

ДЕЦИКЛИЗАЦИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-[2-ОКСОФУРАН-3(2H)-ИЛИДЕН]ФУРАН- 2-КАРБОГИДРАЗИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СПИРТОВ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2023 г. С. Н. Игидов^{1,2}, А. Ю. Турышев¹, Р. Р. Махмудов³, Д. А. Шипиловских⁴,
М. В. Дмитриев³, О. В. Зверева¹, П. С. Силайчев³, Н. М. Игидов¹, С. А. Шипиловских^{3,5,*}

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения России,
Пермь, 614990 Россия

² ООО «Мерк», Москва, 115054 Россия

³ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

⁴ Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, 614990 Россия

⁵ Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Кронверкский пр. 49, 197101 Россия

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

Поступило в редакцию 2 ноября 2022 г.

После доработки 9 декабря 2022 г.

Принято к печати 14 декабря 2022 г.

Синтезированы новые представители замещенных 4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]-бутановых кислот и 2-[2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразилов. Разработана методология их дециклизации под действием первичных и вторичных спиртов с образованием замещенных алкил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутаноатов, которые существуют в виде трех изомерных форм. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие выраженной анальгетической активностью.

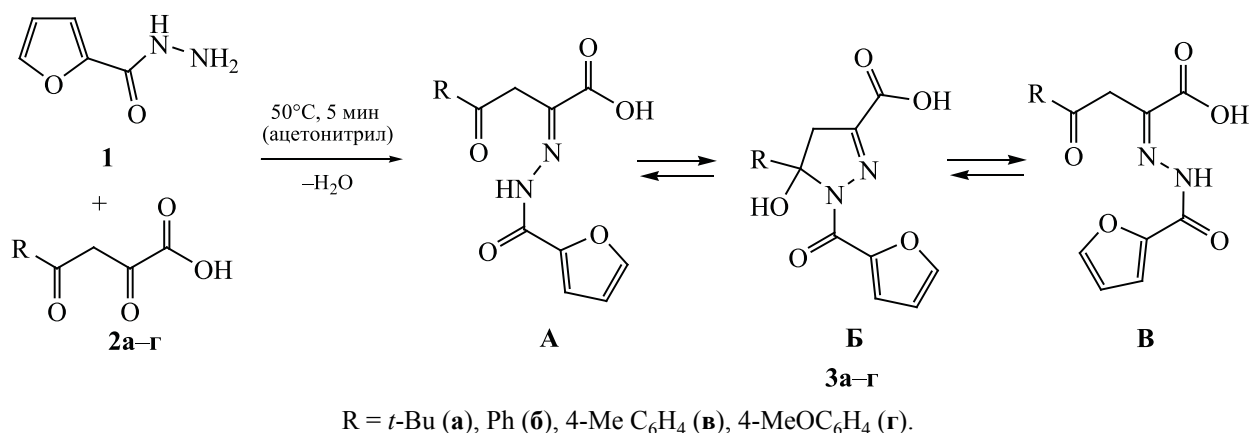
Ключевые слова: 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-оны, ОН-нуклеофилы, алкил-2-гидразинилиден-4-оксобутаноаты, анальгетическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X2302004X, **EDN:** QAFEXF

Разработка и создание новых лекарственных форм с низкой токсичностью являются важными задачами фармацевтической и медицинской химии [1–7]. Направления науки, связанные с разработкой новых биологически активных субстанций, входят в список наиболее быстро развивающихся областей рационального применения лекарственных препаратов [8]. Среди биологически активных соединений анальгетики являются одними из наиболее востребованных и занимают около 9% фармацевтического рынка России в количественном

выражении по данным, опубликованным маркетинговым агентством DSM Group [9]. Динамично развивающийся рынок анальгетиков создает высокую востребованность в разработке новых анальгетических препаратов и поиске универсальных базовых структур, пригодных для создания на их основе новых биологически активных соединений. Такими структурами могут стать замещенные 3-имино(гидразоно)-3H-фуран-2-оны, что обусловлено их доступностью, масштабируемостью метода их синтеза [10, 11] и высокой реакционной

Схема 1.



способностью этого класса соединений [12–16]. Производные 3-имино(гидразоно)-фуран-2(3H)-онов могут взаимодействовать с различными нуклеофильными реагентами с образованием ациклических продуктов, сохраняющих в своем составе фармакофорный структурный фрагмент 2,4-диоксобутановой кислоты, остающийся в фокусе медицинской химии [17–30].

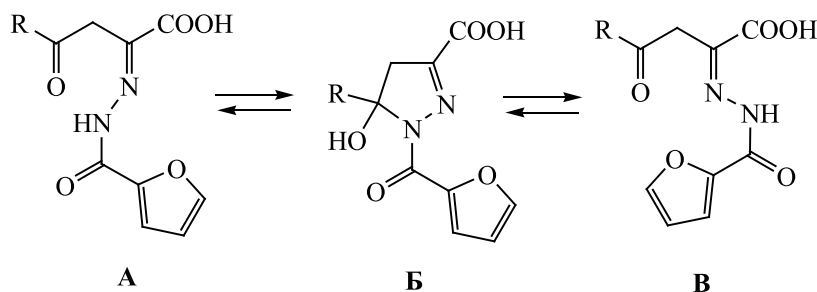
Ранее нами был предложен удобный способ получения замещенных 3-гидразоно-3H-фуран-2-онов внутримолекулярной конденсацией замещенных 4-арил-2-[2-арилгидразинилиден]-4-оксобутановых кислот под действием ангидридов уксусной или пропионовой кислот [31–33]. Аналогичный подход был использован для синтеза замещенных 3-(тиофен-2-илимино)-фуран-2(3H)-онов, содержащих в своем составе такой фармакофорный структурный фрагмент, как аминотиофен Гевальда [34, 35]. Среди них были обнаружены вещества с выраженной анальгетической [36], противовоспалительной [37], противомикробной активностью, а также соединения с выраженными фотолуминесцентными свойствами [38]. В настоящей работе нами продолжены исследования в области поиска новых низкотоксичных биологически активных соединений [39, 40], расширены границы применения метода синтеза 3-гидразонофуран-2(3H)-онов, исследована их дециклизация под действием спиртов, а также изучена анальгетическая активность полученных соединений.

Замещенные 4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]гексановая (3а) и -бутановые (3б–г) кислоты были получены взаимодействием 2,4-диоксогексановой (2а) и -бутановых (2б–г) кислот, соответственно, с гидразидом фуран-2-карбоновой кислоты 1. Реакция проходит в среде ацетонитрила при 50°C в течение 5 мин (схема 1) и приводит к образованию соединений 3а–г с высоким выходом (70–85%).

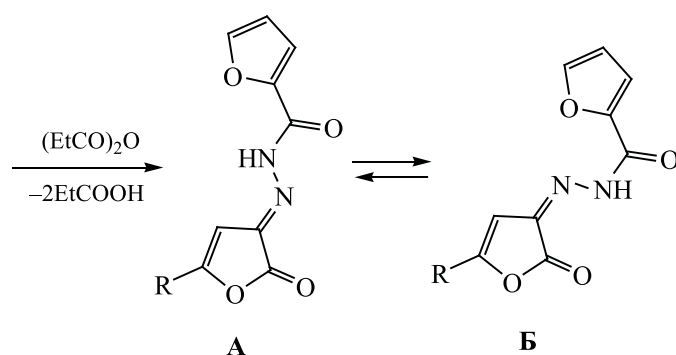
Соединения 3а–г – бледно-желтые (3а) или желтые (3б–г) кристаллические вещества, легко растворимые в хлороформе и ДМСО, при нагревании – в толуоле, диоксане и этаноле, и нерастворимые в алканах и воде. Спектры ЯМР ¹H соединений 3а–г, записанные в растворе ДМСО-*d*₆, свидетельствуют о их существовании в виде трех изомерных форм. Форма А характеризуются наличием синглетного сигнала группы NH в области 11.09–11.38 м. д. и синглетного сигнала метиленовой группы в области 4.04–4.53 м. д. Форма Б характеризуются наличием двух дублетных сигналов протонов CH₂-группы в области 3.21–3.35 м. д. Для формы В характерно наличие в спектре синглетного сигнала группы NH в области 13.40–13.72 м. д. и синглетного сигнала метиленовой группы в области 3.80–4.29 м. д.

Замещенные 4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]гексановая (3а) и -бутановые (3б–г) кислоты при медленном нагревании в пропионовом ангидриде до 150°C и последующем перемешивании реакционной массы в течение

Схема 2.



3а-г



4а-г

R = *t*-Bu (а), Ph (б), 4-Me C₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г).

5 мин при этой температуре претерпевают внутри-молекулярную конденсацию с участием карбоксильной и енолизированной кетонной карбонильной групп, приводящую к образованию замещенных N'-[2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]фуран-2-карбогидразидов **4а-г** с выходом 52–78% (схема 2).

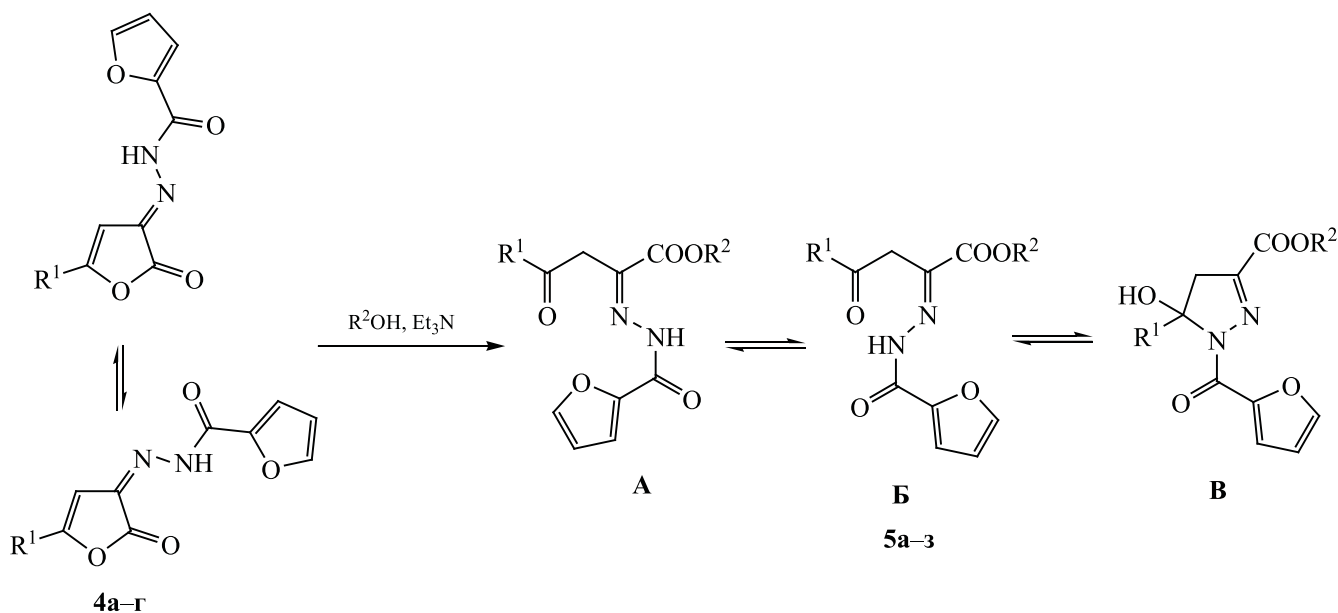
Соединения **4а-г** – кристаллические вещества желтого цвета, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании – в толуоле, диоксане и нерастворимые в воде и алканах. В ИК спектрах соединений **4а-г** присутствуют полосы поглощения в областях 1793–1801 и 1662–1672 см⁻¹, характерные для валентных колебаний лактонной и амидной карбонильных группы, поглощение в области 1693–1699 см⁻¹, характерное для валентных колебаний связи C=N, и полосы поглощения в области 3125–3186 см⁻¹, соответствующее валентным колебаниям группы NH.

По данным спектроскопии ЯМР ¹H, соединения **4а, б, г** в растворе в ДМСО-*d*₆ существуют в виде

смеси *Z*- и *E*-изомеров. Форма **A** характеризуется наличием синглетного сигнала протона NH-группы при 11.63–11.90 м. д. Форма **B** характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 12.36–12.55 м. д. Соединение **4в** получено в виде одного изомера, характеризующегося наличием синглета протона NH-группы при 11.89 м. д. (форма **A**).

Нами обнаружено, что при нагревании в присутствии каталитических количеств триэтиламина гидразонофураноны **4а-г** реагируют с первичными и вторичными спиртами (метанол, этанол, пропан-2-ол) с образованием соответствующих эфиров замещенных [(2-(2-фуран-2-илкарбонил)-гидразинилиден]-4-оксогексановой (**5а, г, з**) и -4-оксобутановых (**5б, в, д-ж**) кислот (схема 3). Соединения **5а-з** образуются в результате присоединения спирта к лактонной карбонильной группе иминофуранонов **4** и последующего раскрытия фуранонового цикла по связи O¹-C⁵. Соединения **5** существуют в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров (формы

Схема 3.



$R^1 = t\text{-Bu}$ (**4a**, **5b**, **5g**, **5z**), C_6H_5 (**4b**, **5b**, **5d**), 4-MeC_6H_4 (**4b**, **5b**, **5e**), 4-MeOC_6H_4 (**4g**, **5ж**); $R^2 = Me$ (**5a-b**), Et (**5г-ж**), $i\text{-C}_3H_7$ (**5з**).

A и **B**), кроме того *E*-изомер частично претерпевает внутримолекулярную циклизацию вследствие присоединения группы NH к кетонной карбонильной группе с образованием замещенных 5-гидрокси-4,5-дигидропиразолов (форма **B**).

Соединения **5a-з** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, легко растворимые в хлороформе и ДМСО, при нагревании – в толуоле, диоксане и этаноле, и нерастворимые в алканах и воде. Согласно данным спектроскопии ЯМР 1H , соединения **5a-з** существуют в растворе в ДМСО в виде трех изомерных форм **A-B**. В целом, спектры ЯМР 1H соединений **5a-з** схожи со спектрами соответствующих кислот **3a-г**, за исключением того, что в первых в дополнение к остальным сигналам присутствуют сигналы протонов алкоксикарбонильных групп: метоксикарбонильных групп в спектрах соединений **5a-b** в виде синглетных сигналов в области 3.76–3.87 м. д., этоксикарбонильных групп в спектрах соединений **5г-ж** в областях 1.15–1.31 и 3.77–4.39 м. д. и 2-пропоксикарбонильной группы в спектре соединения **5з** в

виде дублетных и мультиплетных сигналов в областях 1.24–1.30 и 4.98–5.11 м. д. соответственно.

Структура соединения **5b** дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Соединение кристаллизуется в циклической форме **B** в виде рацемата. Пиразолиновый цикл в молекуле почти плоский (RMSD 0.040 Å). Фууроильный заместитель лежит приблизительно в плоскости пиразолинового цикла. Гидроксильная группа развернута в сторону карбонильной группы фууроильного заместителя и образует с ней внутримолекулярную водородную связь $O^1-H^1 \cdots O^4$ [O^1-H^1 0.85(3) Å, $H^1 \cdots O^4$ 2.62(3) Å, $O^1 \cdots O^4$ 3.034(2) Å, угол $O^1H^1O^4$ 111(2)°].

Полученные соединения были испытаны на наличие анальгетической активности. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, все исследуемые соединения обладают анальгетической активностью, определяемой по методу «горячая пластинка». Наибольшую активность, сравнимую с эффектом диклофенака натрия, показали соеди-

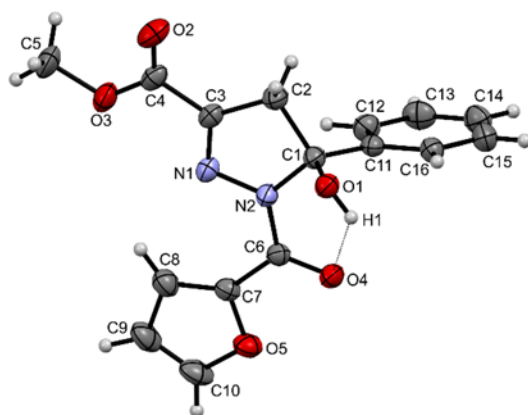


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **5б** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30%-ной вероятностью.

нения **4б**, **4в** и **5б**, несущие в своем составе фенольный и *para*-метилфенольный заместители. Таким образом, реакция дециклизации замещенных 2-[2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]фуран-2-карбогидразидов с ОН-нуклеофилами открывает широкие возможности для синтезу новых потенциально биологически активных производных ацилпировиноградных кислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker Avance III (рабочая частота 400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – остаточный сигнал дейтерорастворителя. Элементный анализ проведен на приборе Лесо 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.

Методика синтеза 4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановых кислот 3а–г. К раствору 5.0 ммоль (630 мг) гидразида фуран-2-карбоновой кислоты в 30 мл ацетонитрила добавляли 5.0 ммоль 2,4-диоксобутановой кислоты **2а–г**. Полученный раствор перемешивали при 50°C 5 мин, затем охлаждали до 0°C. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодным ацетонитрилом и сушили в вакууме. При необходимости продукт чистили перекристаллизацией из ацетонитрила, этанола или 1,4-диоксана.

Таблица 1. Анальгетическая активность исследованных соединений **3–5**^а

Соединение	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса (180 мин), с
3а	50	> 1500	20.03±0.57
3в	50	> 1500	20.82±0.81
3г	50	> 1500	20.56±0.64
4а	50	> 1500	21.22±0.68
4б	50	> 1500	24.80±0.97
4в	50	> 1500	26.60±1.36
4г	50	> 1500	19.48±0.82
5а	50	> 1500	23.90±0.60
5б	50	> 1500	25.20±1.02
5г	50	> 1500	20.20±0.25
5д	50	> 1500	20.32±0.44
5е	50	> 1500	23.60±0.68
5ж	50	> 1500	20.00±0.38
Метамизол натрия	93 (ЕД ₅₀)		16.33±3.02 ^б
Диклофенак натрия	10	74	26.20 ± 0.96
Контроль	–		10.30 ± 0.60

^а Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$. ^б $p < 0.1$.

5,5-Диметил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]гексановая кислота (3а). Выход 0.98 г (70%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 144–145°C (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3324, 3204 уш, 3119, 1717, 1676, 1595. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (24%), 1.16 с (3H, *t*-Bu), 4.04 с (2H, CH_2), 6.62 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.8 Гц), 7.02–7.95 м (2H, H_{Ar}), 11.09 уш. с (1H, NH); форма **B** (61%), 1.12 с (3H, *t*-Bu), 3.21 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.35 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.56 д. д (1H, J 3.5, 1.8 Гц), 7.03–7.95 м (2H, H_{Ar} + 1H, OH); форма **B** (15%), 1.14 с (3H, *t*-Bu), 3.80 с (2H, CH_2), 6.70 д. т (1H, H_{Ar} , J 1.7, 0.8 Гц), 7.03–7.95 м (2H, H_{Ar}), 13.48 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 55.74; H 5.73; N 10.03. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 55.71; H 5.75; N 10.00.

4-Оксо-4-фенил-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3б). Выход 1.26 г (84%), желтые кристаллы, т. пл. 165–166°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3379, 3299, 3137, 1735, 1645, 1600. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (14%), 4.53 с (2H, CH_2), 6.71 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.6 Гц), 7.24–8.01 м (7H, H_{Ar}), 11.32 уш. с (1H, NH); форма **B** (79%), 3.21 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.33 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.68 д. д (1H, J 3.5, 1.8 Гц), 7.24–8.01 м (7H, H_{Ar} + 1H, OH); форма **B** (7%), 4.27 с (2H, CH_2), 6.71 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.6 Гц), 7.24–8.01 м (7H, H_{Ar}) 13.72 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 60.02; H 4.01; N 9.36. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 60.00; H 4.03; N 9.33.

4-Оксо-4-(*n*-толил)-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3в). Выход 1.15 г (73%), желтые кристаллы, т. пл. 179–180°C (диоксан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (30%), 2.41 с (3H, CH_3), 4.52 с (2H, CH_2), 6.73 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.4, 1.7 Гц), 7.14–7.99 м (6H, H_{Ar}), 11.38 уш. с (1H, NH); форма **B** (58%), 2.30 с (3H, CH_3), 3.22 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.32 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.70 д. д (1H, J 3.5, 1.7 Гц), 7.14–7.98 м (6H, H_{Ar} + 1H, OH); форма **B** (12%), 2.40 с (3H, CH_3), 4.29 с (2H, CH_2), 6.73 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.4, 1.7 Гц), 7.14–7.99 м (6H, H_{Ar}) 13.47 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 61.12; H 4.47; N 8.94. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 61.14; H 4.49; N 8.91.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутановая кислота (3г). Выход 1.40 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 159–160°C (диоксан). Спектр ЯМР ^1H , δ ,

м. д.: форма **A** (43%), 3.86 с (3H, CH_3O), 4.48 с (2H, CH_2), 6.71 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.2, 1.7 Гц), 6.87–8.00 м (6H, H_{Ar}), 11.29 уш. с (1H, NH); форма **B** (37%), 3.21 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 3.31 д (1H, C^4H_2 , J 20.0 Гц), 6.68 д. д (1H, J 3.4, 1.6 Гц), 6.87–8.00 м (6H, H_{Ar} + 1H, OH); форма **B** (20%), 3.81 с (3H, CH_3O), 4.24 с (2H, CH_2), 6.71 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.2, 1.7 Гц), 6.87–8.00 м (6H, H_{Ar}), 13.40 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 58.16; H 4.31; N 8.46. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 58.18; H 4.27; N 8.48.

Методика синтеза 2-[5-трет-бутил/арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]фуран-2-карбогидразидов 4а–г. К 5.0 ммоль кислоты **3а–г** добавляли 6 мл ангидрида пропионовой кислоты. Полученную смесь медленно нагревали при перемешивании до 150°C, выдерживали при этой температуре 5 мин и охлаждали до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали безводным диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из безводного толуола или безводного диоксана.

N'-[5-(трет-Бутил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4а). Выход 0.68 г (52%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 215–216°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3186, 1793, 1699, 1663, 1622, 1592. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (88%), 1.22 с (9H, *t*-Bu), 6.73 д. д (1H, J 3.6, 1.8 Гц), 6.83 с (1H, CH), 7.52 д. д (1H, J 3.6, 0.7 Гц), 7.98 д. д (1H, J 1.8, 0.8 Гц), 11.63 уш. с (1H, NH); форма **B** (12%), 1.23 с (9H, *t*-Bu), 6.28 с (1H, CH), 6.76 д. д (1H, 2H_{Ar} , J 3.6, 1.8 Гц), 7.39 д (1H, J 3.6, 0.7 Гц), 8.02 д. д (1H, J 1.8, 0.8 Гц), 12.36 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 59.57; H 5.35; N 10.66. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 59.54; H 5.38; N 10.68.

N'-(2-Оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден)фуран-2-карбогидразид (4б). Выход 1.10 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 246–248°C (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3188, 1801, 1698, 1667, 1617. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (69%), 6.78 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.8 Гц), 7.18–7.87 м (5H, H_{Ar} + 2H, CH), 8.04 д (1H, J 1.0 Гц), 11.90 уш. с (1H, NH); форма **B** (31%), 6.80 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.7 Гц), 7.25 с (1H, CH), 7.43–7.87 м (5H, H_{Ar} + 1H, CH) 8.07 д (1H, H_{Ar} , J 1.0 Гц), 12.55 с (1H, NH). Найдено, %: C 63.80; H 3.55; N 9.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.83; H 3.57; N 9.93.

N'-[2-Оксо-5-(*n*-толил)фуран-3(2*H*)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4в). Выход 0.79 г (53%),

желтые кристаллы, т. пл. 258–259 °С (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3125, 1799, 1693, 1672, 1622. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (100%), 2.41 с (3H, CH_3), 6.72 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.8 Гц), 7.36–7.67 м (5H, H_{Ar} + 1H, CH), 7.98 д (1H, J 1.0 Гц), 11.89 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 64.84; 4.11; N 9.48. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.86; Н 4.08; N 9.46.

N'-[5-(4-Метоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразид (4г). Выход 0.87 г (56%), желтые кристаллы, т. пл. 265–266 °С (диоксан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3137, 1801, 1666, 1622, 1592. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (76%), 3.86 с (3H, OCH_3), 6.74 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.7 Гц), 7.14 д (2H, H_{Ar} , J 8.0 Гц), 7.38 с (1H, CH), 7.56 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 0.8 Гц), 7.72 д (2H, H_{Ar} , J 8.0 Гц), 7.99 д. д (1H, J 1.6, 0.8 Гц), 11.66 уш. с (1H, NH); форма **B** (24%), 3.85 с (3H, OCH_3), 6.76 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.7 Гц), 7.03 с (1H, CH), 7.11 д (2H, H_{Ar} , J 9.0 Гц), 7.40 д (1H, H_{Ar} , J 1.0 Гц), 7.80 д (2H, H_{Ar} , J 9.0 Гц), 8.02 д (1H, H_{Ar} , J 1.0 Гц), 12.44 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.53; 3.85; N 8.99. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.54; Н 3.87; N 8.97.

Методика синтеза алкил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]гексаноатов (5а, г, з) и -бутаноатов (5б, в, д–ж). К суспензии 5.0 ммоль N'-[2-оксофуран-3(2H)-илиден]фуран-2-карбогидразида **4а–г** в 20 мл спирта добавляли 2–3 капли триэтиламина. Полученную смесь перемешивали при температуре кипения соответствующего спирта в течение 20–30 мин и охлаждали до 0 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодным спиртом и перекристаллизовывали.

Метил-5,5-диметил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]гексаноат (5а). Выход 0.90 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 128–129 °С (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3188, 3150, 1718, 1657, 1622. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (87%), 1.16 с (9H, *t*-Bu), 3.76 с (3H, OCH_3), 4.06 с (2H, CH_2), 6.72 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.8 Гц), 7.67 м (1H, H_{Ar}), 7.98 д. д (1H, H_{Ar} , J 1.6, 0.8 Гц), 11.34 уш. с (1H, NH); форма **B** (13%), 1.00 с (9H, *t*-Bu), 2.92 д (1H, C^4H_2 , J 19.1 Гц), 3.42 д (1H, C^4H_2 , J 19.1), 3.82 с (3H, OCH_3), 6.52 уш. с (1H, OH), 6.67 м (1H, H_{Ar}), 7.34 м (1H, H_{Ar}), 7.92 м (1H, H_{Ar}). Найдено, %: С 57.17; Н 6.14; N 9.50; $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.14; Н 6.16; N 9.52.

Метил-4-оксо-4-фенил-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутаноат (5б). Выход 0.96 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 141–142 °С (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3368, 1713, 1657, 1586. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (17%), 3.80 с (3H, OCH_3), 4.61 с (2H, CH_2), 6.76 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.7 Гц), 7.27–7.46 м (6H, H_{Ar}), 7.56–7.58 м (1H, H_{Ar}), 11.48 уш. с (1H, NH); форма **B** (67%), 3.28 д (1H, C^4H_2 , J 19.1 Гц), 3.37 д (1H, C^4H_2 , J 19.1), 3.87 с (3H, OCH_3), 6.73 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.8 Гц), 7.27–7.46 м (5H, H_{Ar} , 1H, OH), 7.52 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 0.9 Гц), 7.95 д. д (1H, H_{Ar} , J 1.7, 0.7 Гц); форма **B** (16%), 3.78 с (3H, OCH_3), 4.42 с (2H, CH_2), 6.74 д. д (1H, фурил, J 3.5, 1.7 Гц), 7.27–7.46 м (5H, H_{Ar}), 7.59–7.61 м (1H, H_{Ar}), 7.99–8.05 м (1H, H_{Ar}), 13.07 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 61.17; Н 4.47; N 8.94; $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.14; Н 4.49; N 8.91.

Метил-4-оксо-4-(*n*-толил)-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутаноат (5в). Выход 1.20 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 138–140 °С (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3211, 3135, 1728, 1617. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (20%), 2.40 с (3H, CH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 4.55 с (2H, CH_2), 6.72 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.7 Гц), 7.12–8.00 м (6H, H_{Ar}), 11.48 уш. с (1H, NH); форма **B** (56%), 2.28 с (3H, CH_3), 3.25 д (1H, C^4H_2 , J 19.1 Гц), 3.34 д (1H, C^4H_2 , J 19.1), 3.85 с (3H, OCH_3), 6.71 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.7 Гц), 7.12–8.00 м (6H, H_{Ar} + 1H, OH); форма **B** (24%), 2.39 с (3H, CH_3), 3.76 с (3H, OCH_3), 4.36 с (2H, CH_2), 6.74 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.8 Гц), 7.12–8.00 м (6H, H_{Ar}), 13.01 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.16; Н 4.89; N 8.55; $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 62.19; Н 4.91; N 8.53.

Этил-5,5-диметил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]гексаноат (5г). Выход 1.06 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 132–133 °С (пропан-2-ол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: форма **A** (80%), 1.17 с (9H, *t*-Bu), 1.27 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц) 4.06 с (2H, CH_2), 4.21 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.69 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.7 Гц), 7.32–7.93 м (2H, H_{Ar}), 11.20 уш. с (1H, NH); форма **B** (9%), 1.02 с (9H, *t*-Bu), 1.31 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.93 д (1H, C^4H_2 , J 19.1 Гц), 3.41 д (1H, C^4H_2 , J 19.1), 4.27 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.35 уш. с (1H, OH), 6.65 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.7 Гц), 7.32–7.93 м (2H, H_{Ar}); форма **B** (11%), 1.16 с (9H, *t*-Bu), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.87 с (2H, CH_2), 4.27 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц),

6.71 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.7 Гц), 7.32–7.93 м (2H, H_{Ar}), 12.94 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С, 58.47; Н, 6.51; N, 9.11; $C_{15}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: С, 58.43; Н, 6.54; N, 9.09.

Этил-4-оксо-4-фенил-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутаноат (5д). Выход 1.33 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114–115°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3378, 3125, 1708, 1647, 1588. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: форма **A** (29%), 1.27 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.24 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.56 с (2H, CH_2), 6.69–6.72 м (1H, H_{Ar}), 7.24–8.01 м (7H, H_{Ar}), 11.34 с (1H, NH); форма **B** (68%), 1.31 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.26 д (1H, C^4H_2 , J 19.1 Гц), 3.37 д (1H, C^4H_2 , J 19.1), 4.31 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.68 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.8 Гц), 7.24–8.01 м (7H, H_{Ar} + 1H, OH); форма **B** (3%), 1.15 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.77 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.35 с (2H, CH_2), 6.69–6.71 м (1H, H_{Ar}), 7.24–7.35 м (7H, H_{Ar}), 12.92 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.17; Н 4.93; N 8.56; $C_{17}H_{16}N_2O_5$. Вычислено, %: С 62.19; Н 4.91; N 8.53.

Этил-4-оксо-4-(*n*-толил)-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутаноат (5е). Выход 1.96 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 90–92°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3348, 3145, 1708, 1647, 1591. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: форма **A** (37%), 1.29 д. т (3H, CH_3 , J 13.8, 7.1 Гц), 2.40 с (3H, CH_3), 4.20–4.25 м (2H, CH_2), 4.53 с (2H, CH_2), 6.73 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.8 Гц), 7.12–7.98 м (6H, H_{Ar}), 11.48 с (1H, NH); форма **B** (59%), 1.29 д. т (3H, CH_3 , J 13.8, 7.1 Гц), 2.28 с (3H, CH_3), 3.23 д (1H, C^4H_2 , J 19.1 Гц), 3.32 д (1H, C^4H_2 , J 19.1), 4.31 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.71 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.7 Гц), 7.12–7.98 м (6H, H_{Ar} , 1H, OH); форма **B** (4%), 1.13 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.40 с (3H, CH_3), 4.23 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.33 с (2H, CH_2), 6.74–6.75 м (1H, H_{Ar}), 7.12–7.98 м (6H, H_{Ar}), 13.07 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 63.17; Н 5.27; N 8.20; $C_{18}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 8.18.

Этил-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]бутаноат (5ж). Выход 1.04 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 120–121°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3277, 3120, 1708, 1677, 1601. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: форма **A** (58%), 1.26 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.20–4.27 м (2H, CH_2), 4.50 с (2H, CH_2), 6.66–6.69 м (1H, H_{Ar}), 6.86–7.99 м (6H, H_{Ar}), 11.29 с (1H, NH); форма **B** (22%), 1.31 т (3H,

CH_3 , J 7.1 Гц), 3.25 д (1H, C^4H_2 , J 19.1 Гц), 3.34 д (1H, C^4H_2 , J 19.1), 3.74 с (3H, OCH_3), 4.30 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.71 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.6, 1.8 Гц), 6.86–7.99 м (6H, H_{Ar} , 1H, OH); форма **B** (20%), 1.15 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.20–4.27 м (2H, CH_2), 4.28 с (2H, CH_2), 6.66–6.69 м (1H, H_{Ar}), 6.86–7.99 м (6H, H_{Ar}), 12.91 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 60.31; Н 5.03; N 7.85; $C_{18}H_{18}N_2O_6$. Вычислено, %: С 60.33; Н 5.06; N 7.82.

Изопропил-5,5-диметил-4-оксо-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]гексаноат (5з). Выход 0.85 г (53%), бесцветные кристаллы, т. пл. 95–96°C (пропан-2-ол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: форма **A** (19%), 1.16 с (9H, *t*-Bu), 1.26 д (6H, CH_3 , J 6.3 Гц), 4.05 с (2H, CH_2), 5.0 м (1H, CH), 6.68–6.69 м (1H, H_{Ar}), 7.32–7.95 м (2H, H_{Ar}), 11.12 уш. с (1H, NH); форма **B** (4%), 1.17 с (9H, *t*-Bu), 1.30 д (6H, CH_3 , J 6.3 Гц), 2.92 д (1H, C^4H_2 , J 19.1 Гц), 3.39 д (1H, C^4H_2 , J 19.1), 4.98–5.04 м (1H, CH), 6.35 уш. с (1H, OH), 6.64–6.66 м (1H, H_{Ar}), 7.32–7.95 м (2H, H_{Ar}); форма **B** (77%), 1.17 с (9H, *t*-Bu), 1.24 д (6H, CH_3 , J 6.3 Гц), 3.86 с (2H, CH_2), 5.09 м (1H, CH), 6.71 д. д (1H, H_{Ar} , J 3.5, 1.8 Гц), 7.32–7.95 м (2H, H_{Ar}), 12.91 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 59.64; Н 6.78; N 8.71; $C_{16}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: С 59.62; Н 6.88; N 8.69.

Рентгеноструктурный анализ соединения **5б** выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies, Великобритания) 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 [41]. Сингония кристалла ($C_{16}H_{14}N_2O_5$, M 314.29) ромбическая, пространственная группа *Pbca*, a 13.658(3) Å, b 8.883(2) Å, c 25.078(7) Å, V 3042.4(12) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.372 г/см³, μ 0.104 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [42] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [43] с графическим интерфейсом OLEX2 [44]. Атом водорода группы OH уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0563 [для 2242 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1661 (для всех 3822 независимых отражений), R_{int} 0.0530, S 1.065. Результаты

РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2212115).

Биологические исследования. Испытания анальгетической активности проводили в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ «Пермского государственного национального исследовательского университета». Анальгетическая активность была определена на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластинка». 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 пластинку [45]. 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 (период cut off) 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 животные 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. Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединений **3–5** определяли по методу Г. Н. Першина [46]. Соединения **3–5** вводили внутривентриально белым мышам массой 16–18 г в виде взвеси в 2%-ной крахмальной слизи и наблюдали за поведением

животных в течение 10 сут. Для исследуемых соединений **3–5** о ЛД₅₀ составляет >1500 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов, соединения **3–5** относятся к V классу практически нетоксичных препаратов [47].

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [48].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Программы деятельности научно-образовательного центра мирового уровня «Рациональное недропользование», 2023.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

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. 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. Jhinharia D., Kaushik A.C., Sahi S. // *Chemoinform. Bioinform. Pharm. Sci.* 2021. P. 55. doi 10.1016/B978-0-12-821748-1.00009-9
4. Babushkina A.A., Dogadina A.V., Egorov D.M., Pitserskaia J.L., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Galochkina A.V., Kornev A.A., Boitsov V.M. // *Med. Chem. Res.* 2021. Vol. 30. N 12. P. 2203. doi 10.1007/s00044-021-02801-x
5. Samy K.E., Gampe C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022. Vol. 62. P. 128627. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
6. Егорова А.В., Егоров Д.М., Няникова Г.Г., Соколова Д.А., Гарабаджиу А.В. // *Экол. хим.* 2017. Т. 26.

- № 6. С. 291; Egorov D.M., Egorova A.V., Nyanikova G.G., Sokolova D.A., Garabadzhiu A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 13. P. 3255. doi 10.1134/S1070363217130217
7. 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
8. 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.
9. DSM Group: динамика продаж анальгетиков в России. <https://dsm.ru/news/357/>
10. Горбунова И.А., Шупиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шупиловских С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 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
11. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шупиловских Д.А., Игидов Н.М., Шупиловских С.А. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 9. С. 1378; Igidov S.N., Turyshev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 9. P. 1629. doi 10.1134/S1070363222090067
12. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. // Magn. Reson. Chem. 2015. Vol. 10 P. 853. doi 10.1002/mrc.4270
13. Шупиловских С.А., Шупиловских Д.А., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 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
14. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю., Егорова А.Ю. // ЖОХ. 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
15. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
16. 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
17. 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
18. Шупиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2014. Т. 50. № 2. С. 305; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. P. 298. doi 10.1134/S1070428014020286
19. 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
20. Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шупиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 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. P. 582. doi 10.1134/S1070428018040115
21. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343.
22. Nair V., Okello M. // Molecules. 2015. Vol. 20. P. 12623. doi 10.3390/molecules200712623
23. Горбунова И.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Новикова В.В., Дубровина С.С., Шупиловских Д.А., Шупиловских С.А. // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 1. С. 18; Gorbunova I.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Novikova V.V., Dubrovina S.S., Shipilovskikh D.A., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 1. P. 9. doi 10.1134/S1070363223010024
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.bmcl.2013.09.009
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. 2020. 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. 2019. Vol. 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. 2020. Vol. 56. P. 339. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
29. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Бузмакова Н.А., Рудакова И.П., Дмитриев М.В. // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 6. С. 26; Gein V.L., Zamaraeva T.M., Vuztakova N.A., Rudakova I.P., Dmitriev M.V. // Pharm. Chem. J. 2018. 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. 4; Gein O.N., Zamaraeva T.M., Gein V.L. // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 53. P. 40. doi 10.1007/s11094-019-01952-x

31. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шипиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // ЖОРХ. 2021. Т. 57. № 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., Оконешникова Е.А., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 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. 2021. Vol. 91. N 12. P. 2469. doi 10.1134/S1070363221120161
33. Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // ЖОРХ. 2022. Т. 58. № 12. С. 1354; Lipin D.V., Denisova E.I., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. N 12. P. 1759. doi 10.1134/S1070428022120041
34. Горбунова И.А., Шаравьева Ю.А., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 10. С. 1520; Gorbunova I.A., Sharavyeva Yu.O., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 10. P. 1899. doi 10.1134/S1070363222100048
35. Бабушкина А.А., Питерская Ю.Л., Штро А.А., Николаева Ю.В., Галочкина А.В., Клабуков А.М., Егоров Д.М. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 1. С. 31; Babushkina A.A., Piteriskaya Yu.L., Shtro A.A., Nikolaeva Yu.V., Galochkina A.V., Klabukov A.M., Egorov D.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 1. P. 18. doi 10.1134/S1070363222010042
36. 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.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., Шипиловских 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., Шипиловских 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. 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
41. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
42. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
43. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
44. 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
45. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012. Т. 1. С. 509.
46. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина, 1971. С. 100, 109.
47. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М.: Медицина, 1977. С. 196.
48. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Медгиз, 1963. С. 146.

Decyclization of Substituted 2-[2-Oxofuran-3(2H)-ylidene]furan-2-carbohydrazides by the Action of Alcohols and Analgesic Activity of the Obtained Compounds

S. N. Igidov^{a,b}, A. Yu. Turyshev^a, R. R. Makhmudov^c, D. A. Shipilovskikh^d, M. V. Dmitriev^c,
O. V. Zvereva^a, P. S. Silaichev^c, 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 November 2, 2022; revised December 9, 2022; accepted December 14, 2022

A new series of substituted 4-oxo-2-[2-(furan-2-ylcarbonyl)hydrazinylidene]butanoic acids and 2-[2-oxofuran-3(2H)-ylidene]furan-2-carbohydrazides was synthesized. A methodology was developed for their decyclization under the action of primary and secondary alcohols with the formation of substituted alkyl 4-oxo-2-[2-(furan-2-ylcarbonyl)hydrazinylidene]butanoates, which exist in the form of three isomeric forms. Among the synthesized compounds, substances with pronounced analgesic activity were found.

Keywords: 2,4-dioxobutanoic acids, 3-imino(hydrazono)furan-2(3H)-one, OH-nucleophiles, alkyl 2-hydrazinylidene-4-oxobutanoates, analgesic activity