A., Pupo G., Noemi Madia V., Saccoliti F., Scipione L., Tortorella S., Di Leva F.S., Cosconati S., Marinelli L., Novellino E., Le Grice F.J., Pommier Y., Marchand C., Costi R., Di Santo R. // J. Med. Chem. 2015. Vol. 58. P. 4610. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00159
19. Mohamed M.F.A., Yousif B.G.M., Shaykoon M.S.A., Abdelrahman M.H., Elsadek B.E.M., Aboraia A.S., Abu-Rahma G.E.A. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 91. P. 103127. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103127
20. Fyfe T.J., Zarzycka B., Lim H.D., Kellam B., Mistry S.N., Katrich V., Scammells P.J., Lane J.R., Capuano B. // J. Med. Chem. 2019. Vol. 62. P. 174. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01565

21. Fayed A.A., Alahmadi Y.M., Yousif M.N.M., Yousif N.M., Amer A.A., El-Farargy A.F., Ouf N.H., Gad F.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 1887. doi 10.1134/S1070363219090251
22. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. P. e1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
23. Thomas J., Jecic A., Vanstreels E., Berckelaer L., Romagnoli R., Dehaen W., Liekens S., Balzarini J. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 132. P. 219. doi 10.1016/j.ejmech.2017.03.044
24. Bozorov K., Nie L.F., Zhao J., Aisa H.A. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 140. P. 465. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.039
25. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. P. 0018486. doi 10.1063/5.0018486
26. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9; Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 9. doi 10.31857/S0044460X2109
27. Шипиловских С.А., Ваганов В.Ю., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 513; Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 583. doi 10.1134/S1070363220040040
28. Denisova E.I., Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. P. 0018515. doi 10.1063/5.0018515
29. Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лунач 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.Yu., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E. // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z.
30. Панченко А.О., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 2. С. 364; Panchenko A.O., Shipilovskikh S. A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 1. P. 343. doi 10.1134/S107042801603009X
31. Maurin C., Bailly F., Cotellet P. // Tetrahedron. 2004. N 31. P. 6479. doi 10.1016/j.tet.2004.06.030
32. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник. М.: Медицина, 1977. С. 196.
33. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е., Залесов В.В. // ХГС. 2009. № 6. С. 832; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. P. 658. doi 10.1007/s10593-009-0334-3
34. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 6. С. 837; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 943. doi 10.1134/S1070363220060031
35. Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ, фармакологический комитет МЗ СССР. Протокол №22 от 11 ноября 1982. Москва, 1982.
36. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина, 1971. С. 100, 109.
37. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 146 с.

Hydrolysis of Substituted 3-(Thien-2-yl)imino-3H-furan-2-ones and Anti-Inflammatory Activity of the Reaction Products

D. A. Shipilovskikh^{a,b}, R. R. Makhmudov^a, A. E. Rubtsov^a, and S. A. Shipilovskikh^{a,c,*}

^a Perm State University, Perm, 614990 Russia

^b Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990 Russia

^c ITMO University, School of Physics and Engineering, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received August 3, 2021; revised August 3, 2021; accepted August 17, 2021

The hydrolysis of substituted 3-(thien-2-yl)imino-3H-furan-2-ones in the presence of trifluoroacetic acid afforded a series of substituted 4-oxo-2-thienylaminobut-2-enoic acids. Anti-inflammatory activity and acute toxicity of the obtained substituted 4-oxo-2-thienylaminobut-2-enoic acids were studied. It was found that the obtained compounds have a pronounced anti-inflammatory activity and low toxicity.

Keywords: Gewald thiophenes, 2,4-dioxobutanoic acids, 3-(thien-2-yl)iminofuran-2(3H)-one