

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N'-(АРИЛМЕТИЛИДЕН)-2-ОКСО-2H-ХРОМЕН-3-КАРБОГИДРАЗИДОВ С МЕТИЛОВЫМИ ЭФИРАМИ 1-БРОМЦИКЛОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ЦИНКОМ

© 2021 г. Е. А. Никифорова^{a,*}, Р. Р. Махмудов^{a,b}, А. А. Рудин^a, М. В. Дмитриев^a, Д. В. Байбародских^a, Н. Ф. Кириллов^a, Д. П. Зверев^a, А. М. Романов^a

^a Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева 15, Пермь, 614990 Россия

^b Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,
Пермь, 614045 Россия
*e-mail: vikro@ya.ru

Поступило в Редакцию 2 октября 2020 г.

После доработки 2 октября 2020 г.

Принято к печати 15 октября 2020 г.

Реактивы Реформатского, полученные из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбонновых кислот и цинка, при взаимодействии с N'-(арилметилен)-2-оксо-2H-хромен-3-карбогидразидами образуют в зависимости от размера цикла в реактиве Реформатского и от природы заместителей в арилметиленовом фрагменте метил 1-{3-[2-(арилметилен)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклоалканкарбоксилаты или метил 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-2-оксохроман-4-ил}-циклогексанкарбоксилаты. Полученные соединения проявляют антиноцицептивную активность.

Ключевые слова: реакция Реформатского, алициклические реактивы Реформатского, 2-оксохромен-3-карбогидразид, арилметиленгидразид, антиноцицептивная активность

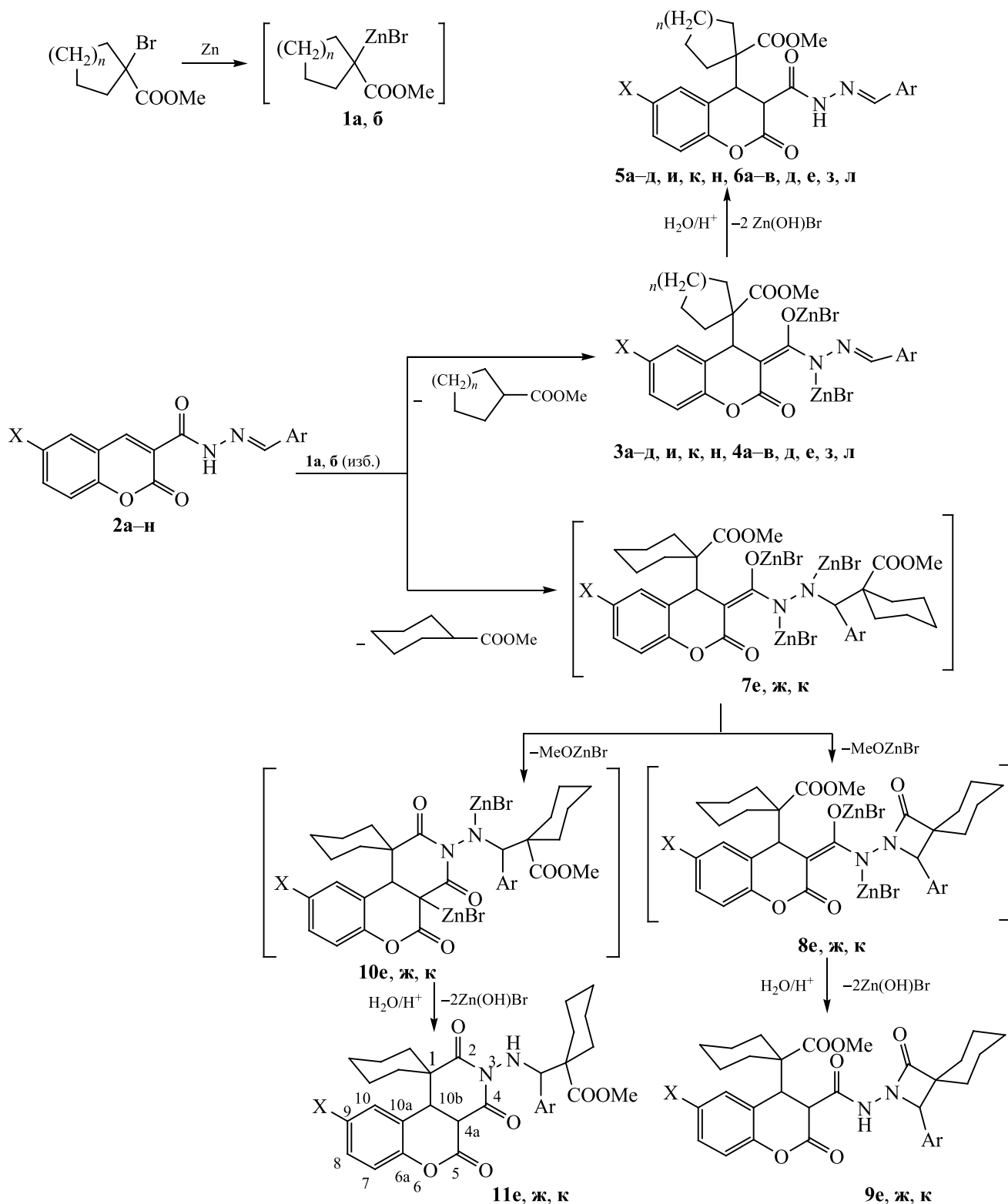
DOI: 10.31857/S0044460X21010078

Алициклические реактивы Реформатского взаимодействуют с 3-арил-2H-хромен-2-онами, 3-(3-арилпропеноил)-2H-хромен-2-онами, эфирами и амидами 2-оксохромен-3-карбонновых кислот с образованием продуктов присоединения по двойной углерод-углеродной связи пиран-2-онового фрагмента. В ряде случаев продукты присоединения реактивов Реформатского к амидам кумарин-3-карбонновых кислот способны к внутримолекулярной циклизации в ходе реакции с образованием спирохроменопиридинтрионов. Некоторые из полученных соединений обладают анальгетической активностью при малой токсичности [1–7]. Алициклические реактивы Реформатского взаимодействуют с двойными связями углерод-азот азометинов, азинов, фенил- и бензоилгидразонов ароматических альдегидов с обра-

зованием спиро-β-лактамов, также обладающих антиноцицептивной активностью [8–11].

С целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами исследовано взаимодействие арилметиленгидразидов 2-оксохромен-3-карбонновых кислот с алициклическими реактивами Реформатского. При взаимодействии реактива Реформатского **1a**, полученного из метил 1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка, с N'-(арилметилен)-2-оксо-2H-хромен-3-карбогидразидами **2a–д** происходит взаимодействие с двойной углерод-углеродной связью гетероцикла. После разложения реакционной массы были выделены метил 1-{3-[2-(арилметилен)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилаты **5a–д** (схема 1). Образование соединений **5** объясняется большей активностью

Схема 1.



$n = 2$ (**1а, 3, 5**), 1 (**1б, 4, 6**); $\text{X} = \text{H}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**а**), $3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**б**), $3,4\text{-(OCH}_2\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**в**), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**г**), $3\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**д**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**е**), $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**ж**), C_6H_5 (**з**); $\text{X} = \text{Br}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**и**), $3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**к**), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**л**), $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**м**), $2\text{-НОС}_6\text{H}_4$ (**н**).

двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента по сравнению с углерод-азотной связью и тем, что после присоединения по двойной углерод-углеродной связи одной молекулы реактива Реформатского дальнейшего взаимодействия со второй молекулой не происходит.

Соединения **2ж**, **з** с 4-хлор- или 2,4-дихлорфенильными заместителями взаимодействуют с реактивом Реформатского **1а** иначе: две молекулы реактива Реформатского присоединяются по двойной углерод-углеродной связи гетероцикла и двойной углерод-азотной связи с образованием интермедиатов **7ж**, **з**, которые в условиях реакции подвергаются внутримолекулярной циклизации в результате нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием енолятов **8ж**, **з**. После разложения реакционной массы выделены метил 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилаты **9ж**, **з**.

Взаимодействие N' -(арилметилен)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбогидразидов **2а–е**, **з** с реактивом Реформатского **1б**, полученным из метил-1-бромциклопентанкарбоксилата и цинка, происходит с образованием продуктов присоединения по двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента **6а–е**, **з** (схема 1).

Арилметиленгидразиды 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновой кислоты **2и–н** взаимодействуют с реактивами Реформатского **1а**, **б** аналогично производным 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты. Соединения **2и–л**, **н** образуют продукты присоединения по двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента **5и**, **к**, **н**, **6з**, **л**, в то время как соединение с 2,4-дихлорфенильным заместителем **2м** присоединяет две молекулы цинкорганического реагента **1а** по двойной углерод-углеродной связи гетероцикла и двойной углерод-азотной связи с последующей циклизацией интермедиата. После разложения реакционной массы выделен 1-{3-[(3-(2,4-дихлорфенил)-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-6-бром-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат **9м** (схема 1).

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. В ИК спектрах соединений **5** и **6** присут-

ствуют полосы поглощения связей N–H в области 3320–3167 cm^{-1} , трех карбонильных групп (лактонной, сложноэфирной и амидной) в диапазонах 1777–1737, 1738–1711 и 1685–1659 cm^{-1} соответственно и полоса поглощения связей C=N в области 1634–1606 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов циклоалканового фрагмента с интегральной интенсивностью, соответствующей одному такому фрагменту. Интегральная интенсивность синглета протонов группы OCH_3 в области 3.47–3.66 м. д. соответствует одной метоксигруппе, следовательно, внутримолекулярная циклизация в ходе реакции не протекает.

В ИК спектрах соединений **9** наблюдаются полосы поглощения связи N–H в области 3298–3237 cm^{-1} , четырех карбонильных групп (лактонной, β -лактаманной, сложноэфирной и амидной) в диапазонах 1798–1786, 1765–1733, 1719–1716 и 1693–1684 cm^{-1} соответственно, и отсутствует полоса поглощения связи C=N . В спектрах ЯМР ^1H соединений **9** интегральная интенсивность сигналов циклоалкановых протонов соответствует двум циклоалкановым фрагментам. Интегральная интенсивность синглетов протонов единственной метоксигруппы в области 3.20–3.63 м. д. и одного протона при атоме азота в области 9.01–10.80 м. д. свидетельствуют о том, что внутримолекулярной циклизации в ходе реакции подвергается только один из двух присоединившихся метоксикарбонилциклоалкановых фрагментов.

Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H проявляются дублеты протонов при атомах C^3 и C^4 хроманового цикла при 3.20–4.12 и 4.03–4.90 м. д. соответственно, J 0.4–0.8 Гц. Ранее было установлено, что при взаимодействии реактивов Реформатского с 3-замещенными 2-оксохроманами образуются соответствующие продукты присоединения, в спектрах ЯМР ^1H которых присутствуют дублеты протонов при атомах C^3 и C^4 хроманового фрагмента с близкими химическими сдвигами и $\text{KCCB } J < 1.5$ Гц [3–5]. Сигналы протонов при атомах C^{4a} и C^{10b} спирохроменопиридинового фрагмента в соединениях, близких к структурам **11**, представляющие собой дублеты со сходными химическими сдвигами, J 5–7 Гц [4, 6], не были обнаружены в спектрах синтезированных нами продуктов реакции, что позволяет исключить возможность образования соединений **11**.

Для более точного установления структуры синтезированных соединений был проведен рентгеноструктурный анализ соединения **5д**. По данным РСА (см. рисунок), соединение **5д** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде сольвата с этилацетатом в соотношении 2:1. Кристалл состоит из молекул только одного диастереомера с конфигурацией R^* и S^* хиральных центров C^2 и C^3 соответственно. Объемные заместители у данных атомов находятся в псевдоаксиальных позициях в *транс*-положении относительно друг друга. Пирановый цикл принимает конформацию *искаженная ванна* с выходом атомов C^1 и C^2 из плоскости $O^1C^5C^4C^3$ на 0.45 и 0.73 Å соответственно. Молекулы в кристалле образуют centrosymmetric димеры за счет межмолекулярных водородных связей $N^1-H^1...O^5$.

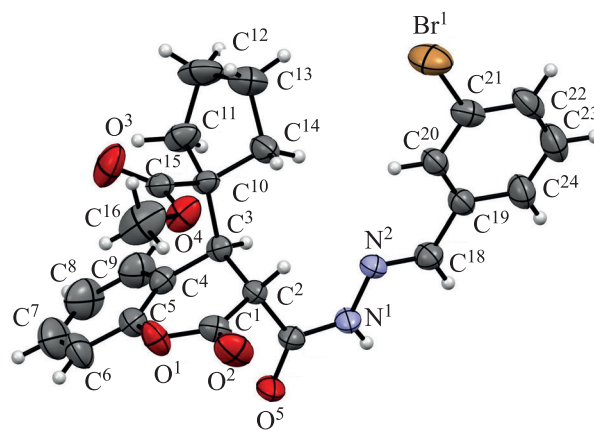
Полученные соединения были подвергнуты биологическому скринингу на антиноцицептивную активность (см. таблицу). Как видно из полученных данных, все исследованные соединения проявляют выраженное антиноцицептивное действие и превосходят по активности эталон сравнения – метамизол натрия. Наибольший антиноцицептивный эффект оказывают соединения **6в** и **5и**.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований и поиска биологически активных соединений в ряду 1-[3-(2-арилметиленгидразин-1-карбонил)-2-оксохроман-4-ил]циклоалкан-карбоксилатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе MP-70 Mettler Toledo. ИК спектры сняты в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two PerkinElmer. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C образцов в $DMCO-d_6$ и $CDCl_3$ записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочие частоты 400 (1H) и 100 (^{13}C) МГц], внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube.

Для рентгеноструктурного анализа использовали обломок бесцветного кристалла размером 0.50×0.45×0.38 мм. Кристалл триклинный, пространственная группа $P-1$, a 10.452(2), b 11.418(2), c 12.744(3) Å, α 63.87(2)°, β 82.339(17)°, γ



Общий вид молекулы соединения **5д** в кристалле.

69.237(19)°, V 1276.29 Å³, Z 2, $C_{24}H_{23}BrN_2O_5 \cdot 0.5(C_4H_8O_2)$. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [12]. Всего измерено 9504 отражений, из них независимых 5879, 3334 отражений, $I > 2\sigma(I)$. Структура опре-

Антиноцицептивная активность соединений **5**, **6** и **9** в дозах 50 мг/кг

Соединение	Время оборонительного рефлекса на пике действия ^а , с
5а	20.60±1.11
5г	19.83±0.92
5д	20.67±0.61
5и	22.12±0.68
5к	21.58±0.56
5л	19.80±0.74
6а	21.00±1.08
6б	19.40±0.48
6в	22.60±0.93
6д	19.60±0.64
6е	20.08±0.95
6з	21.83±0.66
6л	19.92±0.66
9е	20.48±0.72
9ж	19.33±0.75
9м	18.60±0.58
Метамизол натрия ^б	16.33±3.02 ($p < 0.1$)
Контроль ^б	10.10±0.19

^а Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$.

^б В дозе 93 мг/кг (ЕД50). ^в 2%-ный крахмальный раствор.

делена по программе OLEX2.SOLVE [13] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL-2018/1 [14] с графическим интерфейсом OLEX2 [13]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0580, wR_2 0.1177 для отражений с $I > 2\sigma(I)$, R_1 0.1221, wR_2 0.1455 для всех отражений, S 1.015. Результаты рентгеноструктурного исследования зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2050389. Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Общая методика синтеза соединений **5**, **6**, **9**.

Смесь 3 г цинка, 5 ммоль N' -(арилметилен)-2-оксо(или 6-бром-2-оксо)-2*H*-хромен-3-карбогидразида **2a–н**, 20 ммоль метилового эфира 1-бромциклоалканкарбоновой кислоты, каталитического количества $HgCl_2$, 3 мл ГМФТА и 30 мл толуола кипятили 4 ч. После охлаждения жидкость сливали с избытка цинка, гидролизовали 5%-ной уксусной кислотой, органический слой отделяли. Из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли, остаток перекристаллизовывали из этилацетата.

Метил-1-{3-[2-(4-метоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохромен-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5a). Выход 1.69 г (69%), т. пл. 200–202°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180 (NH), 1765, 1716, 1666 (CO), 1608 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (ДМСО- d_6): 1.04–2.38 м [10H, (CH₂)₅], 3.31 д (1H, C³H, J 0.4 Гц), 3.51 с (3H, MeO), 3.83 с (3H, MeO), 4.87 д (1H, C⁴H, J 0.4 Гц), 7.04 д и 7.69 д (4H, 4-MeOC₆H₄, J 8.8 Гц), 7.05 д. д (1H, C⁸, J 8.0, 1.2 Гц), 7.10 т. д (1H, C⁷, J 8.0, 1.2 Гц), 7.19 д (1H, C⁵, J 8.0, 1.2 Гц), 7.32 т. д (1H, C⁶, J 8.0, 1.2 Гц), 7.99 с (1H, CH=), 11.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 22.84, 22.96, 24.69, 31.75, 31.86, 51.11 (циклогексан); 45.40 (C⁴), 47.74 (C³), 51.20 (MeO), 55.28 (MeO), 114.25, 116.15, 119.30, 123.60, 126.11, 128.74, 129.05, 130.66, 151.63, 160.96 (Ar); 145.44 (C=), 165.13, 168.37, 173.01 (CO). Найдено, %: C 67.38; H 6.15; N 5.93. C₂₆H₂₈N₂O₆. Вычислено, %: C 67.23; H 6.08; N 6.03.

Метил-1-{3-[2-(3,4-диметоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохромен-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5б). Выход 1.68 г (68%), т. пл. 135–137°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3216 (NH), 1737, 1718, 1672 (CO), 1614 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (ДМСО- d_6): 1.06–2.02 м [10H, (CH₂)₅], 3.51 с (3H, MeO), 3.55 с (1H, C³H), 3.83 с (3H, MeO), 3.86 с (3H, MeO), 4.88 с (1H, C⁴H); 7.05 д (J 8.4 Гц), 7.21 д. д (J 8.4, 1.6 Гц), 7.42 д (J 2.0 Гц) [3H, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃]; 7.05 д (1H, C⁸, J 8.0 Гц), 7.10 д. т (1H, C⁷, J 8.0, 1.2 Гц), 7.19 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 1.6 Гц), 7.33 д. т (1H, C⁶, J 8.0, 1.6 Гц), 7.97 с (1H, CH=), 11.42 с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 22.87, 23.02, 24.57, 31.31, 31.84, 51.25 (циклогексан); 45.39 (C⁴), 47.70 (C³), 51.19 (MeO), 55.44 (MeO), 55.57 (MeO), 108.75, 111.54, 116.12, 119.40, 122.10, 123.62, 126.25, 129.05, 130.54, 149.09, 150.95, 151.68 (Ar); 145.85, (C=), 165.15, 168.30, 173.02 (CO). Найдено, %: C 65.48; H 6.18; N 5.80. C₂₇H₃₀N₂O₇. Вычислено, %: C 65.57; H 6.11; N 5.66.

Метил-1-{3-[2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметилен)гидразинилкарбонил]-2-оксохромен-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5в). Выход 1.84 г (77%), т. пл. 189–190°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3183 (NH), 1763, 1716, 1665(CO), 1606 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (ДМСО- d_6): 1.09–2.14 м [10H, (CH₂)₅], 3.39 с (1H, C³H), 3.59 с (3H, MeO), 4.92 с (1H, C⁴H), 6.17 с (2H, ОСН₂O), 7.07 д, 7.12 д, 7.44 с (3H, 3,4-ОСН₂ОС₆H₃, J 8.0 Гц), 7.17 д. т (1H, C⁷, J 8.0, 1.2 Гц), 7.23 д. д (1H, C⁸, J 8.0, 1.2 Гц), 7.27 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 1.6 Гц), 7.40 д. д (1H, C⁶, J 8.0, 1.6 Гц), 8.02 с (1H, CH=), 11.51 с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 22.83, 22.91, 24.63, 31.76, 31.83, 51.20 (циклогексан); 45.44 (C⁴), 47.70 (C³), 51.13 (OMe), 101.55 (ОСН₂O), 105.04, 108.32, 116.14, 119.28, 123.62, 123.75, 127.93, 129.07, 130.64, 147.96, 149.18, 151.61 (Ar); 145.30 (C=), 165.09, 168.37, 173.01 (CO). Найдено, %: C 65.44; H 5.37; N 5.98. C₂₆H₂₆N₂O₇. Вычислено, %: C 65.26; H 5.48; N 5.85.

Метил-1-{2-оксо-3-[2-(4-фторбензилиден)гидразинилкарбонил]хромен-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5г). Выход 1.40 г (62%), т. пл. 208–210°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3209 (NH), 1737, 1716, 1659 (CO), 1610 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (ДМСО- d_6): 1.12–2.20 м [10H, (CH₂)₅], 3.37 д (1H, C³H, J 0.8 Гц), 3.57 с (3H, MeO), 4.95 д (1H, C⁴H, J 0.8 Гц), 7.12 д. д (1H, C⁸H, J 8.0, 1.2 Гц),

7.16 д. т (1H, C⁷H, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.26 д. д (1H, C⁵, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.38 д. т (1H, C⁶, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.36–7.42 м, 7.87 д. д (4H, 4-FC₆H₄, *J* 8.8, 5.6 Гц), 8.11 с (1H, CH=), 11.62 с (NH). Найдено, %: С 66.48; Н 5.63; N 6.23. C₂₆H₂₅FN₂O₅. Вычислено, %: С 66.36; Н 5.57; N 6.19.

Метил-1-{3-[2-(3-бромбензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5e). Выход 1.46 г (57%), т. пл. 210–212°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3217 (NH), 1741, 1723, 1681 (CO), 1614 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.47–2.48 м [10H, (CH₂)₅], 3.51 с (3H, MeO), 3.57 д (1H, C³, *J* 0.4 Гц), 4.91 с (1H, C⁴H), 7.02 д. д (1H, C⁸, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.10 д. т (1H, C⁶, *J* 8.0, 1.2 Гц), 7.37 д. д (1H, C⁵, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.32 д. т (1H, C⁷, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.44 т (1H, *J* 8.0, 1.6 Гц), 7.65 д. д (1H, *J* 7.6, 1.6 Гц), 7.67 д (4H, *J* 8.4 Гц), 8.05 т (1H, *J* 1.6 Гц) (3-BrC₆H₄), 8.02 с (1H, CH=), 11.66 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 22.84, 22.97, 24.63, 31.74, 32.07, 51.16 (циклогексан); 45.45 (C⁴), 47.77 (C³), 51.07 (MeO), 116.14, 119.23, 122.10, 123.63, 127.10, 128.51, 129.09, 130.63, 130.86, 132.70, 135.94, 151.12 (Ar); 143.64 (C=), 164.94, 168.80, 172.89 (CO). Найдено, %: С 58.61; Н 4.96; N 5.57. C₂₆H₂₅BrN₂O₅. Вычислено, %: С 58.49; Н 4.91; N 5.46.

Метил-1-{6-бром-3-[2-(4-метоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5и). Выход 1.79 г (66%), т. пл. 165–166°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3184 (NH), 1777, 1715, 1674 (CO), 1608 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.03–2.44 м [10H, (CH₂)₅], 3.34 с (1H, C³), 3.51 с (3H, MeO), 3.82 с (3H, MeO), 4.92 с (1H, C⁴H), 7.04 д и 7.68 д [4H, 4-CH₃OC₆H₄, *J* 8.8 Гц], 7.04 д (1H, C⁸, *J* 8.8 Гц), 7.46 д (1H, C⁵, *J* 2.4 Гц), 7.51 д. д (1H, C⁷, *J* 8.8, 2.4 Гц), 8.00 с (1H, CH=), 11.48 с (NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 22.79, 22.95, 24.64, 31.84, 50.87 (циклогексан); 44.87 (C⁴), 47.31 (C³), 51.21 (MeO), 55.28 (MeO), 114.25, 115.32, 118.36, 122.09, 126.09, 128.73, 131.79, 133.04, 151.00, 160.99 (Ar); 145.60 (C=), 164.52, 168.12, 172.81 (CO). Найдено, %: С 57.62; Н 5.08; N 5.05. C₂₆H₂₇BrN₂O₆. Вычислено, %: С 57.47; Н 5.01; N 5.16.

Метил-1-{6-бром-3-[2-(3,4-диметоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5к). Выход 1.78 г (62%), т. пл. 132–134°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3216 (NH), 1775, 1716, 1667 (CO), 1634 (C=N).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (CDCl₃): 1.05–2.10 м [10H, (CH₂)₅], 3.30 с (1H, C³), 3.63 с (3H, MeO), 3.95 с (3H, MeO), 3.99 с (3H, MeO), 4.89 с (1H, C⁴H); 6.91 д (*J* 8.4 Гц), 7.10 д. д (*J* 8.4, 2.0 Гц), 7.40 д (*J* 2.0 Гц) [3H, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃], 6.95 д (1H, C⁸, *J* 8.4 Гц), 7.19 д (1H, C⁵, *J* 2.0 Гц), 7.34 д. д (1H, C⁷, *J* 8.4, 2.0 Гц), 7.57 с (1H, CH=), 9.01 с (NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 23.56, 23.72, 25.34, 31.97, 32.51, 52.40 (циклогексан); 45.98 (C⁴), 48.78 (C³), 51.84 (MeO), 56.21 (MeO), 56.29 (MeO), 108.86, 111.10, 116.67, 118.80, 121.91, 123.16, 126.00, 132.56, 133.08, 149.93, 151.56, 152.01 (Ar); 146.59 (CH=), 164.84, 168.98, 173.75 (CO). Найдено, %: С 56.38; Н 5.07; N 4.93. C₂₇H₂₉BrN₂O₇. Вычислено, %: С 56.55; Н 5.10; N 4.89.

Метил-1-{6-бром-2-оксо-3-[2-(2-гидроксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксо-2Н-хроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (5н). Выход 1.54 г (58%), т. пл. 185–186°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3252 (NH, OH), 1748, 1721, 1673 (CO), 1616 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (CDCl₃): 1.11–2.29 м [10H, (CH₂)₅], 3.66 с (3H, MeO), 3.77 с (1H, C³), 4.14 с (1H, C⁴H), 6.87–6.97 м (3H_{Ar}), 7.17 д. д (1H_{Ar}, *J* 7.6, 1.2 Гц), 7.30 т (1H_{Ar}, *J* 8.4 Гц) 7.40–7.43 м (2H_{Ar}), 8.22 с (1H, CH=), 9.20 с (NH), 10.53 уш. с (1H, OH). Найдено, %: С 56.59; Н 4.82; N 5.24. C₂₅H₂₅BrN₂O₆. Вычислено, %: С 56.72; Н 4.76; N 5.29.

Метил-1-{3-[2-(4-метоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (6a). Выход 1.40 г (62%), т. пл. 165–166°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3167 (NH), 1739, 1715, 1685 (CO), 1615 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.40–2.43 м [8H, (CH₂)₄], 3.48 с (3H, MeO), 3.49 д (1H, C³H, *J* 0.8 Гц), 3.82 с (3H, MeO), 4.81 д (1H, C⁴H, *J* 0.8 Гц), 7.04 д и 7.66 д (4H, 4-MeOC₆H₄, *J* 8.8 Гц), 7.04 д (1H, C⁸, *J* 7.6 Гц), 7.10 т (1H, C⁷, *J* 7.6 Гц), 7.30 д (1H, C⁵, *J* 7.6 Гц), 7.31 т (1H, C⁶, *J* 7.6 Гц), 8.00 с (1H, CH=), 11.45 с (1H, NH). Найдено, %: С 66.42; Н 5.73; N 6.38. C₂₅H₂₆N₂O₆. Вычислено, %: С 66.66; Н 5.82; N 6.22.

Метил-1-{3-[2-(3,4-диметоксибензилиден)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (6б). Выход 1.35 г (56%), т. пл. 167–168°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3176 (NH), 1777, 1714, 1668 (CO), 1614 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (ДМСО-*d*₆): 1.45–2.52 м [8H, (CH₂)₄], 3.54 с (3H, MeO), 3.57 с (1H, C³H), 3.89 с (3H, MeO), 3.91 с (3H, MeO), 4.93 с (1H, C⁴H),

7.11 д (J 8.4 Гц), 7.25 д. д (J 8.0, 2.0 Гц), 7.47 д (J 2.0 Гц) [3H, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃], 7.11 д (1H, C⁸, J 8.0 Гц), 7.17 д. т (1H, C⁷, J 8.0, 1.2 Гц), 7.36 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 1.6 Гц), 7.38 д. т (1H, C⁶, J 8.0, 1.6 Гц), 8.06 с (1H, CH=), 11.53 с (NH). Найдено, %: C 65.17; H 5.69; N 5.96. C₂₆H₂₈N₂O₇. Вычислено, %: C 64.99; H 5.87; N 5.83.

Метил-1-{3-[2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил-метилен)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (6в). Выход 1.51 г (65%), т. пл. 178–180°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3175 (NH), 1761, 1715, 1660(CO), 1616 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (DMCO-*d*₆): 1.49–2.45 м [8H, (CH₂)₄], 3.56 с (3H, MeO), 3.58 с (1H, C³H, J 0.4 Гц), 4.84 с (1H, C⁴H, J 0.4 Гц), 6.17 с (2H, ОСН₂O); 7.07 д, 7.11 д, 7.39 с (3H, 3,4-ОСН₂ОС₆H₃, J 8.0 Гц); 7.17 д. т (1H, C⁷, J 8.0, 1.2 Гц), 7.23 д. т (1H, C⁶, J 8.0, 1.6 Гц), 7.37 д. д (1H, C⁸, J 8.0, 1.6 Гц), 7.39 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 1.2 Гц), 8.03 с (1H, CH=), 11.54 с (NH). Найдено, %: C 64.38; H 5.32; N 5.87. C₂₅H₂₄N₂O₇. Вычислено, %: C 64.65; H, 5.21; N, 6.03.

Метил-1-{3-[2-(3-бромбензилен)гидразинилкарбонил]-2-оксохроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (6д). Выход 1.87 г (75%), т. пл. 136–138°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3174 (NH), 1765, 1738, 1669(CO), 1611 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (CDCl₃): 1.50–2.50 м [8H, (CH₂)₄], 3.44 д (1H, C³H, J 0.8 Гц), 3.61 с (3H, MeO), 4.81 д (1H, C⁴H, J 0.8 Гц), 7.02 т (1H, C⁷, J 7.6 Гц), 7.04 д (1H, C⁸, J 7.6 Гц), 7.11 д (1H, C⁵, J 7.6 Гц), 7.23 т (1H, C⁶, J 7.6 Гц); 7.30 т, 7.52 д, 7.55 д, 7.57 с (4H, 3-BrC₆H₄, J 8.0 Гц); 7.90 с (1H, CH=), 10.12 с (NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 23.01, 23.21, 33.62, 33.81, 59.13 (циклопентан); 45.81 (C⁴), 47.30 (C³), 51.31 (MeO), 55.28 (MeO), 114.28, 116.17, 120.37, 123.86, 126.09, 128.69, 128.98, 129.95, 151.43, 160.96 (Ar); 145.54 (C=), 164.78, 168.31, 174.13 (CO). Найдено, %: C 57.81; H 4.58; N 5.58. C₂₄H₂₃BrN₂O₅. Вычислено, %: C 57.73; H 4.64; N 5.61.

Метил-1-{2-оксо-3-[2-(4-хлорбензилен)гидразинилкарбонил]хроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (6е). Выход 1.25 г (55%), т. пл. 189–190°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3190 (NH), 1772, 1719, 1673 (CO), 1610 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (DMCO-*d*₆): 1.47–2.48 м [8H, (CH₂)₄], 3.55 с (3H, MeO), 3.57 д (1H, C³H, J 0.4 Гц), 4.89 д (1H, C⁴H, J 0.4 Гц), 7.02 д (1H, C⁸, J 7.6 Гц), 7.18 т (1H,

C⁶, J 7.6 Гц), 7.37 д (1H, C⁵, J 7.6 Гц), 7.38 т (1H, C⁷, J 7.6 Гц); 7.62 д, 7.82 д (4H, 4-ClC₆H₄, J 8.4 Гц); 8.13 с (1H, CH=), 11.72 с (1H, NH). Найдено, %: C 63.50; H 5.16; N 6.11. C₂₄H₂₃ClN₂O₅. Вычислено, %: C 63.37; H 5.10; N 6.16.

Метил-1-[3-(2-бензилиденгидразинилкарбонил)-2-оксохроман-4-ил]циклопентанкарбоксилат (6з). Выход 1.41 г (54%), т. пл. 165–167°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3179 (NH), 1761, 1722, 1666 (CO), 1614 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (DMCO-*d*₆): 1.43–2.46 м [8H, (CH₂)₄], 3.53 с (3H, MeO), 3.56 с (1H, C³H), 4.90 с (1H, C⁴H), 7.10 д (1H, C⁸, J 7.6 Гц), 7.17 т (1H, C⁷, J 7.6 Гц), 7.36 д (1H, C⁵, J 7.6 Гц), 7.37 т (1H, C⁶, J 7.6 Гц), 7.52–7.83 м (5H, Ph), 8.13 с (1H, CH=), 11.64 с (NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 23.00, 23.21, 33.66, 33.85, 59.14 (циклопентан); 45.84 (C⁴), 47.33 (C³), 51.31 (OMe), 116.19, 120.34, 123.89, 127.06, 128.74, 129.01, 129.97, 130.23, 133.52, 151.42 (Ar); 145.86, (C=), 164.85, 168.33, 174.02 (CO). Найдено, %: C 68.69; H 5.81; N 6.58. C₂₄H₂₄N₂O₅. Вычислено, %: C 68.56; H 5.75; N 6.66.

Метил-1-{6-бром-2-оксо-3-[2-(4-фторбензилен)гидразинилкарбонил]хроман-4-ил}циклопентанкарбоксилат (6л). Выход 1.53 г (59%), т. пл. 202–203°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3320 (NH), 1770, 1711, 1679 (CO), 1620 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (DMCO-*d*₆): 1.40–2.42 м [8H, (CH₂)₄], 3.47 с (3H, MeO), 3.54 д (1H, C³, J 0.8 Гц), 4.85 с (1H, C⁴H, J 0.8 Гц); 7.32 д. т (2H, J 9.2, 8.8 Гц), 7.78 д. д (2H, J 8.8, 5.2 Гц) (4-FC₆H₄); 7.04 д (1H, C⁸, J 8.8 Гц), 7.50 д. д (1H, C⁷, J 8.8, J 2.4 Гц), 7.57 д (1H, C⁵, J 2.4 Гц), 8.07 с (1H, CH=), 11.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 22.96, 23.12, 33.59, 34.03, 58.98 (циклопентан); 45.47 (C⁴), 46.93 (C³), 51.37 (MeO), 115.56, 115.68, 115.73, 115.95, 118.38, 123.16, 129.26, 129.34, 131.77, 132.35, 144.73, 150.79, 161.93, 163.57 (Ar); 144.73 (C=), 164.12, 168.33, 173.92 (CO). Найдено, %: C 55.64; H 4.33; N 5.38. C₂₄H₂₂BrFN₂O₅. Вычислено, %: C 55.72; H 4.29; N 5.41.

Метил-1-(3-{[1-оксо-3-(4-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]карбамоил}-2-оксохроман-4-ил)циклогексанкарбоксилат (9е). Выход 1.59 г (55%), т. пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3251 (NH), 1786, 1765, 1719, 1684 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (DMCO-*d*₆): 0.80–2.23 м [20H, 2(CH₂)₅], 3.20 д (1H, C³H,

J 0.4 Гц), 3.52 с (3H, MeO), 4.03 д (1H, C⁴H, J 0.4 Гц), 4.68 с (1H, CHN), 7.02 д. д (1H, C⁸, J 8.0, 1.2 Гц), 7.11 д. т (1H, C⁶, J 8.0, 1.2 Гц), 7.15 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 2.0 Гц), 7.32 д. т (1H, C⁷, J 8.0, 2.0 Гц); 7.37 д, 7.43 д (4H, 4-ClC₆H₄ J 8.4 Гц); 10.78 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 21.63, 22.64, 22.77, 22.95, 24.53, 24.70, 27.15, 31.35, 31.52, 32.40, 50.87, 57.56 (циклогексан); 46.19 (C⁴), 48.35 (C³), 51.41 (MeO), 69.08 (CHN), 116.15, 119.27, 123.97, 128.28, 129.08, 129.13, 130.69, 132.59, 134.32, 151.12 (Ar); 163.82, 166.48, 172.45, 173.09 (CO). Найдено, %: C 66.49; H 6.16; N 4.89. C₃₂H₃₅ClN₂O₆. Вычислено, %: C 66.37; H 6.09; N 4.84.

Метил-1-(3-{3-(2,4-дихлорфенил)-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}карбамоил)-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (9ж). Выход 1.75 г (57%), т. пл. 212–213°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3298 (NH), 1790, 1733, 1716, 1693 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (DMCO-*d*₆): 0.86–2.24 м [20H, 2(CH₂)₅], 3.22 д (1H, C³, J 0.4 Гц), 3.52 с (3H, MeO), 4.05 д (1H, C⁴H, J 0.4 Гц), 4.81 с (1H, CHN), 7.01 д. д (1H, C⁸, J 8.0, 1.2 Гц), 7.10 д. т (1H, C⁶, J 8.0, 1.2 Гц), 7.15 д. д (1H, C⁵, J 8.0, 1.6 Гц), 7.31 д. т (1H, C⁷, J 8.0, 1.6 Гц); 7.42 д. д (1H, J 8.4 Гц, 1.6 Гц), 7.44 д (1H, J 8.4 Гц), 7.66 д (1H, J 1.6 Гц) (2,4-Cl₂C₆H₃); 10.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 22.23, 22.56, 22.68, 22.86, 24.59, 27.60, 31.30, 31.42, 32.23, 50.72, 58.01 (циклогексан); 46.20 (C⁴), 48.22 (C³), 51.33 (MeO), 66.29 (CHN), 116.11, 119.14, 123.90, 127.27, 129.01, 129.08, 129.46, 130.57, 132.05, 133.01, 133.19, 150.98 (Ar); 163.71, 166.54, 172.46, 172.99 (CO). Найдено, %: C 62.49; H 5.63; N 4.64. C₃₂H₃₄Cl₂N₂O₆. Вычислено, %: C 62.65; H 5.59; N 4.57.

Метил-1-(6-бром-3-{3-(2,4-дихлорфенил)-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил}карбамоил)-2-оксохроман-4-ил}циклогексанкарбоксилат (9м). Выход 1.90 г (55%), т. пл. 217–218°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3237 (NH), 1798, 1754, 1719, 1691 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (CDCl₃): 0.84–2.11 м [20H, 2(CH₂)₅], 3.63 с (3H, MeO), 4.12 д (1H, C³H, J 0.8 Гц), 4.90 д (1H, C⁴H, J 0.8 Гц); 6.82 д (J 9.2 Гц), 7.36 д. д (J 9.2, 2.4 Гц), 7.36 д (J 2.4 Гц), [3H, 2,4-Cl₂C₆H₃]; 7.22 д (1H, C⁸, J 8.4 Гц), 7.28 д. д (1H, C⁷, J 8.4, 2.0 Гц), 7.39 д (1H, C⁵, J 2.0 Гц), 9.01 с (NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 23.03, 23.23, 23.35, 23.54, 25.27, 25.36, 31.95, 32.81, 33.25, 50.97, 59.76 (циклогексан); 45.74 (C⁴), 46.91 (C³), 51.96 (MeO), 67.85 (CHN), 177.78, 118.67, 122.04,

127.51, 128.76, 130.02, 132.17, 132.59, 133.90, 134.06, 134.67, 149.81 (Ar); 163.53, 165.78, 174.10, 174.49 (CO). Найдено, %: C 55.63; H 4.85; N 4.11. C₃₂H₃₃BrCl₂N₂O₆. Вычислено, %: C 55.51; H 4.80; N 4.05.

Фармакологический скрининг антиноцицептивной активности проводили на белых нелинейных мышцах (самках) массой 18–22 г методом термического раздражения «горячая пластина» [15]. Для оценки болевой чувствительности использовали прибор (анальгезиметр) EH-01 Orchid Scientific (Индия).

Исследуемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластину [16]. В опытах использовали животных с исходным латентным действием оборонительного рефлекса не более 40 с. Показателем ноцицепции служила длительность пребывания животного на горячей пластине до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию (облизывания задних лап, прыжков, отдергивания задних лап), измеряемая в секундах. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Эффект оценивали через 0.5, 1.0 и 2.0 ч после введения соединений. Контрольной группе животных вводили 2%-ный крахмальный раствор, в качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг, соответствующей ЕД₅₀ по тесту «горячая пластина». Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [17].

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Пермского края.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И., Баянова О.Б., Шуров С.Н., Силайчев П.С. // ЖОХ. 2006. Т. 76. Вып. 7. С. 1194; Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhnin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N., Silaichev P.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2006. Vol. 76. N 7. P. 1146. doi 10.1134/S1070363206070255
- Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И., Баянова О.Б., Шуров С.Н. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. Вып. 10. С. 1549; Shchepin V.V., Kirillov N.F., Vakhnin M.I., Bayanova O.B., Shurov S.N. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 10. P. 1545. doi 10.1134/S1070428007100235
- Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Никифорова Е.А., Марданова Л.Г. // Хим.-фарм. ж. 2015. Т. 49. № 8. С. 13; Kirillov N.F., Makhmudov R.R., Nikiforova E.A., Mardanova L.G. // Pharm. Chem. J. 2015. Vol. 49. N 8. P. 506. doi 10.1007/s11094-015-1315-8
- Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Байбародских Д.В. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 4. С. 535; Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 4. P. 518. doi 10.1134/S1070428015040090
- Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В. // ЖСХ. 2015. Т. 56. № 7. С. 1473. doi 10.15372/JSC20150726; Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Dmitriev M.V. // J. Struct. Chem. 2015. Vol. 56. N 7. P. 1417. doi 10.1134/S0022476615070264
- Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В. // ЖСХ. 2016. Т. 57. № 6. С. 1327. doi 10.15372/JSC20160627; Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V. // J. Struct. Chem. 2016. Vol. 57. N 6. P. 1263. doi 10.1134/S0022476616060275
- Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. Вып. 8. С. 1304. doi 10.1134/S0514749219080226; Nikiforova E.A., Kirillov N.F., Baibarodskikh D.V. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 8. P. 1244. doi 10.1134/S1070428019080281
- Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. // ЖОХ. 2005. Т. 75. Вып. 4. С. 629. Kirillov N.F., Shchepin V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2005. Vol. 75. N 4. P. 590. doi 10.1007/s11176-005-0277-z
- Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Мелехин В.С. // ЖОрХ. 2006. Т. 42. Вып. 10. С. 1500; Shchepin V.V., Kirillov N.F., Melekhin V.S. // Russ. J. Org. Chem. 2006. Vol. 42. N 10. P. 1486. doi 10.1134/S1070428006100150
- Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Zakharova T.A., Govorushkin L.S. // J. Chem. Vol. 2019. Article ID 7496512. doi 10.1155/2019/7496512
- Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Главатских Л.А. // ЖОрХ. 2020. Т. 56. Вып. 6. С. 927. doi 10.31857/S0514749220060105; Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Glavatskikh L.A. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 6. P. 1029. doi 10.1134/S107042802006010X
- CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
- 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
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
- Eddy N.B., Leimbach D.J. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953. Vol. 107. N 3. P 385.
- Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. С. 509.
- Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 146 с.

Reaction of *N'*-(Arylmethylidene)-2-oxo-2*H*-chromene-3-carbohydrazides with Methyl 1-Bromocycloalkanecarboxylates and Zinc

E. A. Nikiforova^{a,*}, R. R. Makhmudov^{a,b}, A. A. Rudin^a, M. V. Dmitriev^a, D. V. Baibarodskikh^a, N. F. Kirillov^a, D. P. Zverev^a, and A M. Romanov^a

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

^b Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Managing Public Health Risks, Perm, 614045 Russia

*e-mail: vikro@ya.ru

Received October 2, 2020; revised October 2, 2020; accepted October 15, 2020

Depending on the ring size in the Reformatsky reagent and the nature of substituents in arylmethylidene fragment, the reactions of Reformatsky reagents obtained from methyl esters of 1-bromocycloalkanecarboxylic acids and zinc with *N'*-(arylmethylidene)-2-oxo-2*H*-chromene-3-carbohydrazides afforded methyl 1-{3-[2-(arylmethylidene)hydrazinylcarbonyl]-2-oxochroman-4-yl}cycloalkanecarboxylates or methyl 1-{3-[(3-aryl-1-oxo-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)carbamoyl]-2-oxochroman-4-yl}cyclohexanecarboxylates. The resulting compounds exhibit antinociceptive activity.

Keywords: Reformatsky reaction, Reformatsky alicyclic reagents, 2-oxochromene-3-carbohydrazide, arylmethylidene hydrazide, antinociceptive activity