ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2021, том 57, № 12, с. 1736–1743

УДК 547.724

СИНТЕЗ, ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-[2-(4-НИТРОБЕНЗОИЛ)-ГИДРАЗОНО]-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2021 г. Е. И. Денисова[a, b], Д. В. Липин[a], К. Ю. Пархома[a], И. О. Девяткин[b], Д. А. Шипиловских[c], С. В. Чащина[a, b], Р. Р. Махмудов[a], Н. М. Игидов[b], С. А. Шипиловских[a, d, *]

[a] *ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15*
[b] *ФГБОУ ВО«Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2*
[c] *ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Россия, 614990 Пермь, Комсомольский просп., 29*
[d] *ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», физико-технический мегафакультет, Россия, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49*
**e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru*

Поступила в редакцию 24.07.2021 г.
После доработки 14.08.2021 г.
Принята к публикации 16.08.2021 г.

Изучен метод синтеза и внутримолекулярная циклизация новых замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)-гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот, в присутствии пропионового ангидрида, которая протекает с образованием соответствующих замещенных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов. Также изучена антиноцицептивная активность полученных соединений.

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

DOI: 10.31857/S0514749221120089

ВВЕДЕНИЕ

Исследования в области разработки подходов к синтезу биологически активных веществ являются неотъемлемой частью общего направления рационального применения лекарств. Поэтому, в органической химии синтез новых соединений, имеющих практическое применение, в том числе в качестве лекарственных препаратов является важной задачей. Ключевым аспектом в которой является поиск универсальной базовой структуры для создания на ее основе таких веществ.

Такой структурой могут стать 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-оны, благодаря большому потенциалу возможных химических трансформаций вследствие наличия в их структуре нескольких возможных центров для нуклеофильной атаки, которые могут протекать с образованием ациклических и гетероциклических структуры [1–7]. В основном все описанные реакции протекают с сохранением такого важного фармакофорного фрагмента как 2,4-диоксобутановая кислота, интерес к которой в настоящее время остается на высоком уровне в области медицинской химии [9–25].

Ранее нами был предложен простой способ получения ряда производных 2-[2-оксофуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробен-

зо[*b*]тиофен-3-карбоновых кислот внутримолекулярной циклизацией (*Z*)-4-оксо-2-[3-(R)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот под действием уксусного или пропионового ангидрида [26, 27], а также изучен ряд их химических свойств [28] и биологическая активность [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе нами продолжены исследования в данной области и изучен метод синтеза, внутримолекулярная циклизация и антиноцицептивная активность новых замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот, а также изучена возможность модификации структуры в 5 положении фуранового кольца.

Замещенные 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновые кислоты **3a–e** были получены при взаимодействии 4-(гет)арил-2,4-диоксобут-2-еновых кислот **1a–e** с гидразидом *n*-нитробензойной кислоты в изопропиловом спирте при 85°C и интенсивном перемешивании в течение часа (схема 1).

Соединения **3a–e** кристаллические вещества белого или желтого цвета, полученные с выходами 68–94%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах соединений **3a–e** присутствует полоса поглощения в области 1743–1746 см$^{-1}$, характерная для валентных колебаний карбонила амидной группы и полоса поглощения в области 3202–3296 см$^{-1}$, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

Спектры ЯМР ^{1}H соединений **3a–e** в растворе ДМСО-d_6 характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 10.32–11.57 м.д., синглетом протона CH_2-группы при 3.76–3.87 м.д.

Внутримолекулярная циклизация замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот **3a–e** протекает при медленном нагревании до 150°C в пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 30 мин (схема 2).

Соединения **4a–e** кристаллические вещества от желтого до оранжевого цвета, полученные с выходами 63–74%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

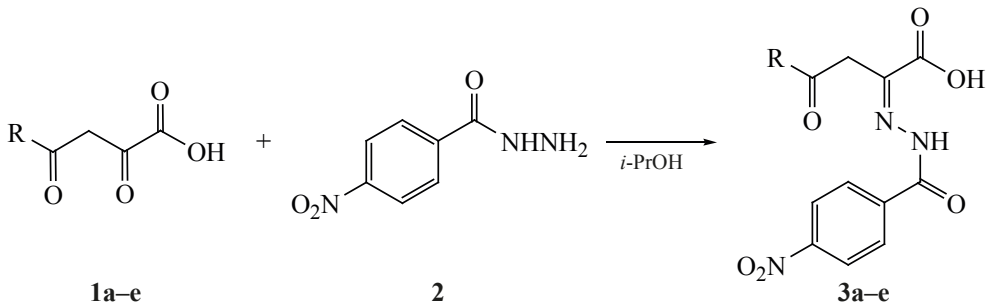
В ИК спектрах фуранонов **4a–e** присутствует полоса поглощения в области 1792–1811 см$^{-1}$, характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла и полоса поглощения в области 3220–3300 см$^{-1}$, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

По данным спектров ЯМР ^{1}H в растворе ДМСО-d_6 соединения **4a–e** существуют в двух формах. Форма А характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 12.47–12.52 м.д. Форма Б характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 11.99–12.22 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

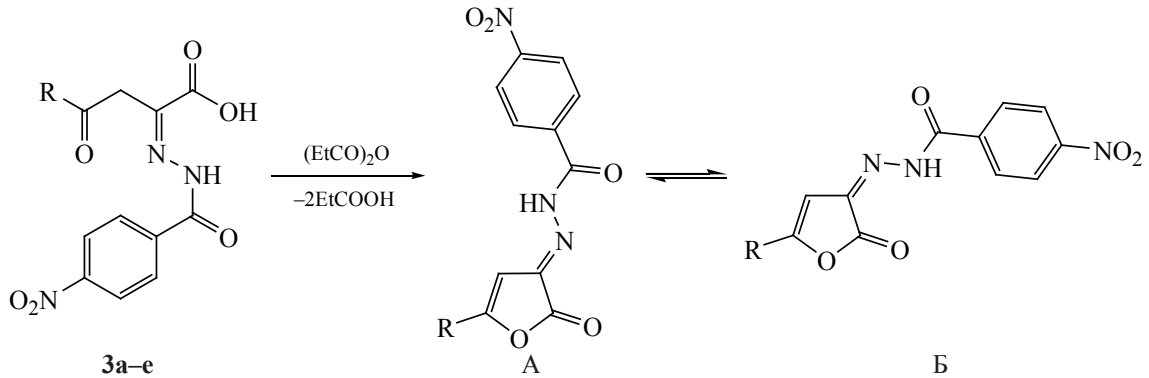
ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в пасте в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance III (рабо-

Схема 1



1, R = Ph (**a**), 4-$H_5C_2OC_6H_4$ (**b**), 3,4-$(H_3CO)_2C_6H_3$ (**c**), 4-FC_6H_4 (**d**), 4-BrC_6H_4 (**e**);
3, R = Ph (**a**), 4-$H_5C_2OC_6H_4$ (**b**), 3,4-$(H_3CO)_2C_6H_3$ (**c**), 4-FC_6H_4 (**d**), 4-BrC_6H_4 (**e**).

Схема 2



1, R = Ph (**a**), 4-$H_5C_2OC_6H_4$ (**b**), 3,4-$(H_3CO)_2C_6H_3$ (**c**), 4-FC_6H_4 (**d**), 4-BrC_6H_4 (**e**);
3, R = Ph (**a**), 4-$H_5C_2OC_6H_4$ (**b**), 3,4-$(H_3CO)_2C_6H_3$ (**c**), 4-FC_6H_4 (**d**), 4-BrC_6H_4 (**e**).

чая частота 400 и 100 МГц) в $CDCl_3$ и ДМСО-d_6, внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе эфир–бензол–ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

Синтез замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)-гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот 3a–e. Раствор 0.01 моль соединений **1a–e** и 0.01 моль соединения **2** в 20 мл изопропилового спирта интенсивно перемешивали при 85°C в течение часа. Полученный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутановая кислота (3a). Выход 3.27 г (92%), белые кристаллы, т.пл. 112–113°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3202 (NH), 1743 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.87 уш.с (2H, CH_2), 7.43–7.50 м (3$H_{аром}$), 7.67–7.69 м (2$H_{аром}$), 7.82–7.84 м (2$H_{аром}$), 8.20–8.22 м (2$H_{аром}$), 10.34 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 42.6, 123.5, 127.2, 129.3, 130.7, 131.0, 131.2, 138.8, 149.0, 154.6, 165.6, 169.4. Найдено, %: C 57.45; H 3.67; N 11.80. $C_{17}H_{13}N_3O_6$. Вычислено, %: C 57.47; H 3.69; N 11.83. *M* 355.31.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-этилфенил)бутановая кислота (3b). Выход 3.22 г (84%), белые кристаллы, т.пл. 148–149°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3296 (NH), 1746 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.18 т (3H, CH_3, *J* 6.7 Гц), 2.63 к (2H, CH_2, *J* 6.7 Гц), 3.84 уш.с (2H, CH_2), 7.28–7.30 м (2$H_{аром}$), 7.57–7.60 м (2$H_{аром}$), 7.81–7.83 м (2$H_{аром}$), 8.20–8.22 м (2$H_{аром}$), 10.32 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.50; H 4.45; N 10.93. $C_{19}H_{17}N_3O_6$. Вычислено, %: C 59.53; H 4.47; N 10.96. *M* 383.36.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-(3,4-диметоксифенил)-4-оксобутановая кислота (3c). Выход 3.82 г (92%), желтые кристаллы, т.пл. 151–153°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3266 (NH), 1743 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.76 с (3H, OCH_3), 3.84 уш.с (2H, CH_2), 3.88 с (3H, OCH_3), 7.11–7.14 м (1$H_{аром}$), 7.49–7.50 м (1$H_{аром}$), 7.70–7.72 м (1$H_{аром}$), 7.87–7.89 м (2$H_{аром}$), 8.29–8.31 м (2$H_{аром}$), 11.57 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.90; H 4.15; N 10.14. $C_{19}H_{17}N_3O_8$. Вычислено, %: C 59.94; H 4.13; N 10.12. *M* 415.36.

2-[2-(4-Нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(4-фторфенил)бутановая кислота (3d). Выход 2.54 г (68%), белые кристаллы, т.пл. 145–146°C (изопропиловый спирт). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3218 (NH), 1747 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.85 уш.с (2H, CH_2), 7.66–7.74 м (2$H_{аром}$), 7.81–7.97 м (2$H_{аром}$), 8.20–8.24 м (2$H_{аром}$), 8.29–8.32 м (2$H_{аром}$), 10.33 с (1H, NH). Найдено, %: C 54.73; H 3.22; N 11.21. $C_{17}H_{12}FN_3O_6$. Вычислено, %: C 54.70; H 3.24; N 11.26. *M* 373.30.

4-(4-Бромфенил)-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутановая кислота (3e). Выход

4.08 г (94%), желтые кристаллы, т.пл. 222–224°C (диоксан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3243 (NH), 1747 (CONH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.86 уш.с (2H, CH_2), 7.51–7.67 м (4H$_{аром}$), 7.81–7.83 м (2H$_{аром}$), 8.22–8.24 м (2H$_{аром}$), 10.37 (1H, NH). Найдено, %: C 47.00; H 2.75; N 9.67. $C_{17}H_{12}BrN_3O_6$. Вычислено, %: C 47.03; H 2.79; N 9.68. *M* 434.20.

Синтез замещенных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов 4a–e. Раствор 0.01 моль кислот **3a–e** в пропионовом ангидриде 8 мл медленно нагревали до 150°C и перемешивали в течение 60 мин. Полученный раствор охлаждали, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и промывали безводным диэтиловым эфиром. Кристаллический осадок сушили в вакуумном сушильном шкафу 3 ч при температуре 90°C.

***N*-[2-Оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4a).** Выход 2.49 г (74%), желтые кристаллы, т.пл. 223–234°C (EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3276 (NH), 1811 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: форма А (57%): 7.28 с (1H$_{аром}$), 7.56–7.62 м (3H$_{аром}$), 7.87–7.90 м (2H$_{аром}$), 8.12–8.16 м (2H$_{аром}$), 8.43–8.45 м (2H$_{аром}$), 12.51 с (1H, NH); форма Б (43%): 7.56–7.62 м (4H$_{аром}$), 7.78–7.80 м (2H$_{аром}$), 8.12–8.16 м (2H$_{аром}$), 8.37–8.39 м (2H$_{аром}$), 12.22 с (1H, NH). Найдено, %: C 60.57; H 3.28; N 12.44. $C_{17}H_{11}N_3O_5$. Вычислено, %: C 60.54; H 3.29; N 12.46. *M* 337.29.

***N*-[2-Оксо-5-(4-этилфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4b).** Выход 2.23 г (63%), желтые кристаллы, т.пл. 230–231°C (толуол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3272 (NH), 1792 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: форма А (50%): 1.17–1.25 м (3H, CH_3), 1.17–2.74 м (2H, CH_2), 7.40–7.46 м (2H$_{аром}$), 7.50 с (1H$_{аром}$), 7.79–7.81 м (2H$_{аром}$), 8.11–8.14 м (2H$_{аром}$), 8.43–8.45 м (2H$_{аром}$), 12.51 с (1H, NH); форма Б (50%): 1.17–1.25 м (3H, CH_3), 1.17–2.74 м (2H, CH_2), 7.20 с (1H$_{аром}$), 7.40–7.46 м (2H$_{аром}$), 7.70–7.72 м (2H$_{аром}$), 8.11–8.14 м (2H$_{аром}$), 8.37–8.39 м (2H$_{аром}$), 12.09 с (1H, NH). Найдено, %: C 62.45; H 4.12; N 11.53. $C_{19}H_{15}N_3O_5$. Вычислено, %: C 62.46; H 4.14; N 11.50. *M* 365.34.

***N*-[2-Оксо-5-(3,4-диметоксифенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4c).** Выход 2.62 г (66%), желтые кристаллы, т.пл. 223–224°C (толуол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3300 (NH), 1808 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: форма А (83%): 3.87 с (6H, 2OCH_3), 7.13–7.15 м (1H$_{аром}$), 7.17 с (1H$_{аром}$), 7.41–7.48 м (2H$_{аром}$), 8.11–8.13 м (2H$_{аром}$), 8.43–8.45 м (2H$_{аром}$), 12.47 с (1H, NH); форма Б (17%): 3.87 с (6H, 2OCH_3), 7.13–7.17 м (2H$_{аром}$), 7.41–7.48 м (2H$_{аром}$), 8.11–8.13 м (2H$_{аром}$), 8.37–8.39 м (2H$_{аром}$), 11.99 с (1H, NH). Найдено, %: C 57.40; H 3.84; N 10.55. $C_{19}H_{15}N_3O_7$. Вычислено, %: C 57.43; H 3.81; N 10.58. *M* 397.34.

***N*-[2-Оксо-5-(4-фторфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4d).** Выход 2.52 г (71%), оранжевые кристаллы, т.пл. 233–235°C (толуол). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3320 (NH), 1801 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: форма А (50%): 7.25–7.62 м (3H$_{аром}$), 7.82–7.95 м (2H$_{аром}$), 8.11–8.13 м (2H$_{аром}$), 8.42–8.45 м (2H$_{аром}$), 12.51 с (1H, NH); форма Б (50%): 7.25–7.62 м (3H$_{аром}$), 7.82–7.95 м (2H$_{аром}$), 8.11–8.13 м (2H$_{аром}$), 8.37–8.39 м (2H$_{аром}$), 12.16 с (1H, NH). Найдено, %: C 57.49; H 2.83; N 11.80. $C_{17}H_{10}FN_3O_5$. Вычислено, %: C 57.47; H 2.84; N 11.83. *M* 355.28.

***N*-[5-(4-Бромфенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]-4-нитробензогидразид (4e).** Выход 2.78 г (67%), желтые кристаллы, т.пл. 260–261°C (диоксан). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3300 (NH), 1793 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: форма А (61%): 7.34 с (1H$_{аром}$), 7.77–7.83 м (4H$_{аром}$), 8.12–8.14 м (2H$_{аром}$), 8.43–8.45 м (2H$_{аром}$), 12.52 с (1H, NH); форма Б (39%): 7.58 с (1H$_{аром}$), 7.70–7.72 м (2H$_{аром}$), 7.77–7.83 м (2H$_{аром}$), 8.12–8.14 м (2H$_{аром}$), 8.37–8.39 м (2H$_{аром}$), 12.19 с (1H, NH). Найдено, %: C 49.03; H 2.40; N 10.14. $C_{17}H_{10}BrN_3O_5$. Вычислено, %: C 49.06; H 2.42; N 10.10. *M* 416.19.

Испытания антиноцицептивной активности проводили в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ «Пермского государственного национального исследовательского университета» и на кафедре физиологии «Пермской государственной фармацевтической академии» Минздрава России. Антиноцицептивная активность была определена на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластинка» [30]. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C ме-

таллическую пластинку [31]. 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 использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединения испытывалось на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными.

Контрольной группе животных вводили 2% крахмальную слизь. В качестве препаратов сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг ($ЕД_{50}$), ибупрофен (ГК «ЭнСиФарм») в дозе 50 мг/кг, диклофенак натрия («AlfaAesar®») в дозе 10 мг/кг.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [32]. Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

ВЫВОДЫ

Ранее антиноцицептивная активность уже была обнаружена у ряда аналогичных соединений, поэтому представлял интерес изучить данный биологический эффект на схожих структурах. Из полученных данных следует, что все исследуемые соединения обладают выраженным обезболивающим эффектом. Наиболее активное соединение **3e** сопоставимо по действию с используемым в медицине препаратом диклофенаком натрия. Выявлено, что введение брома в четвертое положение ароматического заместителя значительно увеличивает

Антиноцицептивная активность исследованных соединений **3a–e**, **4a–e**

Соединение	Доза, мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса (120 мин), с
3a	50	18.20±1.98
3b	50	22.80±2.60
3c	50	21.60±1.03
3d	50	20.33±2.50
3e	**50**	**26.40±2.04**
4a	50	20.27±1.07
4b	50	16.87±1.82
4c	50	17.88±1.18
4d	50	15.00±1.04
4e	50	14.90±1.02
Метамизол натрия	93($ЕД_{50}$)	16.33±3.02 $p < 0.1$
Диклофенак натрия	10	26.20±0.96
Контроль	—	10.30±0.60

[a] Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$

биологический эффект как в случае замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобут-2-еновых кислот **3a–e**, так и в случае замещенных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов **4a–e**. Приведенные данные указывают на целесообразность дальнейшего исследования антиноцицептивной активности полученных соединений с целью поиска веществ, обладающих выраженным обезболивающим эффектом.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: http://doi.org/0000-0002-8917-2583

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1869–1871. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 1853–1855.] doi 10.1134/S1070428014120288
2. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. *Magn. Reson. Chem*. **2015**, *53*, 853–856. doi 10.1002/mrc.4270
3. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 138–141. [Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 137–140.] doi 10.1134/S1070428017010274
4. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю. Егорова А.Ю. *ЖОрХ*. **2012**, *48*, 1230–1233. [Gavkus D.N., Maiorova O.A., Borisov M.Y., Egorova A.Y. *Russ. J. Org. Chem*. **2012**, *48*, 1229–1232.] doi 10.1134/s107042801209014x
5. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *J. Org. Chem*. **2019**, *84*, 15788–15796. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
6. Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. *Arch. Pharm*. **2007**, *6*, 315–319. doi 10.1002/ardp.200700043
7. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *Изв. АН. Сер. хим*. **2014**, *63*, 2205–2207. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. Chem. Bull*. **2014**, *63*, 2205–2207.] doi 10.1007/s11172-014-0722-4
8. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. *Nature*. **2009**, *458*, 914–918. doi 10.1038/nature07745
9. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 305–307. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 298–300.] doi 10.1134/S1070428014020286
10. Baughman B.M., Jake Slavish P., DuBois R.M., Boyd V.A., White S.W., T.R. Webb. *ACS Chem. Biol*. **2012**, *7*, 526–534. doi 10.1021/cb200439z
11. Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 581–586. [Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 582–587.] doi 10.1134/S1070428018040115
12. Deore R.R., Chen G.S., Chen C.S., Chang P.T., Chuang M.H., Chern T.R., Wang H.C., Chern J.W. *Curr. Med. Chem*. **2012**, *19*, 613–624. doi 10.2174/092986712798918833
13. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ*. **2020**, *90*, 708–714. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem*. **2020**, *90*, 809–814.] doi 10.1134/S1070363220050084
14. Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. *Bioorg. Med. Chem*. **2012**, *20*, 177–182. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
15. Bobrovskaya O.V., Russkih A.A., Yankin A.N., Dmitriev M.V., Bunev A.S., Gein V.L. *Syn. Comm*. **2021**, *51*, 1731–1741. doi 10.1080/00397911.2021.1903930
16. Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 6146–6151. doi 10.1016/j.bmcl.2013.09.009
17. Собин Ф.В., Пулина Н.А., Липатников К.В., Старкова А.В., Юшкова Т.А., Наугольных Е.А. *Хим. фарм. ж*. **2020**, *54*, 21–25. [Sobin F.V., Pulina N.A., Lipatnikov K.V., Starkova A.V., Yushkova T.A., Naugol'nykh E.A. *Pharm. Chem. J*. **2021**, *54*, 1003–1007.] doi 10.1007/s11094-021-02310-6
18. Nair V., Okello M. *Molecules*. **2015**, *20*, 12623–12651. doi 10.3390/molecules200712623
19. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. *Bioorg. Chem*. **2020**, *105*, 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
20. 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**, *183*, 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
21. Pescatori L., Mйtifiot M., Chung S., Masoaka T., Cuzzucoli Crucitti G., Messore A., Pupo G., Noemi Madia V., Saccoliti F., Scipione L., Tortorella S., Di

Leva F.S., Cosconati S., Marinelli L., Novellino E., Le Grice F.J., Pommier Y., Marchand C., Costi R., Di Santo R. *J. Med. Chem*. **2015**, *58*, 4610–4623. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00159

22. Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Краснова А.И., Новикова В.В. *Хим. фарм. ж*. **2019**, *53*, 30–34. [Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Krasnova A.I., Novikova V.V. *Pharm. Chem. J*. **2019**, *53*, 220–224.] doi 10.1007/s11094-019-01983-4
23. Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2020**, *56*, 339–346. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
24. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Бузмакова Н.А., Рудакова И.П., Дмитриев М.В. *Хим. фарм. ж*. **2018**, *52*, 26–28. [Gein V.L., Zamaraeva T.M., Buzmakova N.A., Rudakova I.P., Dmitriev M.V. *Pharm. Chem. J*. **2018**, *52*, 515–517.] doi 10.1007/s11094-018-1851-0
25. Гейн О.Н., Замараева Т.М., Гейн В.Л. *Хим. фарм. ж*. **2019**, *53*, 41–43. [Gein O.N., Zamaraeva T.M., Gein V.L. *Pharm. Chem. J*. **2019**, *53*, 40–42.] doi 10.1007/s11094-019-01952-x
26. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е., Залесов В.В. *ХГС*. **2009**, *45*, 832–835. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2009**, *45*, 658–661.] doi 10.1007/s10593-009-0334-3
27. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ*. **2020**, *90*, 837–842. [Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem*. **2020**, *90*, 943–947.] doi 10.1134/S1070363220060031
28. Шипиловских С.А., Ваганова В.Ю., Махмудова Р.Р., Рубцов А.Е. *ЖОХ*. **2020**, *90*, 513–521. [Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. *Russ. J. Gen. Chem*. **2020**, *90*, 583–589.] doi 10.1134/S1070363220040040
29. Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лупач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е. *Хим. фарм. ж*. **2013**, *47*, 26–30. [Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lupach D.Yu., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E. *Pharm. Chem. J*. **2013**, *47*, 366–370.] doi 10.1007/s11094-013-0960-z
30. Eddy N.B., Leimbach D.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1953**, *107*, 385.
31. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ*. М.: Гриф и К, **2012**, *1*.
32. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Ленинград: Медгиз, **1963**.

Synthesis, Intramolecular Cyclization and Antinociceptive Activity of Substituted 2-[2-(4-Nitrobenzoyl)hydrazono]-4-oxobut-2-enoic Acids Nitrobenzoyl)

E. I. Denisova[a, b], D. V. Lipin[a], K. Y. Parhoma[a], I. O. Devyatkin, D. A. Shipilovskikh[c], S. V. Chashchina[a, b], R. R. Makhmudov[a], N. M. Igidov[b], and S.A. Shipilovskikh[a, d, *]

[a] *Perm State University, ul. Bukireva 15, Perm, 614990 Russia*
[b] *Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya 2, Perm, 614990 Russia*
[c] *Perm National Research Polytechnic University Komsomolsky prosp., 29, Perm, 614990 Russia*
[d] *ITMO University, School of Physics and Engineering, Kronverksky prosp., 49, St. Petersburg, 197101 Russia*
**e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru*

Received July 24, 2021; revised August 14, 2021; accepted August 16, 2021

The method of synthesis and intramolecular cyclization of new substituted 2-[2-(4-nitrobenzoyl)hydrazono]-4-oxobut-2-enoic acids with propionic anhydride, which proceeds with the formation of the corresponding substituted 3-hydrazono-3*H*-furan-2-ones. The antinociceptive activity of the obtained compounds was also studied.

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