

СИНТЕЗ, ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛ-4-ОКСО-2-[2-(ФУРАН-2-ИЛКАРБОНИЛ)- ГИДРАЗНИЛИДЕН]БУТАНОВЫХ КИСЛОТ

© 2022 г. С. Н. Игидов^{a,b}, А. Ю. Турышев^a, Р. Р. Махмудова^c, Д. А. Шипиловских^d,
Н. М. Игидов^a, С. А. Шипиловских^{c,e,*}

^a Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения России,
ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^b ООО «Мерк», Москва, 115054 Россия

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

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

^e Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

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

Поступило в редакцию 24 июня 2022 г.

После доработки 24 июня 2022 г.

Принято к печати 25 июля 2022 г.

4-Арил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановые кислоты образуются при взаимодействии 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с фуран-2-карбогидразидом. Синтезированные кислоты в присутствии пропионового ангидрида претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующих N'-[5-арил-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразидов. Полученные соединения обладают выраженной анальгетической активностью, низкой токсичностью и, согласно классификации токсичности препаратов, относятся к V классу практически нетоксичных соединений.

Ключевые слова: 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-имино(гидразинилиден)-3H-фуран-2-оны, анальгетическая активность

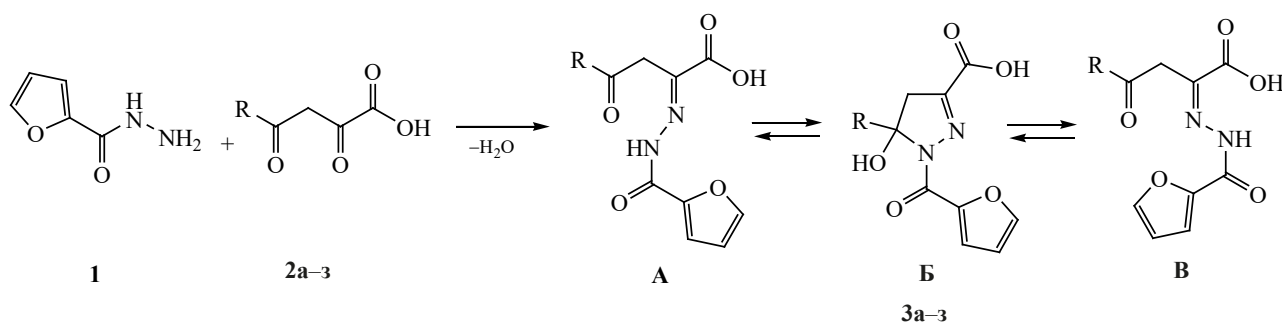
DOI: 10.31857/S0044460X22090062, **EDN:** JNQKUD

Важная проблема фармацевтической и медицинской химии – разработка и создание новых лекарственных форм с низкой токсичностью [1–6]. Это обусловлено хаотичным употреблением лекарственных препаратов, что приводит к потере их эффективности. Анальгетики, по данным фармацевтического рынка России, полученным маркетинговым агентством DSM Group, занимают около 3% рынка лекарств в стоимостном выражении и около 9% в количественном [7]. Динамично развивающийся рынок анальгетиков создает высокую востребованность разработки новых современных

анальгетических препаратов, поиска универсальной базовой структуры для создания на ее основе новых биологически активных соединений.

Таким универсальным структурным фрагментом могут являться производные 3-имино(гидразинилиден)-3H-фуран-2-она вследствие их химической доступности, обусловленной масштабируемостью методов синтеза [8], и реакционной способности [9–15]. Производные 3-имино(гидразинилиден)-3H-фуран-2-онов могут взаимодействовать с различными нуклеофиль-

Схема 1.



R = 4-EtC₆H₄ (а), 4-EtOC₆H₄ (б), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (в), нафт-1-ил (г), нафт-2-ил (д), 4-BrC₆H₄ (е), 4-FC₆H₄ (ж), 4-ClC₆H₄ (з).

ными реагентами с образованием ациклических структур, сохраняющих фармакофорный фрагмент 2,4-диоксобутановой кислоты [16–30].

Ранее нами был предложен простой способ получения производных 3-гидразинилиден-3*H*-фуран-2-она внутримолекулярной циклизацией замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)-гидразинилиден]-4-оксобутановых кислот в присутствии уксусного или пропионового ангидрида [31–33], а также производных 3-[имино(тиен-2-ил)]-3*H*-фуран-2-онов, включающих фармакофорный фрагмент – аминотиофен Гевальда [34, 35]. Были обнаружены вещества с выраженной анальгетической [36], противовоспалительной [37], противомикробной активностью, а также соединения с выраженными фотолюминесцентными свойствами [38].

Продолжен поиск новых биологически активных соединений с низкой токсичностью [39–41], расширены границы применения метода синтеза производных 3-имино(гидразинилиден)-3*H*-фуран-2-она, а также изучена анальгетическая активность полученных соединений.

4-Арил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)-гидразинилиден]бутановые кислоты **3a–z** получены с выходами 59–84% при взаимодействии 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот **2a–z** с фуран-2-карбогидразидом **1** в ацетонитриле при 50°C (схема 1).

Соединения **3a–z** – кристаллические желтые вещества, хорошо растворимые в хлороформе,

ДМСО, при нагревании – в толуоле, диоксане, этаноле и нерастворимые в воде и алканах. В ИК спектрах соединений **3a–z** присутствует полоса поглощения в области 1703–1744 см⁻¹, характерная для валентных колебаний карбонила амидной группы, и полосы поглощения в области 3121–3148 и 3232–3288 см⁻¹, характерные для валентных колебаний аминогруппы.

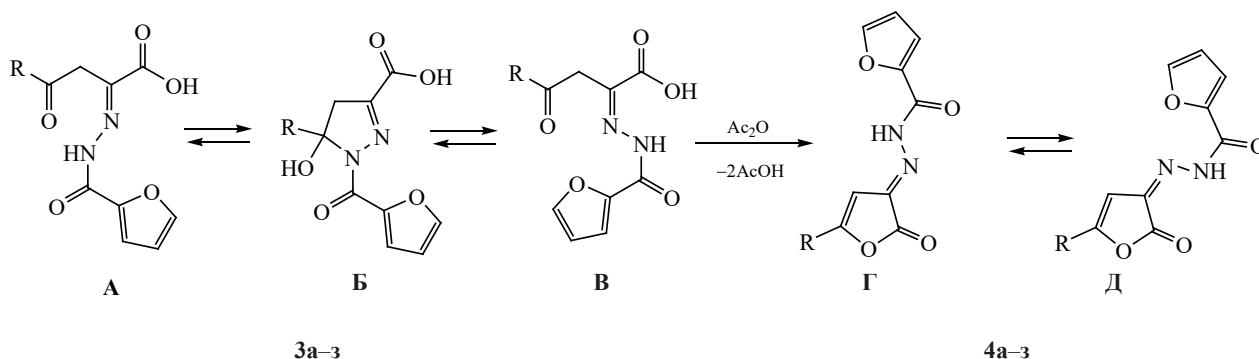
Спектры ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆) соединений **3a–z** в таутомерной форме **A** характеризуются синглетными сигналами протонов групп NH (11.29–11.44 м. д.) и CH₂ (4.48–4.69 м. д.). Для формы **Б** характерно наличие в спектре дублета протонов группы CH₂ при 3.30–3.44 и 3.20–3.39 м. д., для формы **В** – синглетов протонов групп NH (13.04–13.96 м. д.) и CH₂ (4.13–4.42 м. д.).

Внутримолекулярная циклизация кислот **3a–z** протекает при медленном нагревании до 150°C в пропионовом ангидриде (схема 2). Соединения **4a–z**, полученные с выходами 51–84%, представляют собой желтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании – в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **4a–z** присутствует полоса поглощения в области 1800–1811 см⁻¹, характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла, и полоса поглощения в области 3116–3181 см⁻¹, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

По данным ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆, соединения **4a–в, ж, з** находятся в виде двух геометрических

Схема 2.



Ac = MeCO, EtCO; R = 4-EtC₆H₄ (**а**), 4-EtOC₆H₄ (**б**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**в**), нафт-1-ил (**г**), нафт-2-ил (**д**), 4-BrC₆H₄ (**е**), 4-FC₆H₄ (**ж**), 4-ClC₆H₄ (**з**).

изомеров Г и Д. Для спектров изомеров характерно присутствие сигналов групп NH [11.74–11.83 (*E*-Г) и 12.50–12.54 м. д. (*Z*-Д)]. Соединения 4Г–е существуют только в виде *E*-изомера, δ(NH) 11.91–12.37 м. д.

Полученные соединения были испытаны на наличие анальгетической активности. Согласно полученным данным, соединения 3а и 4г с фенильным и нафт-1-ильным заместителями проявляют одинаковую анальгетическую активность, однако у соединения 4д (заместитель нафт-2-ил) наблюдалось снижение активности. Введение атома брома в положение 4 ароматического заместителя (соединение 4е) значительно усиливает анальгетический эффект (табл. 1). Соединения 3 и 4 имеют LD₅₀ > 1500 мг/кг и, согласно классификации токсичности препаратов [42], относятся к V классу практически нетоксичных веществ.

Полученные N'-[5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]фуран-2-карбогидразиды проявляют более выраженную анальгетическую активность, чем их предшественники – 4-арил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановые кислоты, поэтому дальнейшее проведение модификации структуры N'-[5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]фуран-2-карбогидразидов актуально и перспективно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборе Bruker Avance III (рабочие частоты 400 и 100 МГц) в CDCl₃ и ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – остаточный сигнал дейтерорастворителя. Элементный анализ выполнен на приборе Лесо СНNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование – в УФ свете и парами иода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

4-Арил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановые кислоты (3а-з). К раствору 0.01 моля гидразида фуран-2-карбоновой кислоты в 30 мл ацетонитрила добавляли 0.01 моля 4-арил-2,4-диоксобутановой кислоты **2а-з**. Полученную смесь нагревали до 50°C и выдерживали 5 мин. Раствор охлаждали до 0°C, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

4-Оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]-(4-этилфенил)бутановая кислота (3а). Выход 2.10 г (64%), т. пл. 143–144°C (MeCN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3245, 3126, 1736, 1684, 1641, 1612. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: форма А (12%), 1.20 м (3H, CH₃), 2.65 м (2H, CH₂), 4.51 с

Таблица 1. Анальгетическая активность соединений **3**, **4**^a в дозах 50 мг/кг

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса ^b , с
3а	> 1500	24.18±0.42
3б	> 1500	22.30±0.76
3в	> 1500	20.18±0.84
3г	> 1500	22.82±0.78
3д	> 1500	19.88±0.66
3е	> 1500	21.16±0.76
3ж	> 1500	19.12±0.9
3з	> 1500	19.82±0.84
4б	> 1500	22.22±1.16
4г	> 1500	24.62±1.07
4д	> 1500	21.21±0.58
4е	> 1500	24.64±1.38
4ж	> 1500	20.18±0.54
4з	> 1500	21.66±0.46
Метамизол натрия, 93 мг/кг(ЕД ₅₀)		16.33 ± 3.02
		<i>p</i> < 0.1
Диклофенак натрия, 10 мг/кг	74	26.20 ± 0.96
Контроль		10.30 ± 0.60

^a Достоверность различий по сравнению с контролем *p* < 0.05.

^b Через 120 мин после внутривенного введения соединения.

(2H, CH₂), 6.68 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.6, 1.8 Гц), 7.15–7.94 м (6H_{Ar}), 11.30 уш. с (1H, NH); форма **Б** (81%), 1.20 м (3H, CH₃), 2.65 м (2H, CH₂), 3.20 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 3.33 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 6.66 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.5, 1.6 Гц), 7.15–7.94 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **В** (7%), 1.20 м (3H, CH₃), 2.64 м (2H, CH₂), 4.23 с (2H, CH₂), 6.71 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.6, 1.7 Гц), 7.15–7.94 м (6H_{Ar}), 13.83 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.21; Н 4.89; N 8.56. C₁₇H₁₆N₂O₅. Вычислено, %: С 62.19; Н 4.91; N 8.53.

4-Оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]-(4-этоксифенил)бутановая кислота (3б). Выход 2.89 г (84%), т. пл. 134–135°C (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3232, 3121, 1744, 1652, 1641, 1607. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма **А** (47%), 1.33 м (3H, CH₃), 4.13 м (2H, CH₂), 4.48 с (2H, CH₂), 6.68 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.5, 1.8 Гц), 6.85–7.98 м (6H_{Ar}), 11.29 с (1H, NH); форма **Б** (32%), 1.33 м (3H, CH₃), 3.21 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 3.30 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 4.13 м (2H, CH₂), 6.66 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.5, 1.8 Гц), 6.85–7.98 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **В** (21%), 1.33 м (3H, CH₃), 4.13 м (2H, CH₂), 4.24 с

(2H, CH₂), 6.71 д. д (1H_{Ar}, *J* 3.5, 1.8 Гц), 6.85–7.98 м (6H_{Ar}), 13.35 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 59.32; Н 4.69; N 8.17. C₁₇H₁₆N₂O₆. Вычислено, %: С 59.30; Н 4.68; N 8.14.

4-(3,4-Диметоксифенил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3в). Выход 2.13 г (59%), т. пл. 128–129°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3288, 3137, 1726, 1657, 1588. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: форма **А** (41%), 3.83 с (3H, OCH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 4.51 с (2H, CH₂), 6.69 м (1H_{Ar}), 6.89–7.95 м (6H_{Ar}), 11.29 уш. с (1H, NH); форма **Б** (33%), 3.24 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 3.31 д (1H, C⁴H₂, *J* 20.0 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 6.69 м (1H_{Ar}), 6.89–7.95 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **В** (26%), 3.73 с (3H, OCH₃), 3.74 с (3H, OCH₃), 4.20 уш. с (2H, CH₂), 6.69 м (1H_{Ar}), 6.89–7.95 м (6H_{Ar}), 13.96 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 56.64; Н 4.45; N 7.79. C₁₇H₁₆N₂O₇. Вычислено, %: С 56.67; Н 4.48; N 7.77.

4-(Нафт-1-ил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3г). Выход 2.38 г (68%), т. пл. 199–200°C (MeCN).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3247, 3124, 1703, 1675, 1654, 1581. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (23%), 4.63 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.33–8.57 м (9H_{Ar}), 11.44 уш. с (1H, NH); форма **B** (66%), 3.39 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.44 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.33–8.57 м (10H, 9H_{Ar} и OH); форма **B** (11%), 4.38 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.33–8.57 м (9H_{Ar}) 13.52 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 65.17; Н 4.01; N 8.03. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.14; Н 4.03; N 8.00.

4-(Нафт-2-ил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3д). Выход 2.49 г (71%), т. пл. 198–199°C (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3251, 3118, 1705, 1681, 1649, 1583. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (13%), 4.69 с (2H, CH_2), 6.70 м (1H_{Ar}), 7.47–8.73 м (9H_{Ar}), 11.33 уш. с (1H, NH); форма **B** (81%), 3.34 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.40 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.70 м (1H_{Ar}), 7.47–8.73 м (10H, 9H_{Ar} и OH); форма **B** (6%), 4.42 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.33–8.57 м (9H_{Ar}) 13.77 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 65.13; Н 4.05; N 8.02. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.14; Н 4.03; N 8.00.

(4-Бромфенил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3е). Выход 2.99 г (79%), т. пл. 179–180°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3242, 3148, 1734, 1666, 1614, 1583. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (8%), 4.51 с (2H, CH_2), 6.66 д. д (1H_{Ar}, J 3.5, 1.6 Гц), 7.37–7.94 м (6H_{Ar}), 11.29 уш. с (1H, NH); форма **B** (87%), 3.25 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.32 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.68 д. д (1H_{Ar}, J 3.6, 1.7 Гц), 7.37–7.94 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **B** (5%), 4.25 с (2H, CH_2), 6.71 д. д (1H_{Ar}, J 3.5, 1.8 Гц), 7.37–7.94 м (6H_{Ar}), 13.06 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 47.55; Н 2.88; N 7.41. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 47.52; Н 2.92; N 7.39.

4-Оксо-4-(4-фторфенил)-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3ж). Выход 2.32 г (73%), т. пл. 132–133°C (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3237, 3131, 1741, 1683, 1617, 1585. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (6%), 4.51 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.28–7.92 м (6H_{Ar}), 11.30 уш. с (1H, NH); форма **B** (90%), 3.24 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.30 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.68 м (1H_{Ar}), 7.28–7.92 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **B** (4%), 4.13 с (2H, CH_2), 6.85 м (1H_{Ar}), 7.28–7.92 м

(6H_{Ar}), 13.04 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 56.63; Н 3.46; N 8.82. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 56.61; Н 3.48; N 8.80.

4-Оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]-4-(4-хлорфенил)бутановая кислота (3з). Выход 2.57 г (77%), т. пл. 182–183°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3237, 3131, 1741, 1683, 1617, 1585. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: форма **A** (9%), 4.49 с (2H, CH_2), 6.71 м (1H_{Ar}), 7.22–7.96 м (6H_{Ar}), 11.43 уш. с (1H, NH); форма **B** (86%), 3.21 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.30 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.69 м (1H_{Ar}), 7.22–7.96 м (7H, 6H_{Ar} и OH); форма **B** (5%), 4.31 с (2H, CH_2), 6.84 м (1H_{Ar}), 7.22–7.96 м (6H_{Ar}), 13.50 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 53.85; Н 3.29; N 8.39. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.83; Н 3.31; N 8.37.

N'-[5-Арил-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразиды (4а–з). К 0.01 моля кислоты **3а–з** добавляли 8 мл пропионового ангидрида. Полученную смесь медленно нагревали при перемешивании до 150°C и выдерживали 5 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали безводным диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из безводного толуола или диоксана.

N'-[2-Оксо-5-(4-этилфенил)фуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4а). Выход 2.13 г (61%), т. пл. 189–190°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3132, 1806, 1697, 1666, 1616. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-**Г** (25%), 1.22 м (3H, CH_3), 2.70 м (2H, CH_2), 6.78 д. д (1H_{Ar}, J 3.6, 1.8 Гц), 7.44 м (2H_{Ar}), 7.45 с (1H, CH), 7.59 д (1H_{Ar}, J 3.4 Гц), 7.70 м (2H_{Ar}), 8.04 д (1H, H_{Ar}, J 1.5 Гц), 11.83 уш. с (1H, NH); изомер *Z*-**Д** (75%), 1.22 м (3H, CH_3), 2.70 м (2H, CH_2), 6.80 д. д (1H_{Ar}, J 3.6, 1.8 Гц), 7.17 с (1H, CH), 7.40 м (2H_{Ar}), 7.70 д (1H_{Ar}, J 8.3 Гц), 7.78 д (2H_{Ar}, J 8.3 Гц), 8.07 д (1H_{Ar}, J 1.5 Гц), 12.53 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 49.87; Н 2.53; N 7.73. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.87; Н 2.53; N 7.73.

N'-[2-Оксо-5-(4-этоксифенил)фуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4б). Выход 2.13 г (58%), т. пл. 259–260°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3123, 3118, 1811, 1694, 1662, 1615. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-**Г** (47%), 1.37 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.15 м (2H, CH_2), 6.77 д. д (1H_{Ar}, J 3.5, 1.8 Гц), 7.40 с (1H, CH), 7.58

д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5 Гц), 7.72 м (2H_{Ar}), 7.80 м (2H_{Ar}), 8.03 д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.5 Гц), 11.75 уш. с (1Н, NH); изомер *Z*-Д (75%), 1.37 т (3H , CH_3 , J 7.0 Гц), 4.15 м (2H , CH_2), 6.79 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5 1.8 Гц), 7.06 с (1Н, CH), 7.09 м (2H_{Ar}), 7.14 м (2H_{Ar}), 7.42 д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5 Гц), 8.06 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 12.50 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 62.55; 4.35; N 8.61. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 62.57; Н 4.32; N 8.59.

N'-[5-(3,4-Диметоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4в). Выход 2.13 г (51%), т. пл. 260–261°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3118, 1800, 1688, 1657, 1615. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-Г (18%), 3.84 с (3H , OCH_3), 3.85 с (3H , OCH_3), 6.77 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5, 1.8 Гц), 7.27 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.50 уш. с (1Н, CH), 7.59 д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.3 Гц), 7.64 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.86 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 8.03 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.7, 0.7 Гц), 11.74 уш. с (1Н, NH); изомер *Z*-Д (82%), 3.86 с (3H , OCH_3), 3.87 с (3H , OCH_3), 6.79 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5, 1.8 Гц), 7.13 с (1Н, CH), 7.39 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.42 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 0.8 Гц), 7.44 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.46 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 8.06 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.7, 0.7 Гц), 12.51 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 59.67; 4.10; N 8.21. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 59.65; Н 4.12; N 8.18.

N'-[5-(Нафт-1-ил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4г). Выход 2.59 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 236–237°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3163, 1808, 1660, 1612. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.77 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.60 с (1Н, CH), 7.68 м (3H_{Ar}), 7.97 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 7.3, 1.2 Гц), 8.02 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.7, 0.8 Гц), 8.08 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.4, 1.1 Гц), 8.16 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 8.42 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 11.96 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 68.65; Н 3.66; N 8.44. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.67; Н 3.64; N 8.43.

N'-[5-(Нафт-2-ил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4д). Выход 2.78 г (84%), т. пл. 264–265°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3137, 1805, 1662, 1617. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.79 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.8 Гц), 7.64 м (3H_{Ar}), 7.68 с (1Н, CH), 7.79 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.7, 1.7 Гц), 8.01 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 8.05 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.7, 0.8 Гц), 8.12 м (2H_{Ar}), 8.39 д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 0.9 Гц), 11.91 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 68.69; Н 3.67; N 8.42. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.67; Н 3.64; N 8.43.

N'-[5-(4-Бромфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4е). Выход

2.35 г (65%), т. пл. 267–268°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3181, 1803, 1683, 1614. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.78 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.27 с (1Н, CH), 7.42 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 0.6 Гц), 7.69–7.79 м (4H_{Ar}), 8.04 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 12.37 уш. с (1Н, NH). Найдено, %: С 49.87; Н 2.53; N 7.73. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.89; Н 2.51; N 7.76.

N'-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4ж). Выход 1.89 г (63%), т. пл. 287–288°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3116, 1808, 1662, 1615. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-Г (16%), 6.75 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.42 м (2H_{Ar}), 7.49 с (1Н, CH), 7.56 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.82 м (2H_{Ar}), 8.00 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 11.77 уш. с (1Н, NH); изомер *Z*-Д (84%), 6.80 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.17 с (1Н, CH), 7.38 м (2H_{Ar}), 7.43 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5, 0.6 Гц), 7.76 м (2H_{Ar}), 8.07 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.6, 0.6 Гц), 12.54 с (1Н, NH). Найдено, %: С 60.04; Н 3.00; N 9.35. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.01; Н 3.02; N 9.33.

N'-[2-Оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4з). Выход 2.33 г (74%), т. пл. 268–269°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3137, 1776, 1694, 1619. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: изомер *E*-Г (16%), 6.78 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.50 с (1Н, CH), 7.59 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 7.63 м (2H_{Ar}), 7.88 м (2H_{Ar}), 8.04 м ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$), 11.75 уш. с (1Н, NH); изомер *Z*-Д (84%), 6.80 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.17 с (1Н, CH), 7.38 м (2H_{Ar}), 7.43 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 3.5, 0.6 Гц), 7.76 м (2H_{Ar}), 8.07 д. д ($^1\text{H}_{\text{Ar}}$, J 1.6, 0.6 Гц), 12.54 с (1Н, NH). Найдено, %: С 56.87; Н 2.88; N 8.87. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.89; Н 2.86; N 8.85.

Анальгетическую активность соединений 3, 4 определяли на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластина» [43]. Исследуемые соединения вводили внутривентриально 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 пластину. Время наступления оборонительного рефлекса от начала помещения животного на пластину измеряли в секундах (латентный период) через 30, 60, 90, 120 мин после введения соединения. Контрольной группе животных вводили 2%-ную крахмальную слизь. В качестве препаратов сравнения исполь-

зовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀) и диклофенак натрия (AlfaAesar®) в дозе 10 мг/кг.

Острую токсичность (LD₅₀, мг/мл) соединений **3**, **4** определяли по методу Г.Н. Першина [44]. Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [45].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г. Испытания анальгетической активности проводили в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ «Пермского государственного национального исследовательского университета».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bouz G., Dolezal M. // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14. N 12. P. 1312. doi 10.3390/ph14121312
2. Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. // *J. Nanobiotechnol.* 2022. Vol. 20. N 1. P. 49. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
3. Jhinjhar D., Kaushik A.C., Sahi S. // *Chemoinform. Bioinform. Pharm. Sci.* 2021. P. 55. doi 10.1016/B978-0-12-821748-1.00009-9
4. Samy K.E., Gampe C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022. Vol. 62. P. 128627. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
5. Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. // *J. Hematol. Oncol.* 2022. Vol. 15. N 1. P. 14. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
6. 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
7. <https://dsm.ru/news/357/>.
8. 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
9. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // *ЖОрХ*. 2014. Т. 50. Вып. 12. С. 1869; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. P. 1853. doi 10.1134/S1070428014120288
10. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. // *Magn. Res. Chem.* 2015. Vol. 10. P. 853. doi 10.1002/mrc.4270
11. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. // *ЖОрХ*. 2017. Т. 53. Вып. 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
12. 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
13. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
14. 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
15. 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
16. 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
17. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // *ЖОрХ*. 2014. Т. 50. Вып. 2. С. 305; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. P. 298. doi 10.1134/S1070428014020286
18. 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
19. Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // *ЖОрХ*. 2018. Т. 54. Вып. 8. С. 581; Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. P. 582. doi 10.1134/S1070428018040115
20. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
21. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. Вып. 5. С. 708; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. P. 809. doi 10.1134/S1070363220050084
22. Nair V., Okello M. // *Molecules*. 2015. Vol. 20. P. 12623. doi 10.3390/molecules200712623
23. Пулина Н.А., Залесов В.В., Быстрицкая О.А., Рубцов А.Е., Кутковая Н.В. // *Хим.-фарм. ж.* 2009. Т. 43. № 8. С. 17; Pulina N.A., Zalesov V.V., Bystrits-

- kaya O.A., Rubtsov A.E., Kutkovaya N.V.* // Pharm. Chem. J. 2009. Vol. 43. N 8. P. 444. doi 10.1007/s11094-009-0334-8
24. *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
25. *Bobrovskaya O.V., Russkih 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
26. *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. Vol. 54. P. 1003. doi 10.1007/s11094-021-02310-6
27. *Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Краснова А.И., Новикова В.В.* // Хим.- фарм. ж. 2019. Т. 53. № 3. С. 30; *Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Krasnova A I., Novikova V.V.* // Pharm. Chem. J. Vol. 2019. 53. P. 220. doi 10.1007/s11094-019-01983-4
28. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Горгопина Е.В., Дмитриев М.В.* // ХГС. 2020. Т. 56. № 3. С. 339; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. Vol. 56. P. 339. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
29. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Горгопина Е.В., Дмитриев М.В.* // ХГС. 2020. Т. 56. № 3. С. 339; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Vuztakova N.A., Rudakova I.P., Dmitriev M.V.* // Pharm. Chem. J. Vol. 52. P. 515. doi 10.1007/s11094-018-1851-0
30. *Гейн О.Н., Замараева Т.М., Гейн В.Л.* // Хим.- фарм. ж. 2019. Т. 53. № 1. С. 41; *Gein O.N., Zamaraeva T.M., Gein V.L.* // Pharm. Chem. J. Vol. 53. P. 40. doi 10.1007/s11094-019-01952-x
31. *Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шупиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шупиловских С.А.* // ЖОрХ. 2021. Т. 57. Вып. 12. С. 1736; *Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Y., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. P. 1955. doi 10.1134/s1070428021120083
32. *Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешикова Е.А., Шупиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шупиловских С.А.* // ЖОХ. 2020. Т. 91. Вып. 12. С. 1962; *Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 91. P. 809. doi 10.1134/S1070363221120161
33. *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. P. 030016. doi 10.1063/5.0018486
34. *Шупиловских С.А., Рубцов А.Е.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 6. С. 837; *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 943. doi 10.1134/S1070363220060031
35. *Горбунова И.А., Шупиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шупиловских С.А.* // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 9. С. 1333; *Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. P. 1623. doi 10.1134/S1070363221090048
36. *Шупиловских 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. N 7. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z
37. *Шаравьева Ю.О., Сюткина А.И., Чащина С.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р., Шупиловских С.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 538; *Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A.* // Russ Chem Bull. 2022. Vol. 71. N 3. P. 538. doi 10.1007/s11172-022-3445-y
38. *Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A.* // Photonics Nanostruct. 2022. Vol. 48. P. 100990. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
39. *Сюткина А.И., Шаравьева Ю.О., Чащина С.В., Шупиловских С.А., Игидов Н.М.* // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 496; *Siutkina, A.I., Sharavyeva Yu.O., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M.* // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. N 3. P. 496. doi 10.1007/s11172-022-3439-9
40. *Шупиловских С.А., Ваганов В.Ю., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 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
41. *Siutkina A.I., Chashchina S.V., Kizimova I.A., Igidov N.M., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 11. P. 1874. doi 10.1134/S1070428021110105
42. *Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К.* Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М.: Медицина, 1977. С. 196.
43. *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012. Т. 1. С. 509.
44. *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии. М.: С. 1971. № 100. С. 109.
45. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. С. 146.

Synthesis, Intramolecular Cyclization, and Analgesic Activity of Substituted 2-[2-(Furancarboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic Acids

S. N. Igidov^{a,b}, A. Yu. Turyshev^a, R. R. Makhmudov^c, D. A. Shipilovskikh^d,
N. M. Igidov^a, and S. A. Shipilovskikh^{c,e,*}

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Merck LLC, Moscow, 115054 Russia

^c Perm State University, Perm, 614990 Russia

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

^e ITMO University, St. Petersburg, 197101 Russia

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

Received June 24, 2022; revised June 24, 2022; accepted July 25, 2022

A method was proposed for the synthesis of substituted 2-[2-(furan-2-carboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic acids by the reaction of 4-aryl-2,4-dioxobut-2-enoic acids with furan-2-carbohydrazide. It was found that substituted 2-[2-(furan-2-carboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic acids undergo intramolecular cyclization in the presence of propionic anhydride to form the corresponding substituted 2-[2-(furan-2-carboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic acids. The analgesic activity and acute toxicity of the obtained compounds were studied, it was found that the obtained compounds have a pronounced analgesic activity and low toxicity. According to the toxicity classification of drugs, the resulting substituted 2-[2-(furan-2-carboxyl)hydrazinylydene]-4-oxobutanoic acids and 2-[5-aryl-2-oxofuran-3(2H)-ylidene]furan-2-carbohydrazides belong to class V practically non-toxic drugs.

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