

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛ-3,6-ДИГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-2H-ИНДАЗОЛ-5-КАРБОКСАМИДОВ

© 2021 г. В. Л. Гейн^{а,*}, Н. В. Носова^а, Д. Д. Лежнина^а, О. Н. Гейн^а, Э. В. Воронина^а, М. О. Старовойтова^а, М. В. Дмитриев^б

^а Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^б Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в Редакцию 29 сентября 2020 г.

После доработки 29 сентября 2020 г.

Принято к печати 15 октября 2020 г.

Взаимодействие 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразингидратом в этаноле приводит к 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамидам, структура которых доказана с помощью ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии и РСА. Полученные соединения проявляют анальгетическую активность и обладают низкой противомикробной активностью.

Ключевые слова: 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды, гидразингидрат, 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазолы, противомикробная и анальгетическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21010066

Гетероциклическая система индазола представляет собой фармакофорный каркас с широким спектром биологической активности: противовоспалительной, противомикробной, противоопухолевой и др. [1–5]. Известно несколько природных соединений, в состав которых входит индазольный цикл: нигеллицин, нигеланин и нигеллидин (схема 1), выделенные из экстрактов *Nigella glandulifera* и *Nigella sativa* [6–10].

Фармакологические свойства производных индазола стимулируют исследование синтетических путей получения их аналогов. Производные индазола: биндарит, бендазак, бензидамин, лонидамин и гранисетрон – используются в качестве противоопухолевых, противовоспалительных, иммуносупрессивных и серотонинергических средств [11–17]. Изучение новых гетероциклических соединений ряда индазола перспективно при разработке лекарственных средств.

При взаимодействии 3-арил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклоциклогексанонов

[18–20], алкил-2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов [20–28] и N¹,N³,2-триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов [29–30] с гидразингидратом получены тетрагидроиндазолы, среди которых обнаружены вещества, обладающие противомикробной и противовоспалительной активностью [24, 28, 30].

С целью поиска новых биологически активных соединений нами исследовано взаимодействие незамещенных по группе NH₂ 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **1a–л** с гидразингидратом. При кипячении реагентов в этиловом спирте в отсутствие катализатора были получены новые 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамиды **2a–л** (схема 2). По-видимому, образование соединений **2a–л** протекает через промежуточный гидразон **A** (схема 1), который затем циклизуется с образованием индазольного цикла.

Схема 1.

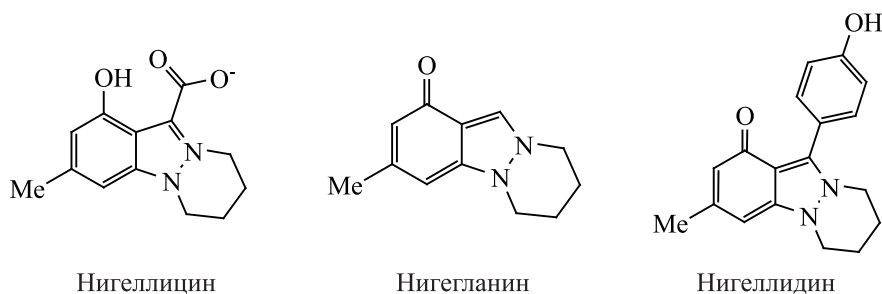
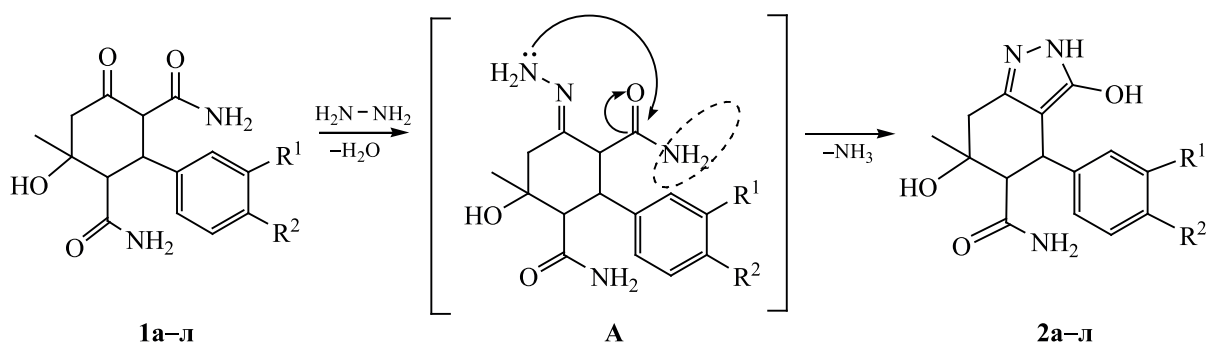


Схема 2.



$R^1 = R^2 = H$ (**а**); $R^1 = H, R^2 = CH_3$ (**б**); $R^1 = H, R^2 = (CH_3)_2CH$ (**в**); $R^1 = NO_2, R^2 = H$ (**г**); $R^1 = H, R^2 = (CH_3)_2N$ (**д**); $R^1 = H, R^2 = (C_2H_5)_2N$ (**е**); $R^1 = H, R^2 = F$ (**ж**); $R^1 = Br, R^2 = H$ (**з**); $R^1 = H, R^2 = Cl$ (**и**); $R^1 = H, R^2 = CH_3OOC$ (**к**); $R^1R^2C_6H_3 =$ пиридин-3-ил (**л**).

Соединения **2a–л** представляют собой белые, светло-желтые или розовые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, при нагревании – в этиловом и изопропиловом спиртах, в ацетоне, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах кристаллических образцов соединений **2a–л** присутствуют полосы валентных колебаний в области 3470–3610 (ОН), 3260–3452 (NH) и 1628–1674 cm^{-1} (CON).

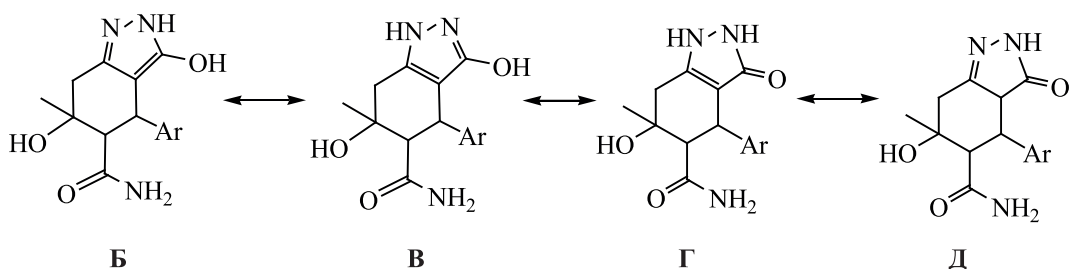
В спектрах ЯМР 1H растворов производных индазола **2a–л** кроме сигналов ароматических протонов наблюдаются синглет метильной группы (1.24–1.29 м. д.), два дублета протонов групп СН в положениях 4 и 5 цикла (2.29–2.42 и 3.81–4.13 м. д., J 10–10.5 Гц), два дублета протонов метиленовой группы в положении 7 цикла в виде АВ-системы (2.51–2.61 и 2.57–2.72 м. д., J 16.0–16.7 Гц), синглет протона гидроксильной группы (4.55–4.65 м. д.), два синглета протонов амидной группы NH_2 (6.92–7.16 м. д.), уширенный сигнал двух протонов пиразольного цикла (9.6–10.7 м. д.). В спектрах ЯМР ^{13}C растворов

соединений **2a, б, г, е, з, к** присутствуют сигналы при 28.56–28.88 (CH_3), 157.80–158.08 ($=C^3OH$), 174.91–176.09 м. д. (C^5ONH_2).

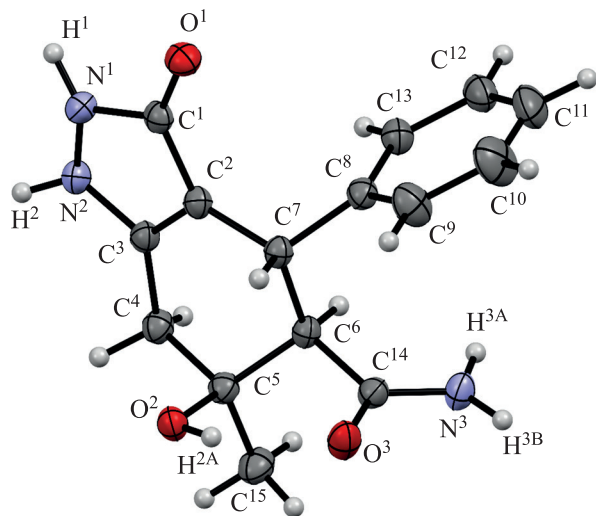
Согласно литературным данным, индазолы **2a–л** могут существовать в виде енольных **Б, В** или кетонных **Г, Д** форм (схема 3) [26, 30–31]. Соединения **2a–л** дают интенсивное темно-красное окрашивание при взаимодействии со спиртовым раствором хлорида железа(III), что свидетельствует о существовании в растворе енольной формы и не противоречит данным о структуре аналогов, которая подтверждена методом РСА [31].

Для установления структуры 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамидов **2a–л** в кристаллическом состоянии медленной кристаллизацией из спиртового раствора был получен кристалл соединения **2a** и проведен его рентгеноструктурный анализ. Соединение **2a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с этанолом в соотношении 1:1 (см. рисунок, молекула этанола не изображена).

Схема 3.



Длины связей в пиразолоновом фрагменте [например, длина связи $C=O^1$ 1.243(3) Å] более характерны для карбонильной, а не для енольной формы; межмолекулярные водородные связи и локализация атомов водорода H^1 и H^2 однозначно свидетельствуют о существовании соединения **2a** в кристалле в кетонной форме Г. Среднее отклонение атомов пиразольного цикла от среднеквадратичной плоскости составляет 0.032 Å. Циклогексеновое кольцо находится в конформации *полукресло*: атомы C^5 и C^6 отклоняются в разные стороны плоскости $C^4C^3C^2C^7$ на 0.35 и -0.37 Å соответственно. В кристалле присутствует только один диастереомер соединения **2a** с относительной конфигурацией S^*,R^*,S^* атомов C^5 , C^6 и C^7 соответственно. Гидроксильная и карбоамидная группы находятся в *цис*-положении относительно друг друга и образуют внутримолекулярную водородную связь $O^2-H^{2A}\cdots O^3$. В кристалле молекулы спирта и соединения **2a** связаны в трехмерную сеть посредством межмолекулярных водородных связей $OH\cdots O$ и $NH\cdots O$.

Общий вид молекулы соединения **2a** в кристалле.

Соединения **2a**, **б**, **г**, **д**, **ж**, **л** исследованы на противомикробную активность по отношению к эталонным штаммам *Escherichia Coli* 25922 ATCC и *Staphylococcus aureus* 6538P ATCC. Минимальные подавляющие концентрации (от 500 до 1000 мкг/мл) свидетельствуют о наличии у соединений низкой противомикробной активности.

Результаты исследований аналгетической активности соединений **2a**, **б**, **г**, **д**, **ж**, **л** представлены в таблице. В тесте «горячая пластина» все исследуемые соединения проявляли аналгетическую активность, так как по сравнению с контролем достоверно увеличивалась длительность пребывания животных на нагретой пластине. Анальгетическая активность у исследуемых соединений не отличалась от препаратов сравнения. Исследуемые соединения, за исключением карбоамида **2г**, уменьшали количество и характер проявления корчей у мышей по сравнению с контрольной группой животных. Наиболее выраженное уменьшение количества корчей (10.75 ± 2.46) выявлено в группе животных, которым вводили соединение **2л**, по сравнению с контрольной группой животных (27.25 ± 2.43).

Таким образом, реакцией замещенных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоамидов с гидразингидратом в отсутствие катализатора получены новые 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-5-карбоамиды, проявляющие аналгетическую активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре ФСМ-1202. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны для образцов в ДМСО- d_6 на приборе Bruker DRX 400 с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ проводили на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определяли на приборе Melting Point M-565.

Анальгетическая активность 4-арил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамидов^a

Соединение	Тест «горячая пластина»		Тест «уксусные корчи»		
	длительность латентного периода, с	<i>p</i> по сравнению с контролем	количество корчей	уменьшение корчей по сравнению с контролем, %	<i>p</i> по сравнению с контролем
Контроль	11.78 ± 0.95 (<i>n</i> = 11)	–	27.25 ± 2.43 (<i>n</i> = 12)	–	–
Метамизол натрия	17.79 ± 1.86 (<i>n</i> = 6)	<i>p</i> < 0.05	17.63 ± 3.27 (<i>n</i> = 6)	35.31	<i>p</i> < 0.05
Нимесулид	17.06 ± 0.99 (<i>n</i> = 8)	<i>p</i> < 0.01	3.40 ± 1.47 (<i>n</i> = 8)	87.52	<i>p</i> < 0.001
2a	17.91 ± 1.98 (<i>n</i> = 9)	<i>p</i> < 0.05	13.13 ± 2.97 (<i>n</i> = 8)	51.82	<i>p</i> < 0.05
2б	17.25 ± 1.11 (<i>n</i> = 8)	<i>p</i> < 0.01	11.63 ± 4.01 (<i>n</i> = 8)	57.33	<i>p</i> < 0.05
2г	15.07 ± 0.87 (<i>n</i> = 8)	<i>p</i> < 0.05	27.86 ± 5.03 (<i>n</i> = 8)	–	<i>p</i> > 0.05
2д	16.01 ± 1.22 (<i>n</i> = 9)	<i>p</i> < 0.05	14.29 ± 4.51 (<i>n</i> = 7)	47.56	<i>p</i> < 0.05
2ж	16.67 ± 1.54 (<i>n</i> = 9)	<i>p</i> < 0.05	15.00 ± 3.71 (<i>n</i> = 8)	44.96	<i>p</i> < 0.05
2л	16.32 ± 1.46 (<i>n</i> = 8)	<i>p</i> < 0.05	10.75 ± 2.46 (<i>n</i> = 8)	60.55	<i>p</i> < 0.01

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

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [MoK_α-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [32]. Сингония кристалла (C₁₅H₁₇N₃O₃·C₂H₆O, *M* 333.38) моноклинная, пространственная группа *P*2₁/*c*, *a* 12.088(3), *b* 12.792(2), *c* 12.016(2) Å, β 109.98(2)°, *V* 1746.3(7) Å³, *Z* 4, *d*_{выч} 1.268 г/см³, μ 0.091 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [33] и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [34] с графическим интерфейсом OLEX2 [35]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH, NH₂ и OH, уточненных независимо в изотропном приближении). Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0685 [для 2839 отражений с *I* > 2σ(*I*)], *wR*₂ 0.2013 (для всех 4198 независимых отражений), *S* 1.023. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2032605 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

2-Арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **1a–л** получали по известной методике [36].

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-фенил-4,5,6,7-те-

трагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2a). К раствору 0.003 моль 4-гидрокси-4-метил-2-фенил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **1a** в 25 мл этилового спирта по каплям добавляли 20%-ный избыток гидразингидрата. Реакционную смесь кипятили 4 ч, затем охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 57%, т. пл. 284–286°C (этанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3472 (OH), 3425, 3343 (NH), 1670 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.27 с (3H, CH₃), 2.38 д (1H, C⁴H, *J* 10.2 Гц), 2.57 д (1H, C⁷H^AH^B, *J* 16.0 Гц), 2.63 д (1H, C⁷H^AH^B, *J* 16.0 Гц), 3.97 д (1H, C⁵H, *J* 10.2 Гц), 4.59 с (1H, OH), 6.95 с (1H, NH), 7.09–7.23 м (5H, C₆H₅ + 1H, NH), 10.13 уш. с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 28.77, 35.39, 39.24, 58.38, 70.16, 99.61, 125.76, 127.56, 127.56, 128.21, 138.73, 142.94, 158.03, 175.62. Найдено, %: C 62.65; H 5.92; N 14.62. C₁₅H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: C 62.71; H 5.96; N 14.63.

Соединения **2б–л** получали аналогично.

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2б). Выход 45%, т. пл. 286–288°C (этанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3592 (OH), 3404, 3303 (NH), 1674 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.25 с (3H, CH₃), 2.26 с (3H, 4-CH₃C₆H₄), 2.34 д (1H, C⁴H, *J* 10.0 Гц), 2.54 д (1H, C⁷H^AH^B, *J* 16.0 Гц), 2.61 д (1H, C⁷H^AH^B, *J* 16.0 Гц), 3.91 д (1H, C⁵H, *J* 10.2 Гц), 4.57 с (1H, OH), 6.92 с (1H, NH), 6.98 д (2H, 4-CH₃C₆H₄, *J* 8.0 Гц), 7.02 д (2H, 4-CH₃C₆H₄, *J*

8 Гц), 7.07 с (1H, NH), 10.00 уш. с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 20.64, 28.79, 35.38, 38.82, 58.39, 70.16, 99.74, 128.09, 128.20, 134.45, 138.63, 139.88, 158.01, 175.71. Найдено, %: С 63.72; Н 6.35; N 13.88. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.77; Н 6.36; N 13.94.

3,6-Дигидрокси-4-(4-изопропилфенил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2в). Выход 35%, т. пл. 252–254°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3610 (OH), 3338 (NH), 1670 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.19 д [3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 8.0 Гц], 1.21 д [3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 8.0 Гц], 1.25 с (3H, CH_3), 2.34 д (1H, C^4H , J 10.0 Гц), 2.57 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.4 Гц), 2.63 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.4 Гц), 2.85 м [1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 3.93 д (1H, C^5H , J 10.0 Гц), 4.55 с (1H, OH), 6.94 с (1H, NH), 7.02 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 7.09 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 7.11 с (1H, NH), 9.89 уш. с (2H, NH, OH). Найдено, %: С 65.58; Н 7.11; N 12.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 65.63; Н 7.04; N 12.76.

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(3-нитрофенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2г). Выход 57%, т. пл. 284–286°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3482 (OH), 3380 (NH), 1668 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 с (3H, CH_3), 2.40 д (1H, C^4H , J 10.5 Гц), 2.59 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 2.69 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 4.12 д (1H, C^5H , J 10.5 Гц), 4.65 с (1H, OH), 7.01 с (1H, NH), 7.15 с (1H, NH), 7.55 м (2H, C_6H_4), 7.92 с (1H, C_6H_4), 8.06 д (1H, C_6H_4 , J 8 Гц), 10.11 уш. с (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.56, 35.48, 39.11, 58.22, 70.11, 98.69, 121.12, 122.72, 129.12, 135.44, 139.11, 145.39, 147.57, 157.80, 174.91. Найдено, %: С 54.23; Н 4.91; N 16.96. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54.21; Н 4.85; N 16.86.

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-[4-(диметиламино)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2д). Выход 46%, т. пл. 282–284°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3470 (OH), 3434, 3335 (NH), 1656 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.25 с (3H, CH_3), 2.32 д (1H, C^4H , J 10.3 Гц), 2.56 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 2.59 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 2.86 с [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 3.85 д (1H, C^5H , J 10.2 Гц), 4.56 с (1H, OH), 6.60 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 6.92 м (2H, C_6H_4 + 1H, NH), 7.07 с (1H, NH), 10.01 уш. с (1H, NH, OH). Найдено, %: С 61.83; Н 6.81; N 16.91. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 61.80; Н 6.71; N 16.96.

3,6-Дигидрокси-6-метил-[4-(диэтиламино)фенил]-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2е). Выход 35%, т. пл. 258–260°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3575 (OH), 3404, 3260 (NH), 1660 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.08 м [6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$], 1.24 с (3H, CH_3), 2.30 д (1H, C^4H , J 10.2 Гц), 2.56 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 2.60 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.30 м [4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N}$], 3.82 д (1H, C^5H , J 10.0 Гц), 4.57 с (1H, OH), 6.51 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 6.88 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 6.98 с (1H, NH), 7.13 с (1H, NH), 9.25 уш. с (1H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.61, 18.52, 28.88, 35.31, 38.11, 43.52, 56.00, 58.55, 70.21, 100.1, 111.02, 128.81, 129.34, 138.46, 145.76, 158.08, 176.09. Найдено, %: С 63.63; Н 7.41; N 15.72. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.67; Н 7.31; N 15.63.

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2ж). Выход 31%, т. пл. 280–282°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3553 (OH), 3342 (NH), 1628 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 с (3H, CH_3), 2.34 д (1H, C^4H , J 10.0 Гц), 2.55 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.5 Гц), 2.62 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.4 Гц), 3.96 д (1H, C^5H , J 10.0 Гц), 4.58 с (1H, OH), 6.95 с (1H, NH), 7.09 м (2H, C_6H_4), 7.12 м (2H, C_6H_4 + 1H, NH), 10.05 уш. с (1H, NH, OH). Найдено, %: С 58.92; Н 5.34; N 13.82. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59.01; Н 5.28; N 13.76.

4-(3-Бромфенил)-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2з). Выход 83%, т. пл. 262–264°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3575 (OH), 3387, 3260 (NH), 1668 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 с (3H, CH_3), 2.35 д (1H, C^4H , J 10.4 Гц), 2.54 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 2.64 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.94 д (1H, C^5H , J 10.4 Гц), 4.59 с (1H, OH), 7.05 с (1H, NH), 7.11 д (1H, C_6H_4), 7.22 м (3H, C_6H_4 + NH), 7.35 д (1H, C_6H_4), 10.25 уш. с (1H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.64, 35.39, 38.99, 58.25, 70.09, 99.00, 121.02, 127.52, 128.78, 129.77, 130.70, 138.82, 145.91, 157.87, 175.13. Найдено, %: С 49.22; Н 4.44; N 11.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 49.20; Н 4.40; N 11.47.

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2и). Выход 28%, т. пл. 275–277°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3505 (OH), 3390, 3326 (NH), 1671

(CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 с (3H, CH_3), 2.33 д (1H, C^4H , J 10.5 Гц), 2.56 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 2.62 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.94 д (1H, C^5H , J 10.5 Гц), 4.60 с (1H, OH), 6.96 с (1H, NH), 7.11 м (2H, C_6H_4 + 1H, NH), 7.26 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 10.05 уш. с (1H, NH, OH). Найдено, %: C 55.92; H 5.14; N 13.12. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 55.99; H 5.01; N 13.06.

Метил 4-(3,6-дигидрокси-5-карбамоил-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-4-ил)бензоат (2к). Выход 42%, т. пл. 274–276°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3485 (OH), 3408, 3356 (NH), 1668 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27 с (3H, CH_3), 2.38 д (1H, C^4H , J 10.0 Гц), 2.56 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 2.65 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.84 с (3H, CH_3OCO), 4.03 д (1H, C^5H , J 10.0 Гц), 4.64 с (1H, OH), 7.00 с (1H, NH), 7.13 с (1H, NH), 7.24 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 7.83 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 9.62 уш. с (1H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 28.64, 35.39, 51.88, 58.05, 70.09, 99.03, 127.40, 128.61, 128.66, 138.73, 148.95, 157.91, 166.33, 175.16. Найдено, %: C 59.08; H 5.64; N 12.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 59.12; H 5.55; N 12.17.

3,6-Дигидрокси-6-метил-4-(пирдин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамид (2л). Выход 51%, т. пл. 298–300°C (этанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3550 (OH), 3444, 3340 (NH), 1629 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.28 с (3H, CH_3), 2.40 д (1H, C^4H , J 10.2 Гц), 2.60 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 2.63 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$, J 16.0 Гц), 3.98 д (1H, C^5H , J 10.2 Гц), 4.61 с (1H, OH), 6.99 с (1H, NH), 7.16 с (1H, NH); 7.25 д. д (J 7.8, 4.8 Гц), 7.45 т. д (J 8.4, 2.0 Гц), 8.32 д (J 2.2 Гц), 8.37 д. д (J 4.8, 1.7 Гц) (4H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 10.98 уш. с (1H, NH, OH). Найдено, %: C 58.22; H 5.62; N 19.52. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 58.32; H 5.59; N 19.43.

Антимикробную активность соединений **2а, б, г, д, ж, л** по отношению к штаммам *Escherichia coli* 25922 ATCC и *Staphylococcus aureus* 6538P ATCC 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 соединения – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития тест-микробов. В качестве препаратов

сравнения использовали диоксидин и фурацилин.

Анальгетическую активность соединений изучали методами термического раздражения «горячая пластина» и специфической болевой реакции «уксусные корчи» на беспородных мышках средней массой 25–30 г [37]. В тесте «горячая пластина» исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг 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 обонятельной реакции (облизывание задних лапок, потряхивания ими, подскакивания), измеряемая в секундах.

Болевую реакцию в тесте «уксусные корчи» вызывали внутривентриальным введением 0.75%-ной уксусной кислоты (из расчета 0.1 мл на 10 г массы животного) через 30 мин после внутривентриального 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 эталонов сравнения использовали метамизол натрия (анальгин) и нимесулид (нимесил) в дозах 50 мг/кг, вводимые 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.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Amirthaganesan S., Aridos 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
2. Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M., Aran V. J., and de Ocariz C.O. // Mini-Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5. P. 869. doi 10.2174/138955705774329564
3. Pevarello P., Villa M., Varasi M. // World Patent WO 0069846. Nov. 23. 2003

4. Schmidt A., Beutler A., Snovydyovych B. // *Eur. J. Org. Chem.* 2008. P. 4073. doi 10.1002/ejoc.200800227
5. Aran V.J., Ochoa C., Boiani L., Buccino P., Cerecetto H., Gerpe A., Gonzalez M., Montero D., Nogal J.J., Gómez-Barrío A., Azqueta A., López de Cerain A., Piro O.E., Castellano E.E. // *Bioorg. Med. Chem.* 2005. Vol. 13. P. 3197. doi 10.1016/j.bmc.2005.02.043
6. Rahman A., Malik S., Hasan S.S., Choudhary M.I., Ni C.-Z., Clardy J. // *Tetrahedron Lett.* 1995. N 36. P. 1993. doi 10.1016/0040-4039(95)00210-4
7. Rahman A., Malik S., Cun-heng H., Clardy J. // *Tetrahedron Lett.* 1985. N 26. P. 2759. doi 10.1016/S0040-4039(00)94904-9
8. Schmidt A. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2003. Vol. 85. P. 67. doi 10.1016/S0065-2725(03)85002-X
9. Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Arai Y., Hiroya K., Sakamoto T. // *Tetrahedron.* 2007. Vol. 63. P. 2695. doi 10.1016/j.tet.2007.01.010
10. Liu Y.-M., Yang J.-S., Liu Q.-H. // *Chem. Pharm. Bull.* 2004. Vol. 52. P. 454. doi 10.1248/cpb.52.454
11. Guglielmotti A., Capezzone de Joannon A., Cazzolla N., Marchetti M., Soldo L., Cavallo G., Pinza M. // *Pharmacol. Res.* 1995. Vol. 32. P. 369. doi 10.1016/S1043-6618(05)80042-8
12. Grassia G., Maddaluno M., Guglielmotti A., Mangano G., Biondi G., Maffia P., Ialenti A. // *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 84. P. 485. doi 10.1093/cvr/cvp238
13. Plosker G.L., Goa K.L. // *Drugs.* 1991. Vol. 42. P. 805. doi 10.2165/00003495-199142050-00007
14. Pelicano H., Martin D.S., Xu R.-H., Huang P. // *Oncogene.* 2006. Vol. 25. P. 4633. doi 10.1038/sj.onc.1209597
15. Balfour J.A., Clissold S.P. // *Drugs.* 1990. Vol. 39. P. 575. doi 10.2165/00003495-199039040-00007
16. Bhatia M., Ramnath R.D., Chevali L., Guglielmotti A. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005. Vol. 288. P. 1259. doi 10.1152/ajpgi.00435.2004
17. Canelas M.M., Cardoso J.C., Gonçalo M., Figueiredo A. // *Contact Dermatitis.* 2010. Vol. 63. P. 85. doi 10.1111/j.1600-0536.2010.01707.x
18. Hote B.S., Lokhande P.D. // *Synthetic Commun.* 2014. Vol. 44. N 10. P. 1492. doi 10.1080/00397911.2013.862724
19. Рамазанов А.К., Сорокин В.В., Кривенько А.П. // *Химия и компьютерное моделирование. Бултеровск. сообщ.* 2002. Т. 2. Вып. 6. С. 79.
20. Кривенько А. П., Сорокин В. В. // *ЖОХ.* 1999. Т. 35. Вып. 8. С.1127.
21. 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
22. 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
23. Гейн В.Л., Гейн Н.В., Потемкин Д.В., Кривенько 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
24. Гейн В.Л., Зорина А.А., Носова Н.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенько 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
25. Григорьева Э.А., Кривенько А.П., Сорокин В.В. // *Химия и компьютерное моделирование. Бултеровск. сообщ.* 2002. Т. 3. Вып. 11. С. 26.
26. Лысенко Л.И., Усова Е.Б., Крапивин Г.Д., Ненько Н.И. // *Фундаментальные исследования.* 2005. Вып. 3. С. 46.
27. 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
28. Metwally M.A., Khalil Abdel-Galil M. // *J. Indian Chem. Soc.* 1988. Vol. 65. N 11. P. 766. doi 10.1002/chin.198922218
29. Гейн В.Л., Одегова Т.Ф., Янкин А.Н., Носова Н.В. // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. Вып. 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
30. Гейн В.Л., Янкин А.Н., Носова Н.В., Левандовская Е.Б., Новикова В.В., Рудакова И.П. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. Вып. 6. С. 954; Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Levandovskaya E.B., Novikova V.V., Rudakova I.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 6. P. 1169. doi 10.1134/S1070363219060112
31. Усова Е.Б., Лысенко Л.И., Крапивин Г.Д., Заводник В.Е., Кульневич В.Г. // *ХГС.* 1997. № 11. С. 1459; Usova E.B., 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
32. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
33. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
34. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218.
35. 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.
36. 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
37. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунытян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепехина, 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 Biological Activity of 4-Aryl-3,6-dihydroxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxamides

V. L. Gein^{a,*}, N. V. Nosova^a, D. D. Lezhnina^a, O. N. Gein^a, E. V. Voronina^a,
M. O. Starovoytova^a, and M. V. Dmitriev^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

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

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received September 29, 2020; revised September 29, 2020; accepted October 15, 2020

The reaction of 2-aryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with hydrazine hydrate in ethanol gave 4-aryl-3,6-dihydroxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxamides, the structure of which has been proved by IR spectroscopy, ¹H NMR and ¹³C spectroscopy, as well as X-ray diffraction data. Antimicrobial and analgesic activity of the obtained compounds was studied.

Key words: 6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides, hydrazine hydrate, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxamides, indazoles, antimicrobial activity, analgesic activity