

СИНТЕЗ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-(ГЕТ)АРИЛ-3-(4-МЕТИЛБЕНЗОИЛ)-ГИДРАЗОНО-3*H*-ФУРАН-2-ОНОВ

© 2021 г. Д. В. Липин^a, Е. И. Денисова^{a,b}, И. О. Девяткин^b, Е. А. Оконешникова^a, Д. А. Шипиловских^{a,c}, Р. Р. Махмудов^{a,d}, Н. М. Игидов^b, С. А. Шипиловских^{a,e,*}

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

^b Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения России, Пермь, 614990 Россия

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

^d Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, 614045 Россия

^e Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

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

Поступило в Редакцию 17 сентября 2021 г.

После доработки 19 октября 2021 г.

Принято к печати 28 октября 2021 г.

Предложен метод синтеза новых замещенных 5-(гет)арил-3-(4-метилбензоил)гидразон-3*H*-фуран-2-онов, основанный на внутримолекулярной циклизации 2-[2-(4-метилбензоил)гидразон]-4-оксобут-2-еновых кислот в присутствии пропионового ангидрида. Взучена антиноцицептивная активность полученных соединений.

Ключевые слова: 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-имино(гидразон)-3*H*-фуран-2-оны, антиноцицептивная активность

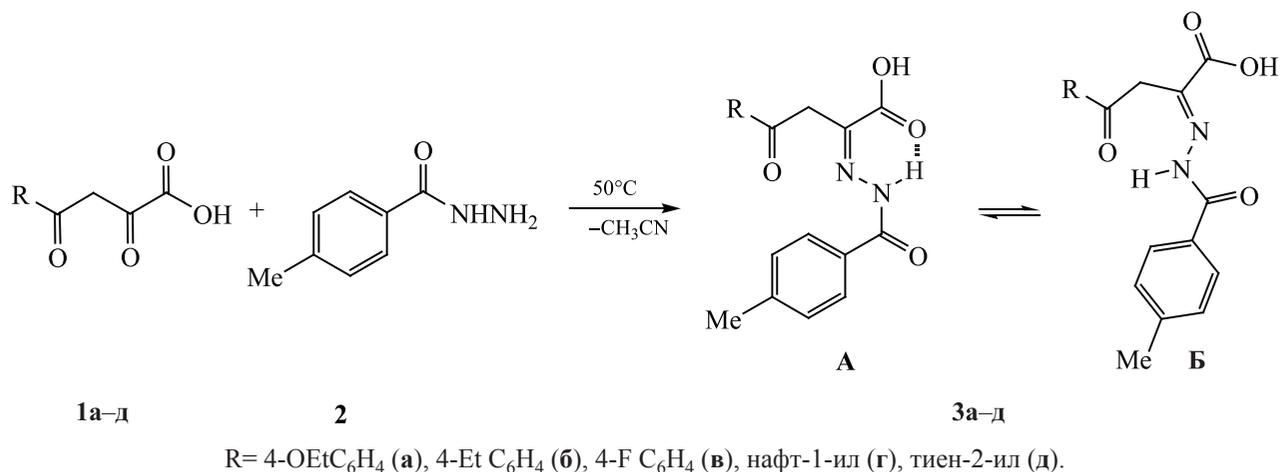
DOI: 10.31857/S0044460X21120167

Разработки, направленные на создание новых биологически активных субстанций, входят в список наиболее активно развивающихся областей рационального применения лекарств [1]. В связи с этим, безусловно, важной задачей синтетической органической химии является поиск новых биологически активных соединений с низкой токсичностью, которые в перспективе могут найти применение в качестве лекарственных препаратов. Одними из таких препаратов является анальгетики. По данным аудита фармацевтического рынка России DSM Group, анальгетики занимают около 3% рынка лекарств в стоимостном выражении, в упаковках доля существенно выше, около 9%. За последние 5 лет группа анальгетиков в среднем выросла на 5% в денежном эквиваленте, что по-

казывает высокую востребованность рынка в разработке новых современных антиноцицептивных препаратов. Главной проблемой в данном направлении является поиск универсальной базовой структуры для создания на ее основе новых биологически активных соединений.

Таким универсальным структурным фрагментом могут стать производные 3-имино(гидразон)-3*H*-фуран-2-онов, благодаря высокой реакционной способности в химических трансформациях вследствие наличия в их структуре нескольких возможных центров для нуклеофильной атаки, которые могут приводить к образованию ациклических и гетероциклических структур [2–5]. Среди описанных трансформаций наиболее интересны-

Схема 1.



ми и распространенными являются реакции, протекающие с сохранением такого фармакофорного фрагмента, как 2,4-диоксобутановая кислота, интерес к производным которой остается в фокусе медицинской химии [6–13].

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*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот под действием уксусного или пропионового ангидрида [14, 15], а также изучен ряд их химических свойств [16] и биологическая активность [17].

С целью продолжения исследования в области химии имино(гидразо)фуранов [18] нами разработан метод синтеза и изучена антиноцицептивная активность новых замещенных 5-(гет)арил-3-(4-метилбензоил)гидразоно-3*H*-фуран-2-онов, а также показана возможность варьирования заместителя в положении 5 фуранового кольца.

Замещенные 2-[2-(4-метилбензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновые кислоты **3a–d** были получены взаимодействием 4-(гет)арил-2,4-диоксобут-2-еновых кислот **1a–d** с гидразидом *n*-метилбензойной кислоты в ацетонитриле при 50°C и интенсивном перемешивании в течение 1 ч (схема 1). Выход целевых соединений составил 62–93%.

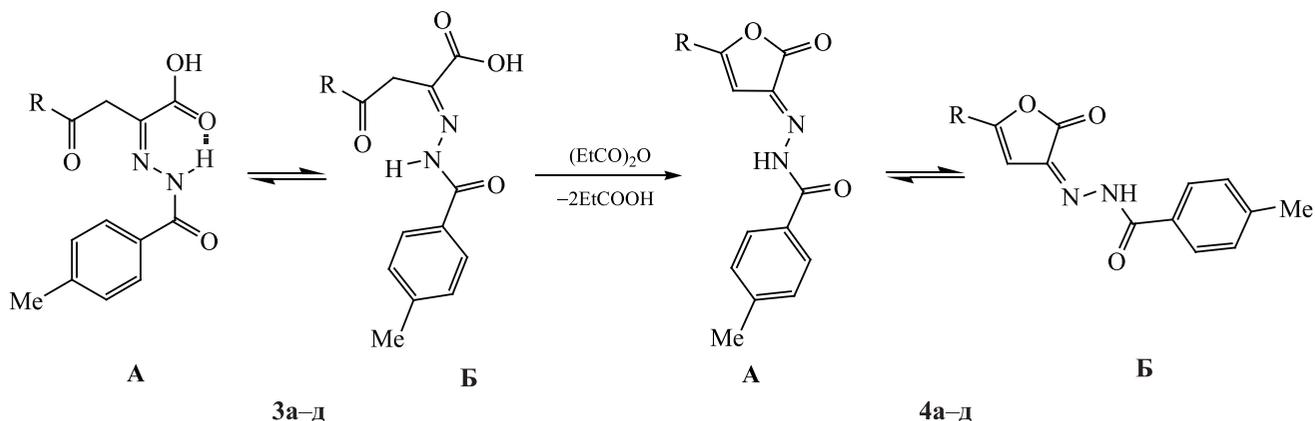
Соединения **3a–d** – кристаллические вещества белого или желтого цвета, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании – в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **3a–d** присутствует полоса поглощения в области 1731–1748 см⁻¹, характерная для валентных колебаний карбонильной группы амидного фрагмента, и полоса поглощения в области 3181–3209 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям аминогруппы. Спектры ЯМР ¹H соединений **3a–d** в растворе ДМСО-*d*₆ характеризуются наличием синглетов NH-группы при 10.34–11.54 (форма **A**) и 9.84–11.26 м. д. (форма **B**) м. д. и CH₂-группы при 4.06–4.69 (форма **A**) и 4.06–4.40 м. д. 9.84–11.26 м. д. (форма **B**). Для соединений **3a–d** наличие различных заместителей не оказывает существенного влияния на соотношение форм **A** и **B**.

Внутримолекулярная циклизация замещенных 2-[2-(4-метилбензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот **3a–d** протекала при медленном нагревании до 150°C в пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 60 мин (схема 2). Соединения **4a–d** были получены с выходом 59–74%.

Соединения **4a–d** – окрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании – в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

Схема 2.



R= 4-OEtC₆H₄ (**а**), 4-Et C₆H₄ (**б**), 4-F C₆H₄ (**в**), нафт-1-ил (**г**), тиен-2-ил (**д**).

В ИК спектрах фуранонов **4а-д** присутствует полоса поглощения в области 1797–1809 см⁻¹, характерная для валентных колебаний лактонной карбонильной группы фуранового цикла, а также полоса поглощения валентных колебаний аминогруппы в области 3157–3247 см⁻¹. По данным ЯМР ¹H, в растворе ДМСО-*d*₆ соединения **4а, б** существуют в двух формах. Форма **А** характеризуется наличием синглета NH-группы при 10.33–11.73 м. д. В спектре формы **Б** сигнал NH-группы регистрируется при 10.01–11.65 м. д. Соединения **4в-д** существуют в одной форме, о чем свидетель-

ствует наличие синглета протона NH-группы при 11.72–11.93 м. д. Существование двух форм обусловлено присутствием донорных заместителей в положении 4 ароматического кольца соединений **4а, б**, в то же время отсутствие донорных заместителей смещает равновесие в сторону образования формы **А** в случае соединений **4в-д**.

Результаты исследования антиноцицептивной активности полученных соединений представлены в табл. 1. Таким образом установлено, что введение атома фтора в четвертое положение ароматического заместителя значительно усиливает

Таблица 1. Антиноцицептивная активность соединений **3а-д** и **4а-д**^а

Соединение	Доза, мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса (120 мин), с
3а	50	23.00±1.26
3б	50	20.20±1.02
3в	50	22.46±0.74
3г	50	21.70±0.89
3д	50	21.40±1.25
4а	50	19.40±0.75
4б	50	21.10±0.64
4в	50	26.00±1.54
4г	50	25.10±1.35
4д	50	20.00 ±0.89
Метамизол натрия	93(ЕД ₅₀)	16.33±3.02 ^б
Диклофенак натрия	10	26.20±0.96
Контроль	–	10.30±0.60

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

^б $p < 0.1$.

антиноцицептивную активность как в случае соединений **3а–д**, так и в случае соединений **4а–д**. В то же время введение донорного заместителя в положение 4 ароматического заместителя соединения **3а** показало схожий эффект, в то время как в случае 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-она **4а** наблюдался противоположный эффект по снижению биологической активности. Также показано, что 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-оны **4а–д** проявили более выраженную активность, чем их предшественники – 2-[2-(4-метилбензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновые кислоты **3а–д**. Проведенные исследования показали перспективность продолжения исследований в данной области с целью поиска более активных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance III (400 и 100 МГц) в CDCl_3 или $\text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Элементный анализ выполнен на приборе Leco CHNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование проводили в УФ свете и парами иода. Температуры плавления определены на приборе SMP40.

Общая методика синтеза замещенных 2-[2-(4-метилбензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот 3а–д. Раствор 0.01 моль соединений **1а–д** и 0.01 моль соединения **2** в 20 мл ацетонитрила интенсивно перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Полученный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этоксифенил)бутановая кислота (3а). Выход 2.28 г (62%), белые кристаллы, т. пл. 233–235°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1731 (CONH), 3206 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: форма **A** (76%), 1.35 м (3H, CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 4.06 м (4H, CH_2), 7.03 м (2H, H_{Ar}), 7.32 м (2H, H_{Ar}), 7.74 м (2H, H_{Ar}), 7.85 м (2H, H_{Ar}), 10.34 с (1H, NH); форма **B** (24%): 1.35 м (3H, CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 4.06 м (4H, CH_2), 7.09 м (2H, H_{Ar}), 7.32 м (2H, H_{Ar}),

7.74 м (2H, H_{Ar}), 7.98 м (2H, H_{Ar}), 10.13 с (1H, NH). Найдено, %: C 65.20; H 5.44; N 7.63. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 65.21; H 5.47; N 7.60.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этилфенил)бутановая кислота (3б). Выход 2.47 г (70%), белые кристаллы, т. пл. 191–193°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1739 (CONH), 3202 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: форма **A** (71%), 1.20 м (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 3.32 м (2H, CH_2), 4.57 с (2H, CH_2), 7.14–7.42 м (4H, H_{Ar}), 7.64 м (2H, H_{Ar}), 7.74 м (2H, H_{Ar}), 11.21 с (1H, NH); форма **B** (29%), 1.20 м (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 3.45 м (2H, CH_2), 4.28 с (2H, CH_2), 7.14–7.42 м (4H, H_{Ar}), 7.85 м (2H, H_{Ar}), 7.95 м (2H, H_{Ar}), 9.84 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.14; H 5.70; N 7.96. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.17; H 5.72; N 7.95.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-фторфенил)бутановая кислота (3в). Выход 2.53 г (74%), желтые кристаллы, т. пл. 142–144°C (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1747 (CONH), 3185 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: форма **A** (61%), 2.37 с (3H, CH_3), 4.58 с (2H, CH_2), 7.13–7.76 м (8H, H_{Ar}), 11.23 с (1H, NH); форма **B** (39%), 2.34 с (3H, CH_3), 4.30 с (2H, CH_2), 7.13–7.76 м (8H, H_{Ar}), 9.85 с (1H, NH). Найдено, %: C 63.14; H 4.40; N 8.15. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.16; H 4.42; N 8.18.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(нафт-1-ил)бутановая кислота (3г). Выход 3.48 г (93%), белые кристаллы, т. пл. 192–194°C (*i*PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1748 (CONH), 3181 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: форма **A** (67%), 2.38 с (3H, CH_3), 4.69 с (2H, CH_2), 7.40–8.04 м (11H, H_{Ar}), 11.34 с (1H, NH); форма **B** (33%), 2.40 с (3H, CH_3), 4.40 с (2H, CH_2), 7.40–8.04 м (11H, H_{Ar}), 10.84 с (1H, NH). Найдено, %: C 70.55; H 4.82; N 7.45. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.58; H 4.85; N 7.48.

2-[2-(4-Метилбензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бутановая кислота (3д). Выход 2.38 г (72%), белые кристаллы, т. пл. 166–168°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1745 (CONH), 3209 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: форма **A** (68%), 2.38 с (3H, CH_3), 4.26 с (2H, CH_2), 7.27–7.39 м (3H, H_{Ar}), 7.74–7.78 м (2H, H_{Ar}), 8.05–8.08 м (2H, H_{Ar}), 11.26 с (1H, NH); форма **B** (32%), 2.40 с (3H, CH_3), 4.56 с (2H, CH_2), 7.27–7.39 м (3H, H_{Ar}),

7.74–7.78 м (2H, H_{Ar}), 8.05–8.08 м (2H, H_{Ar}), 11.54 с (1H, NH). Найдено, %: С 58.15; Н 4.29; N 8.44. C₁₆H₁₄N₂O₄S. Вычислено, %: С 58.17; Н 4.27; N 8.48.

Общая методика синтеза замещенных 3-гидразино-3H-фуран-2-онов 4а–д. Раствор 0.01 моль кислоты 3а–д в пропионовом ангидриде (15 мл) медленно нагревали до 150°C и перемешивали в течение 60 мин. Полученный раствор охлаждали, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и промывали безводным диэтиловым эфиром. Кристаллический осадок сушили в вакууме 3 ч при 90°C.

N-[2-Оксо-5-(4-этоксифенил)фуран-3(2H)-илиден]-4-метилбензогидразид (4а). Выход 2.20 г (63%), оранжевые кристаллы, т. пл. 205–207°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1798 (C=O), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма А (79%), 1.36 м (3H, CH₃), 2.39 с (3H, CH₃), 4.09 м (2H, CH₂), 7.01–7.44 м (5H, H_{Ar}), 7.71–7.88 м (4H, H_{Ar}), 10.33 с (1H, NH); форма Б (21%), 1.36 м (3H, CH₃), 2.42 с (3H, CH₃), 4.09 м (2H, CH₂), 7.01–7.44 м (5H, H_{Ar}), 7.71–7.88 м (4H, H_{Ar}), 10.01 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.53; Н 5.15; N 8.04. C₂₀H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.18; N 8.00.

N-[2-Оксо-5-(4-этилфенил)фуран-3(2H)-илиден]-4-метилбензогидразид (4б). Выход 1.97 г (59%), оранжевые кристаллы, т. пл. 215–217°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1800 (C=O), 3169 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма А (84%), 1.23 т (3H, CH₃, *J* 7.5 Гц), 2.42 с (3H, CH₃), 2.70 к (2H, CH₂, *J* 7.5 Гц), 7.37 м (2H, H_{Ar}), 7.43 м (2H, H_{Ar}), 7.56 с (1H, H_{Ar}), 7.70 м (2H, H_{Ar}), 7.85 м (2H, H_{Ar}), 11.73 с (1H, NH); форма Б (16%), 1.23 м (3H, CH₃), 2.31 с (3H, CH₃), 2.70 м (2H, CH₂), 7.12–7.31 м (5H, H_{Ar}), 7.73–7.81 м (4H, H_{Ar}), 11.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 15.5, 21.6, 28.7, 96.1, 125.1, 126.2, 129.2, 129.3, 129.4, 130.3, 143.0, 149.0, 160.0, 164.0. Найдено, %: С 71.80; Н 5.45; N 8.35. C₂₀H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 71.84; Н 5.43; N 8.38.

N-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2H)-илиден]-4-метилбензогидразид (4в). Выход 1.88 г (58%), желтые кристаллы, т. пл. 238–240°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1809 (C=O), 3247 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 7.38 м (2H, H_{Ar}), 7.66 с (1H, H_{Ar}), 7.85 м

(2H, H_{Ar}), 7.99 м (1H, H_{Ar}), 8.10 м (1H, H_{Ar}), 8.16 м (1H, H_{Ar}), 8.43 м (1H, H_{Ar}), 11.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 21.6, 101.4, 125.0, 125.2, 125.9, 127.2, 128.0, 128.4, 129.4, 129.7, 129.9, 130.4, 132.8, 134.0, 143.1, 159.5, 163.8. Найдено, %: С 66.63; Н 4.00; N 8.65. C₁₈H₁₃FN₂O₃. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.04; N 8.64.

N-[2-Оксо-5-(нафт-1-ил)фуран-3(2H)-илиден]-4-метилбензогидразид (4г). Выход 2.63 г (74%), желтые кристаллы, т. пл. 228–229°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1797 (C=O), 3157 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 7.24 с (1H, H_{Ar}), 7.39–7.45 м (6H, H_{Ar}), 7.77–7.86 м (5H, H_{Ar}), 11.79 с (1H, NH). Найдено, %: С 74.12; Н 4.51; N 7.89. C₂₂H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 74.15; Н 4.53; N 7.86.

N-[2-Оксо-5-(тиен-2-ил)фуран-3(2H)-илиден]-4-метилбензогидразид (4д). Выход 1.90 г (61%), оранжевые кристаллы, т. пл. 224–226°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1801 (C=O), 3198 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 7.29–7.44 м (4H, H_{Ar}), 7.71 м (2H, H_{Ar}), 7.99 м (2H, H_{Ar}), 11.72 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 21.6, 95.8, 128.0, 129.6, 129.8, 130.0, 130.2, 130.3, 130.6, 132.6, 143.0, 155.0, 163.6. Найдено, %: С 61.53; Н 3.87; N 8.97. C₁₆H₁₂N₂O₃S. Вычислено, %: С 61.53; Н 3.87; N 8.97.

Испытания антиноцицептивной активности проводили в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ «Пермского государственного национального исследовательского университета». Антиноцицептивная активность была определена на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластинка». Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластинку [19]. Исследования проводили через 30, 60, 90, 120 мин после введения соединения.

Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластинке до момента возникновения оборонительного болевого рефлекса – облизывания задних лапок или попытки оторвать все четыре лапы от поверхности пластинки. Время

наступления этого рефлекса от начала помещения животного на пластинку измерялось в секундах (латентный период). Максимальной длительностью латентного периода выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий.

В опыте использовали животных с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Контрольной группе животных вводили 2%-ную крахмальную слизь. 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 $p < 0.05$ [20].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2021 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ivashchenko A.A., Mitkin O.D., Jones J.C., Nikitin A.V., Koryakova A.G., Ryakhovskiy A., Karapetian R.N., Kravchenko D.V., Aladinskiy V., Leneva I.A., Falynskova I.N., Glubokova E.A.* // J. Med. Chem. 2020. Vol. 63. P. 9403. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00565
2. *Mayorova O.A., Yegorova A.Y.* // Magn. Reson. Chem. 2015. Vol. 10 P. 853. doi 10.1002/mrc.4270
3. *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
4. *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
5. *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
6. *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
7. *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
8. *Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z.* // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
9. *Nair V., Okello M.* // Molecules. 2015. Vol. 20. P. 12623. doi 10.3390/molecules200712623
10. *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
11. *Bobrovskaya O.V., Russkikh A.A., Yankin A.N., Dmitriev M.V., Bunev A.S., Gein V.L.* // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. P. 1731. doi 10.1080/00397911.2021.1903930
12. *Собин Ф.В., Пулина Н.А., Липатников К.В., Старкова А.В., Юшкова Т.А., Наугольных Е.А.* // Хим.-фарм. ж. 2020. Т. 54. № 10. С. 21; *Sobin F.V., Pulina N.A., Lipatnikov K.V., Starkova A.V., Yushkova T.A., Naugol'nykh E.A.* // Pharm. Chem. J. 2021. Vol. 54. P. 1003. doi 10.1007/s11094-021-02310-6
13. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Горгопина Е.В., Дмитриев М.В.* // ХГС. 2020. Т. 56. С. 339; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. P. 339. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
14. *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
15. *Игидов Н.М., Киселев М.А., Рубцов А.Е.* // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 4. С. 540; *Igidov N.M., Kiselev M.A., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 526. doi 10.1134/S1070428016040084
16. *Шипиловских С.А., Ваганова В.Ю., Махмудова 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
17. *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
18. *Кизимова И.А., Игидов Н.М., Чащина С.В., Чернов И.Н., Рубцов А.Е.* // ЖОрХ. 2019. Т. 55. № 11. С 1737; *Kizimova I.A., Igidov N.M., Chaschina S.V., Chernov I.N., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 55. N 11. P. 1704. doi 10.1134/S1070428019110101
19. *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012. С. 509.
20. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. С. 146.

Synthesis and Antinociceptive Activity of Substituted 5-(Het)Aryl-3-(4-methylbenzoyl)hydrazono-3*H*-furan-2-ones

D. V. Lipin^a, E. I. Denisova^{a,b}, I. O. Devyatkin^b, E. A. Okoneshnikova^a,
D. A. Shipilovskikh^{a,c}, R. R. Makhmudov^{a,d}, N. M. Igidov^b, and S. A. Shipilovskikh^{a,e,*}

^a Perm State University, Perm, 614990 Russia

^b Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

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

^d Federal Research Center for Medical and Preventive Technologies for Managing Public Health Risks, Perm, 614045 Russia

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

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

Received September 17, 2021; revised October 19, 2021; accepted October 28, 2021

The method was proposed for the synthesis of new substituted 5-(het)aryl-3-(4-methylbenzoyl)hydrazono-3*H*-furan-2-ones by intramolecular cyclization of 2-[2-(4-methylbenzoyl)hydrazono]-4-oxobut-2-enoic acids in the presence of propionic anhydride. The antinociceptive activity of the obtained compounds was studied.

Keywords: 2,4-dioxobutanoic acids, 3-imino(hydrazono)furan-2(3*H*)-one, antinociceptive activity