

ДЕЦИКЛИЗАЦИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(4-НИТРОБЕНЗОИЛ)ГИДРАЗОНО-3H-ФУРАН- 2-ОНОВ, ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПЕРВИЧНЫХ СПИРТОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ

© 2023 г. Д. В. Липин^a, Е. И. Денисова^{a, b}, Д. А. Шипиловских^c, 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 «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 17.06.2022 г.

После доработки 19.07.2022 г.

Принята к публикации 21.07.2022 г.

Исследована дециклизация замещенных 3-(4-нитробензоил)гидразоно-3H-фуран-2-онов под действием первичных спиртов, которая протекает с образованием соответствующих замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноатов. Исследована анальгетическая активность и острая токсичность полученных соединений. Установлено, что полученные соединения проявляют выраженный обезболивающий эффект, а также обладают низкой токсичностью. Согласно классификации токсичности препаратов полученные первичные замещенные 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноаты относятся к V классу практически нетоксичных препаратов.

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

DOI: 10.31857/S0514749223040109, **EDN:** ASLWLU

ВВЕДЕНИЕ

Бесконтрольное и чрезмерное использование фармацевтических препаратов в различных сферах деятельности является причиной развития лекарственной резистентности [1–4], поэтому приоритетной задачей современной фармацевтики и медицинской химии является разработка новых подходов к синтезу биологически активных соеди-

нений с низкой токсичностью [5–10]. С прикладной точки зрения это делает актуальным поиск новых синтетических платформ, позволяющих на своей основе получать биологически активные вещества, которые бы смогли найти применение в качестве лекарственных препаратов [11–14].

3-Имино(гидразоно)-3H-фуран-2-оны являются одними из таких перспективных универсальных

структур [15–22], они обладают большим потенциалом структурной модификации [23–26], а также среди них были обнаружены вещества с анальгетической, противоопухолевой, антипаразитарной, противомикробной и другой активностью [27–29]. Иминофураны легко вступают в нуклеофильные реакции, которые могут протекать с образованием ациклических [30–32] и гетероциклических структур [33–35]. Большинство из описанных превращений протекает с сохранением такого важного фрагмента, как 2,4-диоксобутановая кислота интерес к производным которой остается на высоком уровне в области медицинской химии [36–45]. Данный факт подталкивает к более подробному изучению как химических свойств 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов, так и биологических свойств продуктов, полученных на их основе.

Синтез 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов представляет собой внутримолекулярную циклизацию под действием ангидридов алифатических кислот, данный синтез обладает препаративной простотой методики и высоким выходом продукта. Механизм реакции представлен раскрытием цикла и рециклизацией 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов, при взаимодействии которых с моноклеофилами могут быть получены различные производные 2,4-диоксобутановых кислот.

Ранее нами был предложен простой синтез производных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией замещенных 2-[2-(4-*R*-бензоил)гидразоно]-4-оксобутановых кислот [46, 47], а также ряда производных 3-имино(тиофен-2-ил)-3*H*-фуран-2-онов, включающих в свою

структуру такой фармакофорный фрагмент, как аминотиофен Гевальда [48–53] внутримолекулярной циклизацией замещенных 4-оксо-2-{3-(*R*)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино}бут-2-еновых кислот [54–56]. Проведенные исследования показали, что обнаруженные нами вещества обладают выраженной анальгетической [57], противовоспалительной [58], противомикробной активностью [59], а также соединения с выраженными фотолуминесцентными свойствами [60].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе нами продолжены исследования в области поиска новых биологически активных соединений с низкой токсичностью. В ходе проведенных исследований изучена дециклизация замещенных 3-(4-нитробензоил)гидразоно-3*H*-фуран-2-онов под действием первичных спиртов и расширена возможная структурная модификация замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноатов с различными первичными спиртами, а также изучена их анальгетическая активность и острая токсичность.

Исходные замещенные 3-(4-нитробензоил)гидразоно-3*H*-фуран-2-оны **2a–c** были получены по описанной ранее методике [61, 62], физико-химические свойства полученных соединений совпадают с описанными ранее (схема 1).

Внутримолекулярная циклизация замещенных 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутановых кислот **1a–c** протекает при медленном нагревании до 140°C в пропионовом ангидриде при перемешивании в течение 30 мин.

Схема 1

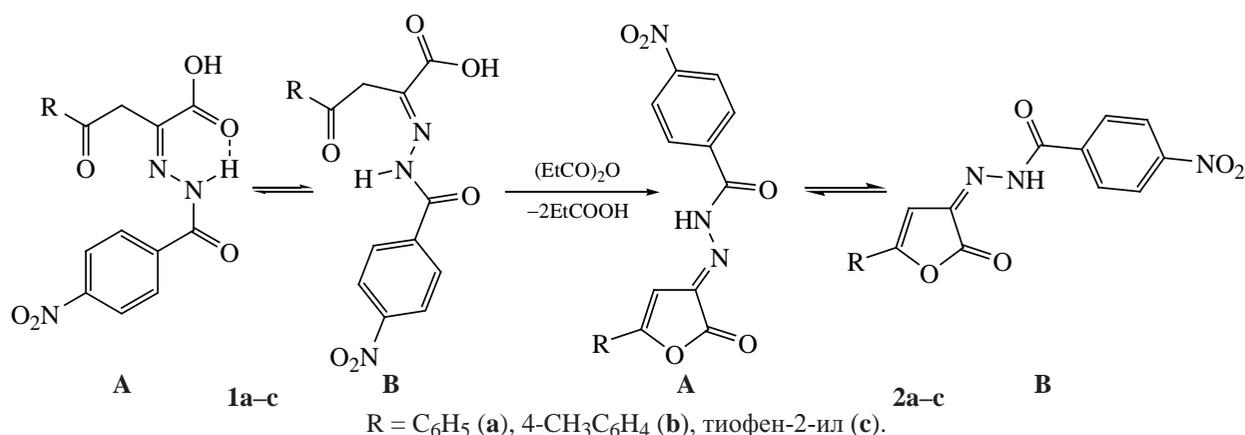
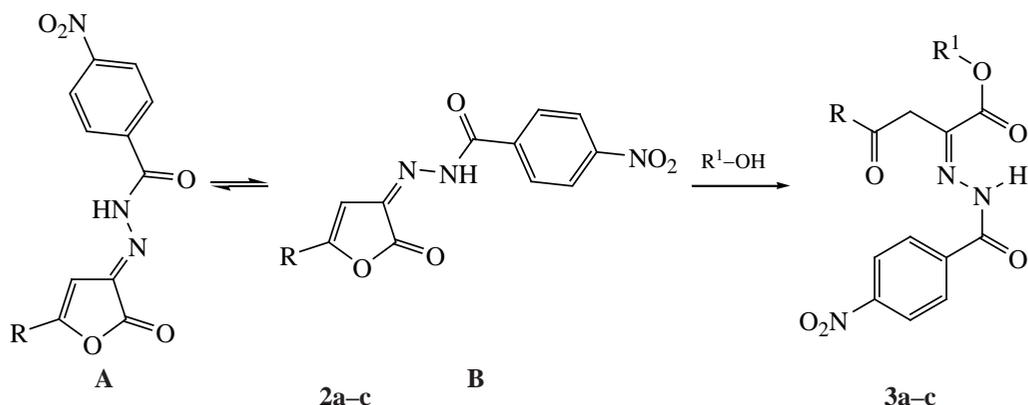


Схема 2



2, R = C₆H₅ (**a**), 4-CH₃C₆H₄ (**b**), тиофен-2-ил (**c**).

3, R = 4-CH₃C₆H₄: фуран-2-илметил (**a**), C₈H₁₇ (**b**); R = C₆H₅: R¹ = CH₃ (**c**), CH₂C₆H₅ (**d**), 4-CH₃CH₂C₆H₅ (**e**), 4-BrCH₂C₆H₅ (**f**); R = тиофен-2-ил; R¹ = CH₃ (**g**), 4-CH₃CH₂C₆H₅ (**h**), 4-BrCH₂C₆H₅ (**i**), 4-CH₃OCH₂C₆H₅ (**j**).

Соединения **2a–c** кристаллические вещества оранжевого цвета, полученные с выходами 67–74%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

В ИК спектрах фуранонов **2a–c** присутствует полоса поглощения в области 1801–1821 см⁻¹, характерная для валентных колебаний лактонного карбонила фуранового цикла и полоса поглощения в области 3262–3304 см⁻¹, характерная для валентных колебаний аминогруппы.

По данным спектров ЯМР ¹H в растворе ДМСО-*d*₆ соединения **2a–c** существуют в двух формах. Форма А характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 12.13–12.51 м.д.. Форма В характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 12.30 м.д.

Замещенные 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноаты **3a–j** получали дециклизацией соответствующих замещенных 3-(4-нитробензоил)гидразоно-3H-фуран-2-онов под действием первичных спиртов в присутствии триэтиламина при нагревании до 100°C в безводном толуоле при интенсивном перемешивании в течение 1 ч (схема 2).

Соединения **3a–j** кристаллические вещества от белого до оранжевого цвета, полученные с выходами 74–84%, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

Спектры ЯМР ¹H соединений **3a–j** в растворе CDCl₃ и ДМСО-*d*₆ характеризуются наличием

синглета протона NH-группы при 11.75–13.63 м.д., а также синглетом метиленовой группы при 3.28–4.63 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance III (рабочая частота 400 и 100 МГц) в CDCl₃ 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 R¹-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-R-бутаноатов 3a–j. Раствор 0.01 моль соединений **2a–c** и 0.05 моль соответствующего первичного спирта в 10 мл толуола интенсивно перемешивали при 90°C в течение ч. Полученный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

Фуран-2-илметил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(*p*-толил)бутаноат (3a). Выход 3.55 г (79%), жёлтые кристаллы, т.пл. 163–164°C (этанол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.36 с (3H, CH₃), 3.31 д (1H, CH₂, *J* 19.6 Гц), 3.61 д (1H, CH₂, *J* 19.6 Гц), 4.22 с (2H, CH₂), 6.37–6.41 м (1H_{аром}), 6.45–6.51 м (1H_{аром}), 7.21–7.25 м (2H_{аром}), 7.32–7.35 м (2H_{аром}), 7.41–7.46 м (1H_{аром}), 8.09–

8.13 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.28–8.31 м ($2H_{\text{аром}}$), 13.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.0, 49.4, 59.29, 110.7, 111.7, 123.1, 123.7, 128.0, 128.2, 129.4, 129.7, 131.3, 133.66, 138.2, 138.6, 139.2, 143.6, 147.0, 148.4, 149.8, 160.6, 166.9, 195.5. Найдено, %: С 61.49; Н 4.25; N 9.34. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С 61.47; Н 4.26; N 9.35.

Октил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(*n*-толил)бутаноат (3b). Выход 3.56 г (74%), жёлтые кристаллы, т.пл. 98.5–100°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.17–1.39 (10H, CH_2), 1.53–1.67 м ($2H$, CH_2), 2.37 с (3H, CH_3), 3.31 д (1H, CH_2 , J 19.5 Гц), 3.61 д (1H, CH_2 , J 19.5 Гц), 4.28 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.17–7.23 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.85–7.91 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.08–8.16 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.28–8.33 м ($2H_{\text{аром}}$), 13.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.0, 21.0, 21.6, 22.5, 25.7, 28.2, 29.0, 29.1, 31.63, 49.5, 66.3, 96.4, 123.0, 123.7, 128.2, 129.5, 131.4, 133.7, 138.60, 144.7, 147.4, 149.7, 160.97, 166.8, 195.5. Найдено, %: С 64.86; Н 6.50; N 8.71. $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.85; Н 6.49; N 8.73.

Метил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутаноат (3c). Выход 3.03 г (82%), оранжевые кристаллы, т.пл. 157.5–159°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.33 д (1H, CH_2 , J 19.5 Гц), 3.63 д (1H, CH_2 , J 19.5 Гц), 3.90 с (3H, CH_3), 7.38–7.43 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.45–7.48 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.49–7.55 м ($1H_{\text{аром}}$), 8.11–8.14 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.28–8.33 м ($2H_{\text{аром}}$), 13.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 49.5, 52.9, 123.1, 123.8, 128.1, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 131.3, 138.2, 142.1, 147.1, 149.8, 161.4, 166.9, 195.9. Найдено, %: С 58.52; Н 4.11; N 11.39. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 58.54; Н 4.09; N 11.38.

Бензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутаноат (3d). Выход 3.74 г (84%), жёлтые кристаллы, т.пл. 162.5–164°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.34 д (1H, CH_2 , J 19.5 Гц), 3.63 д (1H, CH_2 , J 19.5 Гц), 5.34 с (2H, CH_2), 7.26–7.52 м ($10H_{\text{аром}}$), 8.12–8.15 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.27–8.31 м ($2H_{\text{аром}}$), 13.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 49.5, 67.7, 123.1, 123.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 131.4, 133.7, 134.8, 138.1, 147.1, 149.8, 160.68, 166.9, 196.0. Найдено, %: С 64.73; Н 4.31; N 9.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.72; Н 4.30; N 9.43.

4-Метилбензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутаноат (3e). Выход 3.53 г (77%), жёлтые кристаллы, т.пл. 193.5–194.5°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 3.41 с (2H, CH_2), 5.25 с (2H, CH_2), 7.17–7.23 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.28–7.33 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.36–7.39 м ($2H_{\text{аром}}$), 7.50–7.58 м ($3H_{\text{аром}}$), 7.88–7.93 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.27–8.33 м ($2H_{\text{аром}}$), 11.79 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 21.2, 51.5, 67.0, 95.1, 123.5, 125.3, 128.5, 128.6, 129.5, 130.7, 132.9, 138.1, 141.0, 142.6, 146.6, 149.1, 161.1, 165.5. Найдено, %: С 65.36; Н 4.60; N 9.17. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 65.35; Н 4.61; N 9.15.

4-Бромбензил-(*Z*)-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-фенилбутаноат (3f). Выход 3.35 г (64%), белые кристаллы, т.пл. 177.5–178.5°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.41 с (2H, CH_2), 5.26 с (2H, OCH_2), 7.31–7.37 м ($5H_{\text{аром}}$), 7.55–7.59 м ($4H_{\text{аром}}$), 7.88–7.93 м ($2H_{\text{аром}}$), 8.27–8.32 м ($2H_{\text{аром}}$), 11.78 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 51.4, 66.2, 123.5, 125.3, 128.1, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2, 130.4, 130.6, 130.7, 131.7, 131.7, 131.9, 135.4, 141.0, 142.6, 146.5, 149.2, 161.0, 165.5, 194.5. Найдено, %: С 54.96; Н 3.45; N 8.03. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 54.98; Н 3.46; N 8.01.

Метил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноат (3g). Выход 3.11 г (83%), оранжевые кристаллы, т.пл. 172–172.5°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 3.28 с (2H, CH_2), 3.76 с (3H, CH_3), 7.26–7.34 м ($1H_{\text{аром}}$), 8.01–8.09 м ($4H_{\text{аром}}$), 8.32–8.39 м ($2H_{\text{аром}}$), 11.71 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 38.4, 52.97, 123.6, 123.7, 129.3, 130.5, 134.7, 135.8, 139.5, 143.1, 143.1, 146.8, 149.73, 162.35, 164.93, 187.47. Найдено, %: С 51.22; Н 3.47; N 11.21; S 8.53. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 51.20; Н 3.49; N 11.20; S 8.54.

4-Метилбензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноат (3h). Выход 3.72 г (82%), жёлтые кристаллы, т.пл. 196–197°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH_3), 3.28 с (2H, CH_2), 5.17 с (2H, CH_2), 7.11–7.32 м ($5H_{\text{аром}}$), 8.01–8.09 м ($4H_{\text{аром}}$), 8.25–8.32 м ($2H_{\text{аром}}$), 11.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 21.2, 67.1, 123.6, 128.5, 129.3, 129.3, 129.4, 129.5, 130.6, 130.9, 132.0, 133.1, 134.7, 134.9, 135.8, 136.1, 137.9, 139.6, 143.1,

164.2, 187.5. Найдено, %: С 59.33; Н 4.13; N 9.01; S 6.89. $C_{23}H_{19}N_3O_6S$. Вычислено, %: С 59.35; Н 4.11; N 9.03; S 6.89.

4-Бромбензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноат (3i). Выход 3.92 г (74%), белые кристаллы, т.пл. 193–194°C (этанол). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.61 с (2H, CH_2), 5.20 с (2H, CH_2), 7.27–7.34 м (3H_{аром}), 7.49–7.55 м (2H_{аром}), 8.03–8.06 м (4H_{аром}), 8.26–8.31 м (2H_{аром}), 11.81 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 38.3, 66.3, 121.8, 123.6, 129.3, 130.4, 130.6, 130.6, 131.7, 131.9, 134.7, 135.6, 135.8, 139.6, 143.0, 149.6, 164.1, 187.5. Найдено, %: С 49.81; Н 3.06; N 7.90; S 6.04. $C_{22}H_{16}BrN_3O_6S$. Вычислено, %: С 49.82; Н 3.04; N 7.92; S 6.05.

4-Метоксибензил-2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноат (3j). Выход 3.90 г (81%), белые кристаллы, т.пл. 182.5–184°C (этанол). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.74 с (3H, OCH_3), 4.63 с (2H, CH_2), 5.20 с (2H, CH_2), 6.84–6.92 м (3H_{аром}), 7.24–7.27 м (2H_{аром}), 8.02–8.09 м (4H_{аром}), 8.24–8.31 м (2H_{аром}), 11.81 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 38.3, 55.5, 66.9, 113.8, 120.2, 120.4, 123.6, 129.9, 130.0, 130.1, 130.6, 130.9, 134.7, 135.8, 137.6, 139.6, 143.1, 149.6, 149.6, 159.8, 164.2, 187.5. Найдено, %: С 57.37; Н 3.99; N 8.75; S 6.64. $C_{23}H_{19}N_3O_7S$. Вычислено, %: С 57.38; Н 3.98; N 8.73; S 6.66.

Исследование биологических свойств. 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» [63]. 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 металлическую пластинку [64]. 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 – обли-

зывания 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 соединение 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 (ЕД₅₀), диклофенак натрия («Alfa Aesar®») в дозе 10 мг/кг. Результаты исследования анальгетической активности предоставлены в таблице.

Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединений **3a–j** определяли по методу Г.Н. Першина [65]. Соединения **3a–j** вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16–18 г в виде взвеси в 2% крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 сут. Для исследуемых соединений **3a–j** ЛД₅₀ составляет > 1500 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов соединения **3a–j** относятся к V классу практически нетоксичных препаратов [66]. Результаты исследования токсичности предоставлены в таблице.

Статистическую обработку экспериментально-го материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что первичные замещенные 2-[2-(4-нитробензоил)гидразоно]-4-оксобутаноаты обладают выраженной антиноцицептивной активностью и низкой токсичностью. Установлено, что полученные соединения более чем в 20 раз менее токсичны чем препарат сравнения диклофенак

Анальгетическая активность исследованных соединений **3a–j**

Соединение	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2 ч
Контроль	–	–	10.20±0.38
3a	50	> 1500	22.52±0.72
3b	50	> 1500	21.60±0.58
3c	50	> 1500	23.60±0.58
3d	50	> 1500	22.48±0.64
3e	50	> 1500	20.10±0.94
3f	50	> 1500	21.22±0.38
3g	50	> 1500	20.50±0.46
3h	50	> 1500	20.30±0.38
3i	50	> 1500	19.58±0.72
3j	50	> 1500	20.40±0.44
Метамизол натрия	93		16.60±3.40
Диклофенак натрия	10	74	26.20±0.96

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

натрия, используемый в медицинской практике. Обнаружено, что введение метильного заместителя и фенильного в 4 положение сложного эфира замещенной бутановой кислоты приводит к максимальному обезболивающему эффекту у соединения **3c**. Также установлено, что замена метильного заместителя на бензильный, а также его последующая модификация приводит к уменьшению анальгетического эффекта соединений **3d**, **e**, **f**. Минимальный анальгетический эффект был обнаружен в случае введения тиофен-2-ильного заместителя в положение сложного эфира замещенной бутановой кислоты соединения **3i**.

В ходе проведенных исследований обнаружены зависимости изменения анальгетического эффекта от структуры полученных соединений. Установлено, что все полученные в ходе выполнения проекта соединения относятся к V классу практически не токсичных препаратов, что подчеркивает перспективность их дальнейшего использования. Проведённые исследования показали перспективность проведения дальнейших исследований в данной области с целью поиска более активных соединений с низкой токсичностью.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 4 2023

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Липин Дмитрий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2746-1395>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wong V.W.Y., Huang Y., Wei W.I., Wong S.Y.S., Kwok K.O. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2022**, *11*. doi 10.1186/s13756-021-01044-0
2. Ma Y., Frutos-Beltrán E., Kang D., Pannecouque C., De Clercq E., Menéndez-Arias L., Liu X., Zhan P. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4514–4540. doi 10.1039/d0cs01084g
3. Maoyu X., Jun H., Liyang Y., Xiguan C., Xuyu Z., Yingying S. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1664–3224. doi 10.3389/fimmu.2021.799428

4. Cao L., Zhu Y., Wang W., Wang G., Zhang Sh., Cheng H. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, *9*, 2296–4185. doi 10.3389/fbioe.2021.798882
5. Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. *J. Nanobiotechnol.* **2022**, *20*. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
6. Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. *J. Hematol. Oncol.* **2022**, *15*. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
7. Bouz G., Doležal M. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 1312. doi 10.3390/ph14121312
8. Samy K.E., Gampe C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *62*. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
9. Mouchlis V.D., Serra A., Muratov E.N., Lima M.N.N., Brooks W.H. *Advances in Drug.* Wuhan: SCIRP, **2021**.
10. Jhinjharia D., Kaushik A.C., Sahi S. *Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences.* London: Academic Press. **2021**, 55–103. doi 10.1016/B978-0-12-821748-1.00009-9
11. Ciemny M., Kurcinski M., Kamel K., Kolinski A., Alam N., Schueler-Furman O., Kmiecik S. *Drug. Discov. Today.* **2018**, *23*, 1530–1537. doi 10.1016/j.drudis.2018.05.006
12. Qureshi R., Zou B., Alam T., Wu J., Lee V., Yan H. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* **2022**. doi 10.1109/TCBB.2022.3141697
13. Bai Q., Liu S., Tian Y., Xu T., Jesús Banegas-Luna A., Pérez-Sánchez H., Huang J., Liu H., Yao X. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2021**, 1581. doi 10.1002/wcms.1581
14. Sehrish B., Abdul H., Mariya A.R., Shafia I., Jamshed I. *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*, 4484–4498. doi 10.2174/0929867327666201027153617
15. Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2007**, *340*, 315–319. doi 10.1002/ardp.200700043
16. Zhu G., Fu W., Han B., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromol. Rapid. Commun.* **2021**, *42*, 2000463. doi 10.1002/marc.202000463
17. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15788–15796. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
18. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. *ЖОХ.* **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
19. Pelliccia S., Alfano A.I., Luciano P., Novellino E., Massarotti A., Tron G.C., Ravelli D., Giustiniano M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1981–1990. doi 10.1021/acs.joc.9b02709
20. Fu W., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromolecules.* **2019**, *52*, 3319–3326. doi 10.1021/acs.macromol.9b00408
21. Горбунова И.А., Шаравьева Ю.О., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1520–1527. [Gorbunova I.A., Sharavyeva Yu.O., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., and Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1899–1905.] doi 10.1134/S1070363222100048
22. Rios-Gutierrez M., Domingo L.R., Perez P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84797–84809. doi 10.1039/C5RA15662A
23. Mayorova O.A., Yegorova A.Y. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53*, 853–856. doi 10.1002/mrc.4270
24. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Дмитриев М.В., Зверева О.В., Силайчев П.С., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2023**, *93*, 188–199. [Igidov S.N., Turyshev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Dmitriev M.V., Zvereva O.V., Silaichev P.S., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, *93*, 253–262.] doi 10.1134/S1070363223020044
25. Hu W., Li Z., Li J., Wu W., Liu H., Jiang H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3509. doi 10.1002/adsc.201700533
26. Гавкус Д.Н., Майорова О.А., Борисов М.Ю. Егорова А.Ю. *ЖОХ.* **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
27. Сюткина А.И., Шаравьева Ю.О., Чащина С.В., Шипиловских С.А., Игидов Н.М. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, *71*, 496–501. [Siutkina A.I., Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ Chem. Bull.* **2022**, *71*, 496–501.] doi 10.1007/s11172-022-3439-9
28. Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2021**, *91*, 1587–1593. [Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 2025–2030.] doi 10.1134/S1070363221100157
29. Siutkina A.I., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Kizimova I.A., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1874–1881. doi 10.1134/S1070428021110105
30. 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
31. Huang F., Liu Z., Wang Q., Lou J., Yu Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3660–3663. doi 10.1021/acs.orglett.7b01668
32. Rogova A., Karpov T.E., Gorbunova I.A., Sidorov R.Yu., Domracheva N., Rubtsov A.E., Shipilovs-

- kikh D.A., Muslimov A.R., Zyuzin M.V., Timin A.S., Shipilovskikh S.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**. doi 10.1021/acs.eurjmedchem.2c0xxx
33. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Дмитриев М.В., Зверева О.В., Силайчев П.С., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2023**, 93. [Igidov S.N., Turyshev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Dmitriev M.V., Zvereva O.V., Silaichev P.S., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93.]
34. Boichuk S., Galembikova A., Syuzov K., Dunaev P., Bikinieva F., Aukhadieva A., Zykova S., Igidov N., Gankova K., Novikova M., Kopnin P. *Molecules.* **2021**, 26, 5780. doi 10.3390/molecules26195780
35. Boichuk S., Galembikova A., Bikinieva F., Dunaev P., Aukhadieva A., Syuzov K., Zykova S., Igidov N., Ksenofontov A., Bocharov P. *Molecules.* **2021**, 26, 616. doi 10.3390/molecules26030616
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. *Bioorg. Chem.* **2020**, 105, 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
41. 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
42. 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
43. Singh K.S., Sharma R., Reddy P.A.N., Vonteddu P., Good M., Sundarrajan A., Choi H., Muthumani K., Kossenkov A., Goldman A.R., Tang H.Y., Totrov M., Cassel J., Murphy M.E., Somasundaram R., Herlyn M., Salvino J.M., Dotiwala F. *Nature.* **2021**, 589, 597–602. doi 10.1038/s41586-020-03074-x
44. 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
45. Zhang K., Tran C., Alami M., Hamze A., Provot O. *Pharmaceuticals.* **2021**, 14, 779. doi 10.3390/ph14080779
46. 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**, 57, 1736–1743. [Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Yu., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1955–1960.] doi 10.1134/S1070428021120083
47. 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**, 91, 1962–1968. [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**, 91, 2469–2474.] doi 10.1134/S1070363221120161
48. Mohamed M.F.A., Youssif B.G.M., Shaykoon M.S.A., Abdelrahman M.H., Elsadek B.E.M., Aboraia A.S., Abu-Rahma G.E.A. *Bioorg. Chem.* **2019**, 91, 103127. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103127
49. Fyfe T.J., Zarzycka B., Lim H.D., Kellam B., Mistry S.N., Katrich V., Scammells P.J., Lane J.R., Capuano B. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 174–206. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01565
50. Fayed A.A., Alahmadi Y.M., Yousif M.N.M., Yousif N.M., Amer A.A., El-Faragy A.F., Ouf N.H., Gad F.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 1887–1895. doi 10.1134/s1070363219090251
51. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. *Chem. Biodivers.* **2019**, 16, 1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
52. Khalifa M.E., Algothami W.M. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1207, 127784. doi 10.1016/j.molstruc.2020.127784
53. Mahdavi B., Hosseini-Tabar S.M., Rezaei-Seresht E., Rezaei-Seresht H., Falanji F. *J. Iran. Chem. Sos.* **2020**, 17, 809–815. doi 10.1007/s13738-019-01813-0
54. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2021**, 91, 1333–1339. [Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, 91, 1623–1628.] doi 10.1134/S1070363221090048
55. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *AIP Conf. Proc.* **2020**, 2280, 0018486. doi 10.1063/5.0018486
56. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 658–661. doi 10.1007/s10593-009-0334-3

57. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2022**, 92, 1378–1386. [Igidov S.N., Turyshv A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, 92, 1629–1636.] doi 10.1134/S1070363222090067
58. Шаравьёва Ю.О., Сюткина А.И., Чашина С.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2022**, 71, 538–542. [Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71, 538–542.] doi 10.1007/s11172-022-3445-y
59. Горбунова И.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Новикова В.В., Дубровина С.С., Шипиловских Д.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2023**, 93, 8–15. [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**, 93, 8–15.] doi 10.1134/S1070363223010024
60. Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. *Photonics Nanostruct.* **2022**, 48, 1569–410. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
61. Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Yu., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1736–1743. doi 10.1134/S1070428021120083
62. Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОрХ*. **2022**, 58, 1354–1365. [Lipin D.V., Denisova E.I., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, 58, 1759–1768.] doi 10.1134/S1070428022120041
63. Eddy N.B., Leimbach D.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1953**, 107, 385.
64. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ*. М.: Гриф и К. **2012**, 1.
65. Першин Г.Н. *Методы экспериментальной химиотерапии*. М.: Медицина. **1971**.
66. Измеров Н.Ф., Саночкий И.В., Сидоров К.К. *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник*. М.: Медицина. **1977**.
67. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Ленинград: Медгиз. **1963**.

Decyclization of Substituted 3-(4-Nitrobenzoyl)hydrasono-3H-furan-2-ones under the Action of Primary Alcohols and Investigation of Analgesic Activity and Acute Toxicity of Reaction Products

D. V. Lipin^a, E. I. Denisova^{a,b}, D. A. Shipilovskikh^c, 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. Poleyaya 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 June 17, 2022; revised June 19, 2022; accepted June 21, 2022

The decyclization of substituted 3-(4-nitrobenzoyl)hydrasono-3H-furan-2-ones under the action of primary alcohols, which proceeds with the formation of the corresponding substituted 2-[2-(4-nitrobenzoyl)hydrazono]-4-oxobutanoates, has been studied. The analgesic activity and acute toxicity of the obtained compounds were studied, it was found that the obtained compounds exhibit a pronounced analgesic effect, and also have low toxicity. According to the drug toxicity classification, the obtained primary substituted 2-[2-(4-nitrobenzoyl)hydrazono]-4-oxobutanoates belong to class V of practically non-toxic drugs.

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