

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Научная статья

УДК 546.47:547.466.33-318:547.553.1:547.642:547.592.12:615.212

EDN: BXPEAR

DOI: 10.21285/2227-2925-2023-13-4-476-482



Синтез и антиноцицептивная активность 2,2'-(1,4-фенилен)бис[3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов]

Р.Р. Махмудов***✉, Е.А. Никифорова*, Д.П. Зверев*,
Л.А. Балюкина*, А.П. Скачков*

*Пермский государственный национальный исследовательский университет,
г. Пермь, Российская Федерация

**Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Российская Федерация

Аннотация. Азетидин-2-оны, или β -лактамы, обладают разнообразной биологической активностью и на протяжении многих лет привлекают внимание ученых в качестве потенциальной основы для новых лекарственных препаратов. Спиро- β -лактамы также проявляют биологическую активность, в связи с чем представляет интерес синтез и изучение свойств новых соединений этого класса. Целью работы являлось изучение антиноцицептивной активности ряда синтезированных бис(спиролактамов), а именно 2,2'-(1,4-фенилен)бис[3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов]. Данные бис(спироазетидин-2-оны) получены взаимодействием двукратного избытка реактива Реформатского, образованного из метил 1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка, с N,N'-(1,4-фенилен)бис(1-арилметаниминами) при кипячении в смеси толуола и гексаметилфосфортриамида в соотношении 10:1 в течение 4 часов. Впервые синтезированы бис(спиро- β -лактамы) на основе дииминов, полученных из п-фенилендиамина и 2-метоксибензойного, п-толуилового и 3-бромбензойного альдегидов. Состав и структура не описанных ранее продуктов установлена методами ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. Проведено исследование антиноцицептивной активности полученных соединений методом «горячая пластинка» на беспородных белых мышах обоих полов с внутрибрюшинной инъекцией. Эффект оценивался через 2 часа после введения. У ряда синтезированных соединений обнаружена антиноцицептивная активность на уровне или выше препарата сравнения метамизола натрия. В качестве мишени антиноцицептивного действия исследуемых веществ можно рассматривать нервные окончания, так как под влиянием веществ в поведении животных признаков центрального действия не наблюдается. Таким образом, проведенные исследования показали перспективность дальнейшего поиска биологически активных веществ среди соединений данного ряда.

Ключевые слова: реакция Реформатского, β -лактамы, азетидин-2-оны, спирааны, биологическая активность, антиноцицептивная активность

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

Для цитирования: Махмудов Р.Р., Никифорова Е.А., Зверев Д.П., Балюкина Л.А., Скачков А.П. Синтез и антиноцицептивная активность 2,2'-(1,4-фенилен)бис[3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов] // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2023. Т. 13. N 4. С. 476–482. DOI: 10.21285/2227-2925-2023-13-4-476-482. EDN: BXPEAR.

CHEMICAL SCIENCES

Original article

Synthesis and antinociceptive activity of 2,2'-(1,4-phenylene)bis[3-aryl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-ones]

Ramiz R. Makhmudov***✉, Elena A. Nikiforova*, Dmitriy P. Zverev*,
Lyudmila A. Balyukina*, Andrey P. Skachkov*

*Perm State National Research University, Perm, Russian Federation

**Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,
Perm, Russian Federation

© Махмудов Р.Р., Никифорова Е.А., Зверев Д.П., Балюкина Л.А., Скачков А.П., 2023

Abstract. Over the years, azetidin-2-ones, or β -lactams, have received a lot of attention from scientists as potential drug candidates due to their diverse biological activity. Spiro- β -lactams also exhibit biological activity; therefore, it is of interest to synthesize and study the properties of new compounds belonging to this class. The study aims to examine the antinociceptive activity of several synthesized bis(spirolactams), specifically 2,2'-(1,4-phenylene)bis[3-aryl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-ones]. These bis(spiroazetidine-2-ones) were obtained in the interaction of a twofold excess of the Reformatsky reagent, derived from methyl 1-bromocyclohexane carboxylate and zinc, with *N,N'*-(1,4-phenylene)bis(1-arylmethanimines) by means of boiling them in a 10:1 mixture of toluene and hexamethylphosphorotriamide for four hours. Bis(spiro- β -lactams) on the basis of diimines derived from *p*-phenylenediamine, 2-methoxybenzaldehyde, *p*-tolualdehyde, and 3-bromobenzoic aldehyde were synthesized for the first time. The composition and structure of the previously undescribed products were established using IR, ^1H , and ^{13}C NMR spectroscopy and elemental analysis. The antinociceptive activity of the obtained compounds was studied on outbred white mice of both sexes via the hot plate test with an intraperitoneal injection. The effect was estimated two hours after administration. Several synthesized compounds were found to exhibit antinociceptive activity at or above the level of the comparator product – metamizole sodium. Nerve endings can be considered the target of the antinociceptive activity of examined substances since under the effect of these substances, no signs of central action are observed in the behavior of animals. Thus, the conducted studies showed the promise of further search for biologically active substances among the compounds of this series.

Keywords: Reformatsky reaction, β -lactams, azetidin-2-ones, spiranes, biological activity, antinociceptive activity

Funding. The Perm Research and Educational Center "Rational subsoil use" financially supported the work, 2023.

For citation: Makhmudov R.R., Nikiforova E.A., Zverev D.P., Balyukina L.A., Skachkov A.P. Synthesis and antinociceptive activity of 2,2'-(1,4-phenylene)bis[3-aryl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-ones]. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biokhimiya* = *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2023;13(4):476-482. (In Russian). DOI: 10.21285/2227-2925-2023-13-4-476-482. EDN: BXPEAR.

ВВЕДЕНИЕ

Реактивы Реформатского взаимодействуют с основаниями Шиффа с образованием β -аминэфиров или, в случае внутримолекулярной циклизации первоначальных продуктов присоединения, β -лактамов [1]. Цинкорганические реагенты, полученные из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, в реакции с имидами образуют исключительно продукты внутримолекулярной циклизации, а именно спироазетидин-2-оны [2–4], причем, если исходные имины содержат две двойные связи углерод–азот, возможно получение бис(спироазетидин-2-онов) [5]. Спироазетидин-2-оновый фрагмент входит в состав природных и синтезированных соединений, которые обладают разнообразными видами биологической активности [6–15], бис(спироазетидиноны) также обладают биологической активностью [6, 15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Инфракрасные (ИК) спектры соединений **3** записаны в вазелиновом масле с использованием спектрофотометра ФСМ 1202 («Инфраспек», Россия). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C этих соединений записаны на спектрометре Avance III HD 400 (Bruker, Швейцария) (рабочая частота 400 (^1H) и 100 (^{13}C) МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Elementar, Германия). Температуру плавления измеряли на приборе MP-70 (Mettler Toledo, Швейцария).

Исходный метиловый эфир 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты синтезировали последовательным взаимодействием циклогексанкарбоновой кислоты с тионилхлоридом, бромом и метанолом по ранее описанному методу [1]. *N,N'*-(1,4-Фенилен)бис(1-арилметанимины)

получали взаимодействием *p*-фенилендиамина с соответствующими ароматическими альдегидами по известной методике [16]. Все исходные соединения были синтезированы из коммерчески доступных реагентов (Acros Organics, Alfa Aesar, Sigma Aldrich).

Синтез 2,2'-(1,4-Фенилен)бис[3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов] (**3a–n**) [17]. Смесь 3 г измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества (5–10 мг, 0,02–0,04 ммоль) сулемы, 20 мл безводного толуола, 2 мл гексаметилфосфортриамида, 3,31 г (15 ммоль) метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты (**1**) и 6 ммоль соответствующего *N,N'*-(1,4-Фенилен)бис(1-арилметанимина) (**2a–n**) кипятили 4 ч, охлаждали, декантировали с избытка цинка, гидролизировали 5%-й уксусной кислотой, органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой, объединенный с экстрактом, высушивали безводным сульфатом натрия, после чего растворители отгоняли и продукт перекристаллизовывали из этилацетата.

Соединения **3a–k** были описаны ранее [17], их температуры плавления и спектральные характеристики согласуются с литературными данными.

2,2'-(1,4-Фенилен)бис[3-(2-метоксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он] (**3l**). Белое кристаллическое вещество, выход 78%, т.пл. 284–286 °С. ИК, ν , cm^{-1} : 1728 (CO). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д.: 1,09–1,04 м (4H, CH_2 в алицикле), 1,26–1,34 м (2H, CH_2 в алицикле), 1,44–1,56 м (6H, CH_2 в алицикле), 1,65–1,75 м (2H, CH_2 в алицикле), 1,78–1,95 м (4H, CH_2 в алицикле), 2,01–2,07 м (2H, CH_2 в алицикле), 3,89 с (6H, 2 MeO), 5,06 с (2H, 2 CH), 6,84 т [2H, J 7,6 Гц, 2 (2-MeOC $_6\text{H}_4$)], 6,91 д [2H, J 7,6 Гц, 2 (2-MeOC $_6\text{H}_4$)], 7,01 д [2H, J 7,6 Гц, 1,6 Гц, 2 (2-MeOC $_6\text{H}_4$)], 7,25 дт [2H, J 7,6 Гц, 1,6 Гц,

¹Beilstein F.K. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie / hrsg. B. Prager, P.H. Jacobson, P. Schmidt, D. Stern, F. Richter. Bd. 9. Auflage 4. Berlin: J. Springer, 1970. S. 9.

2 (2-MeOC₆H₄), 7,20 с (4H, 1,4-фенилен). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22,52, 23,27, 25,62, 27,76, 33,31 (CH₂ циклогексан), 59,80 (C^{спироатом}); 55,37 (MeO); 61,01 (C³H); 110,44, 117,95, 120,62, 123,71, 127,71, 128,91, 133,04, 157,31 (C^{Ar}); 171,79 (CO). Найдено, %: C – 76,68; H – 7,09; N – 5,01. C₃₆H₄₀N₂O₄. Вычислено, %: C – 76,57; H – 7,14; N – 4,96.

2,2'-(1,4-Фенилен)бис[3-(4-метилфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он] (**3m**). Белое кристаллическое вещество, выход 74%, т.пл. 282–284 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1744 (CO). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 1,01–1,10 м (2H, CH₂ в алицикле), 1,14–1,24 м (2H, CH₂ в алицикле), 1,29–1,39 м (2H, CH₂ в алицикле), 1,40–1,64 м (8H, CH₂ в алицикле), 1,80–1,90 м (4H, CH₂ в алицикле), 1,99–2,06 м (2H, CH₂ в алицикле), 2,33 с (6H, 2 Me), 4,66 с (2H, CH), 7,00 д, 7,12 д [8H, 2 (4-MeC₆H₄), J 8,8 Гц], 7,16 с (4H, 1,4-фенилен). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21,28 (Me); 22,32, 23,60, 25,43, 27,75, 33,62 (CH₂ циклогексан), 59,87 (C^{спироатом}); 66,59 (C³); 117,98, 127,25, 129,41, 132,28, 133,95, 138,01 (C^{Ar}); 171,27 (CO). Найдено, %: C – 81,29; H – 7,64; N – 5,18. C₃₆H₄₀N₂O₂. Вычислено, %: C – 81,17; H – 7,57; N – 5,26.

2,2'-(1,4-Фенилен)бис[3-(3-бромфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он] (**3n**). Белое кристаллическое вещество, выход 63%, т.пл. 234–235 °С. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1728 (CO). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 1,09–1,17 м (4H, CH₂ в алицикле), 1,31–1,40 м (2H, CH₂ в алицикле), 1,43–1,64 м (8H, CH₂ в алицикле), 1,80–1,93 м (4H, CH₂ в алицикле), 2,00–2,10 м (2H, CH₂ в алицикле), 4,65 с (2H, CH), 7,08 д (2H, J 8,0 Гц), 7,08 т (2H, J 8,0 Гц), 7,08 т (2H, J 1,2 Гц), 7,45 д.т (2H, J 8,0 Гц, 1,2 Гц) [2 (3-BrC₆H₄)], 7,16 с (4H, 1,4-фенилен). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22,40, 23,59, 25,33, 27,90, 33,67 (CH₂ циклогексан), 60,33 (C^{спироатом}); 65,99 (C³); 117,98, 123,01, 125,83, 130,24, 130,33, 131,54, 133,81, 137,95 (C^{Ar}); 170,82 (CO). Найдено, %: C – 61,73; H – 5,12; N – 4,25. C₃₄H₃₄Br₂N₂O₂. Вычислено, %: C – 61,64; H – 5,17; N – 4,23.

Исследование антиноцицептивной активности соединений **3a–n**. В исследовании были использованы животные – белые мыши обоих полов. Животные поступили из питомника «Пушино» Московской области. Масса мышей составляла 22–24 г. Длительность акклиматизационного периода для животных равнялась 14 суткам.

Животные содержались в соответствии с правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.), документами, регламентирующими содержание животных^{2,3}, обращение с ними также соответствовало правилам лабораторной практики (GLP, от англ. good laboratory practice) и Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19 июня 2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животных кормили дважды в сутки. Их пищевой рацион содержал все необходимые компоненты для нормальной жизнедеятельности. Использовали комбикорм из ООО «Лабораторкорм».

Оценку анальгетического действия препарата изучали на беспородных мышях (самках) массой 18–22 г методом

термического раздражения «горячая пластинка» по Эдди – Леймбау [18].

Для оценки болевой чувствительности использовали анальгезиметр EH-01 (Orchid Scientific, Индия).

Исследуемые вещества вводили внутривентально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-м крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. Максимальной длительностью латентного периода (период cutoff) выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке в течение более длительного времени могло привести к ожогу лап и причинению ему физических страданий. Показателем ноцицепции служила измеряемая в секундах длительность пребывания животного на «горячей пластинке» до наступления оборонительной реакции – облизывания задних лапок, потряхивания ими либо попыток выпрыгнуть. Эффект оценивали через 0,5, 1,0 и 2,0 ч после введения соединений. В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединение испытывали на шести животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными.

Контрольной группе животных вводили 2%-ю крахмальную слизь, в качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО «Фармхимкомплект» в дозе 93 мг/кг (ED₅₀) [19].

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием t-критерия Стьюдента [20, с. 81]. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$.

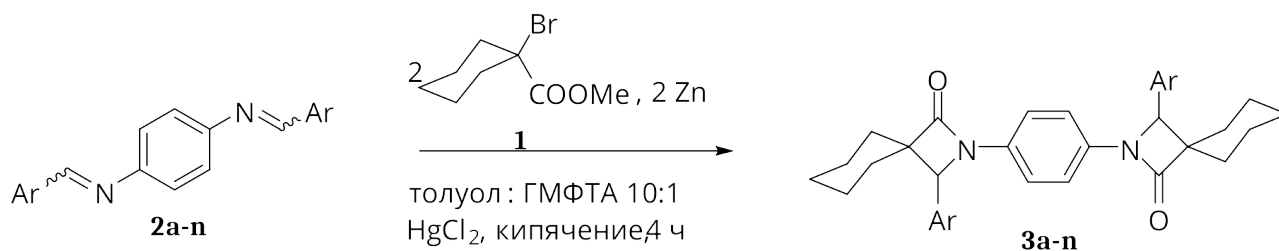
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Замещенные азетидин-2-оны, или β-лактамы, проявляют биологическую активность, в связи с чем представляет интерес синтез и исследование свойств новых соединений, имеющих в своем составе этот фрагмент. С целью поиска новых биологически активных соединений по известной методике [18] нами были синтезированы 2,2'-(1,4-фенилен)бис[3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны] (**3a–k**), а также ранее не описанные 2,2'-(1,4-фенилен)бис[3-(2-метоксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он] (**3l**), 2,2'-(1,4-фенилен)бис[3-(4-метилфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он] (**3m**) и 2,2'-(1,4-фенилен)бис[3-(3-бромфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он] (**3n**) (схема).

Состав и строение соединений **3l–n** подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах этих соединений присутствуют полосы поглощения в области 1744–1728 см⁻¹, в спектрах ЯМР ¹H характеристические сигналы метиновых протонов азетидиноновых циклов зафиксированы в области 4,65–5,06 м.д. Присутствие в спектрах ЯМР ¹H соединений **3l–n** одного набора сигналов свидетельствует о выделении их в виде одного диастереомера.

²ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными: правила оборудования помещений и организации процедур. М.: Стандартинформ, 2016. 19 с.

³Руководство Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека». М.: Изд-во ФЦГиЭ, 2014. 639 с.



Ar = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**c**), 3,4-(OCH₂O)₂C₆H₃ (**d**), 4-Me₂NC₆H₄ (**e**), 4-Et₂NC₆H₄ (**f**), 4-FC₆H₄ (**g**), 4-ClC₆H₄ (**h**), 4-BrC₆H₄ (**i**), 3-ClC₆H₄ (**j**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**k**), 2-MeOC₆H₄ (**l**), 4-MeC₆H₄ (**m**), 3-BrC₆H₄ (**n**)

Схема синтеза 2,2'-(1,4-фенилен)бис[3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов] (соединений **3a-n**)

Synthesis of 2,2'-(1,4-phenylene)bis[3-aryl-2-azaspiro[3.5]nonan-1-ones] (**3a-n**)

Антиноцицептивная активность синтезированных соединений **3a-n** в дозах 50 мг/кг по результатам исследования методом «горячая пластинка»

Antinociceptive activity of compounds **3a-n** at doses of 50 mg/kg ("hot plate" test)

Соединение	Ar	Время оборонительного рефлекса через 2 ч, с
3a	Ph	21,30±0,64
3b	4-MeOC ₆ H ₄	19,60±0,68
3c	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	22,25±1,24
3d	3,4-(OCH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	20,33±0,52
3e	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	20,92±0,98
3f	4-Et ₂ NC ₆ H ₄	21,25±0,59
3g	4-FC ₆ H ₄	21,50±1,97
3h	4-ClC ₆ H ₄	19,10±0,88
3i	4-BrC ₆ H ₄	21,30±0,44
3j	3-ClC ₆ H ₄	19,00±0,63
3k	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	18,22±0,70
3l	2-MeOC ₆ H ₄	21,67±1,13
3m	4-MeC ₆ H ₄	20,25±0,63
3n	3-BrC ₆ H ₄	24,08±0,91
Контроль – 2%-я крахмальная слизь		10,10±0,19
Метамизол натрия		16,33±3,02

Соединения **3a-n** были испытаны на антиноцицептивную активность методом термического раздражения «горячая пластинка». Было установлено, что наибольший эффект достигается через 2 ч после введения животным исследуемых веществ. Результаты испытаний представлены в таблице. Из данных таблицы следует, что все анализируемые соединения проявляют выраженное антиноцицептивное действие, превосходящее по активности эталон сравнения – метамизол натрия. Наиболее высокий антиноцицептивный эффект оказывает соединение **3n** с 3-бромфенильным заместителем.

Таким образом, препаративная методика синтеза позволяет получить 2,2'-(1,4-фенилен)бис[3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны], обладающие выраженной антиноцицептивной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенных исследований синтезированы неизвестные ранее бис(спироазетидин-2-оны) (**3l-n**), структуры которых охарактеризованы методами ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. Все изученные соединения составляют перспективную группу органических веществ для дальнейшего целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга с целью создания новых лекарственных средств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dardoize F., Moreau J.-L., Gaudemar M. Sur la reactivite des metaliquesmediaires de Reformatsky vis-a-vis de la fonction imine // Comptesrendus de l'Académie des Sciences. 1969. Vol. 268, nu. 25. P. 2228–2230.
2. Kirillov N.F., Shchepin V.V. Reaction with azomethines or azines of Reformatsky reagents prepared from methyl 1-bromocycloalkanoates and zinc // Russian Journal of General Chemistry. 2005. Vol. 75, no. 4. P. 590–592. DOI: 10.1007/s11176-005-0277-z.
3. Shchepin V.V., Melekhin V.S., Kirillov N.F. Reformatsky reaction of methyl 1-bromocyclobutane- and 1-bromocycloheptanecarboxylates with Schiff bases // Russian Journal of Organic Chemistry. 2007. Vol. 43, no. 11. P. 1632–1634. DOI: 10.1134/S1070428007110085.
4. Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Zverev D.P., Dmitriev M.V., Kirillov N.F. Reaction of 2- and 4-(Arylmethylideneamino)phenols with Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate and Zinc // Russian Journal of

- Organic Chemistry. 2021. Vol. 57, no. 8. P. 1275–1280. DOI: 10.1134/S1070428021080066.
5. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Zakharova T.A., Govorushkin L.S. Synthesis of new bis(spiro-β-lactams) via interaction of methyl 1-bromocycloalkancarboxylates with zinc and N,N'-bis(arylmethylidene)benzidines // Journal of Chemistry. 2019. P. 7496512. DOI: 10.1155/2019/7496512.
6. Jarrahpour A., Jowkar Z., Haghighijoo Z., Heiran R., Rad J.A., Sinou V., et al. Synthesis, in-vitro biological evaluation, and molecular docking study of novel spiro-β-lactam-isatin hybrids // Medicinal Chemistry Research. 2022. Vol. 31, no. 6. P. 1026–1034. DOI: 10.1007/s00044-022-02898-8.
7. Bari S.S., Bhalla A. Spirocyclic β-lactams: synthesis and biological evaluation of novel heterocycles // Heterocyclic scaffolds I: β-lactams / ed. B.K. Banik. Berlin – Heidelberg: Springer, 2010. P. 49–99. DOI: 10.1007/7081_2009_8.

8. Nikiforova E.A., Makhmudov R.R., Rudin A.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., et al. Reaction of *N'*-(arylmethylidene)-2-oxo-2*H*-chromene-3-carbohydrazides with methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates and zinc // *Russian Journal of General Chemistry*. 2021. Vol. 91, no. 1. P. 64–71. DOI: 10.1134/S1070363221010060.
9. Alborz M., Pournejati R., Rad J.A., Jarrahpour A., Karbalaee-Heidari H.R., Brunel J.M., et al. Design and preparation of β -lactam derivatives bearing phenanthrenimidazole as cytotoxic agents // *ChemistrySelect*. 2022. Vol. 7, no. 29. P. e202202306. DOI: 10.1002/slct.202202306.
10. Ranjbari S., Behzadi M., Sepehri S., Aseman M.D., Jarrahpour A., Mohkam M., et al. Investigations of antiproliferative and antioxidant activity of β -lactam morpholino-1,3,5-triazine hybrids // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 28, no. 8. P. 115408. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115408.
11. Heiran R., Sepehri S., Jarrahpour A., Digiorgio C., Douafer H., Brunel J.M., et al. Synthesis, docking and evaluation of in vitro anti-inflammatory activity of novel morpholine capped β -lactam derivatives // *Bioorganic Chemistry*. 2020. Vol. 102. P. 104091. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104091.
12. Hosseini S., Jarrahpour A. Recent advances in β -lactam synthesis // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2018. Vol. 16, no. 38. P. 6840–6852. DOI: 10.1039/c8ob01833b.
13. Jarrahpour A., Rezaei S., Sinou V., Latour C., Brunel J.M. Synthesis of some novel 3-spiro monocyclic β -lactams and their antibacterial and antifungal investigations // *Iranian Journal of Science and Technology, Transaction A: Science*. 2017. Vol. 41, no. 2. P. 337–342. DOI: 10.1007/s40995-016-0033-8.
14. Rad J.A., Jarrahpour A., Ersanli C.C., Atioğlu Z., Akkurt M., Turos E. Synthesis of some novel indeno[1,2-*b*]quinoxalin spiro- β -lactam conjugates // *Tetrahedron*. 2017. Vol. 73, no. 8. P. 1135–1142. DOI: 10.1016/j.tet.2017.01.009.
15. Jarrahpour A., Ebrahimi E., De Clereq E., Sinou V., Latour C., Bouktab L.D., et al. Synthesis of mono-, bis-spiro- and dispiro- β -lactams and evaluation of their antimalarial activities // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67, no. 45. P. 8699–8704. DOI: 10.1016/j.tet.2011.09.041.
16. Sek D., Siwy M., Bijak K., Grucela-Zajac M., Malecki G., Smolarek K., et al. Comparative studies of structural, thermal, optical, and electrochemical properties of azines with different end groups with their azomethine analogues toward application in (opto)electronics // *Journal of Physical Chemistry A*. 2013. Vol. 117, no. 40. P. 10320–10332. DOI: 10.1021/jp407623u.
17. Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Glavatskikh L.A. Reformatsky reaction of methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate with *N,N'*-(1,4-phenylene) bis(1-arylmethanimines) // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2020. Vol. 56, no. 6. P. 1029–1033. DOI: 10.1134/S107042802006010X.
18. Eddy N.B., Leimbach D.J. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1953. Vol. 107, no. 3. P. 385–393.
19. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. М.: Медицина, 1988. 238 с.
20. Бельский М.А. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 152 с.
- REFERENCES**
1. Dardoize F., Moreau J.-L., Gaudemar M. On the reactivity of the Reformatsky reagent in relation to the imine function. *Comptesrendus de l'Académie des Sciences*. 1969;268(25):2228-2230. (In French).
2. Kirillov N.F., Shchepin V.V. Reaction with azomethines or azines of Reformatsky reagents prepared from methyl 1-bromocycloalkanoates and zinc. *Russian Journal of General Chemistry*. 2005;75(4):590-592. DOI: 10.1007/s11176-005-0277-z.
3. Shchepin V.V., Melekhin V.S., Kirillov N.F. Reformatsky reaction of methyl 1-bromocyclobutane- and 1-bromocycloheptanecarboxylates with Schiff bases. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2007;43(11):1632-1634. DOI: 10.1134/S1070428007110085.
4. Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Zverev D.P., Dmitriev M.V., Kirillov N.F. Reaction of 2- and 4-(Arylmethylideneamino)phenols with Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate and Zinc. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2021;57(8):1275-1280. DOI: 10.1134/S1070428021080066.
5. Kirillov N.F., Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Zakharova T.A., Govorushkin L.S. Synthesis of new bis(spiro- β -lactams) via interaction of methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates with zinc and *N,N'*-bis(arylmethylidene)benzidines. *Journal of Chemistry*. 2019;7496512. DOI: 10.1155/2019/7496512.
6. Jarrahpour A., Jowkar Z., Haghighijoo Z., Heiran R., Rad J.A., Sinou V., et al. Synthesis, in-vitro biological evaluation, and molecular docking study of novel spiro- β -lactam-isatin hybrids. *Medicinal Chemistry Research*. 2022;31(6):1026-1034. DOI: 10.1007/s00044-022-02898-8.
7. Bari S.S., Bhalla A. Spirocyclic β -lactams: synthesis and biological evaluation of novel heterocycles. In: Banik B.K. (ed.). *Heterocyclic scaffolds I: β -lactams*. Berlin – Heidelberg: Springer; 2010, p. 49-99. DOI: 10.1007/7081_2009_8.
8. Nikiforova E.A., Makhmudov R.R., Rudin A.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., et al. Reaction of *N'*-(arylmethylidene)-2-oxo-2*H*-chromene-3-carbohydrazides with methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates and zinc. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021;91(1):64-71. DOI: 10.1134/S1070363221010060.
9. Alborz M., Pournejati R., Rad J.A., Jarrahpour A., Karbalaee-Heidari H.R., Brunel J.M., et al. Design and preparation of β -lactam derivatives bearing phenanthrenimidazole as cytotoxic agents. *Chemistry Select*. 2022;7(29):e202202306. DOI: 10.1002/slct.202202306.
10. Ranjbari S., Behzadi M., Sepehri S., Aseman M.D., Jarrahpour A., Mohkam M., et al. Investigations of antiproliferative and antioxidant activity of β -lactam morpholino-1,3,5-triazine hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020;28(8):115408. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115408.
11. Heiran R., Sepehri S., Jarrahpour A., Digiorgio C., Douafer H., Brunel J.M., et al. Synthesis, docking and evaluation

of in vitro anti-inflammatory activity of novel morpholine capped β -lactam derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2020;102:104091. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104091.

12. Hosseini S., Jarrahpour A. Recent advances in β -lactam synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2018;16(38):6840-6852. DOI: 10.1039/c8ob01833b.

13. Jarrahpour A., Rezaei S., Sinou V., Latour C., Brunel J.M. Synthesis of some novel 3-spiro monocyclic β -lactams and their antibacterial and antifungal investigations. *Iranian Journal of Science and Technology, Transaction A: Science*. 2017;41(2):337-342. DOI: 10.1007/s40995-016-0033-8.

14. Rad J.A., Jarrahpour A., Ersanli C.C., Atioğlu Z., Akkurt M., Turos E. Synthesis of some novel indeno[1,2-b]quinoxalinspiro- β -lactam conjugates. *Tetrahedron*. 2017;73(8):1135-1142. DOI: 10.1016/j.tet.2017.01.009.

15. Jarrahpour A., Ebrahimi E., De Clercq E., Sinou V., Latour C., Bouktab L.D., et al. Synthesis of mono-, bis-spiro- and dispiro- β -lactams and evaluation of their antimalarial activities. *Tetrahedron*. 2011;67(45):8699-8704. DOI: 10.1016/j.tet.2011.09.041.

16. Sek D., Siwy M., Bijak K., Grucela-Zajac M., Malecki G., Smolarek K., et al. Comparative studies of

structural, thermal, optical, and electrochemical properties of azines with different end groups with their azomethine analogues toward application in (opto)electronics. *Journal of Physical Chemistry A*. 2013;117(40):10320-10332. DOI: 10.1021/jp407623u.

17. Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Glavatskikh L.A. Reformatsky reaction of methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate with *N,N'*-(1,4-phenylene)bis(1-arylmethanimines). *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2020;56(6):1029-1033. DOI: 10.1134/S107042802006010X.

18. Eddy N.B., Leimbach D.J. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1953;107(3):385-393.

19. Sigidin Ya.A., Shvarts G.Ya., Arzamastsev A.P., Liberman S.S. *Drug therapy of the inflammatory process: Experimental and clinical pharmacology of anti-inflammatory drugs*. Moscow: Meditsina; 1988, 238 p. (In Russian).

20. Belen'kii M.L. *Elements of quantitative assessment of pharmacological effect*. Leningrad: Medgiz; 1963, 152 p. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмудов Рамиз Рагибович,

к.фарм.н., доцент,
доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
Российская Федерация,
старший научный сотрудник,
Федеральный научный центр
медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения,
614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82,
Российская Федерация,
✉ bav@psu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2326-3976>

Никифорова Елена Александровна,

к.х.н., доцент,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
Российская Федерация,
vikro@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0871-9154>

Зверев Дмитрий Павлович,

аспирант,
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
Российская Федерация,
mitia.zwerev@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6060-7678>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ramiz R. Makhmudov,

Cand. Sci. (Pharmacology), Associate Professor,
Associate Professor, Head of the Research Laboratory,
Perm State National Research University,
15, Bukirev St., Perm, 614990,
Russian Federation,
Senior Researcher,
Federal Scientific Center for Medical and Preventive
Health Risk Management Technologies,
82 Monastyrskaya St., Perm, 614045,
Russian Federation,
✉ bav@psu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2326-3976>

Elena A. Nikiforova,

Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor,
Perm State National Research University,
15, Bukirev St., Perm, 614990,
Russian Federation,
vikro@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0871-9154>

Dmitriy P. Zverev,

Postgraduate Student,
Perm State National Research University,
15, Bukirev St., Perm, 614990,
Russian Federation,
mitia.zwerev@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6060-7678>

Балюкина Людмила Анатольевна,
старший преподаватель,
Пермский государственный национальный
исследовательский университет,
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
Российская Федерация,
balyukina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3979-9019>

Lyudmila A. Balyukina,
Senior Lecturer,
Perm State National Research University,
15, Bukirev St., Perm, 614990,
Russian Federation,
balyukina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3979-9019>

Скачков Андрей Павлович,
старший преподаватель,
Пермский государственный национальный
исследовательский университет,
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15,
Российская Федерация,
skachkov@psu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2504-765X>

Andrey P. Skachkov,
Senior Lecturer,
Perm State National Research University,
15, Bukirev St., Perm, 614990,
Russian Federation,
skachkov@psu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2504-765X>

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад
в подготовку публикации.

Contribution of the authors

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.

Conflict interests

The authors declare no conflict of interests
regarding the publication of this article.

*Все авторы прочитали и одобрили
окончательный вариант рукописи.*

*The final manuscript has been read and approved
by all the co-authors.*

Информация о статье

Поступила в редакцию 13.09.2023.
Одобрена после рецензирования 18.10.2023.
Принята к публикации 31.10.2023.

Information about the article

*The article was submitted 13.09.2023.
Approved after reviewing 18.10.2023.
Accepted for publication 31.10.2023.*