

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 6-ОКСОЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИКАРБОКСАМИДОВ С БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ. АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗОНОВ И 2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГИДРО-1*H*-ИНДАЗОЛОВ

© 2022 г. В. Л. Гейн^{а, *}, Д. Д. Лежнина^а, Н. В. Носова^а, Р.Р. Махмудов^{б, с}, М. В. Дмитриев^б

^а ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2

^б ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15

^с Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045 Пермь, ул. Монастырская, 82

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступила в редакцию: 01.02.2022 г.

После доработки 12.02.2022 г.

принята к публикации 14.02.2022 г.

Взаимодействием 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с тозилгидразидом, 2,4-динитрофенилгидразином и фенилгидразином в этаноле получены новые 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-(2-тозилгидразино)циклогексан-1,3-дикарбоксамиды, 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразино]циклогексан-1,3-дикарбоксамиды и 4-арил-6-гидрокси-6-метил-3-оксо-2-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индазол-5-карбоксамиды соответственно. Изучена антиноцицептивная активность полученных соединений.

Ключевые слова: 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды, тозилгидразид, 2,4-динитрофенилгидразин, фенилгидразин, гидразоны, гексагидроиндазол-5-карбоксамиды, антиноцицептивная активность

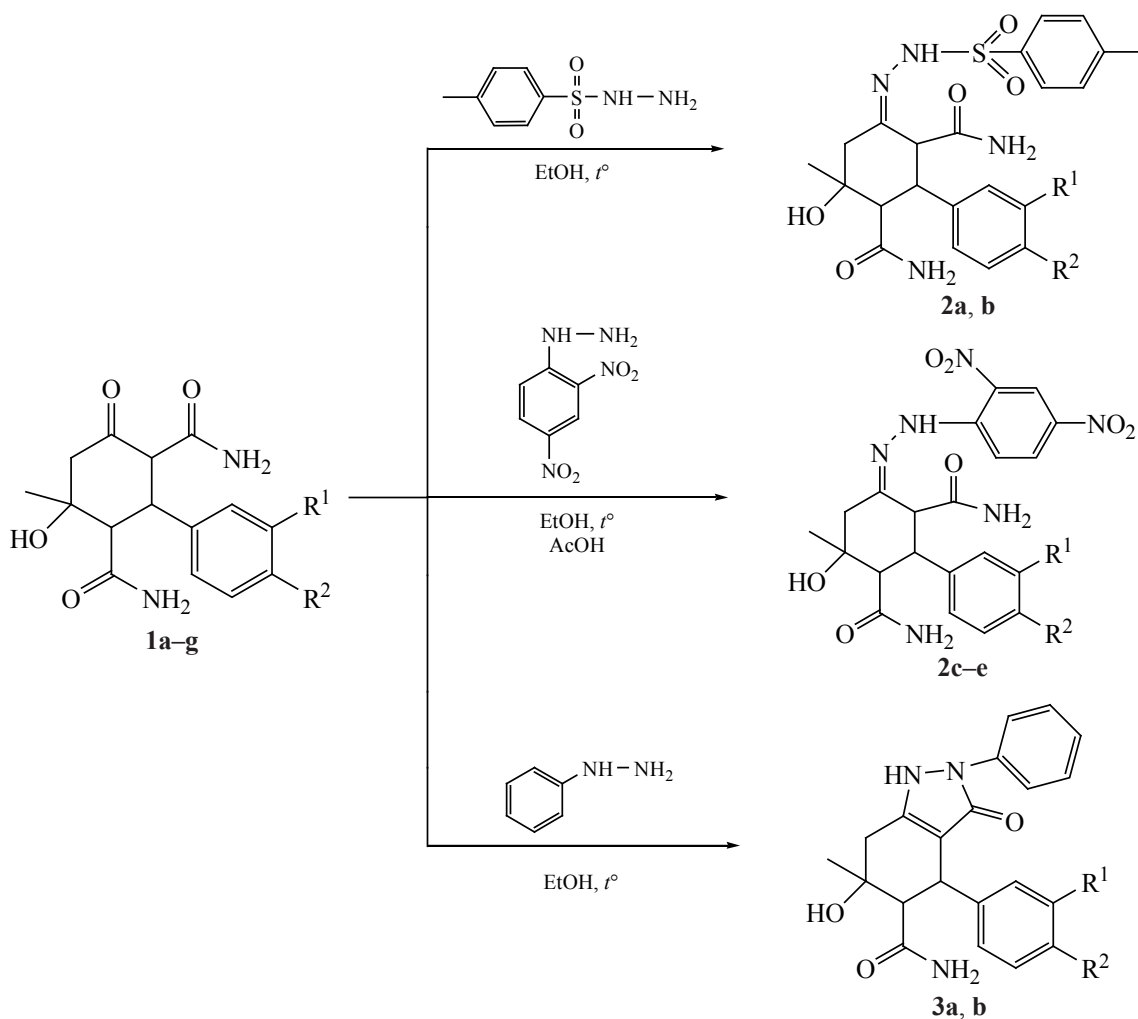
DOI: 10.31857/S0514749222110076, **EDN:** LSFDBG

ВВЕДЕНИЕ

Функционализированные циклогексаноны – доступные, высокореакционноспособные, полифункциональные соединения, удобные для синтеза на их основе гетероциклических соединений. Производные циклогексанонов – структурные фрагменты большого ряда биологически активных соединений, обладающих противомикробной [1–3], цитостатической [4], анальгетической [5], антифаговой [6], противосудорожной [7], противовоспалительной [8] и психоседативной активностью [9].

Ранее нами было показано, что взаимодействие *N*-незамещенных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразин-гидратом протекает с участием 1,3-дикарбонильного фрагмента с циклизацией с образованием производных индазола [10], а взаимодействие с гидроксилламинем приводит к соответствующим оксимамам [11]. Взаимодействие 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с другими нуклеофильными реагентами не изучалось. Среди полученных ранее производных функционализированных циклогексанонов были обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность [5, 10].

Схема 1



$R^1 = H, R^2 = CH_3$ (**1a**, **2a**); $R^1 = H, R^2 = Br$ (**1b**, **2b**); $R^1 = NO_2, R^2 = H$ (**1c**, **1f**, **2c**, **3a**);
 $R^1 = H, R^2 = COOCH_3$ (**1d**, **2d**); $R^1 = H, R^2 = Cl$ (**1e**, **2e**); $R^1 = R^2 = H$ (**1g**, **3b**).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью изучения реакционной способности *N*-незамещенных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов, а также с целью получения новых биологически активных соединений нами было исследовано взаимодействие 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **1a–g** с тозилгидразидом, 2,4-динитрофенилгидразином и фенилгидразином. При кипячении реагентов в этиловом спирте были получены новые 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-(2-тозилгидразо)циклогексан-1,3-дикарбоксамиды **2a, b**, 2-арил-4-гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразо]циклогексан-1,3-дикарбоксамиды **2c–e** и 4-арил-6-гидрокси-6-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-

4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индазол-5-карбоксамиды **3a, b** соответственно (схема 1).

Соединения **2a, b** и **3a, b** представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, соединения **2c–e** – ярко-желтые кристаллические вещества, растворимые в диметилсульфоксиде (ДМСО), диметилформамиде (ДМФА), при нагревании в этиловом и изопропиловом спиртах, в ацетоне, нерастворимые в воде.

В спектрах ЯМР 1H растворов соединений **2a–e** наблюдаются 2 дублета протонов групп СН в положениях 1 и 3 цикла (2.55–3.71 и 3.36–3.80 м.д., J 12.0 Гц), триплет протона в положении 2 цикла (3.59–3.91 м.д., J 12.0 Гц), синглет 2 протонов амидной группы в положении 3 цикла (6.82–

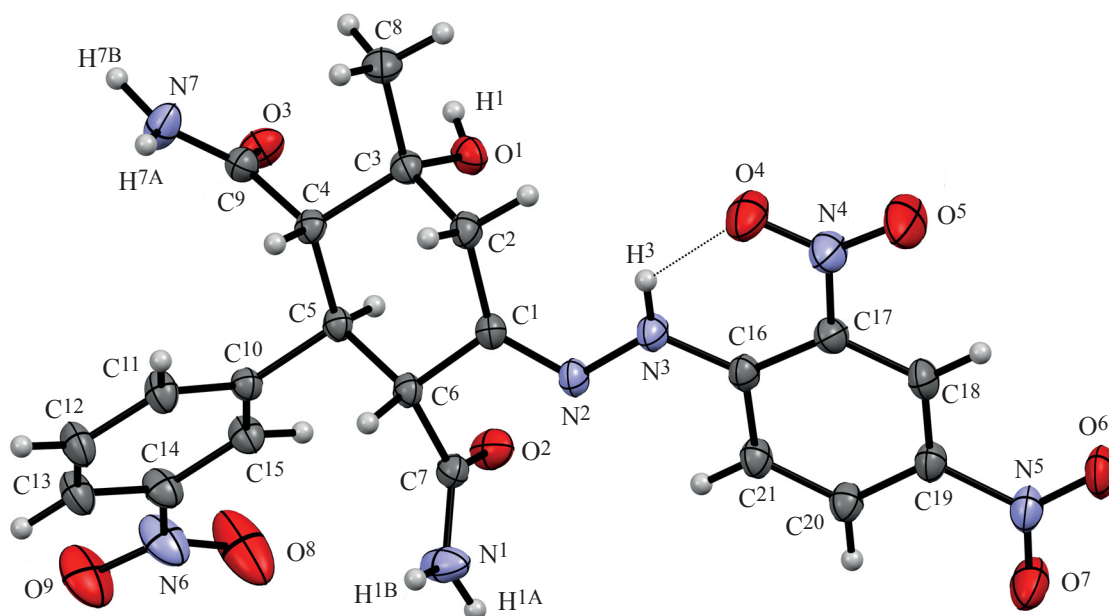


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2c** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

7.25 м.д.) и 2 синглета протонов амидной группы в положении 1 цикла (6.60–6.97 и 7.00–7.08 м.д.). Наличие сигнала пятого NH протона, смещенного в область более слабого поля по сравнению с сигналами NH протонов амидных групп (10.10–11.07 м.д.), свидетельствует о существовании соединений **2a–e** в гидразонной форме. В спектрах ЯМР ^{13}C растворов соединений **2a–e** присутствуют сигналы при 28.01–28.70 (CH_3), 167.95–169.76 (C^1ONH_2), 174.07–174.56 (C^3ONH_2) м.д.

Для установления пространственного строения, в том числе относительной конфигурации хиральных центров, проведено рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **2c**. Согласно данным рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1), соединение **2c** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с этанолом в соотношении 1:1 (молекула этанола на рис. 1 не изображена). Циклогексановое кольцо находится в конформации *кресло* с экваториальным расположением метильного, фенильного и 2 карбамильных заместителей. Остаток гидразина лежит в одной плоскости с динитрофенильным заместителем, что позволяет ему участвовать в образовании внутримолекулярной водородной связи (ВВС) $\text{N}^3\text{--H}^3\cdots\text{O}^4$ (рис. 1, пунктирная линия). Все NH_2 и OH группы соединения **2c** и этанола участвуют в образовании системы межмолекулярных водород-

ных связей (МВС), за счет которой молекулы в кристалле связаны в трехмерную сеть.

Индазолы **3a, b** могут существовать в виде нескольких кетонных или енольных таутомерных форм [8, 10, 12]. Локализация протона и расположение двойных связей в пиразольном цикле частично гидрированных индазолов по-прежнему остаются предметом дискуссий. Растворы соединений **3a, b** дают интенсивное фиолетовое окрашивание со спиртовым раствором FeCl_3 (III). В спектрах ЯМР ^1H растворов соединений **3a, b** наблюдаются 2 дублета протонов при C^5 и C^4 цикла (3.47–3.52, 3.81–3.93 м.д., J 10.0–10.2 Гц), 2 синглета NH протонов амидной группы (6.62–7.05 м.д.) и синглет в области 10.66–10.71 м.д., соответствующий NH-протону пиразольного цикла. Для установления строения соединений **3a, b** в кристаллическом состоянии было проведено рентгеноструктурное исследование кристалла соединения **3b**.

Согласно данным РСА (рис. 2), соединение **3b** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Пиразольный цикл плоский в пределах 0.03 Å, атом водорода H^2 однозначно локализован у атома азота N^2 . Циклогексановое кольцо находится в конформации *полукресло*, атомы C^5 и C^6 отклоняются на 0.30 и -0.44 Å в разные стороны от плоскости $\text{C}^7\text{C}^2\text{C}^3\text{C}^4$. Как и в соединении **2c**, наиболее

объемные заместители (метильный, фенильный и карбамоильный) находятся в *псевдоэкваториальных* положениях. Гидроксильная группа образует внутримолекулярную водородную связь (ВВС) $O^1-H^1 \cdots O^2$ (рис. 2, пунктирная линия). За счет межмолекулярной водородной связи (МВС) с участием групп NH_2 и NH молекулы в кристалле связаны в трехмерную сеть.

Полученные соединения **2a**, **b**, **d** и **3a** были подвергнуты биологическому скринингу на антиноцицептивную активность. Статистически обработанные результаты представлены в таблице. Как видно из полученных данных, все исследованные соединения проявляют выраженное антиноцицептивное действие. Наиболее выраженный антиноцицептивный эффект оказывает соединение **3a**, достоверно превышая таковой препарата сравнения метамизола натрия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 (Россия). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны для образцов в $DMCO-d_6$ на приборе Bruker DRX 400 (Германия) с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ проводили на приборе PerkinElmer 2400 (США). Температуру плавления определяли на приборе Melting Point M-565 (Швейцария). PCA выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором (Израиль) по стандартной методике (MoK_{α} -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма

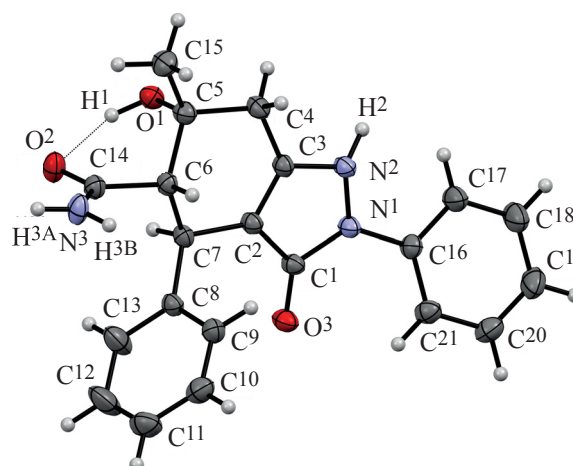


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **2b** по данным PCA в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

SCALE3 ABSPACK [13]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [14] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [15] с графическим интерфейсом OLEX2 [16]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездник* (за исключением атомов водорода групп OH и NH_2 , уточненных независимо в изотропном приближении). Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 2141734 и CCDC 213336 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Кристаллографические данные соединения **2c**. Моноклинная сингония, пространственная группа $C2/c$, $C_{21}H_{21}N_7O_9 \cdot C_2H_6O$, M 561.51, a 38.765(12) Å, b 12.1453(15) Å, c 11.3988(18) Å, β 95.72(2)°, V

Антиноцицептивная активность синтезированных соединений **2a**, **b**, **d** и **3a** в концентрациях 50 мг/кг

| Соединение | Время оборонительного рефлекса на пике действия ^a , с |
|-------------------------------|--|
| 2a | 19.94±0.68 |
| 2b | 20.88±0.44) |
| 2d | 21.60±0,68 |
| 3a | 24.60±0.98) |
| Метамизол натрия ^b | 16.60±3.40 ($p < 0.1$) |
| Контроль ^c | 10.78±0.34 |

^a Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$

^b В дозе 93 мг/кг (ED_{50})

^c 2%-ный крахмальный раствор

5340(2) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.397 г·см⁻³, μ 0.111 см⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0693 [для 4195 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2043 (для всех 6534 независимых отражений, R_{int} 0.0678), S 1.035.

Кристаллографические данные соединения **3b**. Моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/c$, $C_{21}H_{21}N_3O_3$, M 363.41, a 11.109(2) Å, b 14.677(2) Å, c 12.287(2) Å, β 110.00(2)°, V 1882.6(6) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.282 г·см⁻³, μ 0.087 см⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0521 [для 2970 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1529 (для всех 4378 независимых отражений, R_{int} 0.0349), S 1.039.

2-Арил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамида **1a–g** получали по известной методике [17].

4-Гидрокси-4-метил-2-(*n*-толил)-6-(2-тозилгидразоно)циклогексан-1,3-дикарбоксамида (2a). К раствору 1 г (0.003 моль) 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-*n*-толилциклогексан-1,3-дикарбоксамида (**1a**) в 35 мл 95%-ного этилового спирта добавляли 0.74 г (20%-ный избыток) тозилгидразида (97%, Sigma-Aldrich). Реакционную смесь кипятили 6 ч, затем охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.24 г (36%), т.пл. 240–242°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3492 (ОН), 3447, 3316, 3277, 3177 (NH), 1685, 1657 (CON, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.23 с (3H, CH₃), 2.10 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.26 с (3H, 4-CH₃C₆H₄), 2.42 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.45 с (3H, 4-CH₃C₆H₄SO₂), 2.55 д (1H, C³H, J 12.0 Гц), 3.46 д (1H, C¹H, J 12.0 Гц), 3.65 т (1H, C²H, J 12.0 Гц), 4.63 с (1H, OH), 6.48 д (2H, 4-CH₃C₆H₄, J 8.0 Гц), 6.90 д (2H, 4-CH₃C₆H₄, J 8.0 Гц), 6.95 с (1H, NH₂), 7.00 с (1H, NH₂), 7.47 д (2H, 4-CH₃C₆H₄SO₂, J 8.0 Гц), 7.67 д (2H, 4-CH₃C₆H₄SO₂, J 8.0 Гц), 10.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.63, 21.17, 28.01, 57.65, 69.23, 103.84, 127.50, 127.66, 128.27, 129.70, 132.70, 134.87, 137.53, 145.20, 160.36, 164.95, 174.45. Найдено, %: C 58.39; H 5.92; N 11.82. C₂₃H₂₈N₄O₅S. Вычислено, %: C 58.46; H 5.97; N 11.86.

Соединение **2b** получали аналогично из 0.003 моль (1 г) соединения **1b**.

2-(4-Бромфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-(2-тозилгидразоно)циклогексан-1,3-дикарбоксамида (2b). Выход 0.3 г (21%), т.пл. 226–228°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3490 (ОН), 3384, 3223 (NH), 1670, 1649 (CON, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.20 с (3H, CH₃), 1.89 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.38 с (3H, 4-CH₃C₆H₄SO₂), 2.62 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.99 д (1H, C³H, J 12.0 Гц), 3.35 д (1H, C¹H, J 12.0 Гц), 3.59 т (1H, C²H, J 12.0 Гц), 4.88 с (1H, OH), 6.60 с (1H, NH₂), 6.85 с (2H, NH₂), 7.08 с (1H, NH₂), 7.15 д (2H, 4-BrC₆H₄, J 8.0 Гц), 7.33 д (2H, 4-BrC₆H₄, J 8.0 Гц), 7.40 д (2H, 4-CH₃C₆H₄SO₂, J 8.0 Гц), 7.76 д (2H, 4-CH₃C₆H₄SO₂, J 8.0 Гц), 10.10 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.00, 28.70, 43.60, 55.22, 55.86, 70.59, 119.40, 127.72, 129.06, 130.44, 130.80, 136.43, 140.46, 142.69, 156.04, 169.76, 174.56. Найдено, %: C 49.09; H 4.62; N 10.42. C₂₂H₂₅BrN₄O₅S. Вычислено, %: C 49.17; H 4.69; N 10.43.

4-Гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразоно]-2-(3-нитрофенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамида (2c). К раствору 1 г (0.003 моль) 4-гидрокси-4-метил-2-(3-нитрофенил)-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамида **1c** в 30 мл 95%-ного этилового спирта добавляли 0.71 г (20%-ный избыток) *N*-(2,4-динитрофенил)гидразина (98%, Россия) и 0.6 мл (2 об %) ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 4.5 ч, затем охлаждали. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.8 г (52%), т.пл. 223–225°C (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3503 (ОН), 3377, 3329 (NH), 1691, 1659 (CON, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.35 с (3H, CH₃), 2.45 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.93 д (1H, C⁵H_AH_B, J 14.0 Гц), 2.99 д (1H, C³H, J 12.0 Гц), 3.79 д (1H, C¹H, J 12.0 Гц), 3.90 т (1H, C²H, J 12.0 Гц), 5.18 с (1H, OH), 6.79 с (1H, NH₂), 6.97 с (1H, NH₂), 7.25 с (2H, NH₂), 7.61 т (1H, C₆H₃, J 8.0 Гц), 7.78 д (2H, 3-NO₂C₆H₄, J 12.0 Гц), 8.09 д (1H, 3-NO₂C₆H₄, J 8.0 Гц), 8.18 с (1H, 3-NO₂C₆H₄), 8.38 д (1H, C₆H₃, J 12.0 Гц), 8.90 с (1H, C₆H₃), 11.07 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.50, 28.66, 44.79, 55.51, 55.74, 56.01, 71.41, 115.81, 121.71, 123.04, 129.19, 129.27, 129.96, 135.83, 137.07, 143.18, 144.97, 147.55, 157.65, 169.59, 174.04. Найдено, %: C 48.89; H 4.07; N 18.98. C₂₁H₂₁N₇O₉. Вычислено, %: C 48.93; H 4.11; N 19.02.

Соединения **2d**, **e** получали аналогично из 0.003 моль (1 г) соединений **1d** и **1e**.

4-Гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразоно]-2-(4-метоксикарбонилфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (2d). Выход 0.37 г (28%), т.пл. 225–227°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 с (3H, CH_3), 2.43 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.86 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 3.71 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.80 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.91 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 5.16 с (1H, OH), 6.71 с (1H, NH_2), 6.94 с (1H, NH_2), 7.17 с (2H, NH), 7.43 д (2H, 4- $\text{COOCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 7.77 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 7.86 д (2H, 4- $\text{COOCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 8.39 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 8.89 с (1H, C_6H_3), 11.06 с (1H, NH). Найдено, %: C 52.19; H 4.57; N 15.86. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_9$. Вычислено, %: C 52.27; H 4.58; N 15.90.

4-Гидрокси-4-метил-6-[2-(2,4-динитрофенил)гидразоно]-2-(4-хлорофенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (2e). Выход 0.72 г (48%), т.пл. 195–197°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.34 с (3H, CH_3), 2.36 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.80 д (1H, $\text{C}^5\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.89 д (1H, C^3H , J 12.0 Гц), 3.62 д (1H, C^1H , J 12.0 Гц), 3.81 т (1H, C^2H , J 12.0 Гц), 5.17 с (1H, OH), 6.67 с (1H, NH_2), 6.72 с (1H, NH_2), 6.96 с (2H, NH), 7.25 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 7.31 д (2H, 4- ClC_6H_4 , J 8.0 Гц), 7.76 д (2H, 4- ClC_6H_4 , J 8.0 Гц), 8.42 д (1H, C_6H_3 , J 8.0 Гц), 8.77 с (1H, C_6H_3), 10.99 с (1H, NH). Найдено, %: C 49.89; H 4.07; N 16.56. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_7$. Вычислено, %: C 49.96; H 4.19; N 16.65.

6-Гидрокси-6-метил-4-(3-нитрофенил)-3-оксо-2-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-индазол-5-карбоксамид (3a). К 1 г (0,003 моль) 4-гидрокси-4-метил-2-(3-нитрофенил)-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамид **1f** в 30 мл 95%-ного этилового спирта по каплям прибавляли 0.35 мл (20%-ный избыток) фенилгидразина (97%, Acros Organics). Реакционную смесь кипятили в течение 4.5 ч, затем охлаждали. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.30 г (26%), т.пл. 190–192°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3456 (OH), 3306 (NH), 1668 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.30 с (3H, CH_3), 1.99 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.79 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 3.52 д (1H, C^5H , J 10.2 Гц), 3.81 д (1H, C^4H , J 10.1 Гц), 4.96 с (1H, OH), 6.94 с,

7.24 с (2H, CONH_2), 6.65–6.68 м (1H, Ph), 7.07–7.13 м (4H, Ar), 7.57 т (1H, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 7.69 д (1H, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 8.06 д (1H, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, J 8.0 Гц), 8.11 с (1H, 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 10.66 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.39; H 5.32; N 13.62. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 61.45; H 5.40; N 13.65.

Соединение **3b** получали аналогично из 0.003 моль (1 г) соединения **1g**.

6-Гидрокси-6-метил-3-оксо-2,4-дифенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-индазол-5-карбоксамид (3b). Выход 0.71 г (65%), т.пл. 276–278°C (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3462 (OH), 3303 (NH), 1670 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 с (3H, CH_3), 2.42 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 2.72 д (1H, $\text{C}^7\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 14.0 Гц), 3.47 д (1H, C^5H , J 10.0 Гц), 3.93 д (1H, C^4H , J 10.0 Гц), 4.74 с (1H, OH), 7.05 с (2H, NH_2), 7.30–7.35 м (5H, C_6H_5), 7.39–7.68 м (5H, C_6H_5), 10.71 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.99; H 6.32; N 11.42. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.02; H 6.34; N 11.50.

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

Исследуемые вещества вводили внутривентриально в концентрации 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 [19]. 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 и 2 ч после введения соединений. Контрольной группе животных вводили 2%-ный крахмальный раствор, в качестве препарата сравнения исполь-

зовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг, соответствующей ED_{50} по тесту «горячая пластина». Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Фишера–Стьюдента.

Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [20].

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией замещенных 6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с тозилгидразидом, 2,4-динитрофенилгидразином и фенилгидразином в этаноле получены новые производные гидразонов и 2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-индазолов. Все изученные соединения – перспективная группа органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания новых лекарственных средств.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Носова Наталья Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Махмудов Рамиз Рагибович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2326-3976>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rollas S., Gulerman N., Erdeniz H. *Farmaco*. **2002**, *57*, 171–174. doi 10.1016/S0014-827X(01)01192-2
- Secci D., Bizzarri B., Bolasco A., Carradori S., D'Ascenzio M., Rivanera D., Mari E., Polletta L., Zicari A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 246–253. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.006
- Amirthaganesan S., Aridoss G., Park K.S., Lim K.T., Jeong Y.T. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1135–1142. doi 10.5012/bkcs.2010.31.5.1135
- Dandawate P., Khan E., Padhye S., Gaba H., Sinha S., Deshpande J., Wamy K.V., Khetmalas M., Ahmad A., Sarkar F.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3104–3108. doi 10.1016/j.bmcl.2012.03.060
- Ghodse A.H., Galea S. *Side Effects Drugs Annual*. **2011**, *33*, 205–239. doi 10.1016/B978-0-444-53741-6.00008-8
- Сорокин В.В., Кривенько А.П., Виноградова Н.А., Плотников О.П. *Хим.-фарм. ж.* **2001**, *35*, 24–26. [Sorokin V.V., Kriven'ko A.P., Vinogradova N.A., Plotnikov O.P. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35*, 488–490.] doi 10.1023/A:1014090608261
- Jain J., Kumar Y., Sinha R., Kumar R., Stables J. *Med. Chem.* **2011**, *7*, 56–61. doi 10.2174/157340611794072689
- Guglielmotti A., Capezzone de Joannon A., Cazzolla N., Marchetti M., Soldo L., Cavallo G., Pinza M. *Pharmacol. Res.* **1995**, *32*, 369–373. doi 10.1016/S1043-6618(05)80042-8
- Said M.M., Ahmed A.A.E., El-Alfy A.T. *Arch. Pharm. Res.* **2004**, *27*, 1194. doi 10.1007/BF02975880
- Гейн В.Л., Носова Н.В., Лежнина Д.Д., Гейн О.Н., Воронина Н.В., Старовойтова М.О., Дмитриев М.В. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 68–75. [Gein V.L., Nosova N.V., Lezhnina D.D., Gein O.N., Voronina N.V., Starovoytova M.O., Dmitriev M.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 57–63.] doi 10.31857/S0044460X21010066
- Носова Н.В., Лежнина Д.Д., Рубцова Д.Д., Гейн В.Л. *Бул. сообш.* **2020**, *63*, 31–34. [Nosova N.V., Lezhnina D.D., Rubtsova D.D., Gein V.L. *Butlerov Comm.* **2020**, *63*, 31–34.] doi 10.37952/ROI-jbc-01/20-63-9-31
- Усова Е.Б., Лысенко Л.И., Крапивин Г.Д., Заводник В.Е., Кульневич В.Г. *ХГС*. **1997**, *11*, 1459–1465. [Usova E.B., Lysenko L.I., Kravin G.D., Zavadnik V.E., Kul'nevich V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 1259–1265.] doi 10.1007/BF02320324
- CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A*. **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. *Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

17. Gein V.L., Nosova N.V., Yankin A.N., Bazhina A.Y., Dmitriev M.V. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1592–1596. doi 10.1016/j.tetlet.2019.05.023
18. Eddy N.B., Leimbach D.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1953**, *107*, 385.
19. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ.* М.: Гриф и К, **2012**. Ч. 1.
20. Бельский М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* Л.: Медгиз, **1963**.

Interaction of 6-Oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with Binucleophilic Reagents. Antinociceptive Activity of the Obtained Hydrazones and 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1H-indazoles

V. L. Gein^{a, *}, D. D. Lezhnina^a, N. V. Nosova^a, R.R. Makhmudov^{b, c}, and M. V. Dmitriev^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Polevaya, 2, Perm, 614990 Russia

^b Perm State National Research University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

^c Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, ul. Monastyrskaya, 82, Perm, 614045 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received February 1, 2022; revised February 12, 2022; accepted February 14, 2022

Novel hydrazones and hexahydro-1H-indazole-5-carboxamides were obtained via the reaction of 2-aryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides with tosylhydrazide, 2,4-dinitrophenylhydrazine and phenylhydrazine, respectively. The structures of the products was proved using IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, X-rays analysis. The synthesized compounds were tested for antinociceptive activity.

Keywords: 6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides, tosylhydrazide, 2,4-dinitrophenylhydrazine, phenylhydrazine, hydrazones, hexahydro-1H-indazole-5-carboxamides, antinociceptive activity