

УДК 547.594.3;547.779.1

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-2H-ИНДАЗОЛА

© 2019 г. В. Л. Гейн<sup>а,\*</sup>, А. Н. Янкин<sup>б</sup>, Н. В. Носова<sup>а</sup>, Е. Б. Левандовская<sup>а</sup>,  
В. В. Новикова<sup>а</sup>, И. П. Рудакова<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

<sup>б</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступило в Редакцию 11 декабря 2018 г.

После доработки 11 декабря 2018 г.

Принято к печати 17 декабря 2018 г.

Взаимодействием  $N^1, N^3, 2$ -триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксимидов с гидразингидратом получены новые производные 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазола. Реакция 4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксимидов с фенилгидразином протекает с образованием соответствующих гидразонов. Исследована антимикробная, анальгетическая и противовоспалительная активность полученных соединений.

**Ключевые слова:** индазолы, гидразоны, гидразингидрат, фенилгидразин, антимикробная активность, противовоспалительная активность

**DOI:** 10.1134/S0044460X19060130

Производные индазолов являются важными структурными фрагментами в биологически активных соединениях и синтетических лекарственных препаратах. Кроме того, они могут быть использованы в качестве лигандов для получения металлических комплексов [1, 2]. Соединения, имеющие структуру 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазола **A** (схема 1), редко встречаются в природе, но служат важными синтетическими объектами в медицине и фармацевтической промышленности вследствие их перспективных фармакологических свойств.

Известно, что производные соединения **A** обладают противоопухолевой [3], противогриб-

ковой [4], антимикробной активностью [5], дофаминергическим эффектом [6], способствуют снижению холестерина [7] и могут использоваться в качестве митотического моторного протеинового модулятора [8]. Также некоторые из них являются ингибиторами ферментов, таких как NO-синтазы [9], HMG-CoA-редуктазы [10] и Rho-киназы [11]. Авторы работы [12] провели оценку противовоспалительной активности серии 5-карбоновых кислот 1-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазола. В ходе исследования было обнаружено, что 1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-карбоновая кислота **B** (схема 1), имеет высокую активность *in vivo* с величиной  $ED_{50} = 3.5$  мг/кг в тесте по воздействию

Схема 1.

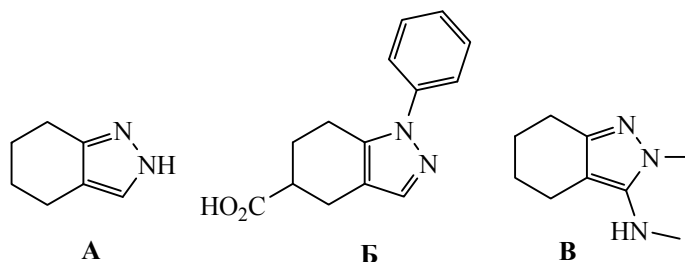
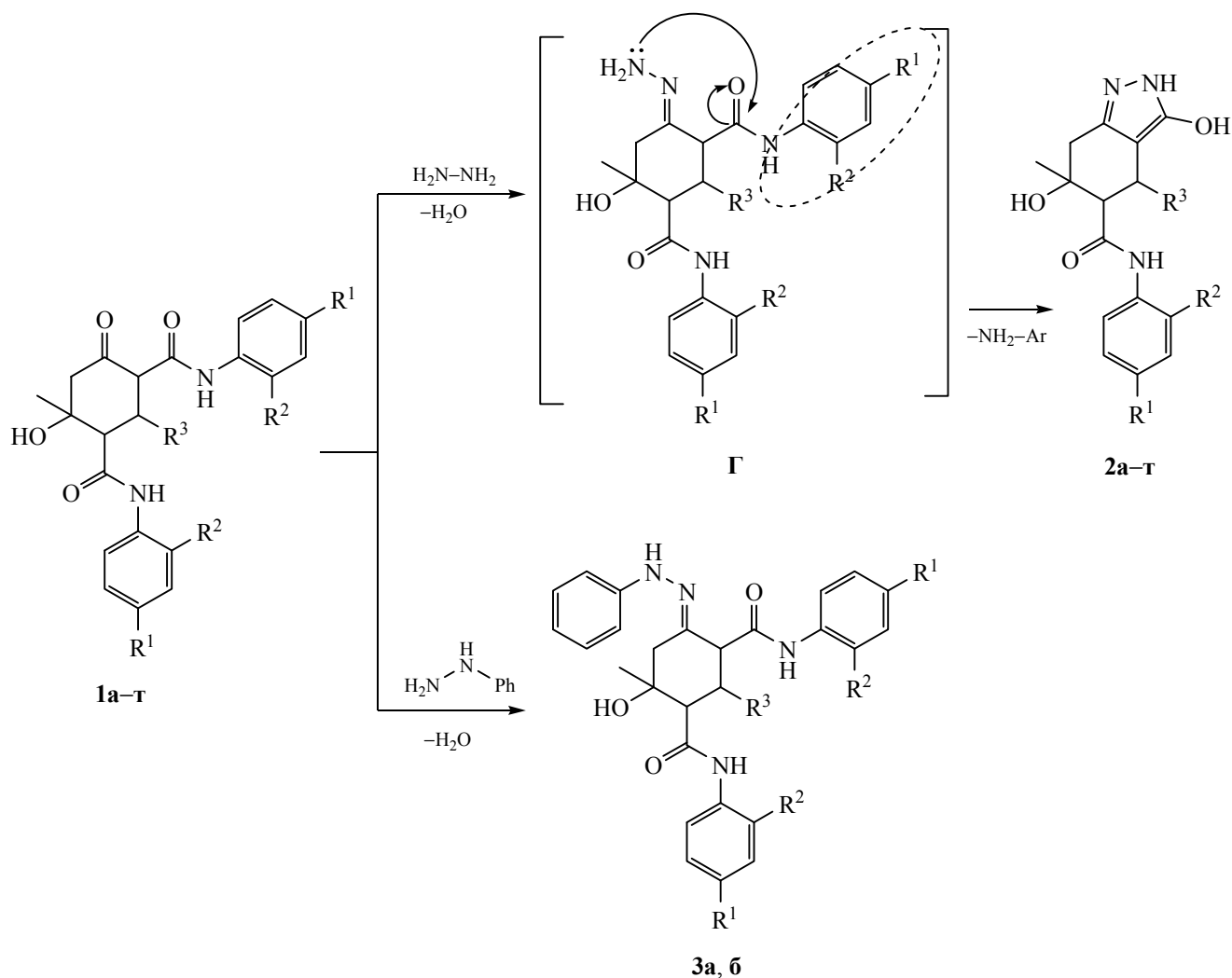


Схема 2.



$R^1 = R^2 = H, R^3 = Ph$  (**1a, 2a, 3a**);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = 4-Et-C_6H_4$  (**1b, 2b**);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = 4-MeO-C_6H_4$  (**1в, 2в**);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = 3-MeO-4-HO-C_6H_3$  (**1г, 2г**);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = 4-Me_2N-C_6H_4$  (**1д, 2д**);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = 4-Cl-C_6H_4$  (**1е, 2е**);  $R^1 = R^2 = H, R^3 = 3-пиридил$  (**1ж, 2ж**).  $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = Ph$  (**1з, 2з**);  $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = 4-MeO-C_6H_4$  (**1и, 2и**);  $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = 4-HO-C_6H_4$  (**1к, 2к**);  $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = 4-NO_2-C_6H_4$  (**1л, 2л**);  $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = 4-Cl-C_6H_4$  (**1м, 2м, 3б**).  $R^1 = H, R^2 = OMe, R^3 = Ph$  (**1н, 2н**);  $R^1 = H, R^2 = OMe, R^3 = 4-MeO-C_6H_4$  (**1о, 2о**);  $R^1 = H, R^2 = OMe, R^3 = 4-HO-C_6H_4$  (**1п, 2п**).  $R^1 = R^2 = Me, R^3 = 3,4-(MeO)_2-C_6H_3$  (**1р, 2р**);  $R^1 = R^2 = Me, R^3 = 4-Br-C_6H_4$  (**1с, 2с**);  $R^1 = R^2 = Me, R^3 = 4-MeO_2C-C_6H_4$  (**1т, 2т**).

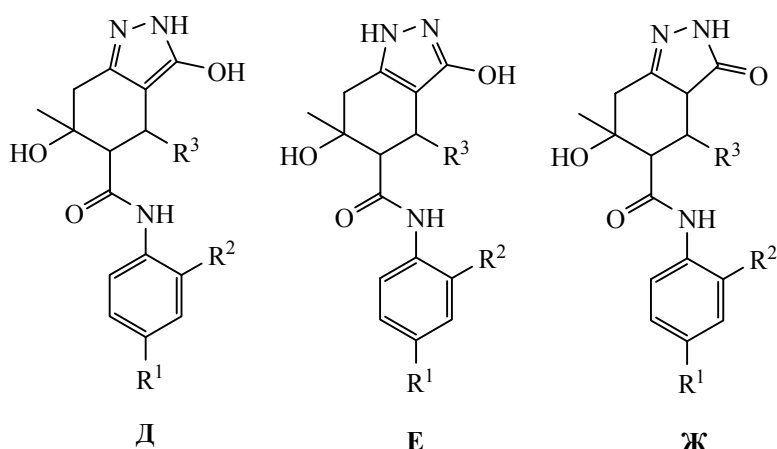
на развитие отеков, индуцированных каррагинином [12]. Аналогично, 2-метил-3-метиламино-4,5,6,7-тетрагидроиндазол **B** показал противовоспалительную и анальгетическую активность [13].

Ранее были изучены реакции диалкил-2-R-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов [14–20] и 3-арил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов [21–22] с гидразингидратом, в результате которых были получены производные индазолов. Некоторые из них были исследованы на антимикробную активность в отношении *St. aureus* и *E. coli* [17].

В продолжение исследований, а также с целью синтеза новых потенциально биологически активных соединений нами реакцией  $N^1, N^3, 2$ -триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **1a–г** с гидразингидратом при нагревании в этиловом спирте были получены новые  $N, 4$ -диарил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамиды **2a–г** (схема 2).

Полученные тетрагидроиндазолы **2a–г** дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III) и представляют собой бесцветные кристаллические вещества,

Схема 3.



растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этиловом и изопропиловом спиртах, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах кристаллов соединений **2а–г** найдены полосы валентных колебаний гидроксильной группы при атоме С<sup>6</sup> (3500–3620 см<sup>-1</sup>), енольной ОН-группы (3300–3436 см<sup>-1</sup>), NH-группы (3260–3380 см<sup>-1</sup>) и СО-группы ариламидного фрагмента (1630–1710 см<sup>-1</sup>).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н соединений **2а–г** обнаружены сигналы ароматических протонов (6.54–7.89 м. д.), уширенный сигнал протонов NH- и ОН-групп пиразольного цикла (10.00–11.50 м. д.), синглет протонов метильной группы (1.25–1.37 м. д.), синглет протона ОН-группы (4.44–5.15 м. д.), два дублета протонов при атомах С<sup>5</sup> и С<sup>4</sup> цикла (2.52–2.60 и 4.03–4.18 м. д.) с константами спин-

спинового взаимодействия (КССВ) в пределах 10.0–10.5 Гц, два дублета протонов метиленовой группы в положении 7 цикла в виде АВ-системы (2.56–2.64 и 2.65–2.75 м. д.) с КССВ в пределах 16.0–16.5 Гц, а также синглет протона NH-ариламиногруппы (9.00–9.63 м. д.).

В масс-спектре соединения **2е** присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  397 [M]<sup>+</sup>, а также пики фрагментных ионов с  $m/z$  379 [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 259 [M – H<sub>2</sub>O – PhNHCO]<sup>+</sup>, 120 [PhNHCO]<sup>+</sup>, 93 [PhNH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, что полностью подтверждает предлагаемую структуру.

Можно предположить, что образование соединений **2а–г** протекает через промежуточный гидразон Г, который затем циклизуется с отщеплением ариламидной группы и образованием индазольного цикла (схема 2).

Известно, что тетрагидроиндазолы могут существовать в двух енольных Д, Е и кетонной Ж формах (схема 3) [20]. На основании данных ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии и качественной реакции со спиртовым раствором хлорида железа(III) можно сделать вывод, что полученные соединения **2а–г** в кристаллическом состоянии и в растворе существуют в енольной форме Д, что соответствует литературным данным для близких по структуре соединений, строение которых подтверждено с помощью данных РСА [20, 23].

При взаимодействии N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **1а, м** с фенилгидразином в этаноле при нагревании и в присутствии каталитического количества уксусной кислоты были получены новые производные гидразонов, N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-фенилгидразоноциклогексан-

Таблица 1. Антимикробная активность соединений **2а, в, з, о, 3а, б**

Соединение	МПК, мкг/мл	
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P
<b>2а</b>	500	1000
<b>2в</b>	1000	1000
<b>2з</b>	1000	1000
<b>2о</b>	1000	1000
<b>3а</b>	500	1000
<b>3б</b>	500	500
Фурацилин	250	125
Диоксидин	62.5–1000	3.9–62.5

**Таблица 2.** Анальгетическая активность соединений **2з, н, о**

Соединение	Контроль	Рефлекс через 30 мин	Рефлекс через 1 ч	Рефлекс через 2 ч	Рефлекс через 3 ч
<b>2з</b>	9.6 ± 0.61	8.7 ± 0.67 0.0%	9.9 ± 0.74 3.6%	8.9 ± 0.90 0.0%	8.5 ± 0.56 0.0%
<b>2н</b>	7.8 ± 0.57	7.8 ± 0.49 1.0%	8.6 ± 0.06 10.7%	9.0 ± 0.65 16.1%	9.2 ± 0.38 18.3%
<b>2о</b>	9.0 ± 0.63	10.3 ± 1.01 13.9%	10.8 ± 0.95 20.3%	10.8 ± 0.83 19.4%	11.3 ± 0.99 25.9%
Метамизол натрия	10.6 ± 1.51	12.6 ± 1.19 18.9%	20.8 ± 2.24 96.2%	25.8 ± 0.79 143.4%	30.3 ± 4.01 185.8%

1,3-дикарбоксамиды **3а, б** (схема 2), структура которых была подтверждена данными ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии. Циклизация в данном случае не происходит, что, по-видимому, связано с низкой нуклеофильностью атома азота в остатке фенилгидразина в сравнении с атомом азота в гидразингидрате.

Соединения **2а, в, з, о, 3а, б** исследовали на антимикробную активность по отношению к штаммам *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-R. Были установлены минимальные подавляющие концентрации (МПК), которые варьируют в интервале от 500 до 1000 мкг/мл (табл. 1). Наиболее активными из исследуемых соединений оказались гидразоны **3а, б**.

Анальгетическая активность соединений **2з, н, о** определяли методом термического раздражения («горячая пластинка»); полученные данные представлены в табл. 2. Все анализируемые соединения не обладают выраженным анальгетическим действием и уступают по активности эталону сравнения – метамизолу натрия (анальгин).

Результаты исследования противовоспалительной активности (табл. 3) показали, что производное индазола **2а** обладает выраженной противовоспалительной активностью, сравнительной по действию с эталонами сравнения – натриевой солью мефенамовой кислоты и диклофенаком. Соединение **2а** значительно тормозит развитие воспаления на первом и третьем часах опыта, значение ED<sub>50</sub> составило 1290 (1000–1600) мг/кг.

Таким образом, реакцией замещенных 4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразингидратом получены новые производные 4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазола, среди которых обнаружено вещество (**2а**), обладающее выраженной противовоспалительной активностью. Взаимодействие замещенных 4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с фенилгидразином протекает с образованием соответствующих фенилгидразонов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord M-80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на

**Таблица 3.** Противовоспалительная активность соединения **2а**<sup>a</sup>

Соединение	Доза, мг/кг	Прирост стопы, %			Торможение развития каррагенинового отека, %		
		1 ч	3 ч	5 ч	1 ч	3 ч	5 ч
<b>2а</b>	50	10.9 ± 0.99 <i>p</i> < 0.05	25.5 ± 4.37 <i>p</i> < 0.02	76.3 ± 6.94 <i>p</i> > 0.05	57.6	50.8	1.3
Натриевая соль мефенамовой кислоты	50	14.7 ± 2.64 <i>p</i> < 0.01	23.6 ± 2.93 <i>p</i> < 0.01	31.6 ± 4.77 <i>p</i> < 0.001	42.8	54.4	59.1
Диклофенак	10	15.4 ± 2.80 <i>p</i> < 0.05	17.8 ± 4.30 <i>p</i> < 0.001	31.9 ± 4.70 <i>p</i> < 0.001	40.1	65.6	58.7
Контроль	–	25.7 ± 2.99	51.8 ± 4.31	77.3 ± 3.67	–	–	–

<sup>a</sup> *p* > 0.05.

приборах Bruker DRX 500 с рабочей частотой 500 МГц, Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 МГц в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры сняты на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующего излучения 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>,2-Триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамида **1a**–г получали по известной методике [24–26].

**3,6-Дигидрокси-6-метил-*N*,4-дифенил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамида (2a).** К 0.005 моля *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>3</sup>,2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамида в 25 мл этилового спирта по каплям добавляли 20–40%-ный избыток гидразингидрата. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч, затем охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 70%, т. пл. 337–338°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3500 (ОН), 3410 (=СОН), 3300 (NH), 1660 (CONHAr). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.29 с (3H, Me), 2.55 д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 10.3$  Гц), 2.64 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.3$  Гц), 2.68 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.4$  Гц), 4.12 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 10.3$  Гц), 4.52 с (1H, OH), 7.00–7.40 м (10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.54 с (1H, CONH), 11.04 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 69.63; H 5.88; N 11.59. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 69.41; H 5.82; N 11.76.

Соединения **2b**–г получали аналогично.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-*N*-фенил-4-(4-этилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамида (2б).** Выход 74%, т. пл. 252–254°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3575 (ОН), 3400 (=СОН), 3260 (NH), 1660 (CONHAr). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.11 т (3H, 4-СН<sub>3</sub>СН<sub>2</sub>С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J = 7.5$  Гц), 1.25 с (3H, Me), 2.52 к (2H, 4-СН<sub>3</sub>СН<sub>2</sub>С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J = 7.5$  Гц), 2.54 д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 10.4$  Гц), 2.59 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.2$  Гц), 2.66 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.5$  Гц), 4.11 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 10.3$  Гц), 4.50 с (1H, OH), 7.00–7.42 м (9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.56 с (1H, CONH), 10.90 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 70.39; H 6.48; N 10.66. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 70.57; H 6.44; N 10.73.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-метоксифенил)-*N*-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамида (2в).** Выход 67%, т. пл. 274–276°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3560 (ОН), 3440 (=СОН), 3280 (NH), 1664 (CONHAr). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д.:

1.29 с (3H, Me), 2.52 д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 10.2$  Гц), 2.60 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.3$  Гц), 2.68 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.3$  Гц), 3.68 с (3H, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.09 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 10.3$  Гц), 4.51 с (1H, OH), 6.73–7.42 м (9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.58 с (1H, CONH), 11.02 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 67.33; H 5.81; N 10.90. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 67.16; H 5.89; N 10.68.

**3,6-Дигидрокси-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-6-метил-*N*-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамида (2г).** Выход 65%, т. пл. 286–288°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.25 с (3H, Me), 2.56 д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 10.0$  Гц), 2.58 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.2$  Гц), 2.60 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.3$  Гц), 3.60 с (3H, 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4.15 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 10.1$  Гц), 4.41 с (1H, C<sup>6</sup>OH), 6.44–7.40 м (8H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.40 (1H, 4-HO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 9.13 с (1H, CONH), 11.10 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 64.70; H 5.71; N 10.01. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 64.54; H 5.66; N 10.26.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-диметиламинофенил)-*N*-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамида (2д).** Выход 72%, т. пл. 214–216°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3525 (ОН), 3436 (=СОН), 3330 (NH), 1675 (CONHAr). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.25 с (3H, Me), 2.52 д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 10.4$  Гц), 2.57 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.2$  Гц), 2.65 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.4$  Гц), 2.80 с (6H, 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.03 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 10.3$  Гц), 4.45 с (1H, OH), 6.92–7.45 м (9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.58 с (1H, CONH), 10.20–11.50 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 67.79; H 6.40; N 13.86. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 67.96; H 6.45; N 13.78.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-*N*-фенил-4-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамида (2е).** Выход 74%, т. пл. >300°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3520 (ОН), 3430 (=СОН), 3350 (NH), 1630 (CONHAr). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.29 с (3H, Me), 2.53 д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J = 10.3$  Гц), 2.60 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.2$  Гц), 2.68 д (1H, C<sup>7</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>,  $J = 16.2$  Гц), 4.15 д (1H, C<sup>4</sup>H,  $J = 10.3$  Гц), 4.44 с (1H, OH), 7.00–7.00 м (9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.60 с (1H, CONH), 11.10 уш. с (2H, NH, OH). Масс-спектр,  $m/z$ : 379 [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 259 [M – H<sub>2</sub>O – PhNHCO]<sup>+</sup>, 120 [PhNHCO]<sup>+</sup>, 93 [PhNH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 67.68; H 5.01; N 10.83. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 63.40; H 5.07; N 10.56.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(3-пиридил)-*N*-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамида (2ж).** Выход 69%, т. пл. 304–305°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3620 (ОН), 3425 (=СОН), 3300 (NH),

1660 (CONHAr). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.33 с (3H, Me), 2.60 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J = 10.5$  Гц), 2.62 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.0$  Гц), 2.71 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.0$  Гц), 4.18 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 10.5$  Гц), 4.63 с (1H, OH), 6.99–8.34 м (9H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 3-пиридил), 9.63 с (1H, CONH), 10.00–11.00 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 65.76; H 5.59; N 15.27.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 65.92; H 5.53; N 15.37.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-*N*-(*o*-толил)-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2з).** Выход 56%, т. пл. 294–296°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3500 (OH), 3420 (=CON), 3320 (NH), 1660 (CONHAr). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.37 с (3H, Me), 1.90 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.53 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 2.64 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.2$  Гц), 2.71 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.4$  Гц), 4.04 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 4.70 с (1H, OH), 7.02–7.25 м (9H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.09 с (1H, CONH), 11.10 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 69.73; H 6.19; N 10.92.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 70.01; H 6.14; N 11.13.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-метоксифенил)-*N*-(*o*-толил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2и).** Выход 48%, т. пл. 272–274°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3480 (OH), 3400 (=CON), 3270 (NH), 1664 (CONHAr). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.36 с (3H, Me), 1.91 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.55 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J = 10.3$  Гц), 2.60 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 2.70 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 3.70 с (3H, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.00 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 4.70 с (1H, OH), 6.80–7.28 м (8H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.10 с (1H, CONH), 11.03 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 67.63; H 6.21; N 10.90.  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 67.80; H 6.18; N 10.31.

**3,6-Дигидрокси-4-(4-гидроксифенил)-6-метил-*N*-(*o*-толил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2к).** Выход 41%, т. пл. 283–285°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3540 (OH), 3460 (=CON), 3310 (NH), 1660 (CONHAr). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.34 с (3H, Me), 1.94 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.55 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 2.60 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 2.68 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 3.95 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 4.66 с (1H, OH), 6.60–7.25 м (8H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.02 с (3H, 4-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.06 с (1H, CONH), 11.05 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 67.52; H 5.80; N 10.94.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 67.16; H 5.89; N 10.68.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-нитрофенил)-*N*-(*o*-толил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2л).** Выход 47%, т. пл. 224–226°C. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.38 с (3H, Me), 1.88 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.58 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J = 10.4$  Гц), 2.66 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.5$  Гц), 2.71 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.5$  Гц), 4.20 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 10.4$  Гц), 4.76 с (1H, OH), 7.00–8.00 м (8H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.06 с (1H, CONH), 10.20 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 62.78; H 5.29; N 13.05.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 62.55; H 5.25; N 13.26.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-*N*-(*o*-толил)-4-(4-хлорофенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2м).** Выход 48%, т. пл. 285–287°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.35 с (3H, Me), 1.90 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.58 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 2.62 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.5$  Гц), 2.70 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.4$  Гц), 4.06 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 4.75 с (1H, OH), 7.00–7.36 м (8H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.13 с (1H, CONH), 11.14 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 64.43; H 5.31; N 10.06.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 64.15; H 5.38; N 10.20.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-*N*-(2-метоксифенил)-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2н).** Выход 65%, т. пл. 273–275°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3500 (OH), 3410 (=CON), 3300 (NH), 1670 (CONHAr). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.30 с (3H, Me), 2.53 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 2.56 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 2.75 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 3.80 с (3H, 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.00 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 5.15 с (1H, OH), 6.85–7.85 м (9H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.21 с (1H, CONH), 11.06 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 67.33; H 5.95; N 10.46.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 67.16; H 5.89; N 10.68.

**3,6-Дигидрокси-6-метил-*N*-(2-метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2о).** Выход 53%, т. пл. 272–274°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3520 (OH), 3440 (=CON), 3280 (NH), 1664 (CONHAr). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.30 с (3H, Me), 2.52 д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J = 10.2$  Гц), 2.60 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.4$  Гц), 2.75 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J = 16.4$  Гц), 3.70 с (3H, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.71 с (3H, 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.95 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J = 10.3$  Гц), 5.14 с (1H, OH), 6.74–7.89 м (8H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 9.20 с (1H, CONH), 11.09 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: C 65.51; H 6.02; N 9.76.  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 65.24; H 5.95; N 9.92.

**3,6-Дигидрокси-4-(4-гидроксифенил)-6-метил-*N*-(2-метоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамид (2п).** Выход 49%, т. пл. 289–291°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3600 (OH), 3480 (=CON), 3300 (NH), 1660 (CONHAr). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500

МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.30 с (3H, Me), 2.52 д (1H,  $C^5H$ ,  $J = 10.2$  Гц), 2.58 д (1H,  $C^7H_{AHB}$ ,  $J = 16.0$  Гц), 2.72 д (1H,  $C^7H_{AHB}$ ,  $J = 16.0$  Гц), 3.79 с (3H, 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.90 д (1H,  $C^4H$ ,  $J = 10.3$  Гц), 5.08 с (1H, OH), 6.54–7.00 м (8H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.86 с (3H, 4-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.15 с (1H, CONH), 11.10 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: С 64.31; Н 5.72; N 10.42. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 64.54; Н 5.66; N 10.26.

**3,6-Дигидрокси-N-(2,4-диметилфенил)-4-(3,4-диметоксифенил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2p).** Выход 94%, т. пл. 300–302°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3580 (OH), 3400 (=COH), 3280 (NH), 1660 (CONHAr). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.35 с (3H, Me), 1.87 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 2.20 с (3H, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 2.55 д (1H,  $C^5H$ ,  $J = 10.0$  Гц), 2.61 д (1H,  $C^7H_{AHB}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 2.70 д (1H,  $C^7H_{AHB}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 3.61 с (3H, 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 3.70 с (3H, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 3.98 д (1H,  $C^4H$ ,  $J = 10.0$  Гц), 4.65 с (1H, OH), 6.63–7.10 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 9.00 с (1H, CONH), 11.08 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: С 66.87; Н 6.41; N 9.04. C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 66.50; Н 6.47; N 9.31.

**4-(4-Бромфенил)-3,6-дигидрокси-N-(2,4-диметилфенил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2c).** Выход 24%, т. пл. 276–278°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3540 (OH), 3420 (=COH), 3380 (NH), 1710 (CONHAr). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.35 с (3H, Me), 1.75 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 2.17 с (3H, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 2.53 д (1H,  $C^5H$ ,  $J = 10.2$  Гц), 2.91 д (1H,  $C^7H_{AHB}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 3.10 д (1H,  $C^7H_{AHB}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 3.75 д (1H,  $C^4H$ ,  $J = 10.3$  Гц), 5.85 с (1H, OH), 6.80–7.44 м (7H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.85 с (1H, CONH), 9.16 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: С 58.54; Н 5.21; N 9.07. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 58.73; Н 5.14; N 8.93.

**Метил-4-[3,6-дигидрокси-5-(2,4-диметилфенилкарбамоил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-4-ил]бензоат (2т).** Выход 42%, т. пл. 282–283°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.34 с (3H, Me), 1.80 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 2.20 с (3H, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 2.53 д (1H,  $C^5H$ ,  $J = 10.2$  Гц), 2.63 д (1H,  $C^7H_{AHB}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 2.73 д (1H,  $C^7H_{AHB}$ ,  $J = 16.3$  Гц), 3.83 с (3H, 4-OMeCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.14 д (1H,  $C^4H$ ,  $J = 10.3$  Гц), 4.70 с (1H, OH), 6.90–7.85 м (7H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 9.04 с (1H, CONH), 11.13 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: С 66.67; Н 6.11; N 9.58. C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 66.80; Н 6.05; N 9.35.

**4-Гидрокси-4-метил-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,2-трифенил-6-(2-фенилгидразоно)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (3a).** К раствору 0.005 моля N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,2-триарил-6-

гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамид в 20 мл этилового спирта добавляли 0.005 моля фенилгидразина в присутствии 0.4 мл уксусной кислоты (2% по объему). Реакционную смесь кипятили в течение 2–4 ч, затем охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 34%, т. пл. 251–253°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.33 с (3H, Me), 2.88 д (1H,  $C^5H_{AHB}$ ,  $J = 14.0$  Гц), 2.98 д (1H,  $C^5H_{AHB}$ ,  $J = 14.0$  Гц), 3.40 д (1H,  $C^1H$ ,  $J = 12.0$  Гц), 3.73 д (1H,  $C^3H$ ,  $J = 12.0$  Гц), 3.91 т (1H,  $C^2H$ ,  $J = 12.0$  Гц), 5.02 с (1H, OH), 6.85–7.40 м (20H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.02 с (1H,  $NHC_6H_5$ ), 9.45 с (1H,  $C^1CONH$ ), 9.51 с (1H,  $C^3CONH$ ). Найдено, %: С 74.30; Н 6.04; N 10.64. C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 74.41; Н 6.06; N 10.52.

**4-Гидрокси-4-метил-2-(4-хлорфенил)-6-(2-фенилгидразоно)-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-ди-(o-толил)-1,3-дикарбоксамид (3б)** получали аналогично. Выход 30%, т. пл. 256–258°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.40 с (3H, Me), 1.72 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 1.81 с (3H, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.77 д (1H,  $C^5H_{AHB}$ ,  $J = 14.0$  Гц), 3.05 д (1H,  $C^5H_{AHB}$ ,  $J = 14.0$  Гц), 3.40 д (1H,  $C^1H$ ,  $J = 12.0$  Гц), 3.76 д (1H,  $C^3H$ ,  $J = 12.0$  Гц), 3.95 т (1H,  $C^2H$ ,  $J = 12.0$  Гц), 5.00 с (1H, OH), 7.00–7.30 м (17H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.01 с (1H,  $NHC_6H_5$ ), 9.08 с (1H,  $C^1CONH$ ), 9.20 с (1H,  $C^3CONH$ ). Найдено, %: С 70.61; Н 5.91; N 9.41. C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 70.64; Н 5.93; N 9.41.

**Антимикробную активность** соединений **2a**, **в**, **з**, **о**, **3a**, **б** по отношению к штаммам *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р определяли методом последовательных разведений раствора исследуемых веществ в мясопептонном бульоне при бактериальной нагрузке 250 тыс. микробных единиц на 1 мл раствора. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) соединения – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов сравнения использовали диоксидин и фурацилин

**Анальгетическая активность** соединений **2з**, **н**, **о** изучена на беспородных белых мышах методом термического раздражения («горячая пластинка»). Исследуемые соединения вводили в дозе 50 мг/кг внутривентриально в виде взвеси в 2%-ной крахмальной слизи за 30 мин до помещения животного на металлическую пластинку, нагретую до 54°C. Показателем болевой чувствительности служила

длительность пребывания животного на горячей пластинке до наступления оборонительного рефлекса (облизывание лапок, подскакивание). Наблюдения проводили через 30 мин, 1, 2 и 3 ч. Препарат сравнения – метамизол натрия в дозе 50 мг/кг при внутривнутрибрюшинном введении. Каждое соединение исследовали на десяти животных. Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента, эффект считали достоверным при  $p < 0.05$ .

**Противовоспалительная активность** соединения **2a** изучена на крысах массой 220–280 г на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0.1 мл 1%-ного раствора каррагинина. Исследуемые вещества вводили внутривнутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг за 1 ч до моделирования каррагининового воспаления. О противовоспалительной активности соединений судили по выраженности воспалительной реакции через 1, 3 и 5 ч после индукции воспаления по изменению объема лапы. Контрольным животным вводили эквивалентное количество растворителя. В качестве эталонов сравнения использовали натриевую соль мефенамовой кислоты в дозе 50 мг/кг внутривнутрибрюшинно и диклофенак в дозе 10 мг/кг внутривнутрибрюшинно.

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

Исследования проведены с использованием оборудования Ресурсного центра Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета «Магнитно-резонансные методы исследования».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dolzhenko A.V., Dolzhenko A.V., Chui W.K. // *Heterocycles*. 2008. Vol. 75. N 7. P. 1575. doi 10.3987/REV-08-629
2. Wroblewski S.T., Chen P., Hynes J., Jr., Lin S., Norris D.J., Pandit C.R., Spergel S., Wu H., Tokarski J.S., Chen X., Gil-Looly K.M., Kiener P.A., McIntyre K.W., Patil-Koota V., Shuster D.J., Turk L.A., Yang G., Leftheris K. // *J. Med. Chem.* 2003. Vol. 46. N 11. P. 2110. doi 10.1021/jm020329q
3. Pevarello P., Villa M., Varasi M. Pat. WO 0069846 (2003).
4. Vyas D.H., Tala S.D., Akbari J.D., Dhaduk M.F., Joshi H.S. // *Indian J. Chem. (B)*. 2009. Vol. 48. N 10. P. 1405.
5. Amirthaganesan S., Aridoss G., Park K.S., Lim K.T., Jeong Y. T. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2010. Vol. 31. N 5. P. 1135. doi 10.5012/bkcs.2010.31.5.1135
6. McQuaid L.A., Latz J.E., Clemens J.A., Fuller R.W., Wong D.T., Mason N.R. // *J. Med. Chem.* 1989. Vol. 32. N 10. P. 2388. doi 10.1021/jm00130a027
7. Benson G.M., Bleicher K., Feng S., Grether U., Kuhn B., Martin R.E., Plancher J.-M., Richter H., Rudolph M., Taylor S. Pat. US 20100076026A1 (2010).
8. Schiemann K., Finsinger D., Zenke F. Pat. US 20100022530A1 (2010).
9. Hölscher C. // *Learn Mem.* 1994. Vol. 1. P. 213. doi 10.1101/lm.1.4.213
10. Connolly P.J., Westin C.D., Loughney D.A., Minor L.K. // *J. Med. Chem.* 1993. Vol. 36. N 23. P. 3674. doi 10.1021/jm00075a024
11. Goodman K.B., Cui H., Dowdell S.E., Gaitanopoulos D.E., Ivy R.L., Sehon C.A., Stavenger R.A., Wang G.Z., Viet A.Q., Xu W., Ye G., Semus S.F., Evans C., Fries H.E., Jolivet L.J., Kirkpatrick R.B., Dul E., Khandekar S.S., Yi T., Jung D.K., Wright L.L., Smith G.K., Behm D.J., Bentley R., Doe C.P., Hu E., Lee D. // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 11. N 1. P. 6. doi 10.1021/jm0609014
12. Nagakura M., Ota T., Shimidzu N., Kawamura K., Eto Y., Wada Y. // *J. Med. Chem.* 1979. Vol. 22. N 1. P. 48. doi 10.1021/jm00187a012
13. Scuri R. // *Il Farmaco Prat.* 1970. Vol. 25. N 9. P. 568.
14. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. // *ХГС*. 1999. Т. 6. С. 757; Sorokin V.V., Grigor'ev A.V., Ramazanov A.K., Krivenko A.P. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1999. Vol. 35. N 6. P. 671. doi 10.1007/BF02251624
15. Григорьева Э.А., Кривенько А.П., Сорокин В.В. // *Химия и компьютерное моделирование. Бутиловск. сообщ.* 2002. Т. 3. Вып. 11. С. 26.
16. Геин В.Л., Геин Н.В., Потемкин Д.В., Кривенко А.П. // *ЖОХ*. 2004. Т. 74. Вып. 10. С. 1687; Gein V.L., Gein N.V., Potemkin D.V., Krivenko A.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2004. Vol. 74. N 10. P. 1564. doi 10.1007/s11176-005-0056-x
17. Геин В.Л., Зорина А.А., Носова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенко А.П. // *Хим.-фарм. ж.* 2007. Т. 41. № 6. С. 31; Gein V.L., Zorina A.A., Nosova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Krivenko A.P. // *Pharm. Chem. J.* 2007. Vol. 41. N 6. P. 319. doi 10.1007/s11094-007-0072-8
18. Kumar T.B., Dhananjaya G., Sumanth Ch., Vaishaly S., Botre G., Rao M.S., Sekhar K.B.Ch., Kumar K.Sh.,



- Pal M.* // RSC Adv. 2013. Vol. 3. N 7. P. 2207. doi 10.1039/c2ra23039a
19. *Rao M.S., Haritha M., Kolli S.K., Rao M.V.B., Pal M.* // Synth. Commun. 2014. Vol. 44. N 8. P. 1076. doi 10.1080/00397911.2013.844260
20. *Лысенко Л.И., Усова Е.Б., Крапивин Г.Д., Ненько Н.И.* // Фундаментальные исследования. 2005. Вып. 3. С. 46.
21. *Рамазанов А.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П.* // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровск. сообщ. 2002. Т. 2. Вып. 6. С. 81.
22. *Hote B.S., Lokhande P.D.* // Synth. Commun. 2014. Vol. 44. N 10. P. 1492. doi 10.1080/00397911.2013.862724
23. *Усова Е.Б., Лысенко Л.И., Крапивин Г.Д., Заводник В.Е., Кульневич В.Г.* // ХГС. 1997. № 11. С. 1459; *Усова Е.Б., Lysenko L.I., Krapivin G.D., Zavodnik V.E., Kul'nevich V.G.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1997. Vol. 33. N 11. P. 1259. doi 10.1007/BF02320324
24. *Гейн В.Л., Левандовская Е.Б., Носова Н.В., Антонова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенко А.П.* // Хим.-фарм. ж. 2007. Т. 41. № 12. С. 21; *Gein V.L., Levandovskaya E.V., Nosova N.V., Antonova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Kriven'ko A.P.* // Pharm. Chem. J. 2007. Vol. 41. N 12. P. 643. doi 10.1007/s11094-008-0043-8
25. *Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В.* // ЖОХ. 2015. Вып. 85. № 1. С. 51; *Gein V.L., Odegova T.F., Yankin A.N., Nosova N.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 1. P. 46. doi 10.1134/S1070363215010089
26. *Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В.* // Хим.-фарм. ж. 2015. Т. 49. № 4. С. 36; *Gein V.L., Odegova T.F., Yankin A.N., Nosova N.V.* // Pharm. Chem. J. 2015. Vol. 49. N 4. P. 245. doi 10.1007/s11094-015-1264-2

## Synthesis and Biological Activity of 4,5,6,7-Tetrahydro-2H-indazole Derivatives

V. L. Gein<sup>a,\*</sup>, A. N. Yankin<sup>b</sup>, N. V. Nosova<sup>a</sup>, E. B. Levandovskaya<sup>a</sup>,  
V. V. Novikova<sup>a</sup>, and I. P. Rudakova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya 2, Perm, 614990 Russia  
\*e-mail: geinvl48@mail.ru

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Received December 11, 2018; revised December 11, 2018; accepted December 17, 2018

Novel 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole derivatives were obtained via the reaction of  $N^1, N^3, 2$ -triaryl-6-hydroxy-6-methyl-4-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with hydrazine hydrate. The reaction of 4-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with phenylhydrazine led to the formation of hydrazones instead of indazoles. The synthesized compounds were tested for antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities

**Keywords:** indazoles, hydrazones, hydrazine hydrate, phenylhydrazine, antimicrobial activity, anti-inflammatory activity