

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *N*,6-ДИАРИЛ-4-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛ-2- ОКСОЦИКЛОГЕКСАН-1-КАРБОКСАМИДОВ И ПРОДУКТОВ ИХ ДЕГИДРАТАЦИИ

© 2020 г. Н. В. Носова^a, А. А. Соколов^a, О. Н. Гейн^a, В. Л. Гейн^{a,*},
А. Н. Янкин^b, С. Е. Данилов^c, М. В. Дмитриев^d

^a Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^b Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

^c Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

^d Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 23 апреля 2020 г.

После доработки 23 апреля 2020 г.

Принято к печати 30 апреля 2020 г.

На основе реакции *N*-ариламидов ацетоуксусной кислоты с бензальдацетоном и 4-хлорбензальдацетоном в условиях основного катализа (КОН) в спирте при комнатной температуре получены новые *N*,6-диарил-4-гидрокси-4-метил-2-оксоциклогексан-1-карбоксамиды. Увеличение количества используемого в реакции гидроксида калия приводит к образованию продуктов дегидратации – *N*,6-диарил-4-метил-2-оксоциклогекс-3-ен-1-карбоксамидов. Продукты дегидратации также образуются при использовании в конденсации незамещенного ацетоацетамида и *N*-метилацетоацетамида. Определена анальгетическая активность *N*,6-диарил-4-гидрокси-4-метил-2-оксоциклогексан-1-карбоксамидов.

Ключевые слова: *N*-ариламиды ацетоуксусной кислоты, бензальдацетон, 4-хлорбензальдацетон, *N*,6-диарил-4-гидрокси-4-метил-2-оксоциклогексан-1-карбоксамиды, анальгетическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X20090012

Синтез и установление практической ценности циклогексанонов привлекает внимание исследователей как в теоретическом, так и в практическом аспектах. Это обусловлено тем, что фрагмент циклогексанона является основной структурной единицей ряда широко используемых природных и синтетических лекарственных средств [1, 2]. Наиболее известным представителем данного класса является камфора (схема 1), структурный терпеноид, обнаруженный в масле камфорного лавра, *Cinnamomum camphora*, и применяемый в качестве аналгетического лекарственного средства [3]. Известно, что функционализированные производные циклогексанонов находят применение в качестве флуоресцентных агентов [4] и обладают антигельминтной [5], противовоспалительной [6], антибактериальной [7–9], противосудорожной [10],

противоопухолевой [11, 12], противовирусной [13] и гербицидной активностью [14]. Некоторые из них являются ингибиторами фосфодиэстеразы и могут использоваться для терапии хронической обструктивной болезни легких в качестве противовоспалительных агентов [15, 16]. Существует ряд широко известных лекарственных препаратов, содержащих в своей структуре фрагмент циклогексанона (схема 1). Например, кетамин и метоксетамин – неингаляционные наркозные средства, проявляющие анальгетическую активность [17, 18], налоксон и налтрексон – антагонисты опиоидных рецепторов [19, 20], тетрациклин – антибиотик широкого спектра действия [21], цикловалон – желчегонный препарат синтетического происхождения, который помимо основного эффекта (жел-

Схема 1.

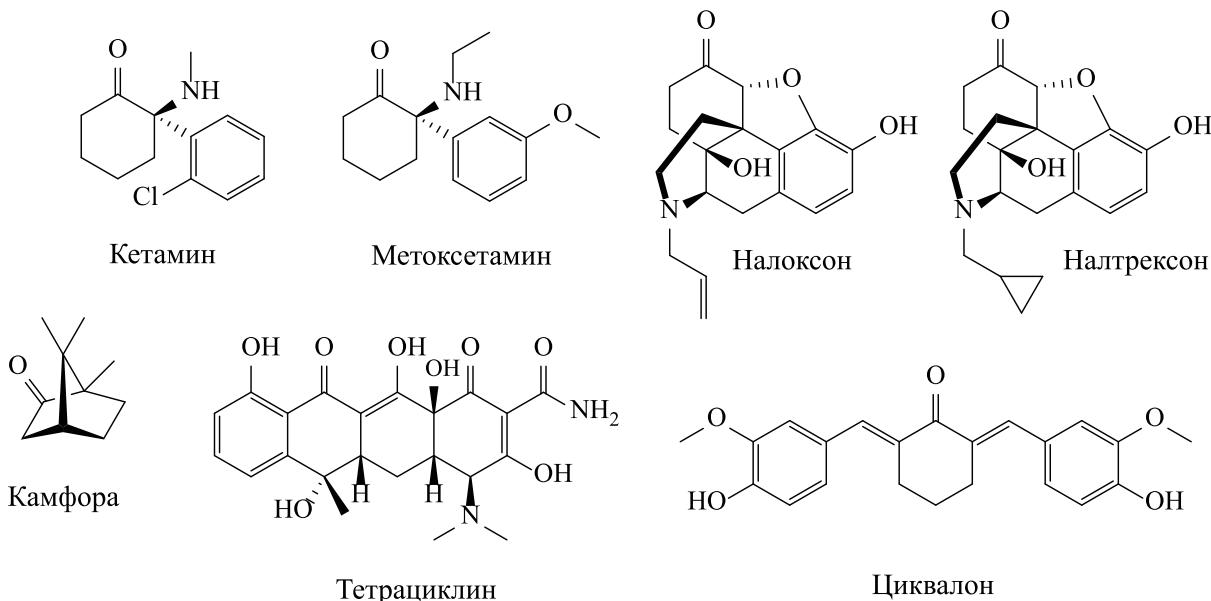
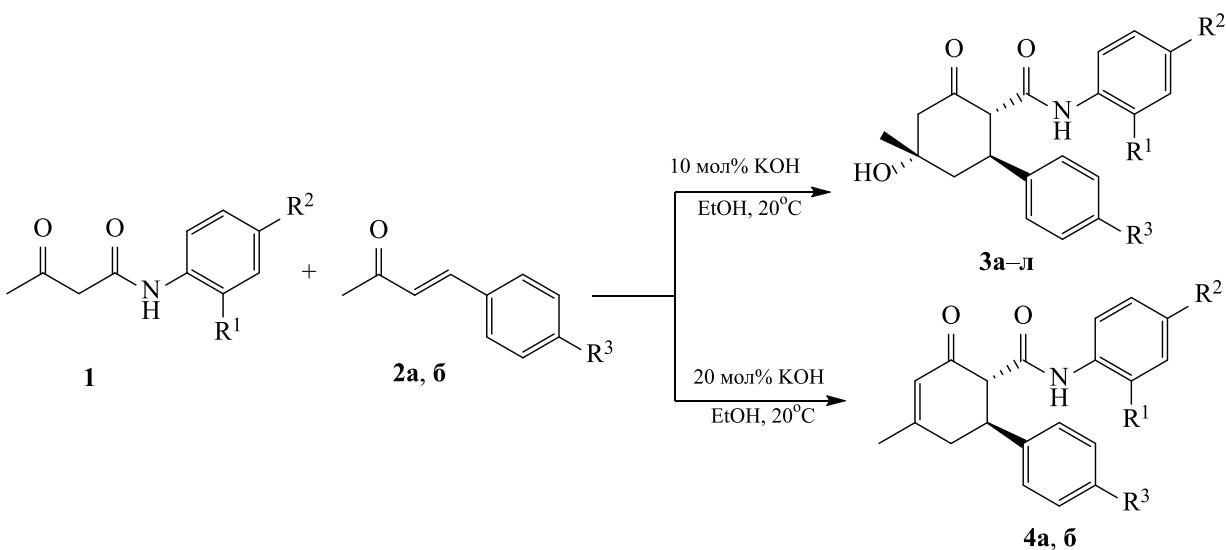


Схема 2.



$R^1 = R^2 = R^3 = H$ (**3a**); $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$ (**3б**); $R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl$ (**3в**); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = H$ (**3г**); $R^1 = MeO, R^2 = R^3 = H$ (**3д**); $R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H$ (**3е**); $R^1 = R^2 = H, R^3 = Cl$ (**3ж**); $R^1 = R^3 = Cl, R^2 = H$ (**3з**); $R^1 = H, R^2 = R^3 = Cl$ (**3и**); $R^1 = MeO, R^2 = H, R^3 = Cl$ (**3к**); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = Cl$ (**3л**); $R^1 = R^2 = R^3 = H$ (**4а**); $R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl$ (**4б**).

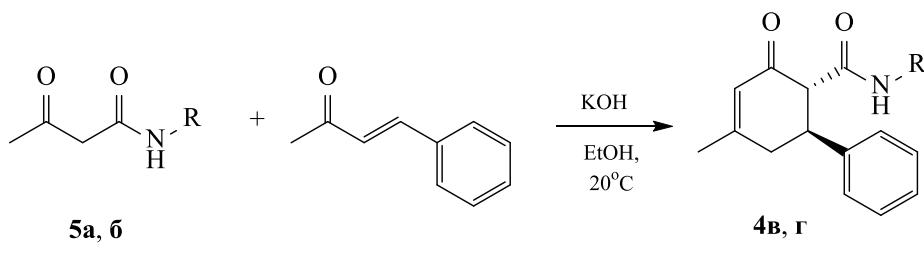
чебразования) обладает и противовоспалительным действием [22].

Ранее нами были получены производные 2-ацетил-4-гидрокси-5-метил-3-фенил-1-циклогексанона и алкил-4-гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенилциклогексан-1-карбоксилатов [23] реакцией бензальцацетона с ацетилацетоном и эфирами ацетоуксусной кислоты соответственно в условиях основного катализа и изучено их взаимодействие

с N-нуклеофильными реагентами [24] и антимикробное действие по отношению к штаммам *St. aureus* и *E. coli* [23].

В продолжение исследований в области химии циклогексанонов [23–26] и с целью получения новых потенциально биологически активных соединений мы впервые осуществили синтез *N*,*6*-диарил-4-гидрокси-4-метил-2-оксоциклогексан-1-карбоксамидов **3a–l** реакцией бензальца-

Схема 3.



R = H (**4в, 5а**), Me (**4г, 5б**).

тона **2а** и 4-хлорбезальцетона **2б** с ариламидами ацетоуксусной кислоты **1** в этаноле при комнатной температуре в присутствии гидроксида калия в качестве основного катализатора (схема 2).

Соединения **3а–л** содержат в своем составе гидроксильную группу в положении 4 алицикла. При увеличении концентрации гидроксида калия до 20 мол% в аналогичных условиях нами были получены *N*,*6*-диарил-4-метил-2-оксо-3-циклогексен-1-карбоксамиды **4а, б**. При использовании в качестве активной метиленовой компоненты незамещенного амида ацетоуксусной кислоты **5а** и *N*-метилацетоацетамида **5б** независимо от концентрации гидроксида калия были получены продукты дегидратации – 3-циклогексен-1-карбоксамиды **4в, г** (схема 3).

При использовании *N,N*-диметил- и *N,N*-диэтилацетоацетамидов из-за сильного осмоляния реакционной смеси продукты реакции не были выделены.

Полученные циклогексаноны **3а–л** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании – в этаноле, изопропаноле и ацетоне, нерастворимые в этилацетате, диэтиловом эфире и воде.

В ИК спектрах соединений **3а–л** имеются интенсивные полосы поглощения карбонильной группы амидного фрагмента (1660 – 688 cm^{-1}), кетонной группы (1704 – 1712 cm^{-1}), NH (3302 – 3408 cm^{-1}) и гидроксильной группы (3432 – 3538 cm^{-1}). В спектрах ЯМР ^1H соединений **3а–л**, помимо сигналов ароматических протонов (6.80 – 7.93 м. д.), присутствует синглет протонов метильной группы при атоме C⁴ цикла (1.23 – 1.28 м. д.), дублет дублетов и тройлет двух протонов при атоме C⁵ в виде AB-системы (1.83 – 2.12 м. д. , $J = 11.13$ – 14.7 Гц), два дублета протонов при атоме C³ (2.33 – 2.71 м. д. , $J = 13.0$ – 14.8 Гц), дублет тройлета протона при атоме C⁶ (3.54 – 3.80 м. д. , $J = 11.1$ – 14.7 Гц), дублет прото-

на при атоме C¹ (3.60 – 4.15 м. д. , $J = 12.0$ – 12.1 Гц), синглет протона OH-группы (4.72 – 4.85 м. д.) и синглет NH протона ариламидной группы (8.79 – 9.92 м. д.). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3а–л** присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной группы алицикла (205.35 – 206.02 м. д.), амидной (166.48 – 167.18 м. д.) и метильной группы при атоме C⁴ алицикла (30.20 – 30.33 м. д.).

В масс-спектре соединения **3д** присутствует пик молекулярного иона с m/z 353 [$M]^+$, а также пики фрагментных ионов с m/z 335 [$M - \text{H}_2\text{O}]^+$, 203 [$M - \text{CONHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3]^+$ и 185 [$M - \text{H}_2\text{O} - \text{CONHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3]^+$, подтверждающие предполагаемую структуру.

Для установления пространственного строения, в том числе относительной конфигурации хиральных центров проведено рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **3д**. Согласно данным РСА (рис. 1), исследованный кристалл состоит из молекул одной пары энантиомеров с конфигурацией S^* , R^* и S^* атомов C¹, C⁴ и C⁵ соответственно. Циклогексаноновое кольцо принимает конформацию *кресло*. Фенильный и арилкарбамоильный заместители находятся в эк-

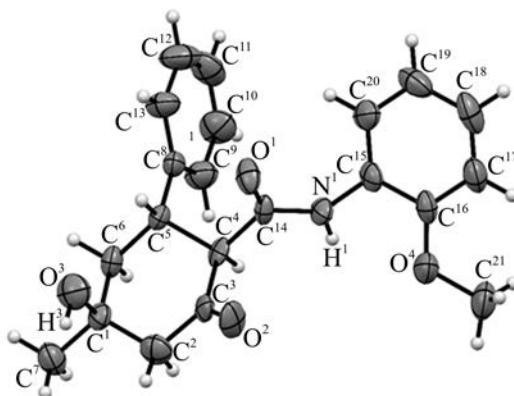


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3д** в кристалле.

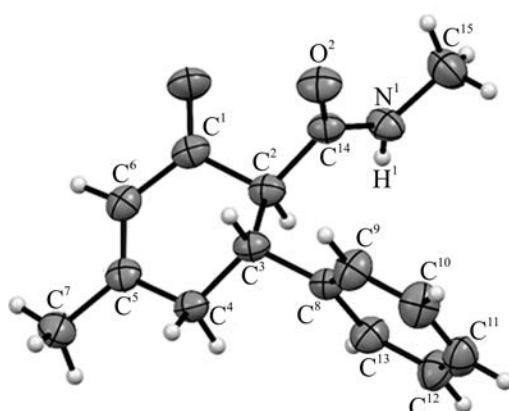


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения 4г в кристалле.

ваториальных позициях в *транс*-положении относительно друг друга. Расположенная в аксиальном положении гидроксильная группа образует межмолекулярные водородные связи $O^3-H^3\cdots O^2$ [$1-x$, $1-y$, $2-z$], за счет которых молекулы в кристалле оказываются связаны в центросимметричные димеры.

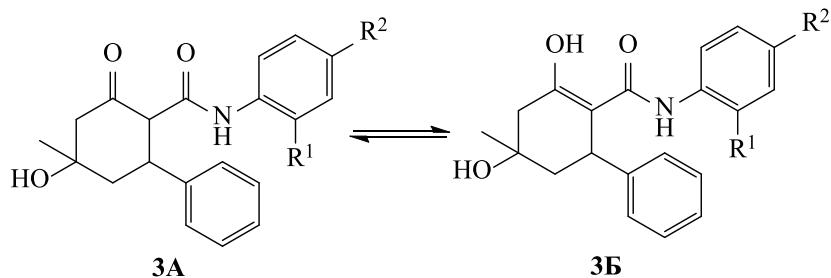
В ИК спектрах соединений **4б**, **в** имеются интенсивные полосы поглощения карбонильной группы амидного фрагмента ($1660-1688\text{ cm}^{-1}$), кетонной ($1704-1712\text{ cm}^{-1}$) и NH-групп ($3302-3408\text{ cm}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H соединений **4а-г**, помимо сигналов ароматических протонов ($6.80-7.48\text{ м. д.}$), присутствуют синглет протонов метильной группы при атоме C^4 цикла ($1.95-2.01\text{ м. д.}$), дублет и дублет дублетов двух протонов при атоме C^5 в виде AB-системы ($2.42-2.68\text{ м. д.}$, $J=8.0-12.0\text{ Гц}$), дублет тройников при атоме C^6 ($3.58-3.70\text{ м. д.}$, $J=8.0-12.0\text{ Гц}$), дублет протона при атоме C^1 ($3.51-3.82\text{ м. д.}$, $J=12.0\text{ Гц}$), синглет протона $=\text{CH}$ -группы ($5.81-5.98\text{ м. д.}$) и синглет протонов NH-группы амидного остатка ($6.75-10.04\text{ м. д.}$). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **4а-г** присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной группы алицикла ($194.66-194.99\text{ м. д.}$), амидной ($167.39-$

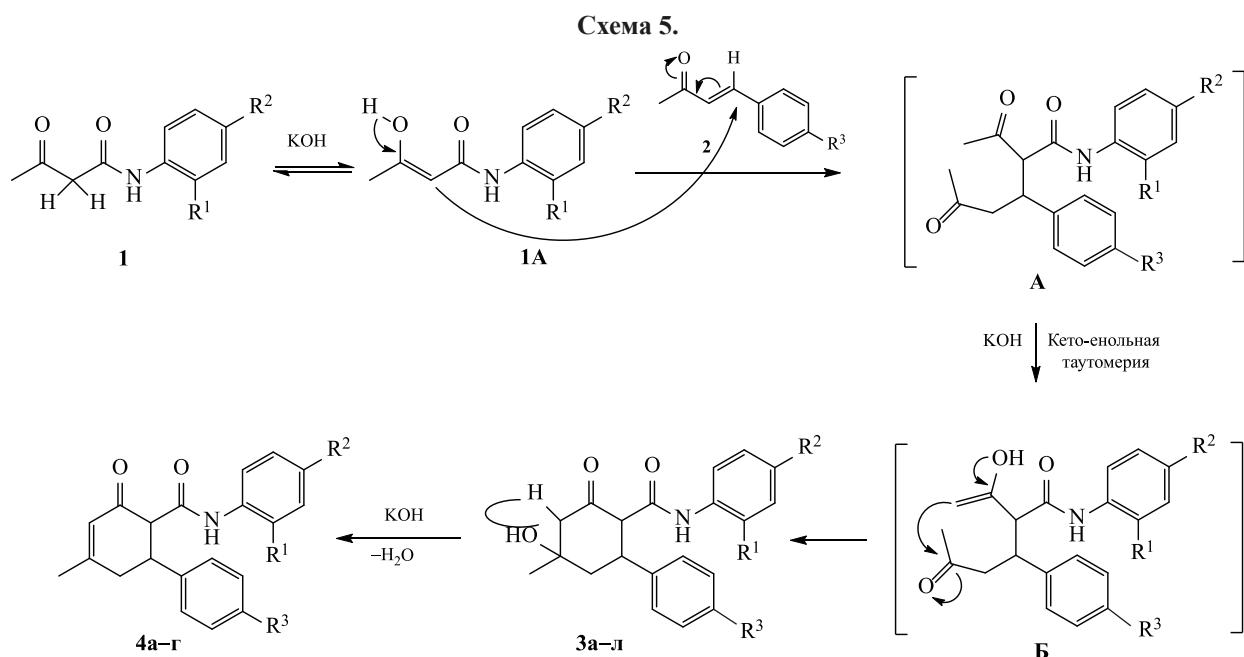
168.75 м. д.) и метильной группы при атоме C^4 алицикла ($23.52-23.72\text{ м. д.}$).

Для установления пространственного строения соединений **4а-г** было выполнено РСА-исследование монокристалла соединения **4г**. Независимая часть элементарной ячейки содержит две кристаллографически независимые молекулы с близкой геометрией, являющиеся энантиомерами с конфигурацией S^* и R^* атомов C^2 и C^3 , на рис. 2 изображена одна из молекул. Циклогексеноное кольцо обеих независимых молекул принимает конформацию *полукресло*. Атомы C^4 , C^5 , C^6 и C^1 или атомы C^{4A} , C^{5A} , C^{6A} и C^{1A} для второй независимой молекулы лежат в одной плоскости, атомы C^2 и C^3 отклонены по разные стороны плоскости остальных четырех атомов цикла на 0.34 и -0.38 \AA , атомы C^2 и C^3 – на 0.33 и -0.38 \AA соответственно. Фенильный и метилкарбамоильный заместители ожидаются находятся в более выгодных экваториальных позициях в *транс*-положении относительно друг друга. В кристалле независимые молекулы энантиомеров, чередуясь друг с другом, связаны в бесконечные цепи вдоль направления *a* элементарной ячейки за счет межмолекулярных водородных связей $N^{1A}-H^{1A}\cdots O^2$ и $N^1-H^1\cdots O^{2A}$ [$-1+x, y, z$].

Полученные соединения **3а-л** в растворе могут существовать в кетонной (**3А**) и енольной (**3Б**) формах из-за миграции протона между атомом C^1 циклогексанового кольца и карбонильным атомом кислорода при атоме C^2 цикла (схема 4). Наличие в растворе в виде двух изомерных форм **3А** и **3Б** с преобладанием кетонной формы не противоречит ранним исследованиям [27, 28]. На основании данных ИК, ЯМР ^1H спектроскопии, качественной реакции со спиртовым раствором хлорида железа(III), а также данных РСА можно сделать вывод, что *N*,*6*-диарил-4-гидрокси-4-метил-2-оксоциклогексан-1-карбоксамиды **3а-л** в кристаллическом состоянии и в растворе существуют преимущественно в кетонной форме **3А**.

Схема 4.





Вероятный механизм образования *N*,*6*-диарил-4-гидрокси-4-метил-2-оксоциклогексан-1-карбоксамидов **3a–l** показан на схеме 5. Первоначально реализуется присоединение по Михаэлю енолизированного ацетоацетамида **1A** к непредельной молекуле бензальцетона **2** с образованием интермедиата **A**. Далее в основной среде происходит образование енола **Б** с последующей внутримолекулярной альдольной конденсацией и образование соединений **4a–g**.

Была исследована острая токсичность и анальгетическая активность соединений **3d** и **3e**. Результаты исследований представлены в табл. 1, 2. Исследования показали, что соединения **3d**, **3e** можно отнести к четвертому классу опасности (малотоксичные) по классификации К.К. Сидорова [30], поскольку значение LD_{50} указанных соединений находится в дозах больших, чем 2000 мг/кг при внутрибрюшинном введении.

Как видно из табл. 1, соединения **3d** и **3e** проявляют анальгетическую активность в дозе 50 мг/кг при внутрибрюшинном введении в тесте «горячая пластина». Исследуемые соединения увеличивали длительность пребывания животных на нагре-

Таблица 1. Острая токсичность и анальгетическая активность производных циклогексанонов **3d** и **3e** в teste «горячая пластина»^a

Соединение	Острая токсичность LD_{50} (в/бр), мг/кг	Длительность латентного периода, с	<i>p</i> по сравнению с контролем
Контроль	—	11.52 ± 0.92 (n = 9)	—
Метамизол натрия	2900 ^b (2160–3340)	17.79 ± 1.86 (n = 6)	< 0.05
3d	> 2000 (n = 8)	16.35 ± 1.23 (n = 9)	< 0.05
3e	>2000 (n = 8)	16.97 ± 1.18 (n = 9)	< 0.01

^a Результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ($M \pm m$); n – количество животных.

^b По данным работы [29].

Таблица 2. Аналгетическая активность производных циклогексанонов **Зд** и **Зе** в тесте «уксусные корчи»

Соединение	Количество корчей	Уменьшение корчей по сравнению с контролем, %	<i>p</i> по сравнению с контролем
Контроль	28.55 ± 2.45 (n = 11)	—	—
Метамизол натрия	16.38 ± 3.13 (n = 8)	42.63	< 0.02
Зд	14.50 ± 4.31 (n = 9)	49.21	< 0.05
Зе	0.50 ± 0.22 (n = 10)	98.25	< 0.001

^a Результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ($M \pm m$); n – количество животных.

той поверхности до наступления оборонительной реакции по сравнению с контролем. Однако увеличение длительности латентного периода при введении указанных соединений менее выражено по сравнению с препаратом сравнения – метамизолом натрия, который вводили внутрибрюшно в той же дозе.

Соединения **Зд** и **Зе** также проявляли анальгетическую активность в тесте уксусных корчей (табл. 2). Установлено, что при введении животным исследуемых соединений **Зд**, **Зе** количество корчей уменьшалось по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженное уменьшение количества корчей отмечено в группе животных, которым вводилось соединение **Зе** – уменьшение корчей составило более чем 90% по сравнению с контролем. Эффект уменьшения корчей на фоне введения соединения **Зе** был более выражен и по сравнению с препаратом сравнения – метамизолом натрия (*p* < 0.001).

Таким образом, реакцией N-арилацетоацетамидов с бензальцетоном и 4-хлорбензальцетоном в условиях основного катализа получены новые производные циклогексанонов, среди которых обнаружены вещества, проявляющие выраженную анальгетическую активность. Показано, что при увеличении концентрации основного катализатора в два раза, а также в случае незамещенного ацетоацетамида и N-метилацетоацетамида, в аналогичных условиях образуются продукты дегидратации полученных циклогексанонов – 2-оксо-3-циклогексен-1-карбоксамиды.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Shimadzu IRAffinity-1 в интервале 4000–400 cm^{-1} в таблетках КBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе

Bruker AVANCE 400SX с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектр соединения **Зд** снят на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующего излучения – 70 эВ). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker maXis с ионизацией ESI. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Euro EA3028-HT для одновременного определения C, H, N. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_α-излучение, 295(2) K, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [31]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [32] и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [33] с графическим интерфейсом OLEX2 [34]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп OH и NH, уточненных независимо в изотропном приближении). Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 1994223 (**Зд**) и 1994224 (**Зе**).

4-Гидрокси-4-метил-2-оксо-N,6-дифенилциклогексанкарбоксамид (За). К 0.020 моль ацетоацетилида **1** в 10 мл этанола добавляли 10 мол% гидроксида калия. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли 0.025 моль бензальцетона **2**. Далее смесь перемешивали до полного растворения реагентов и выдерживали 1–2 сут до образования осадка. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовыва-

ли из этанола. Выход 47%, т. пл. 184–186°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3520 (OH), 3328 (NH), 1712 (CO), 1660 (CONHAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 9.75 с (1H, NH), 7.44 д. д. (2H, H-Ar, J = 8.5, 0.9 Гц), 7.34–7.25 м (4H, H-Ar), 7.22 д. д. (2H, H-Ar, J = 10.8, 5.1 Гц), 7.18–7.13 м (1H, H-Ar), 6.98 т (1H, H-Ar, J = 7.4 Гц), 4.82 с (1H, OH), 3.87–3.77 м (2H, C⁶H, C¹H), 2.69 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.6 Гц), 2.36 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.7, 2.3 Гц), 2.09 д. д (1H, C⁵H_AH_B, J = 18.1, 7.2 Гц), 1.85 д. д (1H, C⁵H_AH_B, J = 9.4, 6.8 Гц), 1.28 с (3H, Me). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 206.0 (CO), 166.7 (CON), 143.5, 139.0, 128.5, 128.3, 127.2, 126.3, 123.0, 118.9, 71.7, 62.4, 53.4, 45.6, 41.0, 30.3 (C⁴Me). Найдено, %: С 74.53; H 6.58; N 4.09. C₂₀H₂₁NO₃. Вычислено, %: С 74.28; H 6.55; N 4.33.

Соединения **3б**–**л** получали аналогично.

4-Гидрокси-4-метил-2-оксо-N-(o-толил)-6-фенилциклогексанкарбоксамид (3б). Выход 51%, т. пл. 200–202°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3512 (OH), 3304 (NH), 1712 (CO), 1660 (CONHAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 9.06 с (1H, NH), 7.36–7.28 м (4H, H-Ar), 7.22–7.17 м (1H, H-Ar), 7.12–6.97 м (4H, H-Ar), 4.77 с (1H, OH), 3.89 д. д (1H, C¹H, J = 12.6, 5.3 Гц), 3.80 т. д (1H, C⁶H, J = 12.3, 3.8 Гц), 2.68 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.8 Гц), 2.37 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.9, 2.3 Гц), 2.09 д. д (1H, C⁵H_AH_B, J = 25.2, 12.4 Гц), 1.91–1.85 м (1H, C⁵H_AH_B, 1.88 с (3H, Me), 1.28 с (3H, Me). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 205.9 (CO), 166.7 (CON), 143.4, 136.1, 131.9, 130.0, 128.2, 127.5, 127.4, 126.3, 125.6, 125.2, 125.1, 71.6, 61.9, 53.5, 40.2, 30.3 (C⁴Me), 17.39 (Me). Масс-спектр (ESI), m/z : 360.2570 [M + Na]⁺ (вычислено для C₂₁H₂₃NO₃Na: 360.1579).

4-Гидрокси-4-метил-2-оксо-6-фенил-N-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоксамид (3в). Выход 89%, т. пл. 175–176°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3488 (OH), 3304 (NH), 1712 (CO), 1688 (CONHAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 9.84 с (1H, NH), 7.48–7.43 м (2H, H-Ar), 7.36–7.33 м (2H, H-Ar), 7.31–7.26 м (4H, H-Ar), 7.21–7.16 м (1H, H-Ar), 4.78 с (1H, OH), 3.73–3.65 м (2H, C⁶H, C¹H), 2.70 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.7 Гц), 2.36 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.7, 2.1 Гц), 2.09 д. д (1H, C⁵H_AH_B, J = 14.8, 10.3 Гц), 1.89–1.82 м (1H, C⁵H_AH_B, 1.27 с (3H, Me). Масс-спектр (ESI), m/z : 380.1024 [M + Na]⁺ (вычислено для C₂₀H₂₀ClNO₃Na: 380.1029).

4-Гидрокси-4-метил-N-(2,4-диметилфенил)-2-оксо-6-фенилциклогексанкарбоксамид (3г). Выход 54%, т. пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430 (OH), 3397 (NH), 1704 (CO), 1680 (CONHAr).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 9.03 с (1H, NH), 7.35–7.28 м (4H, H-Ar), 7.22–7.17 м (1H, H-Ar), 6.96–6.84 (3H, H-Ar), 4.81 с (1H, OH), 3.86 д (1H, C¹H, J = 12.3 Гц), 3.80 т. д (1H, C⁶H, J = 12.1, 3.6 Гц), 2.67 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.8 Гц), 2.36 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.8, 2.2 Гц), 2.19 с (3H, Me), 2.08 т (1H, C⁵H_AH_B, J = 12.8 Гц), 1.90–1.84 м (1H, C⁵H_AH_B, 1.81 с (3H, Me), 1.28 с (3H, Me). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 206.5 (CO), 167.1 (CON), 143.9, 134.6, 134.0, 132.4, 128.7, 127.9, 126.7, 126.6, 125.8, 72.2, 62.4, 53.9, 46.0, 30.8 (C⁴Me), 20.9 (Me), 17.39 (Me). Масс-спектр (ESI), m/z : 380.1735 [M + Na]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₅NO₃Na: 374.1727).

4-Гидрокси-4-метил-N-(2-метоксифенил)-2-оксо-6-фенилциклогексанкарбоксамид (3д). Выход 78%, т. пл. 186–188°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3450 (OH), 3409 (NH), 1705 (CO), 1679 (CONHAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.92 с (1H, NH), 7.93 д (1H, H-Ar, J = 12.3 Гц), 7.33–7.25 м (4H, H-Ar), 7.18–7.13 м (1H, H-Ar), 7.01–6.94 м (2H, H-Ar), 6.80 д. д. д (1H, H-Ar, J = 8.6, 6.3, 2.5 Гц), 4.81 с (1H, OH), 4.20 д (1H, C¹H, J = 12.2 Гц), 3.81–3.73 м (1H, C⁶H), 3.78 с (3H, OMe), 2.62 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.5 Гц), 2.34 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.6, 2.1 Гц), 2.19 с (3H, Me), 1.99 т (1H, C⁵H_AH_B, J = 13.2 Гц), 1.89–1.83 м (1H, C⁵H_AH_B, 1.27 с (3H, Me). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 206.6 (CO), 167.5 (CON), 148.9, 144.1, 128.7, 127.8, 126.7, 124.1, 121.0, 120.6, 111.5, 72.1, 62.5, 56.1, 54.0, 46.4 (OMe), 41.6, 30.8 (C⁴Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 335 (56) [M – H₂O]⁺, 203 (24) [M – CONHC₆H₄OCH₃]⁺, 185 (36) [M – H₂O – CONHC₆H₄OCH₃]⁺. Масс-спектр (ESI), m/z : 376.1531 [M + Na]⁺ (вычислено для C₂₁H₂₃NO₃Na: 376.1519).

Рентгеноструктурное исследование соединения (3д). Кристаллы триклинической сингонии, пространственная группа $P-1$, C₂₁H₂₃NO₄, M 353.40, a = 5.6959(19), b = 12.519(2), c = 13.128(4) Å, α = 89.692(20), β = 79.57(3), γ = 81.71(2)°, V = 910.8(4) Å³, Z = 2, $d_{\text{выч}}$ = 1.289 г/см³, μ = 0.089 мм⁻¹. Исследованный кристалл уточнен с использованием файла данных с интенсивностями отражений формата HKLF 5 как двойник с двумя компонентами. Окончательные параметры уточнения: R_1 = 0.1223 [для 2688 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 = 0.3172 (для всех 5601 независимых отражений), S = 1.034, соотношение компонент двойникования 0.605(3):0.395(3).

4-Гидрокси-4-метил-2-оксо-N-(2-хлорфенил)-6-фенилциклогексанкарбоксамид (3е). Выход 69%, т. пл. 192–194°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3487 (OH), 3379 (NH), 1711 (CO), 1665 (CONHAr).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 9.28 с (1H, NH), 7.60 д (1H, H-Ar, J = 7.3 Гц), 7.39 д. д (1H, H-Ar, J = 8.0, 1.4 Гц), 7.35–7.27 м (4H, H-Ar), 7.26–7.15 м (2H, H-Ar), 7.09 т. д (1H, H-Ar, J = 7.8, 1.5 Гц), 4.83 с (1H, OH), 4.13 д (1H, C¹H, J = 12.3 Гц), 3.78 т. д (1H, C⁶H, J = 12.6, 3.9 Гц), 2.66 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.6 Гц), 2.36 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.6, 2.2 Гц), 2.04 т (1H, C⁵H_AH_B, J = 13.2 Гц), 1.90–1.83 м (1H, C⁵H_AH_B), 1.28 с (3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 206.3 (CO), 167.8 (CON), 143.8, 135.2, 129.8, 128.8, 127.8, 127.6, 126.8, 126.1, 125.6, 125.5, 72.2, 62.2, 53.9, 46.3, 41.7, 30.8 (C⁴Me). Масс-спектр (ESI), m/z : 358.1159 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₀H₂₁CINO₃: 358.1204).

4-Гидрокси-4-метил-2-оксо-N-фенил-6-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоксамид (3ж). Выход 52%, т. пл. 218–220°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3526 (OH), 3315 (NH), 1716 (CO), 1671 (CONHAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 9.90 с (1H, NH), 7.44 д (2H, H-Ar, J = 7.6 Гц), 7.40–7.33 м (4H, H-Ar), 7.26–7.20 м (2H, H-Ar), 7.00 к. д (1H, H-Ar, J = 2.3, 1.1 Гц), 4.80 с (1H, OH), 3.79 д (1H, C¹H, J = 12.7 Гц), 3.76–3.67 м (1H, C⁶H), 2.69 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.8 Гц), 2.37 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.7, 2.3 Гц), 2.10 т (1H, C⁵H_AH_B, J = 13.2 Гц), 1.88–1.82 м (1H, C⁵H_AH_B), 1.28 с (3H, Me). Масс-спектр (ESI), m/z : 380.1037 [M + Na]⁺ (вычислено для C₂₀H₂₀CINO₃Na: 380.1024).

4-Гидрокси-4-метил-2-оксо-N-(2-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоксамид (3з). Выход 63%, т. пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3512 (OH), 3317 (NH), 1705 (CO), 1668 (CONHAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 9.25 с (1H, NH), 7.60 д (1H, H-Ar, J = 7.3 Гц), 7.40 д. д (1H, H-Ar, J = 8.0, 1.4 Гц), 7.38–7.32 м (4H, H-Ar), 7.27–7.21 м (1H, H-Ar), 7.13–7.08 м (1H, H-Ar), 4.81 с (1H, OH), 4.07 д (1H, C¹H, J = 12.3 Гц), 3.78 т. д (1H, C⁶H, J = 12.6, 3.9 Гц), 2.66 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.7 Гц), 2.37 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.7, 2.3 Гц), 2.06 т (1H, C⁵H_AH_B, J = 13.2 Гц), 1.90–1.83 м (1H, C⁵H_AH_B), 1.28 с (3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 205.4 (CO), 167.2 (CON), 142.3, 134.7, 130.9, 129.3, 129.2, 128.2, 127.2, 125.8, 125.3, 125.2, 71.6, 61.7, 53.4, 40.7, 40.0, 30.3 (C⁴Me). Найдено, %: C 67.45; H 4.72; N 3.78. C₂₀H₁₉Cl₂NO₃. Вычислено, %: C 67.37; H 4.86; N 3.58.

4-Гидрокси-4-метил-2-оксо-N,6-ди(4-хлорфенил)циклогексанкарбоксамид (3и). Выход 42%, т. пл. 220–224°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3523 (OH), 3302 (NH), 1709 (CO), 1665 (CONHAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 9.90 с (1H, NH), 7.47 д (2H, H-Ar, J = 8.9 Гц), 7.37–7.32 м (4H, H-Ar), 7.28 д. д (2H, H-Ar, J = 9.4, 2.4 Гц), 4.85 с (1H, OH), 3.87–3.78 м (1H, C⁶H),

3.76 д (1H, C¹H, J = 12.2 Гц), 2.71 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.6 Гц), 2.36 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.6, 1.9 Гц), 2.12 т (1H, C⁵H_AH_B, J = 12.8 Гц), 1.87–1.80 м (1H, C⁵H_AH_B), 1.27 с (3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 205.6 (CO), 166.8 (CON), 142.4, 137.7, 130.9, 129.2, 128.5, 128.3, 126.7, 120.5, 71.7, 62.4, 53.4, 45.6, 40.5, 30.2 (C⁴Me). Найдено, %: C 67.54; H 4.98; N 3.74. C₂₀H₁₉Cl₂NO₃. Вычислено, %: C 67.37; H 4.86; N 3.58.

4-Гидрокси-4-метил-N-(2-метоксифенил)-2-оксо-6-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоксамид (3к). Выход 49%, т. пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3530 (OH), 3331 (NH), 1712 (CO), 1662 (CONHAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.89 с (1H, NH), 7.92 д (1H, H-Ar, J = 7.5 Гц), 7.42–7.30 м (4H, H-Ar), 7.02–6.94 м (2H, H-Ar), 6.81 д. д. д (1H, H-Ar, J = 14.6, 8.5, 5.0 Гц), 4.77 с (1H, OH), 4.15 д (1H, C¹H, J = 12.2 Гц), 3.82–3.74 м (1H, C⁶H), 3.78 с (3H, OMe), 2.62 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.6 Гц), 2.35 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.6, 2.3 Гц), 2.01 д. д (1H, C⁵H_AH_B, J = 15.3, 11.0 Гц), 1.88–1.82 м (1H, C⁵H_AH_B), 1.27 с (3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 205.6 (CO), 166.8 (CON), 148.6, 142.6, 130.8, 129.4, 129.2, 128.2, 127.4, 123.8, 120.7, 120.2, 111.1, 71.6, 62.0, 55.7, 53.5 (OMe), 40.7, 30.3 (C⁴Me). Найдено, %: C 65.32; H 5.81; N 3.50. C₂₁H₂₂Cl₂NO₄. Вычислено, %: C 65.10; H 5.68; N 3.62.

4-Гидрокси-4-метил-N-(2,4-диметилфенил)-2-оксо-6-(4-хлорфенил)циклогексанкарбоксамид (3л). Выход 57%, т. пл. 220–222°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3538 (OH), 3368 (NH), 1708 (CO), 1680 (CONHAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 9.01 с (1H, NH), 7.41–7.32 м (4H, H-Ar), 6.97–6.85 м (3H, H-Ar), 4.78 с (1H, OH), 3.85–3.73 м (2H, C¹H, C⁶H), 2.66 д (1H, C³H_AH_B, J = 13.8 Гц), 2.36 д. д (1H, C³H_AH_B, J = 13.9, 2.2 Гц), 2.18 с (3H, OMe), 2.13–2.04 м (1H, C⁵H_AH_B), 1.88–1.83 м (1H, C⁵H_AH_B), 1.84 с (3H, OMe), 1.28 с (3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 205.5 (CO), 166.5 (CON), 142.5, 134.2, 133.5, 131.9, 130.8, 130.6, 129.3, 128.1, 126.2, 125.3, 71.6, 61.8, 53.4, 44.8, 40.2, 30.3 (C⁴Me), 20.4 (Me), 17.3 (Me). Найдено, %: C 68.27; H 6.41; N 3.48. C₂₂H₂₄Cl₂NO₃. Вычислено, %: C 68.55; H 6.23; N 3.64.

4-Метил-2-оксо-N,6-дифенил-3-циклогексенкарбоксамид (4а). К раствору 0.020 моль ацетоацетилида **1** в 10 мл этанола добавляли 20 мол% гидроксида калия. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли 0.025 моль бензальцетона **2**. Смесь перемешивали до полного растворения реагентов и выдерживали

1–2 сут до образования осадка. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 62%, т. пл. 206–208°C. Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д.: 9.83 с (1H, NH), 7.44 д. д. (2H, H-Ar, $J = 8.5, 1.0$ Гц), 7.38–7.34 м (2H, H-Ar), 7.29 т (2H, H-Ar, $J = 7.6$ Гц), 7.25–7.16 м (3H, H-Ar), 6.99 д. д. (1H, H-Ar, $J = 10.6, 4.2$ Гц), 5.99 с (1H, $=\text{C}^3\text{H}$), 3.83 д (1H, C¹H, $J = 12.9$ Гц), 3.76–3.65 м (1H, C⁶H), 2.67 д. д. (1H, C³H_AH_B, $J = 18.6, 11.5$ Гц), 2.36 д. д. (1H, C³H_AH_B, $J = 8.8, 8.2, 4.7$ Гц), 2.01 с (3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C, м. д.: 194.9 (CO), 167.4 (CON), 163.2, 142.2, 138.8, 128.6, 128.3, 127.3, 126.7, 124.9, 123.2, 119.0, 59.3, 42.8, 38.5, 23.7 (C⁴Me). Масс-спектр (ESI), m/z : 328.1320 [$M + \text{Na}^+$] (вычислено для C₂₀H₁₉NO₂Na: 328.1308).

4-Метил-2-оксо-6-фенил-N-(4-хлорфенил)-3-циклогексенкарбоксамид (4б) получали аналогично. Выход 58%, т. пл. 168–170°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3314 (NH), 1673 (CO), 1664 (CONHAr). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д.: 10.04 с (1H, NH), 7.48–7.45 м (2H, H-Ar), 7.37–7.33 м (2H, H-Ar), 7.31–7.36 м (4H, H-Ar), 7.21–7.16 м (1H, H-Ar), 5.98 с (1H, $=\text{C}^3\text{H}$), 3.80 д (1H, C¹H, $J = 12.8$ Гц), 3.74–3.66 м (1H, C⁶H), 2.68 д. д. (1H, C³H_AH_B, $J = 17.2, 11.7$ Гц), 2.52 д. д. (1H, C³H_AH_B, $J = 8.8, 5.9, 3.5$ Гц), 2.01 с (3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C, м. д.: 194.7 (CO), 167.6 (CON), 163.3, 142.1, 137.7, 128.5, 128.3, 127.8, 126.7, 124.8, 120.6, 59.5, 42.8, 38.5, 23.7 (C⁴Me). Найдено, %: C 70.51; H 5.38; N 4.34. C₂₀H₁₈ClNO₂. Вычислено, %: C 70.69; H 5.30; N 4.12.

4-Метил-2-оксо-6-фенил-3-циклогексенкарбоксамид (4в). К раствору 0.020 моль ацето-ацетанилида **1** в 10 мл этанола добавляли 10 или 20 мол% гидроксида калия. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли 0.025 моль бензальцетона **2**. Смесь перемешивали до полного растворения реагентов и выдерживали 1–2 суток до образования осадка. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 26%, т. пл. 116–118°C. ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3429 (NH), 1662 (CO), 1610 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д.: 7.35–7.27 м (5H, H-Ar, NH_AH_B), 7.24–7.19 м (1H, H-Ar), 6.80 с (1H, H-Ar, NH_AH_B), 5.91 с (1H, $=\text{C}^3\text{H}$), 3.61–3.50 м (2H, C¹H, C⁶H), 2.61–2.53 м (1H, C³H_AH_B), 2.49–2.42 м (1H, C³H_AH_B), 1.97 с (3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C, м. д.: 195.5 (CO), 170.8 (CON), 163.0, 143.0, 128.7, 127.9, 127.0, 125.5, 58.6, 43.3, 24.1 (C⁴Me). Масс-спектр (ESI), m/z : 252.0995 [$M + \text{Na}^+$] (вычислено для C₁₄H₁₅NO₂Na: 252.1004).

N,4-Диметил-2-оксо-6-фенил-3-циклогексенкарбоксамид (4г) получали аналогично. Выход 32%, т. пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д.: 7.75 д. д. (1H, NH, $J = 8.6, 4.1$ Гц), 7.30–7.27 м (4H, H-Ar), 7.24–7.17 м (1H, H-Ar), 5.91 с (1H, $=\text{C}^3\text{H}$), 3.58 д. д. д. (1H, C⁶H, $J = 12.6, 10.8, 4.7$ Гц), 3.51 д (1H, C¹H, $J = 12.5$ Гц), 2.59 д. д. (1H, C³H_AH_B, $J = 18.3, 10.7$ Гц), 2.47 д (1H, C³H_AH_B, $J = 4.7$ Гц), 2.47 д (3H, NMe, $J = 4.6$ Гц), 1.97 с (3H, Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C, м. д.: 195.0 (CO), 168.8 (CON), 162.6, 142.5, 128.2, 127.3, 126.5, 125.0, 55.4, 42.7, 38.3, 25.3 (NMe), 23.7 (C⁴Me). Найдено, %: C 74.29; H 6.78; N 5.83. C₁₅H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 74.03; H 6.99; N 5.76.

Рентгеноструктурное исследование соединения **4г**. Кристаллы триклинической сингонии, пространственная группа *P*-1, C₁₅H₁₇NO₂, *M* 243.29, *a* = 9.4105(13), *b* = 11.5562(15), *c* = 12.882(2) Å, $\alpha = 75.761(13)$, $\beta = 87.700(12)$, $\gamma = 89.897(11)^\circ$, *V* = 1356.8(4) Å³, *Z* = 4, $d_{\text{выч}} = 1.191 \text{ г/см}^3$, $\mu = 0.079 \text{ мм}^{-1}$. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ = 0.0727 [для 3344 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *wR*₂ = 0.2477 (для всех 6286 независимых отражений), *S* = 1.019.

Острую токсичность производных циклогексанонов изучали, используя экспресс-метод В.Б. Прозоровского [35]. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозах 1000, 1260, 1500 и 2000 мг/кг. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Оценку анальгетической активности соединений проводили методом термического раздражения «горячая пластина» и методом специфической болевой реакции «уксусные корчи» [36]. В тесте «горячая пластина» исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ной крахмальной слизи за 60 мин до помещения животных на нагретую до 52°C металлическую пластину. Показателем ноцицепции служила длительность пребывания животного на «горячей пластине» до наступления оборонительной реакции (облизывание задних лапок, потряхивания ими, подскакивания), измеряемая в секундах.

Болевую реакцию в тесте «уксусные корчи» вызывали внутрибрюшинным введением 0.75%-ной уксусной кислоты (из расчета 0.1 мл на 10 г массы животного) через 30 мин после внутрибрюшинного введения исследуемых соединений в дозе 50 мг/кг. В течение последующих 20 мин после инъекции уксусной кислоты подсчитывали количество корчей для каждого животного. Контрольной группе животных вводили эквивалентный

объем 2%-ной крахмальной слизи. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия (анальгин) в дозе 50 мг/кг, вводимый аналогично исследуемым соединениям. Результаты статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$.

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (Заявка на развитие материально-технической базы СПбГУ №33402376) с использованием оборудования Ресурсных центров «Методы анализа состава вещества», «Вычислительный центр», «Магнитно-резонансные методы исследования» и Ресурсного образовательного центра по направлению «Химия» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koyama J., Ogura T., Tagahara K., Konoshima T., Kozuka M. // *Phytochemistry*. 1992. Vol. 31. N 8. P. 2907. doi 10.1016/0031-9422(92)83662-I
2. Michne W.F., Schroeder J.D., Bailey T.R., Neumann H.C., Cooke D., Young D.C., Hughes J.V., Kingsley S.D., Ryan K.A., Putz H.S., Shaw L.J., Dutko F.J. // *J. Med. Chem.* 1995. Vol. 38. N 17. P. 3197. doi 10.1021/jm00017a003
3. Oppolzer W. // *Tetrahedron*. 1987. Vol. 43. N 9. P. 1969. doi 10.1016/S0040-4020(01)86780-6
4. Huo Y., Qiu X., Shao W., Huang J., Yu Y., Zuo Y., An L., Du J., Bu X. // *Org. Biomol. Chem.* 2010. Vol. 8. N 22. P. 5048. doi 10.1039/C0OB00401D
5. Niwas S., Kumar S., Bhaduri A.P. // *Indian J. Chem.* 1985. Vol. 24. N 7. P. 747.
6. Meka B., Ravada S.R., Murali Krishna Kumar M., Purna Nagasree K., Golakoti T. // *Bioorg. Med. Chem.* 2017. Vol. 25. N 4. P. 1374. doi 10.1016/j.bmc.2016.12.045
7. 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
8. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В. // *ЖОХ*. 2015. Т. 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
9. Vyas D.H., Tala S.D., Akbari J.D., Dhaduk M.F., Joshi H.S. // *Indian J. Chem. (B)*. 2009. Vol. 48. P. 1405.
10. Holland K.D., Naritoku D.K., McKeon A.C., Ferrendelli J.A., Covey D.F. // *Mol. Pharmacol.* 1990. Vol. 37. N 1. P. 98.
11. Liu L., Tian R., Liu S., Chen X., Guo L., Che Y. // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. N 11. P. 6021. doi 10.1016/j.bmc.2008.04.052
12. Elford H.L., Van't Riet B., Wampler G.L., Lin A.L., Elford R.M. // *Adv. Enzyme Regul.* 1981. Vol. 19. P. 151. doi 10.1016/0065-2571(81)90014-5
13. Tada M., Takakuwa T., Nagai M., Yoshii T. // *Agric. Biol. Chem.* 1990. Vol. 54. N 11. P. 3061. doi 10.1080/00021369.1990.10870402
14. Fu Y., Ye F. // *Chem. Res. Chin. Univ.* 2004. Vol. 20. N 1. P. 124.
15. Poondra R.R., Nallamelli R.V., Meda C.L.T., Srivivas B.N.V., Grover A., Mattabathula J., Voleti S.R., Sridhar B., Pal M., Parsa K.V.L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. N 4. P. 1104. doi 10.1016/j.bmcl.2012.11.121
16. Kumar T.B., Dhananjaya G., Sumanth Ch., Vaishaly S., Botre G., Rao M.S., Sekhar K.B. Ch., Kumar K.Sh., Pal M. // *RSG Adv.* 2013. Vol. 3. N 7. P. 2207. doi 10.1039/c2ra23039a
17. Vranken J.H., Dijkgraaf M.G. W., Kruis M.R., Van Dasselaar N.T., Van Der Vegt M.H. // *Pain*. 2005. Vol. 118. N 12. P. 224. doi 10.1016/j.pain.2005.08.020
18. Wood D.M., Davies S., Puchnarewicz M., Johnston A., Dargan P.I. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 68. N 5. P. 853. doi 10.1007/s00228-011-1199-9
19. Clarke S.F.J., Dargan P.I., Jones A.L. // *Emerg. Med. J.* 2005. Vol. 22. P. 612. doi 10.1136/emj.2003.009613
20. Comer S.D., Sullivan M.A., Yu E., Rothenberg J.L., Kleber H.D., Kampman K., Dackis C., O'Brien C.P. // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. Vol. 63. N 2. P. 210. doi 10.1001/archpsyc.63.2.210
21. Marcial B.L., Sousa S.F., Santos H.F. Dos, Ramos M.J. // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2014. Vol. 32. N 12. P. 1907. doi 10.1080/07391102.2013.842186
22. Morton I.K.M., Hall J.M. Concise Dictionary of Pharmacological Agents. Dordrecht: Springer, 1999. P. 88. doi 10.1007/978-94-011-4439-1
23. Гейн В.Л., Вагапов А.В., Носова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенко А.П. // Хим.-фарм. ж. 2010.

- T. 44. № 5. С. 13; Gein V.L., Vagapov A.V., Nosova N.V., Voronina E.V., Vahrin M.I., Krivenko A.P. // Pharm. Chem. J. 2010. Vol. 44. N 5. P. 245. doi 10.1007/s11094-010-0440-7
24. Гейн В.Л., Носова Н.В., Вагапов А.В., Дозморова Н.В., Янкин А.Н. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 7. С. 987; Gein V.L., Nosova N.V., Vagapov A.V., Dozmorova N.V., Yankin A.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 7. P. 1353. doi 10.1134/S1070363219070016.
25. Гейн В.Л., Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Насакин О.Е. // ЖОХ. 2016. Т. 86. № 1. С. 63; Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Dmitriev M.V., Nasakin O.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 1. P. 58. doi 10.1134/S1070363216010114
26. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. N 24. P. 1592. doi 10.1016/j.tetlet.2019.05.023
27. Носова Н.В., Вагапов А.В., Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Слепухин П.А. // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 5. С. 759; Nosova N.V., Vagapov A.V., Gein V.L., Gein L.F., Slepukhin P.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 5. P. 903. doi 10.1134/S1070363218050109
28. Гейн В.Л., Носова Н.В., Потемкин К.Д., Алиев З.Г., Кривенько А.П. // ЖОрХ. 2005. Т. 41. № 7. С. 1039; Gein V.L., Nosova N.V., Potemkin K.D., Aliev Z.G.,
- Krivenko A.P. // Russ. J. Org. Chem. 2005. Vol. 41. N 7. P. 1016. doi 10.1007/s11178-005-0287-7
29. Пискарев А.В., Нестеренко В.С., Суминов С.И. // Фармакол. и токсикол. 1973. № 1. С. 48.
30. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. 1973. № 13. С. 47.
31. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
32. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
33. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
34. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. J. // Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
35. Прозоровский В.В., Прозоровская М.П., Демченко В.М. // Фармакология и токсикология. 1978. Т. 41. № 4. С. 497.
36. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунягин, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепахина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.

Synthesis and Analgesic Activity of *N*,6-Diaryl-4-hydroxy-4-methyl-2-oxocyclohexane-1-carboxamides and Their Dehydration Products

N. V. Nosova^a, A. A. Sokolov^a, O. N. Gein^a, V. L. Gein^{a,*},
A. N. Yankin^b, S. E. Danilov^c, and M. V. Dmitriev^d

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b National Research University ITMO, St. Petersburg, 197101 Russia

^c St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

^d Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received April 23, 2020; revised April 23, 2020; accepted April 30, 2020

A series of new *N*,6-diaryl-4-hydroxy-4-methyl-2-oxocyclohexane-1-carboxamides was obtained through the reaction of *N*-arylamides of acetoacetic acid with benzalacetone and 4-chlorobenzalacetone under basic conditions (KOH) in methanol at room temperature. Increasing of the amount of potassium hydroxide used in the reaction led to the formation of dehydration products – *N*,6-diaryl-4-methyl-2-oxocyclohex-3-ene-1-carboxamides. The latter were also formed by using unsubstituted acetoacetamide and *N*-methylacetoacetamide. The synthesized compounds were tested for analgesic activity.

Keywords: acetoacetic acid *N*-arylamides, benzalacetone, 4-chlorobenzalacetone, *N*,6-diaryl-4-hydroxy-4-methyl-2-oxocyclohexane-1-carboxamides, analgesic activity