

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(1-АРИЛ-3-ОКСО-2-АЗАСПИРО[3.5]НОНАН-2-ИЛ)- БЕНЗАМИДОВ

© 2023 г. Е. А. Никифорова^{1,*}, Р. Р. Махмудов^{1,2}, Д. П. Зверев¹, М. В. Дмитриев¹,
С. Н. Шуров¹, Н. Ф. Кириллов¹

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева 15, Пермь, 614990 Россия

² Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,
Пермь, 614045 Россия
*e-mail: vikro@ya.ru

Поступило в редакцию 22 мая 2023 г.

После доработки 10 июля 2023 г.

Принято к печати 20 июля 2023 г.

Реактив Реформатского, полученный из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, взаимодействует с N'-(арилметилен)бензогидразидами, образуя в результате внутримолекулярной циклизации первоначальных продуктов присоединения N-(1-арил-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамиды. Структура полученных соединений доказана методом рентгеноструктурного анализа. В случае N'-[(4-метилфенил)метилен]бензогидразида выделен преимущественно не подвергшийся циклизации продукт присоединения по двойной связи углерод–азот. Полученные спироазетидин-2-оны проявляют антиноцицептивную активность.

Ключевые слова: реакция Реформатского, алициклические реактивы Реформатского, азетидинон, бензоилгидразид, арилметиленгидразид, антиноцицептивная активность

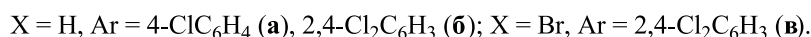
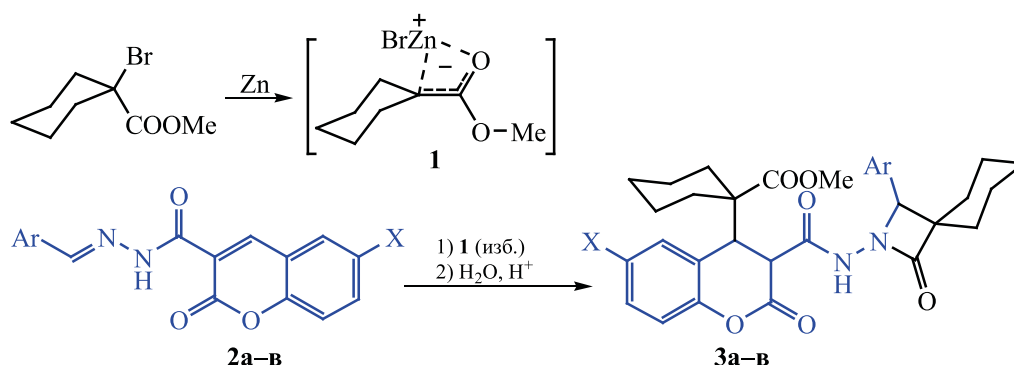
DOI: 10.31857/S0044460X23080024, **EDN:** IXAPNM

При взаимодействии реактивов Реформатского с иминами могут образовываться сложные эфиры β-аминокислот или азетидин-2-оны (β-лактамы), являющиеся продуктом внутримолекулярной циклизации первоначальных аддуктов цинкорганического реагента и основания Шиффа [1–5]. Протекание циклизации продуктов присоединения может зависеть от стерической загруженности как реактива Реформатского, так и основания Шиффа, а также условий проведения синтеза, в частности, природы растворителя и температуры [1, 2, 6, 7]. Алициклические реактивы Реформатского взаимодействуют с азометинами по двойным связям углерод–азот с образованием

спиро-β-лактамов, обладающих анальгетической активностью [8, 9], однако было зафиксировано и образование β-аминоэфира [10]. Известны примеры проявления спиро-β-лактамами и иных видов биологической активности: противомаларийной [11], антимикробной [12], противовоспалительной [13], а также умеренной цитотоксичности в отношении клеточных линий HepG2 (клетки гепатомы человека) [13] и A549 (аденокарцинома легкого человека) [14].

Реактив Реформатского **1**, полученный из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, взаимодействует с арилметиленгидразидами 2-оксохромен-3-карбоновых

Схема 1.



кислот **2**, образуя в случае 4-хлорфенильного или 2,4-дихлорфенильного заместителей соответствующие замещенные спироазетидин-2-оны **3**, обладающие анальгетической активностью (схема 1) [15].

Взаимодействием алициклических реактивов Реформатского с бензоилгидразонами 4-бром- и 4-хлорбензойного альдегидов при кипячении в смеси бензол–диэтиловый эфир–ГМФТА (5:5:1) в течение 2 ч ранее были синтезированы соответствующие спироазетидин-2-оны, однако биологическая активность данных соединений не была изучена [16].

С целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами проведено взаимодействие ряда бензоилгидразонов ароматических альдегидов [N'-(арилметилен)бензогидразидов] **4а–п** с метиловым эфиром 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинком. В качестве растворителя использована смесь толуол–ГМФТА (10:1), время реакции увеличено до 4 ч. Необходимость добавления ГМФТА обусловлена малой растворимостью в толуоле, даже при температуре кипения, промежуточно образующихся цинкорганических продуктов, вследствие чего использование в качестве растворителя чистого толуола приводит к расслоению реакционной массы или образованию осадка в ходе реакции.

Бензоилгидразоны **4а–л** взаимодействуют с двумя молекулами реактива Реформатского **1**, образованного из метилового эфира 1-бромцикло-

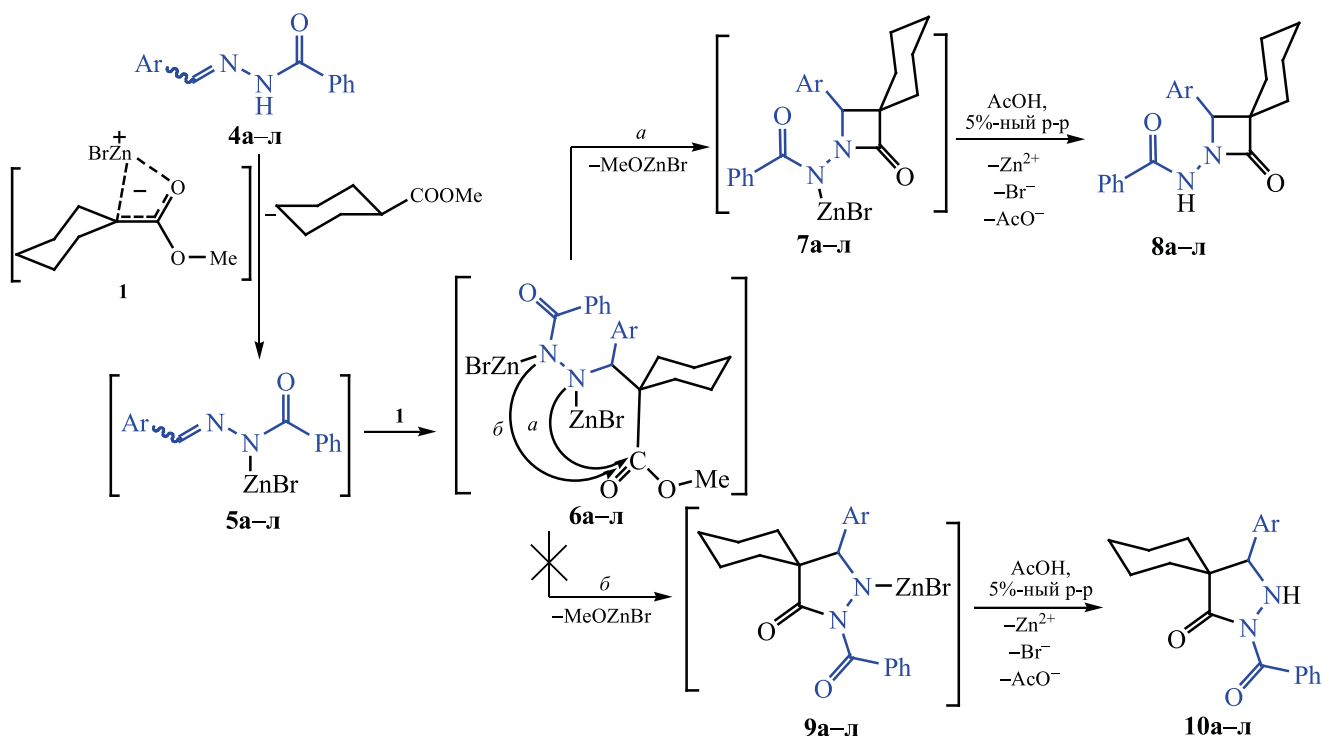
гексанкарбоновой кислоты и цинка. Первоначально происходит взаимодействие одной молекулы цинкорганического соединения **1** с протоном при амидном атоме азота, последующее присоединение второй молекулы реактива **1** по двойной связи C=N приводит к образованию промежуточных соединений **6**, которые способны циклизироваться двумя путями (схема 2):

(а) в результате нуклеофильной атаки аминного атома азота NCH на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием через промежуточные продукты **7** замещенных 3-спироазетидин-2-онов **8**, аналогично описанному в работе [16];

(б) в результате нуклеофильной атаки амидного атома азота NCO на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием через промежуточные соединения **9** продуктов, имеющих в своем составе менее напряженный пятичленный гетероциклический фрагмент, а именно замещенных 4-спиропиразолидин-3-онов **10**. Циклизация продуктов присоединения алициклических реактивов Реформатского к двойной связи C=N с образованием пятичленного азотсодержащего гетероциклического фрагмента вместо азетидин-2-онового была описана в работе [16] для фенилгидразона фурфуrolа, а также в работе [17] для α-иминоацетофенонов.

Проведение взаимодействия с бензоилгидразонами 4-хлор- и 4-бромбензальдегидов **4а, б** привело к продуктам, имеющим спектральные ха-

Схема 2.



рактические и температуры плавления, соответствующие литературным данным [16]. Изменение условий реакции по сравнению с приведенными в работе [16] позволило добиться несколько более высоких выходов продуктов.

Согласно литературным данным, соединения **8** и **10** должны иметь различные спектральные характеристики. Так, в ИК спектрах полоса поглощения валентных колебаний группы C=O спиро-β-лактамного фрагмента находится в области 1798–1699 см⁻¹ [8, 10, 15, 16], для пятичленного же продукта эта полоса располагается при 1660 см⁻¹ [16], однако электроноакцепторные группы, связанные с атомом азота, могут повышать частоту колебаний связи C=O [18, 19]. В ИК спектрах полученных продуктов присутствуют полосы поглощения связи N–H при 3349–3201 см⁻¹, карбонильных групп β-лактамного фрагмента при 1788–1736 см⁻¹ и бензоильного заместителя при 1673–1647 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений

синглет метинового протона регистрируется в области 4.89–5.36 м. д., синглет протона при атоме азота – при 8.89–9.79 м. д. (для спектров, записанных в CDCl₃) и 10.82–10.91 м. д. (для спектров, записанных в DMSO-*d*₆). Следует, однако, принять во внимание, что отсутствие расщепления сигналов протона при атоме азота и протона метиновой группы возможно и для структуры **10**.

Для окончательного установления структуры полученных продуктов было проведено рентгеноструктурное исследование монокристалла продукта взаимодействия реактива Реформатского **1** с бензоилгидразоном **4г**, которое подтвердило присутствие в его структуре β-лактамного фрагмента (рис. 1). По данным PCA, соединение кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Циклогексановое кольцо находится в конформации кресло. Азетиновый цикл плоский (RMSD 0.016 Å). Атом азота N² имеет частично пирамидальное строение: сум-

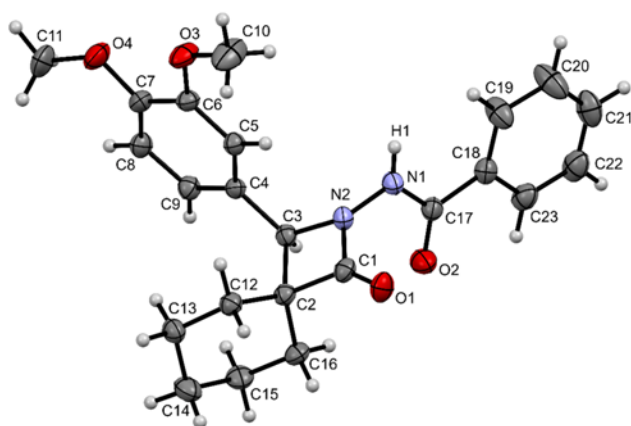


Рис. 1. Общий вид молекулы N-[1-(3,4-диметоксифенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамида **8г** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды представлены с 30%-ной вероятностью.

ма валентных углов 351.9° . В кристалле молекулы образуют centrosymmetrichные димеры за счет межмолекулярных водородных связей $N^1-H^1 \cdots O^1 [-x, 2-y, -z]$.

В спектре ЯМР каждого выделенного соединения обнаружен один набор сигналов, а исследование реакционных масс после гидролиза и выделения соединений **8а**, **в**, **д-з** методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием указывает на отсутствие изомерных продуктов. Таким образом, очевидно, что реализуется исключительно путь циклизации *a*, включающий

атаку аминного атома азота, обладающего большей нуклеофильностью по сравнению с амидным, в результате чего и происходит образование 3-спироазетидин-2-онов **8а-л**, а не 4-спиропиразолидин-3-онов **10**, несмотря на большую напряженность азетидин-2-онового цикла.

Аналогично протекает взаимодействие реактива Реформатского **1** с бис(бензоилгидразоном) терефталевого альдегида **4м**: в результате реакции выделен бис(спироазетидин-2-он) **8м** (схема 3).

В результате реакции с бензоилгидразоном 4-метилбензойного альдегида **4н** преимущественно (выход 53%) выделен продукт **11н**, который образуется в результате гидролиза из соответствующего продукта присоединения **6н**, не подвергшегося циклизации (схема 4).

Образование спироазетидин-2-она **8н** зафиксировано с помощью газовой хроматографии с масс-селективным детектированием и спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C в смеси с продуктом **11н** с выходом 12%, выделить его в чистом виде не удалось. Кроме того, при проведении в аналогичных условиях реакций с бензоилгидразонами 4-метоксибензойного (**4о**) и 4-диметиламинобензойного (**4п**) альдегидов были выделены исходные соединения. Реакции с бензоилгидразонами **4н-п** были повторно проведены с использованием вместо толуола *o*-ксилола, однако результат для соединений **4о**, **п** остался неизменным, а в случае бензоилги-

Схема 3.

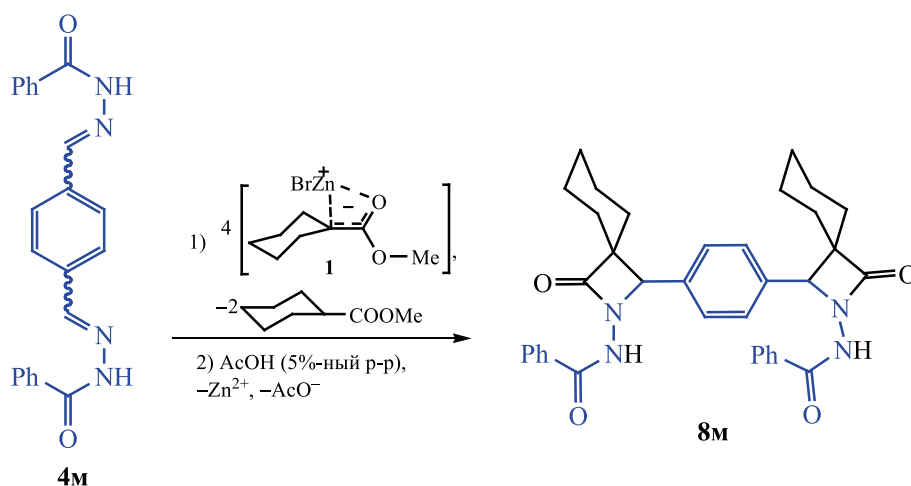
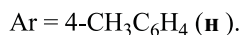
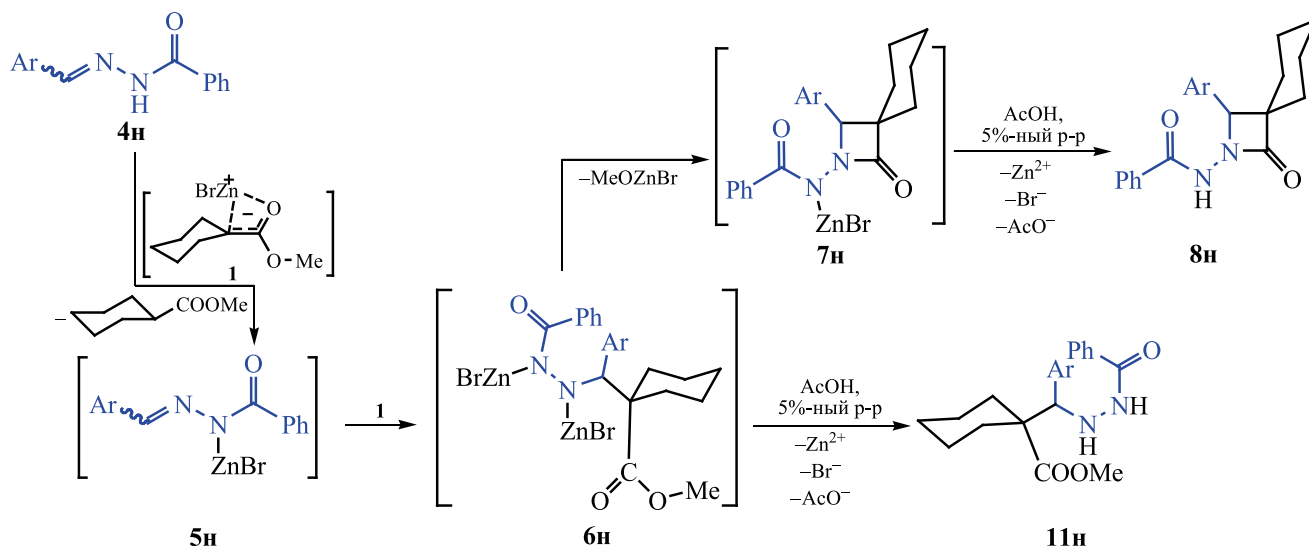


Схема 4.



дразона **4н** выделен продукт **11н** и установлено присутствие продукта **8н** с меньшими выходами (32 и 7% соответственно), по сравнению с таковыми для синтеза, проведенного в смеси толуол–ГМФТА. Во всех случаях при использовании *о*-ксилола наблюдалось значительное осмоление реакционной массы.

Для объяснения причин низкой реакционной способности соединений **4о**, **п** были проведены квантово-химические расчеты зарядов атомов и энергий НСМО вероятных интермедиатов **5в–д**, **н–п**, образующихся, согласно предложенной схеме реакции, в результате замещения протона при амидном атоме азота исходных бензоилгидразонов **4** на фрагмент ZnBr . Расчет проведен методом DFT [B3LYP, базисный набор 6-31G(d)] с полной оптимизацией всех геометрических параметров. Результаты расчетов представлены в табл. 1.

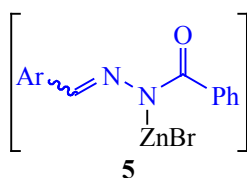
Как следует из расчетов, атомы углерода фрагмента ArCH= во всех объектах электронодефицитны, но величины зарядов соответствующих атомов в реагирующих и нереагирующих частицах отличаются незначительно, за исключением интермедиата **5д**, имеющего наибольший положительный

заряд. Поскольку реактив Реформатского в изученных реакциях ведет себя как нуклеофил, становится важной разница в энергиях его ВЗМО и НСМО субстрата. Наибольшие значения рассчитанных энергий НСМО имеют интермедиаты **5о** и **5п**, чем, вероятно, можно объяснить их пассивность в отношении реактива Реформатского.

Полученные соединения **8а–г**, **е–м** были подвергнуты биологическому скринингу на антиноцицептивную активность (табл. 2). 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 **8б–г**, **м**. Выявлено, что введение брома в ароматический заместитель в лактамном цикле (соединение **8б**) значительно увеличивает биологический эффект.

Таким образом, представленные результаты биологического скрининга свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований и поиска биологически активных соединений в ряду 3-спироазетидин-2-онов.

Таблица 1. Полные/ π -электронные заряды атомов углерода фрагмента $\text{Ar}\text{CH=}$ и энергии НСМО возможных интермедиатов **5в–д**, **н–п** по результатам расчетов методом B3LYP/6-31G(d)



Интермедиат	Ar	Заряд атома углерода $\text{Ar}\text{CH=}$ полный/ π -электронный, а.е.	Энергия НСМО, а. е.
5в	C_6H_5	+0.028/+0.029	–0.065
5г	3,4-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	+0.030/+0.028	–0.060
5д	2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	+0.041/+0.037	–0.060
5н	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	+0.028/+0.029	–0.063
5о	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	+0.028/+0.022	–0.050
5п	4-(CH_3) $_2\text{NC}_6\text{H}_4$	+0.027/+0.032	–0.055

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo. ИК спектры записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two PerkinElmer. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (^1H) и 100

(^{13}C) МГц] в $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube. Газовая хроматография и масс-спектрометрия проведена на приборе Agilent 7890, оснащенном масс-селективным детектором Agilent 5977A. Квантово-химические расчеты выполнены методом DFT с помощью пакета программ Firefly [20].

Таблица 2. Антиноцицептивная активность соединений **8** в дозах 50 мг/кг

Соединение	Время оборонительного рефлекса через 2 ч ^а , с
8а	19.00±0.76
8б	24.12±0.72
8в	22.56±0.43
8г	22.18±0.56
8е	20.40±0.53
8ж	19.82±0.84
8з	20.67±0.74
8и	18.66±0.88
8к	20.90±0.46
8л	20.38±0.98
8м	21.06±0.67
Метамизол натрия ^б	16.33±3.02
Контроль ^б	10.20±0.37

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

^б В дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀).

^в 2%-ный крахмальный раствор.

Для рентгеноструктурного анализа использован обломок бесцветного кристалла размером 0.55×0.45×0.12 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа $C2/c$, параметры элементарной ячейки: a 21.963(7), b 11.296(4), c 18.573(6) Å, β 117.90(4)°, V 4072(3) Å³, $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$, Z 8. Набор экспериментальных отражений получен на дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором [MoK $_{\alpha}$ -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [21]. Всего измерено 10238 отражений, из них независимых 4757, 2719 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [22] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [23] с графическим интерфейсом OLEX2 [24]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* в изотроп-

ном приближении с зависимыми тепловыми параметрами (за исключением атома водорода группы NH, уточненного независимо в изотропном приближении). Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0553 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1708 (для всех отражений), S 1.026. Результаты рентгеноструктурного исследования зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2258193. Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Общая методика синтеза соединений 8а–н, 11н. Смесь 0.005 моля соответствующего N'-(арилметилен)бензогидразида **4а–л**, **н** {0.0025 моля для N',N'''-[1,4-фенилен-бис(метанилиден)]ди(бензогидразида) **4м**}, 2.21 г (0.01 моль) метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты, 0.98 г (0.015 моль) цинка, 15 мл толуола, 1.5 мл ГМФТА и 10 мг (0.04 ммоль) сулемы кипятили в течение 4 ч, затем охлаждали, декантировали с избытка цинка и гидролизовали 5%-ной уксусной кислотой. Органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли и продукт перекристаллизовывали из этанола.

N-[3-Оксо-1-(4-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8а). Выход 1.20 г (66%), т. пл. 253–255°C (т. пл. 254–256°C [16]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3214 (N–H), 1778, 1736 (C=O_{лактама}), 1652 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.96–1.11 м (2H), 1.25–1.41 м (4H), 1.56–1.67 м (1H), 1.72–1.83 м (1H), 1.93–2.08 (2H) [(CH₂)₅], 4.93 с (1H, CH), 7.39–7.48 м (6H), 7.53 т (1H, *J* 7.6 Гц), 7.77 д (2H, *J* 8.0 Гц) (Ph, 4-ClC₆H₄), 10.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 21.7, 22.7, 24.6, 27.3, 32.5 (CH₂^{cHex}), 57.4 (спироатом), 69.1 (CH), 127.4, 128.2, 128.5, 129.1, 131.3, 132.3, 132.4, 134.7 (C^{Ar}), 165.6, 173.3 (C=O). Масс-спектр, m/z : 368 [M]⁺. Найдено, %: C 68.57; H 5.68; N 7.70. C₂₁H₂₁ClN₂O₂. Вычислено, %: C 68.38; H 5.74; N 7.59.

N-[1-(4-Бромфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8б). Выход 1.69 г (82%), т. пл. 260–262°C (т. пл. 258–259°C [16]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3225 (N–H), 1778 (C=O_{лактама}), 1651

(C=O_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.95–1.12 м (2H), 1.24–1.44 м (4H), 1.54–1.67 м (1H), 1.71–1.83 м (1H), 1.93–2.06 м (2H) [(CH₂)₅], 4.92 с (1H, CH), 7.46 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.50 т (2H, *J* 7.6 Гц), 7.57–7.62 м (3H), 7.83 д (2H, *J* 7.6 Гц) (Ph, 4-BrC₆H₄), 10.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 21.7, 22.7, 24.6, 27.3, 32.5 (CH₂^{cHex}), 57.4 (спироатом), 69.2 (CH), 120.9, 127.4, 128.5, 129.5, 131.1, 131.3, 132.3, 135.1 (C^{Ar}), 165.6, 173.4 (C=O). Найдено, %: C 61.18; H 5.03; N 6.84. C₂₁H₂₁BrN₂O₂. Вычислено, %: C 61.03; H 5.12; N 6.78.

N-(3-Оксо-1-фенил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамид (8в). Выход 0.72 г (43%), т. пл. 193–195°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3227 (N–H), 1780 (C=O_{лактама}), 1651 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.95–1.14 м (2H), 1.17–1.27 м (1H), 1.32–1.28 м (4H), 1.75–1.85 м (1H), 1.88–1.98 м (1H), 2.10–2.21 м (1H) [(CH₂)₅], 4.92 с (1H, CH), 7.12 т (2H, *J* 7.6 Гц), 7.15–7.24 м (6H), 7.53 д (2H, *J* 7.6 Гц) (2 Ph), 9.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 22.6, 23.6, 25.5, 28.1, 33.5 (CH₂^{cHex}), 58.5 (спироатом), 71.5 (CH), 127.4, 127.5, 128.3, 128.6, 128.7, 131.0, 132.4, 135.5 (C^{Ar}), 166.4, 176.6 (C=O). Масс-спектр, m/z : 334 [M]⁺. Найдено, %: C 75.61; H 6.70; N 8.46. C₂₁H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 75.42; H 6.63; N 8.38.

N-[1-(3,4-Диметоксифенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8г). Выход 1.04 г (53%), т. пл. 218–220°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3349 (N–H), 1755 (C=O_{лактама}), 1673 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.00–1.15 м (1H), 1.22–1.52 м (4H), 1.56–1.68 м (2H), 1.86–1.96 м (1H), 1.99–2.10 м (1H), 2.13–2.23 м (1H) [(CH₂)₅], 3.87 с (3H, CH₃O), 3.90 с (3H, CH₃O), 4.96 с (1H, CH), 6.87 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.91 д (1H, *J* 8.0 Гц), 6.95 с (1H) (3,4-(MeO)₂C₆H₃), 7.32 т (2H, *J* 7.6 Гц), 7.45 т (1H, *J* 7.6 Гц), 7.67 д (2H, *J* 7.6 Гц) (Ph), 8.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 22.5, 23.6, 25.4, 27.8, 33.4 (CH₂^{cHex}), 56.1, 56.4 (2 CH₃O), 58.7 (спироатом), 71.5 (CH), 111.1, 111.5, 120.1, 127.5, 128.0, 128.7, 131.2, 132.5, 149.3, 149.5 (C^{Ar}), 166.3, 175.9 (C=O). Найдено, %: C 69.86; H 6.59; N 7.02. C₂₃H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: C 70.03; H 6.64; N 7.10.

N-[1-(2-Метоксифенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8д). Выход 1.16 г (64%), т. пл. 238–239°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3261 (N–H), 1778, 1767 (C=O_{лактама}), 1649 (C=O_{амид}).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.14–1.38 м (4H), 1.47–1.57 м (2H), 1.72–1.82 м (1H), 1.88–2.00 м (1H), 2.09–2.19 м (1H), 2.29–2.40 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 3.84 с (3H, CH_3O), 5.36 с (1H, CH), 6.88 д (1H, J 7.6 Гц), 6.98 т (1H, J 7.6 Гц), 7.26 д (1H, J 7.6 Гц), 7.30 т (1H, J 7.6 Гц) (2-MeOC $_6\text{H}_4$), 7.37 т (2H, J 7.4 Гц), 7.37 т (1H, J 7.4 Гц), 7.72 д (2H, J 7.4 Гц) (Ph), 9.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 22.9, 23.3, 25.7, 28.1, 33.1 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 55.3 (CH_3O), 58.5 (спироатом), 66.5 (CH), 110.5, 120.7, 124.6, 127.2, 127.5, 128.7, 129.0, 131.3, 132.3, 157.6 (C^{Ar}), 166.3, 177.3 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 364 $[M]^+$. Найдено, %: C 72.64; H 6.69; N 7.76. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.51; H 6.64; N 7.69.

N-[3-Оксо-1-(2-фторфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8е). Выход 1.32 г (56%), т. пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (N–H), 1783 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1653 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.21–1.42 м (3H), 1.50–1.68 м (3H), 1.71–1.81 м (1H), 1.91–2.02 м (1H), 2.08–2.18 м (1H), 2.31–2.42 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 5.32 с (1H, CH), 7.07 т (1H, J 8.8 Гц), 7.17 т (1H, J 7.4 Гц), 7.24–7.32 м (2H), 7.27–7.32 м (1H), 7.39 т (1H, J 7.4 Гц), 7.47 т (1H, J 7.0 Гц), 7.69 д (2H, J 7.4 Гц) (Ph, 2-FC $_6\text{H}_4$), 9.79 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 22.9, 23.3, 25.4, 28.3, 33.0 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 58.6 (спироатом), 65.7 (2CH), 115.5, 115.8, 123.3, 123.4, 124.4 (2C), 127.5, 128.1, 128.2, 128.6, 129.6, 129.7, 130.8, 132.4, 159.8, 162.3 (C^{Ar}), 166.3, 177.1 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 352 $[M]^+$. Найдено, %: C 71.72; H 6.12; N 7.86. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 71.57; H 6.01; N 7.95.

N-[3-Оксо-1-(4-фторфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8ж). Выход 1.32 г (75%), т. пл. 251–253°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3228 (N–H), 1779 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1660 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.06–1.23 м (2H), 1.32–1.42 м (1H), 1.46–1.67 м (4H), 1.88–2.01 м (1H), 2.11–2.23 м (1H), 2.23–2.32 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 5.02 с (1H, CH), 7.08 т (2H, J 8.4 Гц), 7.31–7.35 м (4H), 7.45 т (1H, J 7.6 Гц), 7.69 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph, 4-FC $_6\text{H}_4$), 9.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 22.5, 23.6, 25.4, 28.0, 33.5 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 58.7 (спироатом), 70.97 (CH), 115.7, 115.9, 127.5, 128.8, 129.0, 129.1, 131.1, 131.3 (2 сигнала), 132.6, 158.8, 161.8 (C^{Ar}), 164.1, 176.2 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 352 $[M]^+$. Найдено, %: C 71.41; H 5.92; N 7.87. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.57; H 6.01; N 7.95.

N-[3-Оксо-1-(3-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8з). Выход 1.26 г (68%), т. пл. 264–267°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3206 (N–H), 1788 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1647 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 0.99–1.12 м (2H), 1.25–1.47 м (4H), 1.57–1.68 м (1H), 1.72–1.83 м (1H), 1.93–2.10 м (2H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 4.94 с (1H, CH), 7.37 т (1H, J 7.6 Гц), 7.48–7.54 м (4H), 7.60 т (1H, J 7.6 Гц), 7.72 с (1H), 7.84 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph, 3-ClC $_6\text{H}_4$), 10.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.8, 22.7, 24.6, 27.5, 32.5 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 57.6 (спироатом), 69.0 (CH), 121.8, 126.5, 127.4, 128.5, 129.7, 130.3, 130.7, 131.3, 132.3, 138.6 (C^{Ar}), 165.6, 173.4 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 368 $[M]^+$. Найдено, %: C 68.51; H 5.81; N 7.62. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.38; H 5.74; N 7.59.

N-[1-(2,4-Дихлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8и). Выход 1.67 г (83%), т. пл. 236–238°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3279 (N–H), 1787 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1648 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 0.92–1.02 м (1H), 1.13–1.38 м (3H), 1.38–1.59 м (2H), 1.63–1.86 м (2H), 2.01–2.08 м (1H), 2.15–2.25 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 5.10 с (1H, CH), 7.48–7.55 м (3H), 7.61 т (1H, J 7.6 Гц), 7.67 д (1H, J 2.0 Гц), 7.74 д (1H, J 7.6 Гц), 7.84 д (2H, J 7.6 Гц) (2,4-Cl $_2\text{C}_6\text{H}_3$, Ph), 10.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 22.4, 22.7, 24.7, 27.8, 32.5 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 58.0 (спироатом), 66.5 (CH), 127.3, 127.4, 128.5, 129.0, 129.8, 131.2, 132.3, 132.7, 133.1 (2C $^{\text{Ar}}$), 165.7, 173.5 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 62.37; H 5.03; N 7.02. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.54; H 5.00; N 6.95.

N-[1-(2-Бромфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8к). Выход 1.26 г (61%), т. пл. 136–137°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3421 (N–H), 1762 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1646 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.06–1.15 м (1H), 1.24–1.33 м (1H), 1.42–1.54 м (2H), 1.65–1.76 м (2H), 1.80–1.89 м (1H), 1.93–2.06 м (1H), 2.27–2.35 м (1H), 2.48–2.57 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 5.34 с (1H, CH), 7.17 т (1H, J 7.6 Гц), 7.29–7.37 м (3H), 7.43 т (1H, J 7.6 Гц), 7.50 д (1H, J 7.6 Гц), 7.58 д (1H, J 7.6 Гц), 7.69 д (2H, J 7.8 Гц) (Ph, 3-BrC $_6\text{H}_4$), 9.29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 23.5, 23.6, 25.6, 28.7, 33.6 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 59.2 (спироатом), 70.3 (CH), 123.5, 127.5, 127.6, 128.4, 128.7, 129.5, 131.0, 132.5, 133.4, 135.6 (C^{Ar}), 166.3, 176.9 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 60.91; H 5.21; N 6.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.03; H 5.12; N 6.78.

N-[1-(3-Бромфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8л). Выход 1.30 г (63%), т. пл. 248–250°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3201 (N–H), 1788 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1647 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 0.98–1.13 м (2H), 1.22–1.47 м (4H), 1.57–1.68 м (1H), 1.72–1.83 м (1H), 1.94–2.11 м (2H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 4.94 с (1H, CH), 7.37 т (1H, J 8.0 Гц), 7.47–7.53 м (4H), 7.59 т (1H, J 7.2 Гц), 7.72 с (1H), 7.85 д (2H, J 7.2 Гц) (Ph, 3-BrC₆H₄), 10.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.8, 22.7, 24.6, 27.5, 32.5 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 57.6 (спироатом), 69.1 (CH), 121.8, 126.5, 127.4, 128.5, 129.7, 130.3, 130.6, 131.3, 132.2, 138.5 (C^{Ar}), 165.6, 173.4 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 61.12; H 5.07; N 6.69. C₂₁H₂₁BrN₂O₂. Вычислено, %: C 61.03; H 5.12; N 6.78.

N,N'-[1,4-Фениленбис(3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-1,2-дил)]дипбензамид (8м). Выход 1.06 г (72%), т. пл. 308–310°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3263 (N–H), 1786, 1771 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1651 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 0.88–1.00 м (2H), 1.04–1.14 м (2H), 1.22–1.42 м (8H), 1.55–1.67 м (2H), 1.72–1.82 м (2H), 1.95–2.05 м (4H) $[2(\text{CH}_2)_5]$, 4.96 с (2H, CH), 7.49 т (4H, J 7.6 Гц), 7.58 т (2H, J 7.6 Гц), 7.83 д (4H, J 7.6 Гц) (2Ph), 7.53 с (4H, 1,4-фенилен), 10.88 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.5, 22.7, 24.6, 27.3, 32.5 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 57.4 (спироатом), 69.6 (CH), 127.1, 127.4, 128.5, 131.3, 132.2, 135.4 (C^{Ar}), 165.6, 173.5 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 73.33; H 6.57; N 9.40. C₃₆H₃₈N₄O₄. Вычислено, %: C 73.20; H 6.48; N 9.48.

N-[1-(4-Метилфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8н) и 1-[(2-бензоилгидразинил)(4-метилфенил)метил]циклогексан-1-карбоксилат (11н) (соотношение 1:1, ЯМР ^1H). Выход соединения **8н** 0.21 г (12%) (толуол–ГМФТА, 10:1), 0.12 г (7%) (*o*-ксилол–ГМФТА, 10:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3264, 3210, 3268 (N–H), 1780 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$, **8н**), 1682 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$, **11н**), 1651 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$, **8н**), 1629 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$, **11н**). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: общие сигналы, 1.00–1.14 м (1H), 1.15–1.29 м (3H), 1.33–1.52 м (5H), 1.55–1.69 м (6H), 1.86–1.96 м (2H), 2.03–2.11 м (1H), 2.16–2.34 м (2H) $[2(\text{CH}_2)_5]$; соединение **8н**, 2.35 с (3H, Me), 5.00 с (1H, CH), 7.19 д, 7.24 д (4H, J 8.0 Гц, 4-MeC₆H₄), 7.36 т (2H, J 7.8 Гц), 7.47 т (1H, J 7.6 Гц), 7.71 д (2H, J 7.8 Гц) (Ph), 8.53 с (1H, NH); соединение **11н**, 2.32 с (3H, Me), 3.28 с (3H, MeO), 4.08 с (1H, CH), 7.11 с (4H, 4-MeC₆H₄), 7.46 т (2H,

J 7.6 Гц), 7.54 т (1H, J 7.6 Гц), 7.85 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph), 9.05 д, 9.53 д (2H, J 5.7 Гц, 2 NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 21.3 (2Me), 22.4, 22.7, 22.9, 23.6, 25.4, 25.9, 27.9, 30.1, 33.6 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 51.3 (C^{CHex} , **11н**), 58.8 (спироатом, **8н**), 57.7 (MeO, **11н**), 71.3 (CH, **8н**), 89.0 (CH, **11н**), 127.3, 127.5 (2C), 128.1, 128.8, 128.9, 129.0, 129.5, 131.4, 132.0, 132.3, 132.6 (2C), 134.0, 138.0, 138.2 (C^{Ar}), 163.7, 166.1, 171.5 (2C) ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 348 $[M]^+$ (**8н**).

1-[(2-Бензоилгидразинил)(4-метилфенил)-метил]циклогексан-1-карбоксилат (11н). Выход 0.99 г (52%) (толуол–ГМФТА, 10:1), 0.61 г (32%) (*o*-ксилол–ГМФТА, 10:1), т. пл. 172–173°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3271, 3201 (N–H), 1681 ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 1630 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.14–1.27 м (2H), 1.35–1.52 м (2H), 1.53–1.68 м (4H), 1.83–1.90 м (1H), 2.24–2.38 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 2.31 с (3H, Me), 3.28 с (3H, MeO), 4.08 с (1H, CH), 7.11 с (4H, 4-MeC₆H₄), 7.44 т (2H, J 7.6 Гц), 7.53 т (1H, J 7.6 Гц), 7.86 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph), 9.21 д и 9.54 д (2H, J 5.6 Гц, 2 NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 21.3 (Me), 22.7, 22.9, 25.9, 30.1, 34.0 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 51.3 (C^{CHex}), 57.7 (MeO), 89.0 (CH), 127.3, 128.1, 128.8, 129.0, 132.1, 132.2, 134.0, 138.0 (C^{Ar}), 163.3, 171.5 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 72.73; H 7.37; N 7.42. C₂₃H₂₈N₂O₃. Вычислено, %: C 72.60; H 7.42; N 7.36.

Фармакологический скрининг антиноцицептивной активности был проведен на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластинка» [25]. Для оценки болевой чувствительности использовали прибор (анальгезиметр) ЕН-01 Orchid Scientific (Индия). Исследуемые соединения вводили внутривентриально в виде взвеси в 2% крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластинку [26]. Исследования проводили через 30, 60, 90, 120 мин после введения соединения. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластинке до момента возникновения оборонительного болевого рефлекса – облизывания задних лапок или попытки оторвать все четыре лапы от поверхности пластинки. Время наступления этого рефлекса от начала помещения животного на пластинку измерялось в секундах (латентный период). Максимальной длительностью

стью латентного периода (период cut off) был выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий.

В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединения испытывалось на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Контрольной группе животных вводили 2%-ную крахмальную слизь. В качестве препаратов сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀). Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Фишера-Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [27].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифорова Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9154>

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

Зверев Дмитрий Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6060-7678>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

Кириллов Николай Федорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6149-6829>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра мирового уровня «Рациональное недропользование», 2023 г.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilman H., Speeter M. // J. Am. Chem. Soc. 1943. Vol. 65. N 11. P. 2255. doi 10.1021/ja01251a503
2. Dardoize F., Moreau J.-L., Gaudemar M. // C. R. Acad. Sci. 1969. Vol. 268. P. 2228.
3. Choppin S., Ferreira-Medeiros L., Barbarotto M., Colobert F. // Chem. Soc. Rev. 2013. Vol. 42. N 3. P. 937. doi 10.1039/c2cs35351b
4. Braun M. // Eur. J. Org. Chem. 2021. Vol. 2021. N 12. P. 1825. doi 10.1002/ejoc.202100004
5. Pellissier H. // Beilstein. J. Org. Chem. 2018. Vol. 14. P. 325. doi 10.3762/bjoc.14.21
6. Ross N.A., MacGregor R.R., Bartsch R.A. // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. N 9. P. 2035. doi 10.1016/j.tet.2004.01.002
7. Lee A.S.-Y., Chang Y.-T., Su F.-Y. // J. Chinese Chem. Soc. 2014. Vol. 61. N 2. P. 290. doi 10.1002/jccs.201300308
8. Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Зверев Д.П., Дмитриев М.В., Кириллов Н.Ф. // ЖОХ. 2021. Т. 57. Вып. 8. С. 1154. doi 10.31857/s0514749221080061; Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Dmitriev M.V., Zverev D.P., Kirillov N.F. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 8. P. 1275. doi 10.1134/S1070428021080066
9. 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
10. Щепин В.В., Мелехин В.С., Кириллов Н.Ф. // ЖОХ. 2007. Т. 43. Вып. 11. С. 1637; Shchepin V.V., Melekhin V.S., Kirillov N.F. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 11. P. 1632. doi 10.1134/S1070428007110085
11. Jarrahpour A., Jowkar Z., Haghighijoo Z., Heiran R., Rad J.A., Sinou V., Rouvier F., Latour C., Brunel J.M., Özdemir N. // Med. Chem. Res. 2022. Vol. 31. N 6. P. 1026. doi 10.1007/s00044-022-02898-8
12. Alves N.G., Bartolo I., Alves A.J.S., Fontinha D., Francisco D., Lopes S.M.M., Soares M.I.L., Simoes C.J.V., Prudencio M., Taveira N., Pinho E.M.T. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 219. P. 113439. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113439
13. Heiran R., Sepehri S., Jarrahpour A., Digiorgio C., Douafer H., Brunel J.M., Gholami A., Riazimontazer E., Turos E. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 102. Article 104091. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104091
14. Alborz M., Pournejati R., Ameri Rad J., Jarrahpour A., Reza Karbalaee-Heidari H., Michel Brunel J., Turos E. // ChemistrySelect. 2022. Vol. 7. N 29. doi 10.1002/slct.202202306
15. Никифорова Е.А., Махмудов Р.Р., Рудин А.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Зверев Д.П., Романов А.М. // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 1.

- C. 76. doi 10.31857/s0044460x21010078; Nikiforova E.A., Makhmudov R.R., Rudin A.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Zverev D.P., Romanov A.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 1. doi 10.1134/S1070363221010060
16. 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. doi 10.1134/S1070428006100150
17. Kirillov N.F., Melekhin V.S., Shurov S.N., Slepukhin P.A., Vasyanin A.N., Nikiforova E.A. // Mendeleev Commun. 2014. Vol. 24. N. 5. P. 283. doi 10.1016/j.mencom.2014.09.012
18. Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J., Bryce D.L. Spectrometric Identification of Organic Compounds. Wiley, 2014. P. 120.
19. Kobayashi S., Okitsu O., Oyamada H., Furuta T. // Heterocycles. 2000. Vol. 52. N 3. P. 1143. doi 10.3987/com-99-s113
20. Granovsky A.A. Firefly, 8.2.0. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
21. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
22. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. N 1. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
23. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
24. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. N 2. P. 339. doi 10.1107/s0021889808042726
25. Eddy N.B., Leimbach D.J. // J. Pharmacol. Exp. Therapeutics. 1953. Vol. 107. N 3. P. 385.
26. Миронов А., Бунатян Н., Васильев А., Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. С. 509.
27. Бельский М.Л., Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 146 с.

Synthesis and Analgesic Activity of *N*-(1-Aryl-3-oxo-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)benzamides

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

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

^b Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045 Russia

*e-mail: vikro@ya.ru

Received May 22, 2023; revised July 10, 2023; accepted July 20, 2023

The Reformatsky reagent, derived from the methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate and zinc, reacts with *N'*-(arylmethylidene)benzohydrazides, to form, as a result of intramolecular cyclization of the initial addition products, *N*-(1-aryl-3-oxo-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)benzamides. The structure of the latter was proved by X-ray diffraction analysis. In the case of *p*-tolualdehyde benzoylhydrazone, the adduct of the Reformatsky reagent to the double carbon-nitrogen bond of the substrate, which not underwent cyclization, was predominantly isolated. The resulting spiroazetidin-2-ones exhibit antinociceptive activity.

Keywords: Reformatsky reaction, alicyclic Reformatsky reagents, azetidinone, benzoyl hydrazide, aryl-methylidene hydrazide, antinociceptive activity