

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЛКИЛ(АРИЛ)-4-R-ОКСО-2-(2-ФЕНИЛАМИНОБЕНЗОИЛГИДРАЗОНО)БУТАНАМИДОВ

© Кизимова И.А.¹, Игидов Н.М.¹, Махмудов Р.Р.^{2,3}, Чашина С.В.^{1,2}

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия (ПГФА)

Россия, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

² Пермский государственный национальный исследовательский университет (ПГНИУ)

Россия, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева, 15

³ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (ФНЦ МПТ УРЗН)

Россия, 614045, Пермский край, г. Пермь ул. Монастырская, 82

Одной из главных задач фармации является поиск новых соединений, в том числе обладающих высокой биологической активностью. Несмотря на то, что на сегодняшний день известно множество соединений, обладающих антиноцицептивным и противовоспалительным действием, почти все они оказывают токсическое действие на желудочно-кишечный тракт и вызывают большое количество побочных эффектов со стороны различных органов и систем человеческого организма, так как являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы. Так как купирование болевого синдрома и воспалительных процессов становится одной из важных задач фармакологии, дальнейший поиск более безопасных и эффективных соединений представляется актуальным. Ранее в ряде исследований было установлено, что гидразоноамиды обладают выраженной противовоспалительной и антиноцицептивной активностью и являются перспективными для дальнейшего фармакологического скрининга.

Цель: синтез и изучение противовоспалительной и антиноцицептивной активности N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов.

Материалы и методы. Синтез исследуемых соединений проводили с помощью методик классического органического синтеза, подтвердили их структуру с помощью методов ИК, ЯМР¹H, ЯМР¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии, изучение антиноцицептивной активности проводили на нелинейных белых мышах по методу «горячая пластина», противовоспалительную активность исследовали на белых нелинейных крысах по модели острого воспалительного отека.

Результаты. N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамиды проявили выраженную антиноцицептивную активность, ряд соединений этого класса показал противовоспалительное действие.

Заключение. N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамиды перспективны для дальнейшего углубленного изучения, в том числе на острую токсичность и другие виды биологической активности.

Ключевые слова: 3-гидразонофуран-2-оны; N-(5-R-2-оксофуран-3(2H)-илиден-2-фениламинобензоилгидразиды; биологическая активность; N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамиды; антиноцицептивная активность; противовоспалительная активность.

Кизимова Ирина Анатольевна – аспирант кафедры общей и органической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0003-1137-8562. E-mail: icekingakiratotsuka@gmail.com (автор, ответственный за переписку)

Игидов Назим Мусабекович – д-р фарм. наук, профессор, профессор кафедры общей и органической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0003-0976-9951. E-mail: igidov_nazim@mail.ru

Махмудов Рамиз Рагирович – канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности, ПГНИУ, г. Пермь; ст. науч. сотрудник лаборатории исследования метаболизма и фармакокинетики, ФНЦ МПТ УРЗН, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0002-2326-3976. E-mail: bav@psu.ru

Чашина Светлана Викторовна – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры физиологии, ПГФА, г. Пермь; доцент кафедры зоологии позвоночных и экологии, ПГНИУ, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0003-4427-310X. E-mail: physiology@list.ru

В настоящее время существует множество нестероидных препаратов противовоспалительного действия (НПВС), широко применяемых в медицинской практике, таких как ибупрофен, диклофенак натрия, кетопрофен, кеторолак и т.д. Однако известно о том, что НПВС проявляют токсическое действие по отношению к желудочно-кишечному тракту в результате прямого контакта свободных карбоксильных групп со слизистой оболочкой, что проявляется в побочных реакциях, таких как эпигастральная боль, диарея, рвота, диспепсия, метеоризм, и может в итоге привести

к формированию язв и эрозивных гастритов. Также данные соединения являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы, которые вызывают большое количество побочных эффектов: бронхоспазм, спазм сосудов и образование участков ишемии в тканях, снижение способности тромбоцитов к агрегации, что может привести к образованию гематом и кровотечению [2, 6, 8]. Исходя из этого, поиск веществ, обладающих выраженной антиноцицептивной и противовоспалительной активностью и при этом

являющихся малотоксичными и безопасными, представляется актуальным.

Ранее в литературе сообщалось о биологической активности гидразоноамидов ацилпировиноградных кислот, полученных дециклизацией гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием первичных аминов [3, 7]. Однако отсутствуют сведения о взаимодействии 3-гидразонофуран-2-онов, имеющих в 3 положении фуранового цикла фармакофорный 2-фениламинобензоильный фрагмент с алифатическими и ароматическими аминами. Введение данного радикала является обоснованным, так как он представляет собой остаток гидразида N-фенилантраниловой кислоты, чьи производные обладают широким спектром биологической активности [9, 11, 12].

Целью исследования являлось изучение противовоспалительной и антиноцицептивной активности N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения противовоспалительной и антиноцицептивной активности в лаборатории общей и органической химии «Пермской государственной фармацевтической академии» был осуществлен синтез N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов 2а-у по описанной ранее методике [4] – дециклизацией N-(5-R-2-оксофуран-3(2H)-илиден-2-фениламинобензогидразидов 1а-ж под действием алифатических и ароматических аминов (рис. 1).

Структура полученных соединений была установлена с помощью методов ИК, ЯМР1Н, ЯМР13С спектроскопии, масс-спектрометрии.

Фармакологический скрининг антиноцицептивной активности проводился на базе научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ Пермского государственного национального исследовательского университета по методу «горячая пластина» (таблица 1).

Оценку антиноцицептивного действия проводили по методу «горячая пластина» по Эдди и Леймбах [10] на нелинейных белых мышах (самках) массой 18-22 г. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5°C металлическую пластинку [5]. Максимальной длительностью латентного периода (период cutoff) выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению физических страданий. Определяли продолжительность пребывания животного на «горячей пластинке» (измеряемая в секундах) до наступления оборонительной реакции, заключающейся в облизывании задних лап, потряхивании ими либо попытки выпрыгнуть. Эффект оценивали через 0,5; 1,0 и 2,0 часа после введения исследуемых соединений. 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 коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО «Фармхимкомплект» в дозе 93 мг/кг (ЕД5050) и диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг

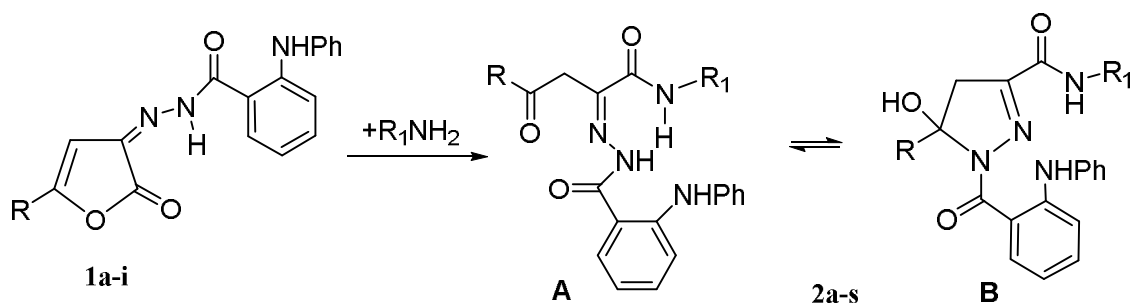


Рис. 1. Синтез N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов

Примечание: R = t-Bu(1a,2a,2j), Ph(1b,2b,2k,2r), 4-MePh(1c,2c,2e,2h,2l), 4-MeOPh(1d,2m), 4-EtOPh(1e,2n), 3,4-(MeO)₂Ph(1f,2f), 4-FPh(1g,2o), 4-ClPh(1h,2d,2i,2p,2s), 4-BrPh(1i,2g,2q); R₁ = CH₂Ph(2a-d), CH₂CH₂Ph(2e-g), Ph(2h-i), 4-MePh(2j-q), 4-BrPh(2r-s).

Fig. 1. The synthesis of N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono) butanamides.

Note: R = t-Bu(1a,2a,2j), Ph(1b,2b,2k,2r), 4-MePh(1c,2c,2e,2h,2l), 4-MeOPh(1d,2m), 4-EtOPh(1e,2n), 3,4-(MeO)₂Ph(1f,2f), 4-FPh(1g,2o), 4-ClPh(1h,2d,2i,2p,2s), 4-BrPh(1i,2g,2q); R₁ = CH₂Ph(2a-d), CH₂CH₂Ph(2e-g), Ph(2h-i), 4-MePh(2j-q), 4-BrPh(2r-s).

Таблица 1
Table 1Антиноцицептивная активность
Antinociceptive activity

№	R ¹	R ³	Время защитного рефлекса, с Time of protective reflex, sec
2a	t-Bu	PhCH ₂	24.68±0.22*
2b	Ph	PhCH ₂	28.74±0.24*
2c	4-MePh	PhCH ₂	26.32±1.10*
2d	4-ClPh	PhCH ₂	21.28±0.36*
2e	4-MePh	PhCH ₂ CH ₂	26.68±0.48*
2g	4-BrPh	PhCH ₂ CH ₂	24.44±0.72*
2h	4-MePh	Ph	26.52±0.70*
2i	4-ClPh	Ph	19.40±0.62*
2j	t-Bu	4-MePh	26.80±1.36*
2k	Ph	4-MePh	22.10±0.66*
2l	4-MePh	4-MePh	24.78±1.28*
2m	4-MeOPh	4-MePh	22.66±0.68*
2n	4-EtOPh	4-MePh	21.54±0.42*
2o	4-FPh	4-MePh	19.34±0.88*
2p	4-ClPh	4-MePh	20.30±0.54*
2q	4-BrPh	4-MePh	22.10±0.78*
2s	4-ClPh	4-BrPh	20.38±0.56*
Метамизол натрия Metamizole Sodium			16.33±3.02* p<0.1
Диклофенак натрия Diclofenac Sodium			26.20±0.96*
Контроль 2% крахм. р-р Control 2% solution of starch			10.10±0.48

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контролем при p<0,05.

Note: * – authenticity of differences compared to the control p<0.05.

«AlfaAesar®». Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при p<0,05 [1].

Исследование противовоспалительного действия проводилось на базе кафедры физиологии «Пермской государственной фармацевтической академии» (таблица 2) на белых нелинейных крысах массой 250–290 г обоего пола (группа включала 6 животных) на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина. Исследуемые вещества в дозе 50 мг/кг вводили внутрижелудочно через атравматичный металлический зонд в виде взвеси в 1% крахмальном растворе за 1 час до введения флогогенного агента. Контрольным животным внутрижелудочно вводили 1% раствор крахмала в объеме, эквивалентном испытанной дозе соединения. Острую воспалительную реакцию (отек) воспроизводили субплантарным (под подошвенный апоневроз) введением 0,1 мл 1% раствора каррагинина. Изменение объема стопы регистрировали онкометрически через 3 ч после индукции воспаления [5]. Выраженность воспалительной реакции оценивали по увеличению объема в процентах по отношению к исходной величине. Препаратом сравне-

ния служил нимесулид в дозе 50 мг/кг (ООО «Фармхимкомплект»), вводимый аналогично исследуемым соединениям.

Статистическую обработку вели по методу Стьюдента [1]. Противовоспалительный эффект оценивали по показателю торможения тека, который выражали в процентах к показателям контрольной группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным фармакологического скрининга на наличие антиноцицептивной активности (таблица 1), соединения 2б, 2в, 2и, 2п, 2с превышают эффект диклофенака натрия или сопоставимы с ним, остальные соединения превысили по своей активности метамизол натрия. Следовательно, N-алкил(арил)-4-Р-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамиды обладают выраженной антиноцицептивной активностью и перспективны для дальнейшего изучения.

Гидразоноамиды также были изучены на наличие противовоспалительной активности (таблица 2). Результаты исследования показали,

Таблица 2
Table 2

Противовоспалительная активность
Anti-inflammatory activity

№	R ¹	R ³	Объем стопы до введения флогогена, мл Paw volume before introducing phlogogen, ml	Объем стопы через 3 ч, мл Paw volume through 3 h, ml	% прироста объема стопы через 3 ч % increase in paw volume in 3 h, ml	Торможение отека через 3 ч, % Inhibition of edema in 3 h, %
2a	t-Bu	-CH ₂ Ph	1.21±0.06	1.67±0.08	38.32±0.81*	42.35
2b	Ph	-CH ₂ Ph	1.19±0.08	1.62±0.11	36.30±2.52*	45.39
2c	4-MePh	-CH ₂ Ph	1.08±0.02	1.85±0.06	71.24±5.35	-7.17
2d	4-MePh	-CH ₂ CH ₂ Ph	1.29±0.06	1.93±0.07	49.90±5.70	24.93
2f	3,4-(MeO) ₂ Ph	-CH ₂ CH ₂ Ph	1.21±0.08	1.64±0.06	37.00±4.42*	43.88
2h	4-MePh	Ph	1.11±0.04	1.44±0.09	29.39±3.55*	55.78
2j	t-Bu	4-MePh	1.10±0.04	1.60±0.03	59.42±10.81	10.60
2l	4-MePh	4-MePh	1.08±0.08	1.73±0.11	66.48±4.31	0.00
2n	4-OEtPh	4-MePh	1.17±0.03	1.40±0.03	19.33±3.75*	70.92
2o	4-FPh	4-MePh	1.05±0.04	1.58±0.08	49.85±3.93	25.00
2q	4-BrPh	4-MePh	1.10±0.04	1.46±0.07	32.45±1.86*	51.18
2r	Ph	4-BrPh	1.12±0.03	1.63±0.07	46.48±9.31*	30.07
Нимесулид Nimesulide			1.54±0.06	1.53±0.07	12.10±2.38	68.1
Контроль Control			0.77±0.05	1.26±0.08	66.47±10.19	–

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контролем при p<0,05.

Note: * – authenticity of differences compared to the control p<0.05.

что соединения 2a, 2б, 2л, 2п, 2ц, 2щ и 2э достоверно уменьшают прирост объема стопы по сравнению с контролем. При этом соединение 2ц сопоставимо по эффекту с препаратом сравнения нимесулидом. Остальные соединения не проявили выраженной противовоспалительной активности.

Таким образом, проведенный фармакологический скрининг N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов на наличие антиноцицептивной и противовоспалительной активности показал, что все соединения данного класса обладают выраженной антиноцицептивной активностью, ряд соединений проявляет противовоспалительное действие. Следовательно, N-алкил(арил)-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамиды перспективны для дальнейшего изучения

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполненный фармакологический скрининг соответствует принципам этики согласно протоколу Комиссии по биоэтике Пермской государственной фармацевтической академии № 01/19-з от 05.07.2019.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Медгиз. 1963; 146 p. [Belenky M.L. The elements of the quantitative assessment of the pharmacological effect. Leningrad: Medgiz. 1963; 146 (in Russ.)]
2. Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д., Маркина О.И. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов-ингибиторов и неингибиторов ЦОГ-на состояние почек у больных оксалатной нефропатией, коморбидных по остеоартрозу. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 1:14-19 [Voronina N.V., Gelmutdinov D.D., Markina O.I. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs-inhibitors and non-COX inhibitors on the state of the kidneys in patients with oxa-

- late nephropathy, comorbid for osteoarthritis. *The Far Eastern Medical Journal*. 2016; 1:14-19 (in Russ.)]
3. Игидов Н.М., Махмудов Р.Р., Федоровцева А.Н., авторы. Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермский государственный университет, патентообладатели. *N*-(1,3-тиазол-2-ил) амиды 2-дифенилметиленигидразино-5,5-диметил- 2,4-диоксогексановой кислоты, проявляющие противовоспалительную и анальгетическую активность, и способ получения. Российская Федерация патент RU 2345072. 27 января 2009. [Igidov N.M., Makhmudov R.R., Fedorovtseva A.N., authors. Perm state pharmaceutical Academy, Perm state University, assignees. *N*-(1,3-thiazol-2-yl) amides-2-diphenylmethylenegidrazono-5,5-dimethyl-2,4-dioxohexanoic acid, that exhibiting anti-inflammatory and analgesic activity, and the method for producing. Russian Federation patent RU 2345072. 2009 Jan 27. (in Russ.)]
 4. Киселев М.А., Игидов Н.М., Чернов И.Н., Токсарова Ю.С., Рубцов А.Е. Химия иминофуранов XIV. Дециклизация 3-бензоилгидразонов 5-замещенных 2, 3-фурандионов под действием ароматических и гетероциклических аминов. *Журнал органической химии*. 2017; 53(6):903-908 [Kiselev M.A. Igidov N.M., Chernov I.N., Toksarova Y.S., Rubtsov A.E. Chemistry of iminofurans: XIV. Ring opening of 5-substituted furan-2, 3-dione 3-benzoylhydrazones by the action of aromatic and heterocyclic amines. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2017; 53(6):920-925] DOI: 10.1134/S1070428017060173
 5. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. Часть 1*. Москва: Гриф и К. 2012. Том 1. 509 с. [Mironov A.N. *The guidelines for preclinical studies of drugs. Part 1*. Moscow: Grif i K. 2012. 509 p. (in Russ.)]
 6. Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Мерзляков С.П., Вологжанина Л.Г., Синьков М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты при вертеброгенных болевых синдромах – что выбрать? Сравнительное исследование. *Нервные болезни*. 2018; 2:38-42 [Plotnikova E.Yu., Zolotukhina V.N., Merzlyakov S.P., Vologzhanina L.G., Sinkov M.A. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs for vertebrogenic pain syndromes – what to choose? The comparative study. *Nervnyye bolezni*. 2018; 2:38-42 (in Russ.)] DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12021
 7. Пулина Н.А. Залесов В.В., Быстрицкая О.А., Рубцов А.Е., Кутковая Н.В. Синтез и биологическая активность замещенных 4-арил-2-метиленигидразино-4-оксобут-2-еновых кислот и их производных. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009; 43(8):17-20 [Pulina N.A., Zalesov V.V., Bystritskaya O.A., Rubtsov A.E., Kutkovaya N.V. Synthesis and biological activity of substituted 4-aryl-2-methylenegidrazino-4-oxobut-2-enoic acids and their derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2009; 8:444-447] DOI:10.1007/s11094-009-0334-8
 8. Рождественский Д.А. Клиническая фармакология анальгетиков-антипиретиков: ибупрофен и его место среди современных безрецептурных препаратов. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2016; 3:16-30 [Rozhdestvensky D.A. The clinical pharmacology of analgesics-antipyretics: ibuprofen and its place among modern OTC drugs. *Lechebnoye delo: nauchno-prakticheskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2016; 3:16-30 (in Russ.)]
 9. Bala S., Kamboj S., Saini V., Prasad D.N. Anti-Inflammatory, analgesic evaluation and molecular docking studies of N-phenyl anthranilic acid-based 1, 3, 4-oxadiazole analogues. *Journal of Chemistry*. 2013; 2013:6 pp. DOI: 10.1155/2013/412053
 10. Eddy N.B., Leimbach D.J.J. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. *Pharmacol. Exp. Ther.* 1953; 107(3):385-393.
 11. Harteneck C., Frenzel H., Kraft R. N-(p-amylicinnamoyl) anthranilic acid (ACA): a phospholipase A2 inhibitor and TRP channel blocker. *Cardiovascular drug reviews*. 2007; 25(1):61-75. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2007.00005.x
 12. Simons L.J., Caprathe B.W., Callahan M., Graham J.M., Kimura T., Lai Y., Walker L.C. The synthesis and structure-activity relationship of substituted N-phenyl anthranilic acid analogs as amyloid aggregation inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009; 19(3):654-657. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.12.049

Поступила в редакцию 04.09.2019

Подписана в печать 19.09.2019

Для цитирования: Кизимова И.А., Игидов Н.М., Махмудов Р.Р., Чашина С.В. Синтез и биологическая активность N-алкил(арил)-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразино)бутанамидов. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019; (3):73–78. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/10.

BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-ALKYL(ARYL)-4-R-OXO-2-(2-PHENYLAMINOBENZOYLHYDRAZONO)BUTANAMIDES

© Kizimova I.A.¹, Igidov N.M.¹, Makhmudov R.R.^{2,3}, Chashchina S.V.^{1,2}

¹ Perm State Pharmaceutical Academy (PSPA)

2, Polevaya St., Perm, Perm krai, 614990, Russian Federation

² Perm State National Research University (PSNRU)

15, Bulirev St., Perm, Perm krai, 614990, Russian Federation

³ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
(FSC MPRMT)

82, Monastyrskaya St., Perm, Perm krai, 614045, Russian Federation

First of all, the main task of pharmacy is search for new compounds, including those with high biological activity. Although lots of known compounds have antinociceptive and anti-inflammatory effects, almost all of them have a toxic effect on the gastrointestinal tract and cause a large number of side effects from various organs and systems of the body, since they are non-selective inhibitors of cyclooxygenase enzyme. The relief of pain and inflammatory processes as well the following search for safe and more efficient compounds is the significant task of pharmacology. It was found that hydrazonamides have very effective anti-inflammatory and antinociceptive activity; they will be perspective for following pharmacological screening.

Objective: synthesis and study of anti-inflammatory and antinociceptive activity of N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides.

Materials and methods. We synthesized the compounds investigated by means of classic organic synthesis; their structures were analyzed with IR, NMR¹H, NMR¹³C spectroscopy and mass spectrometry. We studied the antinociceptive activity on outbred white mice by «hot plate» method, and anti-inflammatory activity on outbred white rats by the model of acute inflammatory edema.

Results. N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides showed the high antinociceptive activity, several compounds exhibited anti-inflammatory effect.

Conclusion. N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides have perspective for the following in-depth study, including on acute toxicity and other types of biological activity.

Keywords: hydrazones 2,3-dihydro-2,3-furandiones; biological activity; N-alkyl(aryl)-4-R-4-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides; antinociceptive activity; anti-inflammatory activity.

Kizimova Irina A. – Post-Graduate Student of Department of General and Organic Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1137-8562. E-mail: icekingakiratotsuka@gmail.com (correspondence author)

Igidov Nazim M. – Doctor of Pharmacy, Professor, Professor of Department of General and Organic Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0976-9951. E-mail: igidov_nazim@mail.ru

Makhmudov Ramiz R. – PhD in Pharmacy, Associate Professor, Associate Professor of Laboratory of Biologically Active Substances, PSNRU, Perm, Russian Federation; Senior Researcher of Research Laboratory of Metabolism and Pharmacokinetics, FSC MPRMT, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2326-3976. E-mail: bav@psu.ru

Chashchina Svetlana V. – PhD in Biology, Associate Professor, Associate Professor of Department of Physiology, PSPA, Perm, Russian Federation; Associate Professor of Department of Vertebrate Zoology and Ecology, PSNRU, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4427-310X. E-mail: physiology@list.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The pharmacological screening complies with the principles of bioethics according to the protocol of the Commission of bioethics of the Perm State Pharmaceutical Academy № 01/19-3 of 05.07.2019.

Received 04.09.2019

Accepted 19.09.2019

For citation: Kizimova I.A., Igidov N.M., Makhmudov R.R., Chashchina S.V. Biological activity of N-alkyl(aryl)-4-R-oxo-2-(2-phenylaminobenzoylhydrazono)butanamides. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019; (3):73–78. DOI: 10.21626/vestnik/2019-3/10.