УДК 547.727

ХИМИЯ ИМИНОФУРАНОВ: XVI¹. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЦИКЛИЗАЦИЯ 2-(2-ФЕНИЛАМИНОБЕНЗОИЛГИДРАЗОНО)-4-ОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ

© 2019 г. И. А. Кизимова^a, Н. М. Игидов^a, С. В. Чащина^a, И. Н. Чернов^b, А. Е. Рубцов^{c,} *

^а ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая 2

^b НИИ химии ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», 603022, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина 23

^с ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15 *e-mail: rubtsov@psu.ru

> Поступила в редакцию 29 апреля 2019 г. После доработки 10 сентября 2019 г. Принята к публикации 10 сентября 2019 г.

Изучено взаимодействие 2-фениламинобензоилгидразина с 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновыми и 2гидрокси-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислотами, в результате которого образуются 4-арил-2-(2фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановые и 5,5-диметил-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4оксогексановая кислоты. Производные кислот в растворах находятся в виде смеси *Z*,*E*-гидразоноформ и в циклической пиразолиновой форме, а под действием уксусного ангидрида циклизуются в 5-арил- и 5*трет*-бутил-3-(2-фениламинобензоилгидразоно)-2,3-фурандионы. Изучена антиноцицептивная и противовоспалительная активность 4-арил-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановых и 5,5-диметил-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)-4-оксогексановой кислот.

Ключевые слова: гидразид фенилантраниловой кислоты, 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-гидразонофуран-2-оны, биологическая активность.

DOI: 10.1134/S0514749219110119

В ряду производных 2-имино(гидразоно)производных 4-оксобут-2-еновых кислот были найдены вещества, обладающие анальгетической [2–4], противовоспалительной [3, 4], антимикробной [3], гемостатической [5] и другими видами биологической активности. В настоящее время наиболее удобным методом синтеза 2-имино(гидразоно)производных 4-оксобут-2-еновых кислот является взаимодействие соединения, содержащего первичную аминогруппу, с 2,4-диоксобутановыми кислотами [6–9], как правило, реакция идет региоселективно по второму атому углерода диоксокислот и позволяет вводить в структуру молекулы практически любые фармакофорные группы. С целью поиска новых биологически активных соединений нами был осуществлен синтез, в котором в качестве фармакофорной группы был использован фрагмент гидразида фенилантраниловой кислоты. Производные гидразида фенилантраниловой кислоты были выбраны в качестве фармакофорной группы, так как среди соединений, синтезированных на их основе, были найдены вещества, обладающие высокой противовоспалительной активностью [10–12], кроме того, *N*-арилантраниловые кислоты, такие как, например, мефенамовая, меклофенамовая, флуфенамовая, являются нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами [13].

Сообщение XV см. [1].







 $3,4-(MeO)_2C_6H_3$ (i).

Первоначально из 4-замещенных 2-гидрокси-4оксобут-2-еновых кислот 2a-i и гидразида *N*-фенилантраниловой кислоты (1) получены 2-(ароилгидразоно)-4-оксобутановые кислоты 3a-i. Реакция протекает региоселективно по атому углерода карбонильной группы $C^2=O$ (схема 1).

Кислоты За-і представляют собой желтые кристаллические соединения. По данным спектров ЯМР ¹Н, соединения **За–** в растворе ДМСО- d_6 сушествуют в 3-х формах А-С. Состав равновесной смеси стабилен и не меняется во времени. Наличия енгидразиноформ, в отличие от родственных структур [14–16], не наблюдается. Форма А характеризуется наличием синглета метиленовых протонов при 4.5-4.57 м.д. для кислот 3b-g с ароматическим заместителем в положении 4 и при 4.05 м.д. для кислоты За с трет-бутильным заместителем в положении 4; наличием сигнала группы NH при 11.24-11.38 м.д., вовлеченного в внутримолекулярную водородную связь (ВВС) с группой C⁴=O, и сигналом группы NH при 8.50-8.57 м.д., характерным для дифениламиногруппы заместителя. Форма В характеризуется наличием в спектре 2-х несимметричных дублетных сигналов. которые образуют типичную АВ-систему (Ј 19.1-19.5 Гц) при 3.22-3.27 и 3.31-3.33 м.д. для кислот 3b-g с ароматическим заместителем в положении 4 и при 2.91, 3.41 м.д. для кислоты За, , указывающих на циклическую 5-гидрокси-3-пиразолиновую систему, в которой имеется хиральный атом углерода в положении 5 цикла, а также наличием синглета гидроксильной группы при 7.72-7.78 м.д. Форма С характеризуется наличием синглета метиленовых протонов при 4.22-4.29 м.д. для кислот **3b-**g и при 3.78 для кислоты **3a**; сигналом группы

NH при 9.01-9.08 м.д., характерным для дифениламиногруппы заместителя. и сигналом группы NH при 13.49-13.78 м.д., вовлеченной в ВВС с карбоксильной группой. В спектрах ЯМР ¹³С соединений 3b-g форма А характеризуется сигналом углерода метиленовой группы при 35.8-37.2 м.д.; углерода карбоксильной группы при 160.3-163.7 м.д.; углерода группы C⁴=О при 192.6–194.2 м.д. Форма В характеризуется сигналом углерода метиленовой группы при 50.8–51.0 м.д.; углерода группы С⁵–ОН при 93.6–94.2 м.д.; углерода С³ при 146.3–146.5; углерода амидной группы при 162.0-162.5 м.д.; углерода карбоксильной группы при 167.2-167.9 м.д. Форма С характеризуется сигналом углерода метиленовой группы при 43.4-45.8 м.д.; углерода карбоксильной группы при 163.7-164.0 м.д.; углерода группы С⁴=О при 194.9–196.3 м.д. Равновесное соотношение циклической и открытых форм для кислот 3b-g хорошо коррелирует с константами Гаммета σ для заместителей в ароматическом кольце, где константа р в уравнении равна 0.387. По данным спектров ЯМР, записанных для соединений 3h, i в растворе дейтерированного хлороформа, равновесие сильно смещено в сторону ациклических форм с преобладанием формы А, что, по-видимому, связано с меньшей способностью к сольватации и разрушению ВВС менее полярного хлороформа в отличие от ДМСО.

Была изучена противовоспалительная и антиноцицептивная активность синтезированных соединений. Антиноцицептивную (анальгетическую) активность определяли по методике «уксусных корчей» [17]. Противовоспалительное действие изучали на модели острого воспалительного оттека, вызванного субплантарным введением 0.1 мл 1%

ХИМИЯ ИМИНОФУРАНОВ: XVI. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ

	Антиноцицептивная активность			Противовоспалительная активность			
Соединение	Количество корчей	Процент уменьшен ия корчей по сравнению с контролем	Р по сравнению с контролем	Объем лапы до введения флогогена, мл	Объем лапы через 3 ч, мл	Прирост объема лапы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
3a	20.5±7.4	33.0	< 0.05	0.94±0.06	1.06±0.08	13.72±3.96 ^{б,в}	79.35
3b	35.5±7.0	-16.0	>0.05	1.49±0.01	1.77±0.04	19.12±3.05 ^{б,в}	71.24
3c	7.8 ± 4.8^{a}	74.5	< 0.001	0.96±0.04	1.11±0.10	7.87±2.86 ^{б,в}	88.11
3d	30.8±4.8	-0.01	>0.05	1.04±0.07	1.27±0.05	24.72±8.67 ^{б,в}	62.81
3e	24.5±6.6	19.9	< 0.05	0.81±0.03	1.18 ± 0.08	47.26±7.40	28.90
3f	16.5±5.3	46.0	< 0.05	0.85±0.04	1.09±0.06	29.33±6.30 ^{б,в}	55.87
3g	14.2±5.8	53.6	< 0.01	0.92±0.03	1.31±0.17	41.10±13.10 ^{б,в}	38.16
3h	$0.7{\pm}0.6^{a,6}$	97.7	< 0.001	0.89±0.03	1.23±0.03	37.52±4.30 ^{б,в}	43.55
3i	23.7±7.8	22.5	< 0.05	0.94±0.03	1.02±0.03	9.18±4.72 ^{б,в}	86.19
Нимесулид	7.5±2.2 ^a	75.4	< 0.05	1.34±0.06	1.53±0.07	12.10±2.38 ^{б,в}	81.70
Метамизол натрия	14.0±0.5	54.2	< 0.05	0.94±0.07	1.60±0.08	71.60±9.84	7.72
Контроль	30.6±5.5	_	_	0.77±0.05	1.26±0.08	66.47±10.19	_

Противовоспалительная и антиноцицептивная активность соединений 3 в дозе 50 мг/кг у крыс.

^а Различие достоверно по сравнению с метамизолом натрия;

⁶ различие достоверно по сравнению с нимесулидом;

^в различие достоверно по сравнению с контролем.

водного раствора каррагенина в заднюю лапу крыс (см. таблицу) [17].

Полученные данные свидетельствуют о перспективности поиска веществ с антиноцицептивной и противовоспалительной и активностью в ряду кислот **3** и их производных. Для получения производных кислот наиболее удобным способом является раскрытие 3-имино-3*H*-фуранового цикла, которое позволяет синтезировать разнообразные классы соединений [1, 18–26], в том числе обладающих биологической активностью [3–6, 20]. С этой целью нами был осуществлен синтез 3-(2-фениламинобензоил)гидразонов фуран-2,3-дионов **4а–і** при нагревании кислот **3а–і** в пропионовом ангидриде при температуре 70°С в течение 20 мин (схема 2).





3,**4**, R = *t*-Bu (**a**), Ph (**b**), 4-Tol (**c**), 4-MeOC₆H₄ (**d**), 4-EtOC₆H₄ (**e**), 4-ClC₆H₄ (**f**), 4-BrC₆H₄ (**g**), 4-FC₆H₄ (**h**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**i**).



Общий вид молекулы (Z)-N-[5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]-2-(фениламино)бензогидразида (**4c**) в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

Фураноны **4а–і** – кристаллические вещества от оранжевого до красного цвета. В спектрах ЯМР ¹Н соединений **4а–і** присутствуют характеристические синглеты протонов группы NH при 12.72–12.91 и 8.83–9.68 м.д., синглет винильного протона фуранового цикла при 6.56–7.24 м.д. В спектрах ЯМР ¹³С соединений **4а–і** присутствуют характеристические сигналы углерода С⁴Н при 98.3–102.6 м.д., сигналы углерода С³, С⁵ и С² фуранового цикла при 136.3–137.4, 157.2–159.1 и 159.1–161.9 м.д. соответственно, а также сигнал амидного карбонила при 161.9–165.2 м.д. Структура соединения **4с** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (см. рисунок).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 (Россия) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹Н – на приборах Bruker Avance III (Германия) в ДМСО- d_6 , рабочие частоты 400 (¹H) и 100 (¹³C) МГц, внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932 (США). Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ П-А-УФ-254 (Россия) в системе эфир-бензол–ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ-свете и парами йода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40(Великобритания).

Рентгеноструктурный анализ соединения **4с** выполнен на монокристальном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике [Мо K_{α} -излучение, 293(2) K, ω -сканирование, шаг сканирования 1°] [27]. Для анализа использовали желтый призматический кристалл (0.5×0.4×0.4 мм). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3

ABSPACK [27]. Сингония кристалла моноклинная, пространственная группа $P2_1/n$, *a* 12.965(3) Å, b 6.8792(19) Å, c 22.655(6) Å, β 100.57(3)°, V 1986.3(10) Å³. С₂₄Н₁₉N₃O₃. Z 4. Всего измерено 13914 отражений, из них независимых 9999, 4704 отражения с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^{\circ}$ 99.9%. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели «наездника» в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты проведены с использованием программного пакета SHELX97 [28]. Окончательные параметры уточнения: R₁ 0.0597, wR₂ 0.1434 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_I 0.0597, wR_2 0.1666 (для всех отражений), GooF 1.037. Результаты рентгеноструктурного исследования соединения 4с зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (ССДС 1911561). Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/ data request/cif.

В работе использовались коммерчески доступные ацетофенон, 4-метилацетофенон, 4-метоксиацетофенон, 4-этоксиацетофенон, 4-хлорацетофенон, 4-бромацетофенон, 4-фторацетофенон, 3,4-диметоксиацетофенон, диэтилоксалат, *N*-фенилантраниловая кислота фирмы Sigma-Aldrich[®]; гидразин фирмы Вектон[®], растворители толуол, изопропиловый спирт, диэтиловый эфир и ацетонитрил квалификации «химически чистый» после дополнительной отчистки [29]. Гидразид *N*-фенилантраниловой кислоты 1 синтезировали по методике [30]. Соединение 2а–і синтезировали по методике [31]. Физико-химические константы и спектральные характеристики соответствуют литературным.

2-(2-Фениламинобензоилгидразоно)-4-оксобутановые кислоты (За-і) (*общая методика*). К раствору 0.01 моль гидразида *N*-фенилантраниловой кислоты (1) в 20 мл изопропилового спирта добавляли 0.01 моль соответствующей кислоты **2а-і**, смесь нагревали в течение 2–3 мин. Раствор охлаждали до 0°С, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

5,5-Диметил-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразоно}гексановая кислота (За). Выход 3.2 г (84%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 130– 132°С (MeCN). ИК спектр, v, см⁻¹: 3375, 3205, 1697, 1638, 1582, 1534. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: форма **A** (54%): 1.14 с (9H, 3Me), 4.05 с (2H, CH₂), 6.9–7.6 м (9H_{аром}), 8.50 уш.с (1H, NH), 11.24 с (1H, NH); форма **B** (14%): 1.02 с (9H, 3Me), 2.91 д (1H, C⁴H₂, *J* 19.3 Гц), 3.41 д (1H, C⁴H₂, *J* 19.3 Гц), 6.42 (1H, OH), 6.8–7.6 м (10H, H_{аром} + NH); форма **C** (32%): 1.11 с (9H, 3Me), 3.78 с (2H, CH₂), 6.9–7.6 м (9H_{аром}), 9.0 уш.с (1H, NH), 13.49 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (форма **A**): 25.9, 35.7, 43.9, 116.8, 117.9, 118.9, 119.1, 119.5, 119.6, 121.5, 129.2, 132.2, 141.8, 142.0, 142.7, 163.5, 165.4, 209.9. Найдено, %: С 66.18; Н 6.10; N 11.06. С₂₁H₂₃N₃O₄. Вычислено, %: С 66.13; Н 6.08; N 11.02. *M* 381.17.

4-Оксо-4-фенил-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразоно}бутановая кислота (3b). Выход 3.45 г (86%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 88-90°С (MeCN). ИК спектр, v, см⁻¹: 3357, 3158, 1686, 1641, 1592, 1577. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: форма А (20%): 4.56 с (2Н, СН₂), 6.9-8.0 м (14Н_{аром}), 8.55 уш.с (1Н, NН), 11.38 с (1Н, NН); форма **В** (70%): 3.24 д (1Н, С⁴Н₂, *J* 19.1 Гц), 3.32 д (1H, C⁴H₂, J 19.1 Гц), 6.8–7.6 м (15H, H_{аром} + NH), 7.78 (1Н, ОН); форма С (10%): 4.29 с (2Н, СН₂), 6.9-8.0 м (14H_{аром}), 9.02 уш.с (1H, NH), 13.58 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (форма **B**): 51.0, 94.2, 117.6, 118.3, 119.3, 120.9, 123.5, 124.6, 127.3, 127.9, 128.6, 129.1, 130.6, 131.3, 142.4, 142.5, 142.6, 146.4, 162.4, 167.3. Найдено, %: С 68.79; Н 4.80; N 10.51. С₂₃Н₁₉N₃O₄. Вычислено, %: C 68.82; H 4.77; N 10.47. M 401.14.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразоно}бутановая кислота (3с). Выход 3.28 г (79%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 108–110°С (MeCN). ИК спектр, v, см⁻¹: 3366, 3144, 1676, 1640, 1594. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: форма А (36%): 2.41 с (3H, Me), 4.53 с (2H, CH₂), 6.9–8.0 м (13H_{аром}), 8.55 уш.с (1H, NH), 11.37 с (1H, NH); форма **B** (45%): 2.29 с (3H, Me), 3.22 д (1H, C⁴H₂, J 19.1 Гц), 3.31 д (1H, C⁴H₂, J 19.1 Гц), 6.8–7.6 м (15H, H_{аром} + NH), 7.78 (1H, OH); форма С (19%): 2.40 с (3Н, Ме), 4.25 с (2Н, СН₂), 6.9-8.0 м (14Н_{аром}), 9.01 уш.с (1Н, NН), 13.54 с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6), δ , м.д. (форма **B**): 20.5, 51.0, 94.2, 117.6, 118.3, 119.3, 120.9, 123.5, 124.6, 127.3, 127.9, 128.6, 129.1, 130.6, 131.3, 113.6, 117.5, 118.3, 123.5, 124.6, 128.3, 128.4, 129.1, 129.2, 136.4, 139.8, 142.5, 143.8, 146.4, 162.5, 167.3. Maccспектр, *m/z*: 415 [*M*]⁺. Найдено, %: С 69.34; Н 5.15; N 10.14. С₂₄H₂₁N₃O₄. Вычислено, %: С 69.39; Н 5.10; N 10.11. M 415.45.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразоно}бутановая кислота (3d). Выход 3.96 г (92%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 103–105°С (MeCN). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), б, м.д.: форма A (50%): 3.87 с (3H, Me), 4.51 с (2H, CH₂), 6.9–8.0 м (13H_{аром}), 8.57 уш.с (1H, NH), 11.38 с (1H, NH); форма **B** (28%): 3.25 д (1H, C⁴H₂, J 19.2 Гц), 3.31 д (1H, C⁴H₂, J 19.2 Гц), 3.75 с (3H, Me), 6.8–8.0 м (14H, H_{апом} + NH), 7.79 (1H, OH); форма С (22%): 3.87 с (3H, Me), 4.22 с (2H, CH₂), 6.9–8.0 м (13H_{аром}), 9.05 уш.с (1Н, NН), 13.65 с (1Н, NН). Спектр ЯМР¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д. (форма **A**): 36.9, 55.5, 113.8, 116.5, 118.3, 118.9, 121.5, 125.9, 129.0, 129.1, 129.2, 130.4, 130.5, 141.9, 143.7, 146.4, 163.5, 165.6, 192.7. Найдено, %: С 66.86; Н 4.87; N 9.78. С₂₄H₂₁N₃O₅. Вычислено, %: С 66.81; Н 4.91; N 9.74. M 431.15.

4-Оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразоно}-4-(4-этоксифенил)бутановая кислота (3е). Выход 3.74 г (84%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 130–132°С (MeCN). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО*d*₆), δ, м.д.: форма A (48%): 1.37 м (3H, Me), 4.15 м (2H, CH₂), 4.50 с (2H, CH₂), 6.9–8.0 м (13H_{аром}), 8.55 уш.с (1H, NH), 11.39 с (1H, NH); форма **B** (35%): 1.32 м (3H, Me), 3.23 д (1H, C⁴H₂, J 19.1 Гц), 3.33 д (1H, C⁴H₂, J 19.1 Гц), 4.02 к (2H, CH₂), 6.8–8.0 м (14H, H_{аром} + NH), 7.79 (1H, OH); форма С (17%): 1.31 м (3H, Me), 4.15 м (2H, CH₂), 4.22 с (2H, CH₂), 6.9-8.0 м (13H_{аром}), 9.01 уш.с (1Н, NН), 13.51 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), б, м.д. (форма A): 14.3, 36.9, 63.5, 114.2, 114.3, 118.3, 118.9, 121.5, 125.9, 128.9, 129.1, 129.2, 130.2, 130.5, 141.9, 143.7, 146.3, 162.6, 165.6, 192.6. Найдено, %: С 67.37; Н 5.24; N 9.46. С₂₅Н₂₃N₃O₅. Вычислено, %: С 67.41; Н 5.20; N 9.43. M 445.48.

4-Оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразоно}-4-(4-хлорфенил)бутановая кислота (3f). Выход 3.49 г (80%), желтые кристаллы, т.пл. 103-105°С (MeCN). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: форма А (10%): 4.54 с (2Н, СН₂), 6.9-8.0 м (13Н_{аром}), 8.52 уш.с. (1Н, NН), 11.35 с (1Н, NН); форма В (85%): 3.27 д (1Н, С⁴Н₂, *J* 19.4 Гц), 3.32 д (1H, C⁴H₂, J 19.4 Гц), 6.8–8.0 м (14H, H_{аром} + NH), 7.73 (1Н, ОН); форма С (5%): 4.24 с (2Н, СН₂), 6.9-8.0 м (13H_{аром}), 9.01 уш.с (1Н, NН), 13.64 с (1Н, NH). Спектр ЯМР 13 С (ДМСО- d_6), δ , м.д. (форма **B**): 50.8, 93.6, 117.9, 118.2, 119.5, 120.8, 123.8, 126.8, 127.8, 129.1, 130.5, 131.3, 131.9, 141.6, 142.3, 142.7, 146.5, 162.4, 167.2. Найдено, %: С 63.42; Н 4.11; N 9.69. С₂₃Н₁₈СІN₃О₄. Вычислено, %: С 63.38; H 4.16; N 9.64. M 435.88.

4-(4-Бромфенил)-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразоно}бутановая кислота (3g). Выход 4.22 г (88%), желтые кристаллы, т.пл. 100–102°С (MeCN). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: форма **A** (7%): 4.53 с (2H, CH₂), 6.9–8.0 м (13H_{аром}), 8.53 уш.с (1H, NH), 11.36 с (1H, NH); форма **B** (90%): 3.25 д (1H, C⁴H₂, *J* 19.4 Гц), 3.32 д (1H, C⁴H₂, *J* 19.4 Гц), 6.8–8.0 м (14H, H_{аром} + NH), 7.72 (1H, OH); форма **C** (3%): 4.26 с (2H, CH₂), 6.9–8.0 м (13H_{аром}), 9.08 уш. с (1H, NH), 13.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (форма **B**): 50.8, 93.6, 118.0, 118.2, 119.5, 120.5, 120.8, 123.8, 127.1, 129.1, 130.5, 130.7, 131.3, 142.0, 142.3, 142.7, 146.5, 162.4, 167.2. Найдено, %: C 57.44; H 3.84; N 8.66. C₂₃H₁₈ClN₃O₄. Вычислено, %: C 57.5; H 3.78; N 8.75. *M* 480.32.

4-Оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразоно}-4-(4-фторфенил)бутановая кислота (3h). Выход 3.18 г (76%), светло-желтые кристаллы. т.пл. 103–105°С (MeCN). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: форма А (60%): 4.45 с (2H, CH₂), 6.9–8.0 м (13Наром), 8.31 уш.с. (1Н, NН), 11.98 с (1Н, NН); форма **В** (5%): 3.25 д (1Н, С⁴Н₂, *J* 19.4 Гц), 3.32 д (1H, C⁴H₂, J 19.4 Гц), 6.8–8.0 м (15H, H_{аром} + NH, ОН); форма C (35%): 4.37 с (2H, CH₂), 6.9-8.0 м (13Н_{аром}), 9.01 уш.с (1Н, NН), 13.51 с (1Н, NН). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), б, м.д. (форма **A**): 35.9, 115.2, 115.9, 117.6, 121.7, 123.3, 127.8, 128.8, 128.9, 132.2, 132.3, 133.9, 136.3, 139.9, 147.5, 163.2, 166.3, 194.3. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д: форма А: – 100.8; форма В: -113.5; форма С: -104.0. Найдено, %: C 65.80; H 4.39; N 10.09. C₂₃H₁₈FN₃O₄. Вычислено, %: С 65.87; Н 4.33; N 10.02. M 419.41.

4-(3,4-Диметоксифенил)-4-оксо-2-{2-[2-(фениламино)бензоил]гидразоно}бутановая кислота (3і). Выход 4.24 г (92%), желтые кристаллы, т.пл. 110–112°С (MeCN). ИК спектр, v, см⁻¹: 3357, 3208, 1703, 1668, 1639, 1594. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: форма А (75%): 3.97 с (3H, Me), 3.98 с (3H, Ме), 4.42 с (2H, CH₂), 6.9-8.0 м (13H_{аром}), 8.5 уш.с (1H, NH), 12.4 с (1H, NH); форма C (25%): 3.97 с (3H, Me), 3.98 c (3H, Me), 4.37 c (2H, CH₂), 6.9–8.0 м (13H_{аром}), 9.45 уш.с (1H, NH), 13.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д. (форма А): 35.8, 55.6, 55.7, 110.1, 110.9, 112.9, 114.9, 117.4, 121.7, 123.1, 125.1, 127.6, 127.8, 128.7, 128.8, 133.7, 140.0, 147.5, 148.8, 154.7, 163.1, 166.1, 194.0. Найдено, %: С 65.14; Н 5.09; N 9.02. С₂₅Н₂₃N₃O₆. Вычислено, %: C 65.07; H 5.02; N 9.11. M 461.47.

3-(2-Фениламинобензоил)гидразоны 5-замещенных 2,3-фурандионов (4а-і) (общая методика). Соответствующую кислоту **За-і** (0.01 моль) нагревали при 70°С в течение 3–4 мин в уксусном ангидриде (3–4 мл). Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали безводным эфиром и перекристаллизовывали из безводного толуола.

(*Z*)-*N*'-[5-(*трет*-Бутил)-2-оксофуран-3(2*H*)илиден]-2-(фениламино)бензогидразид (4а). Выход 2.87 г (79%), светло-оранжевые кристаллы, т.пл. 237–238°С (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.30 с (9H, *t*-Bu), 6.05 с (1H, CH), 6.85 м (1H_{аром}), 7.10 м (1H_{аром}), 7.27 м (2H_{аром}), 7.31–7.39 м (4H_{аром}), 7.62 м (1H_{аром}), 9.62 с (1H, NH), 12.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 26.4, 32.9, 99.5, 113.4, 114.9, 117.3, 121.5, 122.9, 127.2, 128.8, 133.4, 136.7, 140.2, 147.3, 160.4, 165.2, 172.1. Найдено, %: С 69.37; H 5.88; N 11.48. C₂₁H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: С 69.41; H 5.82; N 11.56. *M* 363.42.

(*Z*)-*N*'-[2-Оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден]-2-(фениламино)бензогидразид (4b). Выход 2.99 г (78%), оранжевые кристаллы, т.пл. 155–157°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 6.71 с (1H, CH), 6.86 м (1H_{аром}), 7.11 м (1H_{аром}), 7.27 м (2H_{аром}), 7.32–740 м (4H_{аром}), 7.46–7.54 м (3H_{аром}), 7.66 м (1H_{аром}), 7.76 м (2H_{аром}), 9.68 с (1H, NH), 12.92 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 100.5, 113.2, 114.9, 117.4, 121.5, 123.0, 125.0, 126.6, 127.2, 128.6, 128.9, 131.0 133.6, 136.2, 140.1, 147.4, 158.9, 160.1, 165.1. Найдено, %: С 72.12; Н 4.52; N 10.90. С₂₃H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: С 72.05; Н 4.47; N 10.96. *M* 383.41.

(*Z*)-*N*'-[5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2*H*)илиден]-2-(фениламино)бензогидразид (4с). Выход 2.74 г (69%), светло-оранжевые кристаллы, т.пл. 210–212°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО d_6), δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH₃), 6.96 м (1H_{аром}), 7.05 м (1H_{аром}), 7.09 м (1H_{аром}), 7.12 с (1H, CH), 7.29 м (2H_{аром}), 7.34 м (2H_{аром}), 7.44–7.55 м (2H_{аром}), 7.66 м (1H_{аром}), 7.72 м (2H_{аром}), 7.79 м (1H_{аром}), 8.92 с (1H, NH), 12.80 с (1H, NH). Найдено, %: С 72.46; H 4.88; N 10.64. С₂₄H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: С 72.53; H 4.82; N 10.57. *M* 397.43.

(*Z*)-*N*'-[5-(4-Метоксифенил)-2-оксофуран-3-(*2Н*)-илиден]-2-(фениламино)бензогидразид (4d). Выход 2.52 г (61%), красные кристаллы, т.пл. 200– 202°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 3.90 с (3H, CH₃), 6.56 с (1H, CH), 6.80–7.80 м (13H_{аром}), 9.65 с (1H, NH), 12.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 55.9, 98.5, 114.1, 114.9, 117.4, 119.2, 121.5, 122.9, 126.9, 127.2, 128.8, 133.4, 136.7, 140.2, 147.3, 159.1, 160.3, 161.9, 165.1. Найдено, %: С 69.66; Н 4.69; N 10.08. С₂₄Н₁₉N₃O₄. Вычислено, %: С 69.72; Н 4.63; N 10.16. *М* 413.43.

(*Z*)-*N*'-[2-Оксо-5-(4-этоксифенил)фуран-3(2*H*)илиден]-2-(фениламино)бензогидразид (4е). Выход 2.78 г (65%), оранжевые кристаллы, т.пл. 197–199°С (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.46 т (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.11 к (2H, CH₂, *J* 7.0 Гц), 6.55 с (1H, CH), 6.87 м (1H_{аром}), 6.98 м (2H_{аром}), 7.10 м (1H_{аром}), 7.27 м (2H_{аром}), 7.32–740 м. (4H_{аром}), 7.64 м (1H_{аром}), 7.69 м (2H_{аром}), 9.68 с (1H, NH), 12.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.1, 63.3, 98.3, 113.5, 114.6, 114.9, 117.4, 118.9, 121.5, 122.9, 126.9, 127.2, 128.8, 133.4, 136.7, 140.2, 147.2, 159.1, 160.4, 161.3, 165.1. Найдено, %: С 70.18; H 4.88; N 9.91. C₂₅H₂₃N₃O₄. Вычислено, %: С 70.25; H 4.95; N 9.83. *M* 427.46.

(*Z*)-*N*'-[2-Оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2*H*)илиден]-2-(фениламино)бензогидразид (4f). Выход 3.3 г (79%), светло-оранжевые кристаллы, т.пл. 240–141°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО*d*₆), δ, м.д.: 6.68 м (1H_{аром}), 7.05 м (1H_{аром}), 7.10 м (2H_{аром}), 7.24 с (1H, CH), 7.30 м (3H_{аром}), 7.49 м (1H_{аром}), 7.61 м (2H_{аром}), 7.75 м (1H_{аром}), 7.82 м (2H_{аром}), 8.91 с (1H, NH), 12.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 102.6, 118.2, 119.4, 120.3, 121.9, 126.0, 127.0, 129.20, 129.24, 129.28, 129.31, 133.6, 135.9, 137.2, 142.2, 144.5, 157.2, 159.1, 164.6. Найдено, %: С 66.03; Н 3.74; N 10.14. С₂₃H₁₆CIN₃O₃. Вычислено, %: С 66.11; Н 3.86; N 10.06. *M* 417.85.

(*Z*)-*N*'-[5-(4-Бромфенил)-2-оксофуран-3(2*H*)илиден]-2-(фениламино)бензогидразид (4g). Выход 3.79 г (82%), красные кристаллы, т.пл. 235– 237°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 6.7–7.9 м (14H, CH + H_{аром}), 9.64 с (1H, NH), 12.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 101.0, 115.0, 121.5, 121.7, 123.1, 125.5, 126.3, 127.2, 128.9, 131.9, 133.6, 135.9, 137.4, 140.1, 143.6, 147.5, 157.7, 159.8, 161.9. Найдено, %: С 59.81; Н 3.42; N 9.16. С₂₃Н₁₆BrN₃O₃. Вычислено, %: С 59.76; Н 3.49; N 9.09. *M* 462.30.

(Z)-N'-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2H)илиден]-2-(фениламино)бензогидразид (4h). Выход 3.17 г (79%), темно-оранжевые кристаллы, т.пл. 200–202°С (толуол). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСОd₆), δ, м.д.: 6.97 м (1H_{аром}), 7.03 м (1H_{аром}), 7.08 м (2H_{аром}), 7.12 с (1H, CH), 7.28 м (3H_{аром}), 7.36 м (2H_{аром}), 7.45 м (1H_{аром}), 7.73 м (1H_{аром}), 7.88 м (2H_{аром}), 8.83 с (1H, NH), 12.72 с (1H, NH).

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 55 № 11 2019

Найдено, %: С 68.90; Н 4.10; N 10.41. С₂₃H₁₆FN₃O₃. Вычислено, %: С 68.82; Н 4.02; N 10.47. *М* 401.40.

(*Z*)-*N*'-[5-(3,4-Диметоксифенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]-2-(фениламино)бензогидразид (4i). Выход 2.66 г (60%), красные кристаллы, т.пл. 170–172°С (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.96 с (3H, CH₃), 3.97 с (3H, CH₃), 6.56 с (1H, CH), 6.86 м (1H_{аром}), 6.96 м (1H_{аром}), 7.11 м (1H_{аром}), 7.20 м (1H_{аром}), 7.27 м (2H_{аром}), 7.32–7.40 м (5H_{аром}), 7.65 м (1H_{аром}), 9.64 с (1H, NH), 12.84 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 55.5, 55.6, 98.7, 107.6, 110.9, 113.5, 114.9, 117.4, 119.2, 119.4, 121.5, 122.9, 127.2, 128.8, 133.4, 136.6, 140.2, 147.3, 149.0, 151.8, 158.9, 160.3, 165.1. Масс-спектр, *m/z*: 443 [*M*]⁺. Найдено, %: С 67.65; H 4.88; N 9.41. C₂₅H₂₁N₃O₅. Вычислено, %: С 67.71; H 4.77; N 9.48. *M* 443.46.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-43-590023).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ*. 2018, 54, 581. [Vasileva A.Yu., Vaganov V.Yu., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* 2018, 54, 582.] doi 10.1134/ S1070428018040115
- Пулина Н.А., Собин Ф.В., Кожухарь В.Ю., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е., Наугольных Е.А. Хим.фарм. ж. 2014, 48, 14. [Pulina N.A. Sobin F.V., Kozhukhar V.Y., Makhmudov, R.R., Rubtsov A.E., Naugol'nykh E.A. Pharm. Chem. J. 2014, 48, 11.] doi 10.1007/s11094-014-1034-6
- Пулина Н.А., Залесов В.В., Быстрицкая О.А., Рубцов А.Е., Кутковая Н.В. Хим.-фарм. ж. 2009, 43, 17. [Pulina N.A., Zalesov V.V., Bystritskaya O.A., Rubtsov A.E., Kutkovaya N.V. Pharm. Chem. J. 2009, 43, 444.] doi 10.1007/s11094-009-0334-8
- Быков Р.А., Трапезникова Н.Н., Баландина С.Ю., Комарова О.А., Махмудов Р.Р., Пулина Н.А., Собин Ф.В., Рубцов А.Е. Хим.-фарм. ж. 2018, 52, 33. [Bykov R.A., Trapeznikova N.N., Balandina S.Yu., Komarova O.A., Makhmudov R.R., Pulina N.A. Sobin F.V., Rubtsov A.E. Pharm. Chem. J. 2018, 52, 415.] doi 10.1007/s11094-018-1833-2

- Пулина Н.А., Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С., Рубцов А.Е., Старкова А.В. *Изв. АН. Сер. хим.* 2017, 66, 1497. [Pulina N.A., Kozhukhar V.Y., Kuznetsov A.S., Rubtsov A.E. *Russ. Chem. Bull.* 2017, 66, 1497.] doi 10.1007/s11172-017-1914-5
- Рубцов А.Е., Залесов В.В. ЖОрХ. 2003, 39, 918. [Rubtsov A.E., Zalesov V.V. Russ. J. Org. Chem. 2003, 39, 869.] doi 10.1023/B:RUJO.0000003167.28537.71
- Комарова О.А., Игидов Н.М., Рубцов А.Е., Залесов В.В., Макаров А.С., Токсарова Ю.С. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 242.
 [Komarova O.A., Igidov N.M., Rubtsov A.E., Zalesov V.V., Makarov A.S., Toksarova Yu.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 236.] doi 10.1134/S1070428010020156
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е., Залесов В.В. *XГС*.
 2009, 45, 832. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2009, 45, 658.] doi 10.1007/s10593-009-0334-3
- Тюнева А.В., Игидов Н.М., Корягина Н.Н., Бородин А.Ю., Захматов А.В., Макаров А.С., Токсарова Ю.С., Рубцов А.Е. *ЖОрХ*. 2011, 47, 266. [Tyuneva A.V., Igidov N.M., Koryagina N.N., Borodin A.Y., Zakhmatov A.V., Makarov A.S., Toksarova Y.C., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* 2011, 47, 258.] doi 10.1134/S1070428011020163
- Kankanala K., Reddy V.R., Devi Y.P., Mangamoori L.N., Rambabu D., Mukkanti K., Pal S. J. Het. Chem. 2015, 52, 105. doi 10.1002/jhet.1993
- 11. Parveen R., Sravanthi B., Dastidar P. *Chem.-Asian J.* **2017**, *12*, 792. doi 10.1002/asia.201700049
- Kumar N., Chauhan L.S., Sharma C.S., Dashora N., Bera R. *Med. Chem. Res.* 2015, 24, 2580. doi 10.1007/ s00044-015-1318-8
- 13. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2012**, 180.
- Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Рубцов А.Е. ЖОрХ.
 2015, 51, 986. [Pulina N.A. Kuznetsov A.S., Rubtsov A.E., Russ. J. Org. Chem. 2015, 51, 967.] doi 10.1134/ S1070428015070131
- Пакальнис В.В., Зерова И.В., Якимович С.И., Алексеев В.В. *XГС*. 2013, 49, 440. [Pakal'nis V.V., Zerova I.V., Yakimovich S.I., Alekseyev V.V., *Chem. Heterocycl. Comp.* 2013, 49, 408.] doi 10.1007/s10593-013-1261-x
- Пакальнис В.В., Зерова И.В., Якимович С.И., ЖОХ.
 2007, 77, 1732. [Pakal'nis V.V., Zerova I.V.,

Yakimovich S.I., *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, *77*, 1732.] doi 10.1134/S107036320710012X

- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и Ко, 2012.
- Elkholy Y.M., Ali K.A., Farag A.M. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2006, 181, 2037. doi 10.1080/ 10426500600605731
- 19. Elkholy Y.M., Ali K.A., Farag A.M. J. Heterocycl. Chem. 2006, 43, 1183. doi 10.1002/jhet.5570430508
- Рубцов А.Е., Залесов В.В. ЖОрХ. 2007, 43, 739. [Rubtsov A.E., Zalesov V.V., Russ. J. Org. Chem. 2007, 43, 735.] doi 10.1134/S1070428007050156
- Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. Arch. Pharm. 2007, 340, 315. doi 10.1002/ ardp.200700043
- Харитонова С.С., Игидов Н.М., Захматов А.В., Рубцов А.Е. *ЖОрХ*. 2013, 49, 252. [Kharitonova S.S., Igidov N.M., Zakhmatov A.V., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* 2013, 49, 243.] doi 10.1134/S1070428013020115
- Майорова О.А., Егорова А.Ю. ЖОрХ. 2013, 49, 1363. [Maiorova O.A., Egorova A.Y. Russ. J. Org. Chem. 2013, 49, 1348.] doi 10.1134/S1070428013090170
- Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. ЖОрХ. 2014, 50, 305. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. Russ. J. Org. Chem. 2014, 50, 298.] doi 10.1134/S1070428014020286
- Майорова О.А., Бабкина Н.В., Егорова А.Ю. *XГС*.
 2015, *51*, 514. [Maiorova O.A., Babkina N.V., Egorova A.Y. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**, *51*, 514.] doi 10.1007/s10593-015-1730-5
- Максимов Е.А., Майорова О.А., Егорова А.Ю. *ЖОрХ*. 2015, 51, 1330. [Maksimov Е.А., Mayorova O.A., Yegorova A.Y. *Russ. J. Org. Chem.* 2015, 51, 1305.] doi 10.1134/S107042801509016X
- 27. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.36.28 (release 01-02-2013 CrysAlis171.NET).
- Sheldrick G.M. Acta Cryst. 2008, A64, 112. doi 10.1107/S0108767307043930
- 29. Органикум. М.: Мир, 2008, 2, 488.
- Meira C.S., dos Santos Filho J.M., Sousa C.C., Anjos P.S., Cerqueira J.V., Dias Neto H.A., da Silveira R.G., Russo H.M., Wolfender J.-L., Queiroz E.F., Moreira D.R.M., Soares M.B.P. *Bioorg. Med. Chem.* 2018, *26*, 1971.
- Verbic T., Drakulic B., Zloh M., Pecelj J., Popovic G., Juranic I. J. Serbian Chem. Soc. 2007, 12, 1201.

Chemistry of Iminofurane: XVI. Synthesis, Structure, Biological Activity, and Cyclization of 2-(2-Phenylaminobenzoylhydrazono)-4-oxobutanoic Acids

I. A. Kizimova^a, N. M. Igidov^a, S. V. Chaschina^a, I. N. Chernov^b, and A. E. Rubtsov^{c, *}

^a Perm State Pharmaceutical Academy, 614990, Russia, Perm, ul. Polevaya 2

^b Scientific Research Institute of Chemistry FSAEI of HE N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 603022, Russia, Nizhny Novgorod, pr. Gagarina 23

> ^c Perm State National Research University, 614990, Russia, Perm, ul. Bukireva 15 *e-mail: rubtsov@psu.ru

Received April 29, 2019; revised September 10, 2019; accepted September 10, 2019

The interaction of 2-phenylaminobenzoylhydrazine with 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic and 2-hydroxy-5,5dimethyl-4-oxohex-2-enoic acids, resulting in the formation of 4-aryl-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)-4oxobutanoic and 5,5-dimethyl-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)-4-oxohexanoic acids. Derivatives of acids in solutions are in the form of a mixture of *Z*,*E*-hydrazono form and in cyclic pyrazolinic form, and under the action of acetic anhydride they are cyclized in 5-aryl- and 5-tert-butyl-3-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)-2,3furandion. The antinociceptive and anti-inflammatory activity of 4-aryl-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)-4oxobutanoic and 5,5-dimethyl-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)-4-oxohexanoic acids was studied.

Keywords: phenanthranilic acid hydrazide, 2,4-dioxobutanoic acids, 3-hydrazonofuran-2-ones, biological activity