

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЛКИЛ-2-АРИЛАМИНО-5,5-ДИМЕТИЛ-4-ОКСОГЕКС-2-ЕНАМИДОВ

© 2025 г. О. В. Зверева^{1,*}, Е. С. Лиманский¹, С. В. Чащина^{1,2}, И. Н. Чернов³,
И. Г. Мокрушин², Н. М. Игидов¹

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614990 Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614068 Россия

³ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского,
Нижний Новгород, 603950 Россия

*e-mail: zvereva.olga.2019@inbox.ru

Поступило в редакцию 13 марта 2025 г.

После доработки 3 апреля 2025 г.

Принято к печати 4 апреля 2025 г.

Дециклизацией 4-ариламино-2-*трет*-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетатов под действием алифатических аминов получен ряд новых N-алкил-2-ариламино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамидов. Исследована анальгетическая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 4-ариламино-2-*трет*-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетаты, бензиламин, фенетиламин, N-алкил-2-ариламино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамиды, анальгетическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X25030021, EDN: DCWEYP

ВВЕДЕНИЕ

Ранее было показано, что 3-иминофуран-2(3*H*)-оны, имеющие в своей структуре несколько реакционных центров, широко используются для получения различных ациклических и гетероциклических соединений, обладающих широким спектром фармакологического действия [1–19].

Реакционная способность близких по структуре 4-ариламино-2-*трет*-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетатов изучена только по отношению к производным циануксусной кислоты [20], первичным ароматическим и гетероциклическим аминам [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

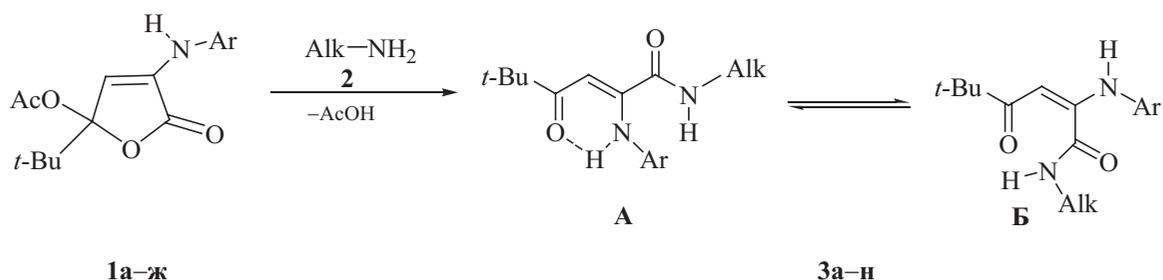
С целью дальнейшего исследования химического поведения 4-ариламино-2-*трет*-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетатов **1а–ж** в реакции с алифа-

тическими аминами, особенностей строения, а также для поиска новых биологически активных веществ нами изучено их взаимодействие с бензиламином и фенетиламином. При их кипячении в эквимольном соотношении в среде абсолютного толуола выделены продукты дециклизации – N-алкил-2-ариламино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамиды **3а–н** (схема 1).

Соединения **3а–н** – бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМСО, при нагревании – в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

ИК спектры синтезированных соединений характеризуются наличием полос поглощения валентных колебаний NH-групп енаминного и амидного фрагментов при 3204–3316 см⁻¹, карбонильных групп при 1610–1674 см⁻¹, а также полосой поглощения валентных колебаний связи C=C в области 1576–1596 см⁻¹.

Схема 1.



Alk = C₆H₅CH₂ (**3a–ж**), C₆H₅CH₂CH₂ (**3з–о**); Ar = 4-BrC₆H₄ (**1a, 3a, 3з**), 2-BrC₆H₄ (**1б, 3б, 3и**), 2-IC₆H₄ (**1в, 3в, 3к**), 4-ClC₆H₄ (**1г, 3г, 3л**), 2-ClC₆H₄ (**1д, 3д, 3м**), 4-EtOC₆H₄ (**1е, 3е, 3н**), 2-Me-5-NO₂C₆H₃ (**1ж, 3ж**).

Данные спектров ЯМР ¹H соединений **3а–д, ж–м** свидетельствуют об их существовании в растворе ДМСО-*d*₆ в одной енамино-кетонной форме в виде *Z*-изомера, что подтверждается наличием синглета винильного протона при 5.52–5.83 м. д., сигналов амидной группы NH при 8.73–9.29 м. д. и группы NH, вовлеченной во внутримолекулярную водородную связь с группой C⁴=O, при 11.55–11.83 м. д. Согласно данным ЯМР ¹H, соединения **3е, н**, имеющие в ароматическом кольце этоксигруппу, существуют в растворе ДМСО-*d*₆ в виде двух енамино-кетонных форм **A** (*Z*-изомер) и **B** (*E*-изомер). *Z*-Изомер (форма **A**) характеризуется присутствием в спектре сигнала винильного протона при 5.37–5.43 м. д. и

сигнала протона группы NH при 11.88–12.11 м. д. *E*-Изомер (форма **B**) характеризуется присутствием в спектре сигналов винильного протона при 5.23–5.37 м. д. и группы NH при 10.39–10.60 м. д.

Некоторые из полученных соединений исследовали на аналгетическую активность (табл. 1). Из полученных данных видно, что обезболивающий эффект всех изученных соединений, кроме соединения **3н**, превышает эффект препарата сравнения метамизола натрия или сопоставим с ним. Наибольшую активность, превосходящую действие метамизола натрия, показали соединения **3е, 3ж** и **3з**, несущие в своем составе 4-этоксифенильный и 2-метил-5-нитрофенильный заместители.

Таблица 1. Анальгетическая активность соединений **3а–в, е–к, н**, определенная по методу «горячая пластина».

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с	<i>p</i> в сравнении с контролем	<i>p</i> в сравнении с эталоном (метамизолом натрия)
3а	20.44±0.94 ^a	<0.05	<0.05
3б	18.97±1.04 ^a	<0.05	>0.05
3в	20.50±1.56 ^a	<0.05	>0.05
3е	26.83±3.52 ^a	<0.05	<0.05
3ж	28.74±1.43 ^a	<0.05	<0.05
3з	24.10±1.52 ^a	<0.05	<0.05
3и	21.32±1.92 ^a	<0.05	<0.05
3к	22.88±1.27 ^a	<0.05	<0.05
3н	8.00±0.58 ^a	<0.05	<0.05
Контроль	11.38±0.97	–	–
Метамизол натрия	16.60±1.00	<0.05	–

^a Различие достоверно по сравнению с метамизолом натрия.

ВЫВОДЫ

Таким образом, реакция дециклизации 4-арил-амино-2-*трет*-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуран-2-илацетатов с аминами открывает широкие возможности для синтеза новых потенциально биологически активных производных пивалоилпировиноградной кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР зарегистрированы на приборах Bruker AvanceIII в ДМСО- d_6 [400 (^1H) и 100 МГц (^{13}C)], 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 ПТСХ ПА-УФ-254 в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование проводили в УФ свете и парами иода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

4-Ариламино-2-*трет*-бутил-5-оксо-2,5-дигидрофуран-2-илацетаты **1а–ж** синтезировали по методам, описанным в работах [20, 21].

Общая методика синтеза N-алкил-2-арил-амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамидов 3а–н. К раствору 0.0025 моль соответствующего 4-арил-амино-2-*трет*-бутил-2,5-дигидро-5-оксофуранил-2-ацетата **1а–ж** в 20 мл абсолютного толуола приливали раствор 0.27 г (0.0025 моль) бензиламина или 0.3 г (0.0025 моль) фенетиламина в 5 мл абсолютного толуола и смесь нагревали в течение 5–7 мин. Раствор охлаждали до 0°C, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

N-Бензил-2-(4-бромфенил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамид (3а). Выход 0.72 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 182–183°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3280, 1658, 1632, 1590. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.11 с (9H, *t*-Bu), 4.32 д (2H, CH_2 , J 6.1 Гц), 5.69 с (1H, CH), 6.89–7.31 м (9H, H_{Ar}), 9.21 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.48, 42.83, 94.33, 116.55, 123.26, 127.44, 128.14, 128.71, 132.12, 138.71, 139.06, 153.58, 164.04, 206.89. Найдено, %: C 60.70; H 5.60; N 6.72. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.73; H 5.58; N 6.74.

N-Бензил-2-(2-бромфенил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамид (3б). Выход 0.58 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 184–185°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3264, 1658, 1634, 1593. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.17 с (9H, *t*-Bu), 4.35 д (2H, CH_2 , J 6.1 Гц), 5.81 с (1H, CH), 6.87–7.64 м (9H, H_{Ar}), 9.28 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.74 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 26.91, 42.49, 95.32, 114.11, 121.05, 125.03, 127.02, 127.74, 128.00, 128.29, 132.72, 137.46, 138.29, 151.97, 163.45, 206.80. Найдено, %: C 60.75; H 5.60; N 6.71. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.73; H 5.58; N 6.74.

N-Бензил-2-(2-иодфенил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамид (3в). Выход 0.76 г (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 178–180°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3278, 1647, 1633, 1586. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.17 с (9H, *t*-Bu), 4.33 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 5.79 с (1H, CH), 6.80–7.85 м (9H, H_{Ar}), 9.24 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.57 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 26.95, 42.46, 95.01, 120.87, 125.53, 126.99, 127.67, 128.26, 128.43, 138.37, 139.05, 140.66, 152.34, 163.49, 206.61. Найдено, %: C 54.58; H 5.04; N 6.03. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 54.56; H 5.01; N 6.06.

N-Бензил-2-(4-хлорфенил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамид (3г). Выход 0.70 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 167–168°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3269, 1652, 1626, 1591. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.16 с (9H, *t*-Bu), 4.32 д (2H, CH_2 , J 6.1 Гц), 5.68 с (1H, CH), 6.95–7.33 м (9H, H_{Ar}), 9.20 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.48, 42.81, 94.21, 122.92, 127.45, 128.12, 128.55, 128.70, 129.21, 138.63, 138.71, 153.70, 164.05, 206.87. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 (24.0) $[M]^+$, 313 (26.0) $[M-t\text{-Bu}]^+$, 236 (47.0) $[M-\text{PhCH}_2\text{NHCO}]^+$, 151 (14.0) $[M-\text{PhCH}_2\text{NHCO}-t\text{-BuCO}]^+$, 106 (18.0) $[\text{PhCH}_2\text{NH}]^+$, 91 (100.0) $[\text{PhCH}_2]^+$. Найдено, %: C 68.05; H 6.22; N 7.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.01; H 6.25; N 7.55.

N-Бензил-2-(2-хлорфенил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамид (3д). Выход 0.53 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 175–176°C (пропан-2-ол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.15 с (9H, *t*-Bu), 4.34 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 5.79 с (1H, CH), 6.87–7.47 м (9H, H_{Ar}), 9.29 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.83 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.03; H 6.28; N 7.51. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.01; H 6.25; N 7.55.

N-Бензил-2-(2-метил-5-нитрофенил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамид (3ж). Выход 0.60 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 111–112°C (пропан-2-ол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.17 с (9H, *t*-Bu), 2.41 с (3H, Me), 4.30 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 5.83 с (1H, CH), 7.10–7.84 м (8H, H_{Ar}), 9.06 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.59 с (1H, NH). Найдено, %: C 66.85; H 6.32; N 10.66. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.82; H 6.37; N 10.63.

N-Бензил-2-(4-этоксифенил)амино-5,5-диметил-4-оксогекс-2-енамид (3е). Выход 0.68 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 130–132°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.03 с (9H, *t*-Bu), 1.10 с (9H, *t*-Bu), 1.24 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.29 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 3.86 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 3.97 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 4.51 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 5.32 с (1H, CH), 5.43 с (1H, CH), 6.49–7.46 м (9H, H_{Ar}), 8.48 уш. с (1H, NH), 9.16 уш. с (1H, NH), 10.60 уш. с (1H, NH), 11.88 с (1H, NH). Найдено, %: C 72.63; H 7.38; N 7.40. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.60; H 7.42; N 7.36.

2-(4-Бромфенил)амино-5,5-диметил-4-оксо-N-фенетилгекс-2-енамид (3з). Выход 0.62 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 143–144°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3204, 1656, 1632, 1590. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.13 с (9H, *t*-Bu), 2.77 т (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.39 к (2H, CH_2 , J 5.9 Гц), 5.52 с (1H, CH), 6.92–7.43 м (9H, H_{Ar}), 8.73 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.58 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 26.96, 34.20, 42.15, 93.76, 115.90, 122.31, 122.41, 126.13, 128.26, 128.66, 131.71, 138.59, 139.08, 152.99, 163.52, 206.36. Найдено, %: C 61.59; H 5.83; N 6.56. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.54; H 5.87; N 6.52.

2-(2-Бромфенил)амино-5,5-диметил-4-оксо-N-фенетилгекс-2-енамид (3и). Выход 0.69 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–161°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240, 1674, 1610, 1596. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.15 с (9H, *t*-Bu), 2.81 т (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.42 к (2H, CH_2 , J 5.9 Гц), 5.64 с (1H, CH), 6.93–7.65 м (9H, H_{Ar}), 8.79 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.71 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 26.91, 34.22, 42.33, 95.18, 114.05, 120.87, 125.01, 126.17, 128.18, 128.28, 128.66, 132.73, 137.48, 139.13, 152.04, 163.41, 206.71. Найдено, %: C 61.51; H 5.90; N 6.50. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.54; H 5.87; N 6.52.

2-(2-Иодфенил)амино-5,5-диметил-4-оксо-N-фенетилгекс-2-енамид (3к). Выход 0.87 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 136–137°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3273, 1650, 1635, 1584. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.14 с (9H, *t*-Bu), 2.79 т (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.39 к (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 5.62 с (1H, CH), 6.81–7.86 м (9H, H_{Ar}), 8.73 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.44, 34.71, 42.81, 95.38, 121.17, 126.01, 128.66, 128.79, 129.14, 129.26, 139.57, 141.18, 152.91, 163.94, 207.02. Найдено, %: C 55.50; H 5.24; N 5.91. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 55.47; H 5.29; N 5.88.

2-(4-Хлорфенил)амино-5,5-диметил-4-оксо-N-фенетилгекс-2-енамид (3л). Выход 0.69 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 140–141°C (пропанол-2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.14 с (9H, *t*-Bu), 2.78 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.41 к (2H, CH_2 , J 5.7 Гц), 5.54 с (1H, CH), 6.98–7.33 м (9H, H_{Ar}), 8.49 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.59 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.40, 34.70, 42.82, 95.61, 121.14, 123.88, 125.10, 126.66, 128.15, 128.78, 129.16, 130.03, 136.57, 139.61, 152.52, 163.90, 207.32. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384 (27.0) $[M]^+$, 327 (100.0) $[M-t\text{-Bu}]^+$, 299 (7.0) $[M-t\text{-BuCO}]^+$, 264 (6.0) $[M-\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NH}]^+$, 236 (58.0) $[M-\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}]^+$, 138 (21.0) $[t\text{-BuCOCH=C=C=O}]^+$, 111 (6.0) $[4-\text{ClC}_6\text{H}_4]^+$, 105 (53.0) $[\text{PhCH}_2\text{CH}_2]^+$. Найдено, %: C 68.60; H 6.59; N 7.25. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.65; H 6.55; N 7.28.

2-(2-Хлорфенил)амино-5,5-диметил-4-оксо-N-фенетилгекс-2-енамид (3м). Выход 0.74 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 159–160°C (пропанол-2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3316, 1654, 1631, 1591. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.14 с (9H, *t*-Bu), 2.81 т (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 3.42 к (2H, CH_2 , J 5.9 Гц), 5.63 с (1H, CH), 6.92–7.48 м (9H, H_{Ar}), 8.81 т (1H, NH, J 8.0 Гц), 11.82 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.68; H 6.58; N 7.32. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.65; H 6.55; N 7.28.

2-(4-Этоксифенил)амино-5,5-диметил-4-оксо-N-фенетилгекс-2-енамид (3н). Выход 0.72 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 103–104°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240, 1624, 1579. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.04 с (9H, *t*-Bu), 1.10 с (9H, *t*-Bu), 1.24–1.31 м (6H, CH_3), 2.81–2.91 м (4H, CH_2), 3.02–3.06 м (2H, CH_2), 3.49–3.54 м (2H, CH_2), 3.87 к (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 5.23 с (1H, CH), 5.37 с

(1H, CH), 6.51–7.35 м (9H, H_{Ar}), 8.22 уш. с (1H, NH), 10.39 уш. с (1H, NH), 12.11 уш. с (1H, NH).
Найдено, %: С 73.09; Н 7.64; N 7.14. С₂₄Н₃₀Н₂О₃.
Вычислено, %: С 73.07; Н 7.67; N 7.10.

Оценку анальгетической активности проводили на белых нелинейных мышах-самцах массой 25–32 г по методу термического раздражения «горячая пластина» [22]. Животных помещали на разогретую до 54°C металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества по сравнению с контролем.

Исследуемые соединения вводили интратрубно за 30 мин до тестирования в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1%-ном растворе крахмала. Животным контрольной группы аналогичным образом вводили 1%-ный раствор крахмала в эквивалентных количествах. В качестве эталона сравнения использовали субстанцию метамизол натрия (АО «Усолъе-Сибирский химфармзавод», Россия) в дозе 50 мг/кг. В контрольные и опытные группы было включено по 7–8 мышей. Результаты обрабатывали статистически с вычислением критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [23].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Зверева Ольга Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0597-2575>

Лиманский Евгений Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9338-5035>

Чащина Светлана Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-310X>

Чернов Илья Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0401-4405>

Мокрушин Иван Геннадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4095-8366>

Игидов Назим Мусабекович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0976-9951>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Исследования выполнены в соответствии со всеми применимыми международными, национальными и институциональными руководящими принципами по уходу и использованию животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рубцов А.Е., Ковыляева Н.В., Залесов В.В. // Хим.-фарм. ж. 2005. Т. 39. № 1. С. 13; Rubtsov A.E., Kovylyayeva N.V., Zalesov V.V. // Pharm. Chem. J. 2005. Vol. 39. N 1. P. 11. doi 10.1007/S1109400500690
2. Рубцов А.Е., Залесов В.В. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 5. С. 739; Rubtsov A.E., Zalesov V.V. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 5. P. 735. doi 10.1134/S1070428007050156
3. Харитоновна С.С., Игидов Н.М., Захматов А.В., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. № 2. С. 252; Kharitonova S.S., Rubtsov A.E., Igidov N.M., Zakhmatov A.V. // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 2. P. 243. doi 10.1134/S1070428013020115
4. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. Т. 63. С. 2205; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. Chem. Bull. 2014. Vol. 63. P. 2205. doi 10.1007/S1117201407224
5. Пулина Н.А., Собин Ф.В., Кожухарь В.Ю., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е., Наугольных Е.А. // Хим.-фарм. ж. 2014. Т. 48. № 1. С. 14; Pulina N.A., Sobin F.V., Kozhukhar' V.Yu., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E., Naugol'nykh E.A. // Pharm. Chem. J. 2014. Vol. 48. N 1. P. 11. doi 10.1007/S1109401410346
6. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 12. С. 1869; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1853. doi 10.1134/S1070428014120288
7. Панченко А.О., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 3. С. 364; Panchenko A.O., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 3. P. 343. doi 10.1134/S107042801603009X
8. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 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
9. Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 4. С. 581; Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 4. P. 582. doi 10.1134/S1070428018040115
10. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 5. С. 708; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 5. P. 809. doi 10.1134/S1070363220050084

11. Шипиловских С.А., Ваганов В.Ю., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 513; Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 4. P. 583. doi 10.1134/S1070363220040040
12. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 6. С. 837; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 6. P. 943. doi 10.31857/S0044460X20060037
13. Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 10. С. 1587; Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 10. P. 2025. doi 10.1134/S1070363221100157
14. Rogova A., Gorbunova I.A., Karpov T.E., Sidorov R.Yu., Rubtsov A.E., Shipilovskikh D.A., Muslimov A.R., Zyuzin M.V., Timin A.S., Shipilovskikh S.A. // Eur. J. Med. Chem. 2023. Vol. 254. P. 115325. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115325
15. Gorbunova I.A., Parkhoma K.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Denislamova E.S., Timin A.S., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2024. Vol. 94. N 4. P. 779. doi 10.1134/S1070363224040066
16. Kozlov D.A., Lipin D.V., Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Timin A.S., Silaichev P.S., Makhmudov R.R., Shadrin V.M., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2024. Vol. 94. N 5. P. 1024. doi 10.1134/S1070363224050025
17. Горбунова И.А., Оконешникова Е.А., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Силайчев П.С., Шипиловских С.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 8. С. 1905; Gorbunova I.A., Okoneshnikova E.A., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Silaichev P.S., Shipilovskikh S.A. // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72. N 8. P. 1905. doi 10.1007/s11172-023-3975-y
18. Липин Д.В., Пархома К.Ю., Шадрин В.М., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Силайчев П.С., Шипиловских С.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 8. С. 1913; Lipin D.V., Parkhoma K.Y., Shadrin V.M., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Silaichev P.S., Shipilovskikh S.A. // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72. N 8. P. 1913. doi 10.1007/S11172-023-3976-x
19. Липин Д.В., Козлов Д.А., Шадрин В.М., Пархома К.Ю., Старкова А.В., Шипиловских Д.А., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. // ЖОрХ. 2023. Т. 59. № 8. С. 1041; Lipin D.V., Kozlov D.A., Shadrin V.M., Parkhoma K.Yu., Starkov A.V., Shipilovskikh D.A., Pulina N.A., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Org. Chem. 2023. Vol. 59. N 8. P. 1322. doi 10.1134/S1070428023080055
20. Игидов Н.М., Захматов А.В., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. С. 981; Igidov N.M., Zakhmatov A.V., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 974. doi 10.1134/S1070428016070083
21. Игидов Н.М., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. № 10. С. 1498; Igidov N.M., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Т. 55. № 10. С. 1459. doi 10.1134/S0514749219100021
22. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012. С. 509.
23. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. С. 146.

Synthesis, Structure and Analgesic Activity of *N*-Alkyl-2-arylamino-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enamides

O. V. Zvereva¹, E. S. Limansky¹, S. V. Chashchina^{1,2}, I. N. Chernov³,
I. G. Mokrushin², and N. M. Igidov¹

¹ Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

² Perm State National Research University, Perm, 614068 Russia

³ National Research Nizhny Novgorod State University named after N. I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

*e-mail: zvereva.olga.2019@inbox.ru

Received March 13, 2025; revised April 3, 2025; accepted April 4, 2025

A series of new *N*-alkyl-2-arylamino-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enamides were obtained by decyclization of 4-arylamino-2-*tert*-butyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-2-yl acetates under the action of aliphatic amines. The analgesic activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: 4-arylamino-2-*tert*-butyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-2-yl acetates, benzylamine, phenethylamine, *N*-alkyl-2-arylamino-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enamides, analgesic activity