ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. ХИМИЯ, НАУКИ О МАТЕРИАЛАХ, 2023, том 512, с. 32–38

ХИМИЯ

УДК 547.816.9

Статья посвящается юбилею академика РАН Ирины Петровны Белецкой

ХИРАЛЬНЫЕ *N*-(ОКТАГИДРО-2*H*-ХРОМЕН-4-ИЛ)-2-(ДИАЛКИЛАМИНО)АЦЕТАМИДЫ: СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2023 г. Н. С. Ли-Жуланов[1], К. М. Николайчук[1,2], Ю. В. Гатилов[1], К. П. Волчо[1,*], М. В. Хвостов[1], Т. Г. Толстикова[1], член-корреспондент РАН Н. Ф. Салахутдинов[1]

Поступило 25.11.2022 г.
После доработки 10.01.2023 г.
Принято к публикации 16.01.2023 г.

Синтезирован ряд новых производных октагидро-2*H*-хромена на основе монотерпеноида (–)-изопулегола. Состав и структура продуктов установлены с использованием спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Показано, что большинство полученных соединений проявляет высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo*. Наибольшую эффективность в обоих тестах (уксусные корчи и горячая пластина) показали (4*S*)-диастереомеры морфолиноацетамидных производных октагидро-2*H*-хромена.

Ключевые слова: изопулегол, реакция Принса–Риттера, октагидро-2*H*-хромен, анальгетическая активность

DOI: 10.31857/S2686953522600751, **EDN:** UYUMVC

Болевой синдром является основным, а иногда и единственным, симптомом болезни, существенно снижающим качество жизни пациента при многих заболеваниях. Традиционные анальгетики и противовоспалительные средства, такие как опиоиды, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства, имеют серьезные побочные эффекты, особенно при пролонгированном применении [1]. Таким образом, проблема разработки обезболивающих агентов, обладающих высокой эффективностью и низкой токсичностью, остается актуальной для фармакологии, что стимулирует проведение исследований в этом направлении. Одним из перспективных подходов является разработка новых биологически активных соединений на основе монотерпеноидов. Важной особенностью этого класса соединений является то, что многие вещества могут быть получены из природных источников с высокой энантиомерной чистотой, что делает их привлекательными для использования в качестве исходных соединений в стереоселективных синтезах [2, 3].

Ряд монотерпенов и особенно их кислородсодержащие производные обладают существенной анальгетической активностью [4]. Среди природных монотерпенов стоит отметить (+)- и (–)-лимонены [5, 6], α-фелландрен [7] и другие [8, 9]. Кислородсодержащие монотерпеноиды широко распространены в природе, и многие из них демонстрируют высокую обезболивающую активность, например: ментол [10], (–)-изопулегол [11], (–)-линалоол [12], цитронеллол [13] и ряд других монотерпеноидов [14–16]. В то же время быстрый метаболизм нативных монотерпенов и низкая селективность их действия делают затруднительным их использование в качестве анальгетиков без предварительной химической модификации.

Перспективным направлением в разработке новых анальгетических агентов являются дизайн и синтез новых хиральных гетероциклических соединений на основе монотерпеноидов. Использование монотерпеноидов в синтезе новых производных позволяет селективно получать гетероциклические соединения, содержащие хиральные центры определенной конфигурации, что, как известно, может существенно влиять на биологи-

[1]*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090 Новосибирск, Россия*

[2]*Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, Россия*

*****E-mail: volcho@nioch.nsc.ru*

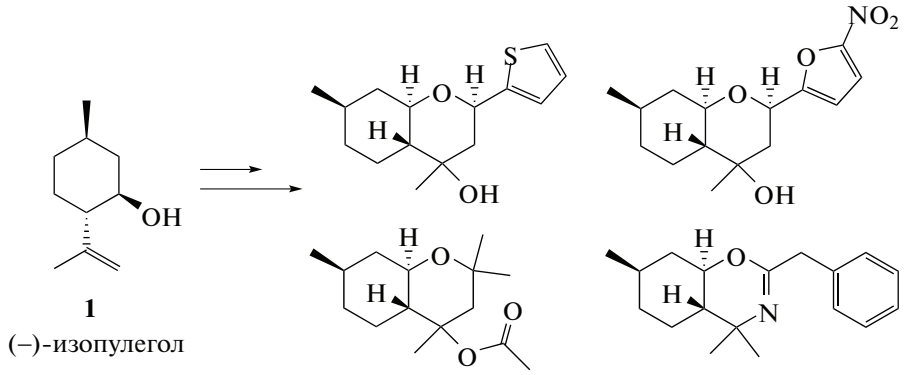


Рис. 1. Производные (–)-изопулегола, проявляющие анальгетические свойства.

ческую активность таких соединений. Так, на основе монотерпеноида (–)-изопулегола **1** были получены хиральные гетероциклические соединения с октагидро-2*H*-хроменовым и оксазиновым остовами (рис. 1), проявляющие существенную анальгетическую активность в тестах *in vivo* [17–20].

В настоящей работе мы разработали способ получения аминоамидных производных октагидрохромена на основе монотерпеноида (–)-изопулегола **1**. На первом этапе мы изучили трехкомпонентную реакцию Принса–Риттера между (–)-изопулеголом **1**, *пара*-метилбензальдегидом и хлорацетонитрилом (схема 1). Ранее такого типа реакция была изучена только в присутствии ацетонитрила [21, 22]. Эта реакция протекает без растворителя в избытке хлорацетонитрила, в качестве промотора используется концентрированная серная кислота. При проведении реакции оказалось, что соотношение получаемых продуктов зависит от температуры проведения реакции. Мы провели ряд экспериментов при разной температуре и обнаружили, что при ее понижении с 25 до –20°C наблюдается увеличение содержания (4*R*)-диастереомера в реакционной смеси (табл. 1). Ранее о подобном типе зависимости соотношения диастереомеров от условий проведения реакции сообщалось в работе [22] при получении 4-ацетамидных производных октагидрохромена. Проведение реакции при различной температуре позволило с высокой степенью селективности получать соответствующие продукты. Однако необходимо отметить, что при температуре выше 0°C наблюдается снижение выхода целевых продуктов **2**. Так, при проведении реакции при 25°C общий выход продуктов составил 55% против 70% в условиях пониженной температуры, а повышение температуры реакции до 40°C приводит к образованию большого количества побочных продуктов (по данным газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ)).

После подбора подходящих условий реакции, в которых выход продуктов наибольший, мы провели синтез 2-хлорацетамидов **2** в необходимых количествах для последующих исследований при охлаждении до 0°C. Продукты предварительно очищали с помощью колоночной хроматографии, а разделение диастереомеров **(4*R*)-2** и **(4*S*)-2** проводили перекристаллизацией из смеси гексан–этилацетат (1 : 1): соединение **(4*R*)-2** выпадало в виде кристаллов, а соединение **(4*S*)-2** оставалось в растворе. В результате выделили 2-хлорацетамиды **2** в индивидуальном виде с общим выходом 73% (55% для **(4*R*)-2** и 18% для **(4*S*)-2** соответственно) (схема 1).

Продукт **(4*R*)-2** представляет собой бесцветные кубические кристаллы. Структура молекулы

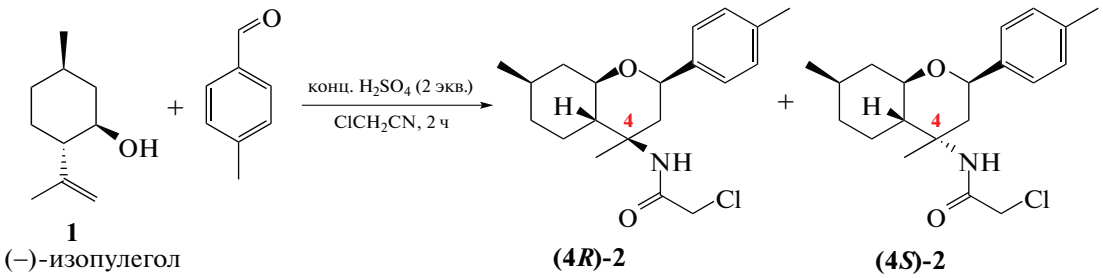


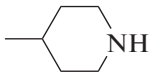
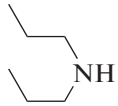
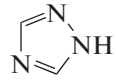
Схема 1. Синтез 2-хлорацетамидов **2**, соотношение (–)-изопулегол : альдегид = 1 : 1.

Таблица 1. Зависимость общего выхода и соотношения продуктов реакции **(4*R*)-2** и **(4*S*)-2** от температуры

Температура, °C	–20	–10	0	25	40
Соотношение диастереомеров **(4*R*) : (4*S*)** (по данным ГЖХ)	4 : 1	3.2 : 1	3 : 1	2 : 1	1 : 1
Общий выход,[a] %	70	–	73	55	–

[a] Препаративное выделение продуктов осуществлялось только в случае реакций, проводившихся при температурах –20, 0 и 25°C.

Таблица 2. Выходы целевых продуктов **3a**–**h**

Амин	Соединение	Выход диастереомера, %		Амин	Соединение	Выход диастереомера, %	
		(4*R*)	**(4*S*)**			**(4*R*)**	**(4*S*)**
	**3a**	97	78		**3e**	57	39
	3b	95	75		**3f**	48	44
	3c	95	90		**3g**	78	72
	3d	81	94		**3h**	85	42

продукта установлена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла (РСА) (рис. 2).

Продукт **(4*S*)-2** выделили в виде маслообразной жидкости желтого цвета.

Аминоамидные производные октагидрохромена получали реакцией хлорпроизводных **(4*R*)-2** или **(4*S*)-2** с различными вторичными аминами (схема 2). Реакцию проводили в присутствии триэтиламина в ацетонитриле при кипячении в течение 2–3 ч. Выходы продуктов после колоночной хроматографии составили 39–97% в зависимости от типа вторичного амина. Так, выход целевых продуктов в реакциях с алифатическими аминами был немного ниже, чем в реакциях с циклическими аминами (табл. 2).

Стоит отметить, что практически во всех случаях взаимодействие амина с (4*R*)-диастереомером соединения **2** приводит к более высокому выходу целевого продукта. Возможно, это связано с его более высокой устойчивостью в условиях реакции, по сравнению с (4*S*)-диастереомером. Удалось вырастить монокристаллы продукта **(4*S*)-3b** и подтвердить его структуру с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

Геометрии 2-толилоктагидрохроменового остовов молекул **(4*R*)-2** и **(4*S*)-3b** очень близки друг другу (кристаллографические данные представлены в Дополнительных материалах, с. 85). Ориентация амидного фрагмента этих молекул отличается: так, торсионные углы C(H3)–C–N(H)–C(O) в **(4*R*)-2** и **(4*S*)-3b** равны –176.7° и –57.3° соответственно. Это связано с образованием в молекуле **(4*S*)-3b** внутримолекулярной водородной связи N–H...N(пиперазин) с параметрами: N–H 0.93(5) Å, H...N 2.12(5) Å, N–H...N 116(3)°. В кристалле **(4*R*)-2** молекулы связаны в цепочки вдоль оси *a* классической водородной связью N–H...O=C (N–H 0.89(3) Å, H...O 2.17(3) Å, N–H...O 172(4)°).

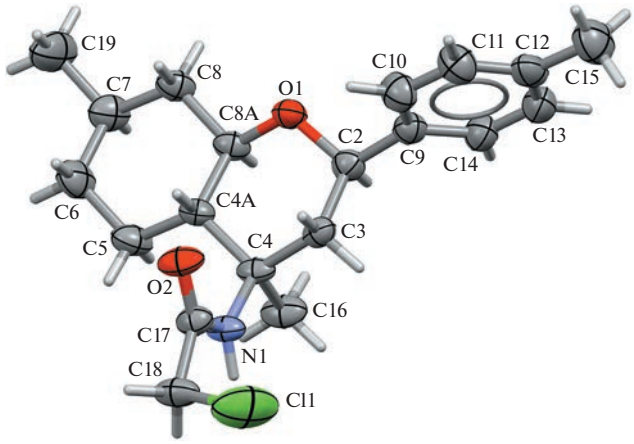
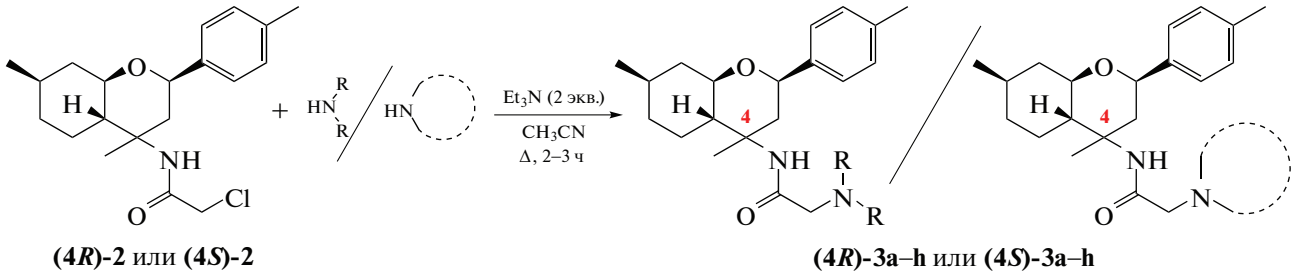


Рис. 2. Структура соединения **(4*R*)-2** (по данным РСА).



(4*R*)-2 или **(4*S*)-2** **(4*R*)-3a–h** или **(4*S*)-3a–h**

Схема 2. Синтез аминоамидных производных октагидрохромена **3a**–**h**; соотношение 2-хлорацетамид : амин = 1 : 2.

В кристалле **(4*S*)-3b** цепочки молекул вдоль оси *a* образуются с помощью слабой толил-пиперазин водородной связи C–H...N (C–H 0.93 Å, H...N 2.59 Å, C–H...N 171°).

Рентгеноструктурное исследование соединений **(4*R*)-2** и **(4*S*)-3b** проводили на дифрактометре Bruker KAPPA APEX II CCD. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены в анизотропном приближении для неводородных атомов по комплексу программ SHELX 2018. Положения атомов водорода NH-групп локализованы из разностных синтезов и уточнены изотропно, положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в модели "наездника". Полученные кристаллографические данные депонированы в Кембриджской базе структурных данных под номерами CCDC 2222052 (**(4*R*)-2**) и 2222053 (**(4*S*)-3b**) и доступны по адресу deposit@ccdc.cam.ac.uk или http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Все экспериментальные методики и информация о методах установления структуры синтезированных соединений, а также ЯМР-спектры представлены в Дополнительных материалах (с. 2–84).

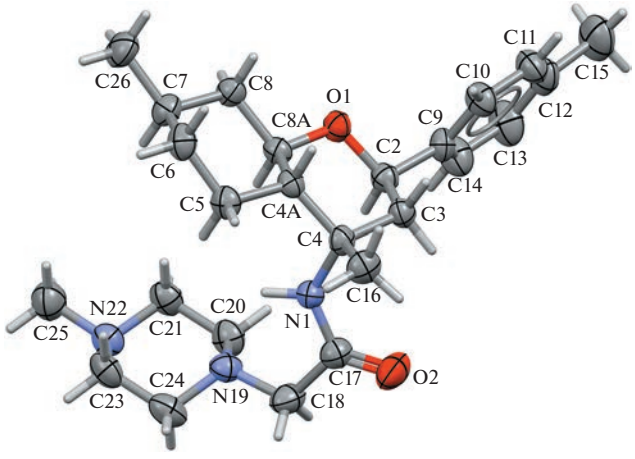


Рис. 3. Структура соединения **(4*S*)-3b** (по данным РСА).

Далее мы исследовали анальгетическую активность синтезированных продуктов. Для этого использовали стандартные модели экспериментальной боли: модель висцеральной боли уксусные корчи, основанной на введении 0.75%-го раствора уксусной кислоты [23], и модель термического раздражения горячая пластина (T = 54°C) [24]. Изучаемые соединения вводили в дозе 20 мг кг$^{-1}$ перорально; при тестировании соединений в дозе 10 мг кг$^{-1}$ наблюдавшиеся отличия не были достоверны. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия в дозе 10 мг кг$^{-1}$. Введение диклофенака приводило к уменьшению количества корч на 50% и увеличению времени нахождения мышей на горячей пластине на 60%, по сравнению с контролем (описание экспериментальных методик представлены в Дополнительных материалах, с. 86).

Из всех синтезированных аминоамидных производных типа **3**, активность в тесте уксусные корчи не проявили соединения **(4*R*)-3a**, **(4*S*)-3a**, **(4*S*)-3b**, **(4*R*)-3d**, **(4*R*)-3h**. Остальные производные в дозе 20 мг кг$^{-1}$ значительно уменьшают количество корчей, вызванных введением уксусной кислоты, проявляя анальгетический эффект (табл. 3). В этом тесте наибольшую эффективность, сравнимую с эффектом диклофенака натрия, проявило соединение **(4*R*)-3c**. В то же время наибольшую анальгетическую активность в тесте горячая пластина проявило соединение **(4*R*)-3b**, существенно увеличив латентное время нахождения на пластине. Стоит отметить, что абсолютная конфигурация C4 стереоцентра не оказывает существенного влияния на активность в тесте уксусные корчи. Однако именно (4*S*)-диастереомер соединения **3c**, содержащий фрагмент морфолина, проявил активность в обоих тестах болевого раздражения, что делает его наиболее перспективным для дальнейшего изучения и получения его аналогов.

Поэтому мы расширили ряд аминоамидных производных, содержащих остаток морфолина, введением в реакцию Принса–Риттера различных *пара*-замещенных бензальдегидов (схема 3). Как и в случае реакции с *пара*-метилбензальдеги-

Таблица 3. Анальгетическая активность продуктов **3** в дозе 20 мг кг$^{-1}$ в тестах *in vivo*

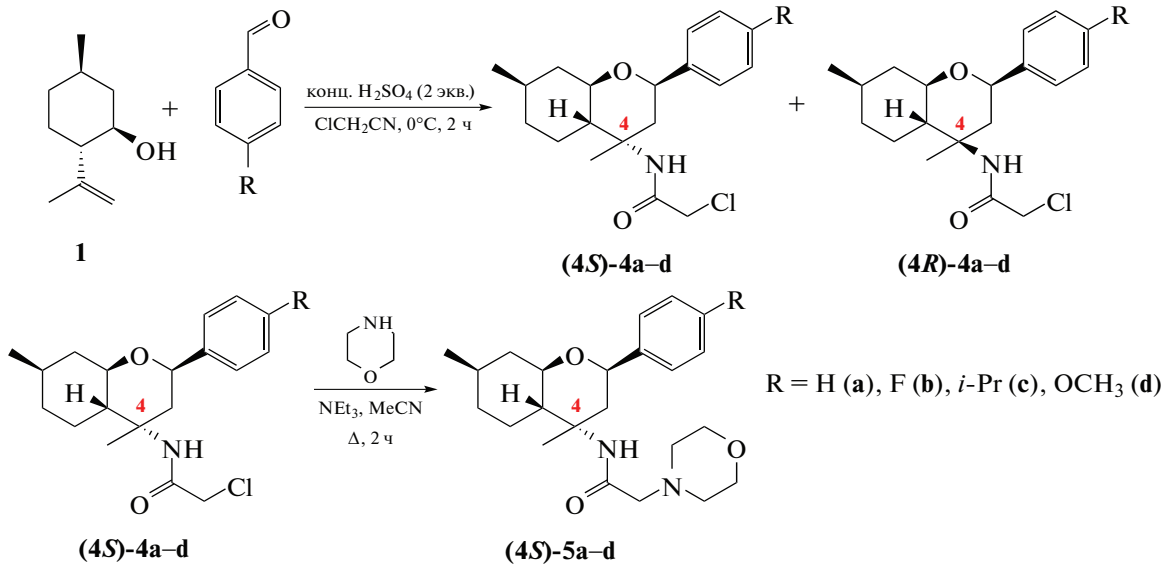
Соединение	Тест уксусные корчи, количество		Тест горячая пластина, сек	
	Контроль	Значение (МВЭ[a], %)	Контроль	Значение (защита[б], %)
(4*R*)-3b	8.9 ± 1.2	6.7 ± 1.2	7.6 ± 0.8	17.2 ± 3.0[c] (126)
(4*R*)-3c	9.3 ± 1.0	2.8 ± 1.1[e] (69)	9.1 ± 1.2	10.0 ± 1.4
(4*S*)-3c	8.8 ± 1.2	4.8 ± 0.9[e] (46)	7.6 ± 0.8	11.4 ± 0.9[c] (50)
(4*S*)-3d	10.0 ± 0.8	6.0 ± 1.2[e] (40)	11.9 ± 2.3	10.9 ± 1.4
(4*R*)-3e	10.7 ± 1.2	6.5 ± 1.4[e] (39)	9.7 ± 1.7	8.4 ± 1.0
(4*S*)-3e	10.0 ± 0.5	7.4 ± 0.8[e] (26)	14.3 ± 2.3	12.1 ± 1.0
(4*S*)-3f	11.5 ± 0.8	7.6 ± 0.8[e] (34)	8.7 ± 1.0	9.1 ± 1.0
(4*R*)-3f	7.6 ± 1.8	4.5 ± 1.4[e] (41)	6.6 ± 0.8	6.6 ± 0.7
(4*S*)-3g	9.0 ± 0.8	3.9 ± 1.1[e] (57)	7.0 ± 1.0	7.4 ± 1.0
(4*R*)-3g	9.0 ± 0.8	4.2 ± 1.5[e] (53)	7.0 ± 1.0	7.3 ± 0.9
(4*S*)-3h	10.0 ± 0.8	4.3 ± 1.1[e] (57)	11.9 ± 2.3	12.4 ± 0.9
Диклофенак натрия (10 мг кг$^{-1}$)	10.1 ± 1.9	5.0 ± 1.1[z] (50)	9.6 ± 1.6	15.6 ± 2.4[e] (62)

[a] МВЭ (максимально возможный эффект) = 100% · ($K_{контроль} - K_{опыт}$)/$K_{контроль}$.

[б] Защита = 100% · ($K_{опыт} - K_{контроль}$)/$K_{контроль}$. [в] $P < 0.05$; [г] $P < 0.001$, в сравнении с контролем.

дом, образовывалась смесь двух диастереомеров. Очистку и разделение продуктов проводили с помощью колоночной хроматографии. Выходы продуктов представлены в табл. 4. В дальнейших превращениях мы использовали только (4*S*)-диастереомеры **(4*S*)-4a–d**. Полученные 2-хлорацетамиды мы вводили в реакцию с морфолином в описанных ранее условиях, в результате получили целевые соединения **(4*S*)-5a–d** с выходами 84–92%.

Полученные производные **(4*S*)-5a–d** также были исследованы на анальгетическую активность в тестах горячая пластина и уксусные корчи. Можно отметить, что замена метильной группы в соединении **(4*S*)-3c** на атомы водорода или фтора (**(4*S*)-5a** и **(4*S*)-5b** соответственно) несколько увеличивает анальгетический эффект в тесте горячая пластина, в то же время, практически не влияя на эффект в тесте уксусные корчи (табл. 5). Введение же более объемных групп в структуру молекулы, метокси- или изопропильной (**(4*S*)-5d** и **(4*S*)-5c** соответственно), приводит к исчезновению активности в тесте горячая пластина.



1 **(4*S*)-4a–d** **(4*R*)-4a–d** **(4*S*)-4a–d** **(4*S*)-5a–d**

Схема 3. Синтез соединений **4a–d** и **(4*S*)-5a–d**.

Таблица 4. Выходы продуктов **4a–d** и **(4*S*)-5a–d**

R	Соединение	Выход, %		Соединение	Выход, %
		(4*R*)	**(4*S*)**		
H	**4a**	36	25	**(4*S*)-5a**	84
F	**4b**	45	22	**(4*S*)-5b**	88
i-Pr	**4c**	39	30	**(4*S*)-5c**	92
OCH_3	**4d**	35	30	**(4*S*)-5d**	87

Таблица 5. Анальгетическая активность продуктов **(4*S*)-5a–d** в дозе 20 мг кг$^{-1}$ в тестах *in vivo*

Соединение	Тест уксусные корчи, количество		Тест горячая пластина, сек	
	Контроль	Значение (МВЭ, %)	Контроль	Значение (защита, %)
(4*S*)-5a	11.1 ± 1.0	6.5 ± 0.8^{a} (41)	6.7 ± 0.7	10.7 ± 1.0^{a} (59)
(4*S*)-5b	11.1 ± 1.0	7.0 ± 0.9^{a} (36)	6.7 ± 0.7	11.4 ± 0.9^{a} (69)
(4*S*)-5c	11.1 ± 1.0	8.0 ± 1.4	6.7 ± 0.7	9.9 ± 1.4
(4*S*)-5d	10.2 ± 0.3	7.3 ± 0.6^{a} (28)	9.4 ± 0.6	10.3 ± 1.4
Диклофенак натрия (10 мг кг$^{-1}$)	10.1 ± 1.9	5.0 ± 1.1^{б} (50)	9.6 ± 1.6	15.6 ± 2.4^{a} (62)

^{a} $P < 0.05$, ^{б} $P < 0.001$ в сравнении с контролем.

Таким образом, нами синтезированы новые аминоамидные производные октагидро-2*H*-хромена на основе (–)-изопулегола, содержащие различные фрагменты вторичных аминов. Впервые у этого типа соединений обнаружена анальгетическая активность в тестах *in vivo* на мышах. Соединение **(4*R*)-3b** показало двукратное увеличение латентного времени нахождения на горячей пластине, по сравнению с контролем. Соединение **(4*S*)-3c**, содержащее фрагмент морфолина, проявило активность в обоих тестах болевого раздражения. Синтезированы его аналоги, содержащие различные заместители в *napa*-положении бензольного кольца. Показано, что анальгетическую активность проявляют соединения **(4*S*)-5a** и **(4*S*)-5b**, содержащие фенильный и *napa*-F-фенильный фрагменты соответственно. Введение более объемных заместителей приводит к ослаблению или исчезновению анальгетического эффекта.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы работы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках темы государственного задания ЛФИ НИОХ СО РАН № 1021051402785-4-1.4.1 и государственного задания ЛФАВ НИОХ СО РАН № 1021051703312-0-1.4.1.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Работа с животными проводилась в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации и положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (2010 г.), а также требованиями и рекомендациями Руководства по Уходу и использованию лабораторных животных и одобрена этическим комитетом НИОХ СО РАН (протокол № Р-04-05.2022-14 от 24.05.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Melnikova I.* // Nat. Rev. Drug Discov. 2010. V. 9. P. 589–590. https://doi.org/10.1038/nrd3226
2. *Nizamov I.S., Al'metkina L.A., Gabdullina G.T., Shamilo, R.R., Sofronov A.V., Nikitina L.E., Lisovskaya S.A., Glushko N.I., Cherkasov R.A.* // Russ. Chem. Bull. 2012. V. 61. № 12. P. 2370–2371. https://doi.org/10.1007/s11172-012-0336-7
3. *Zielińska-Błajet M., Feder-Kubis J.* // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 19. P. 7078. https://doi.org/10.3390/ijms21197078
4. *Salakhutdinov N.F., Volcho K.P., Yarovaya O.I.* // Pure Appl. Chem. 2017. V. 89. № 8. P. 1105–1117. https://doi.org/10.1515/pac-2017-0109
5. *Do Amaral J.F., Silva M.I.G., Neto M.R.A., Neto P.F.T., Moura B.A., de Melo C.T.V., de Araujo F.L.O., de Sousa D.P., de Vasconcelos P.F., de Vasconcelos S.M.M., de Sousa F.C.F.* // Biol. Pharm. Bull. 2007. V. 30. P. 1217–1220. https://doi.org/10.1248/bpb.30.1217
6. *Kaimoto T., Hatakeyama Y., Takahashi K., Imagawa T., Tominaga M., Ohta T.* // Eur. J. Pain. 2016. V. 20.

P. 1155–1165.
https://doi.org/10.1002/ejp.840

7. *Lima D.F., Brandão M.S., Moura J.B., Leitão J.M.R.S., Carvalho F.A.A., Miúra L.M.C.V., Leite J.R.S.A., Sousa D.P., Almeida F.R.C.* // J. Pharmacy Pharmacol. 2012. V. 64. P. 283–292.
https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01401.x
8. *Him A., Ozbek H., Turel I., Oner A.C.* // Pharmacologyonline. 2008. V. 3. P. 363–369.
9. *Asanova Zh.K., Suleimenov E.M., Atazhanova G.A., Dembitskii A.D., Pak R.N., Dar A., Adekenov S.M.* // Pharm. Chem. J. 2003. V. 37. P. 28–30.
https://doi.org/10.1023/A:1023699012354
10. *Li Z., Zhang H., Wang Y., Li Y., Li Q., Zhang L.* // Front. Mol. Neurosci. 2022. V. 15. 1006908.
11. *Andrade Próspero D.F., Reis Filho A.C., Piauilino C.A., Lopes E.M., de Sousa D.P., de Castro Almeida F.R.* // Chem.-Biol. Interact. 2018. V. 293. P. 55–60.
https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.019
12. *Peana A.T., De Montis M.G., Nieddu E., Spano M.T., D'Aquila P.S., Pippia P.* // Eur. J. Pharmacol. 2004. V. 485. P. 165–174.
https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.11.066
13. *Brito R.G., Santos P.L., Prado D.S., Santana M.T., Araújo A.A.S., Bonjardim L.R., Santos M.R.V., de Lucca Júnior W., Oliveira A.P., Quintans-Júnior L.J.* // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2013. V. 112. P. 215–221.
https://doi.org/10.1111/bcpt.12018
14. *Santos P.L., Brito R.G., Oliveira M.A., Quintans J.S.S., Guimarães A.G., Santos M.R.V., Menezes P.P., Serafini M.R., Menezes I.R.A., Coutinho H.D.M., Araújo A.A.S., Quintans-Júnior L.J.* // Phytomedicine. 2016. V. 23. P. 948–957.
https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.06.007
15. *La Rocca V., da Fonsêca D.V., Silva-Alves K.S., Ferreira-da-Silva F.W., de Sousa D.P., Santos P.L., Quintans-Júnior L.J., Leal-Cardoso J.H., de Almeida R.N.* // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2017. V. 120. P. 22–29.
https://doi.org/10.1111/bcpt.12630
16. *Nishijima C.M., Ganev E.G., Mazzardo-Martins L., Martins D.F., Rocha L.R.M., Santos A.R.S., Hiruma-Lima C.A.* // Eur. J. Pharmacol. 2014. V. 736. P. 16–25.
https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.04.029
17. *Nazimova E., Pavlova A., Mikhalchenko O., Il'ina I., Korchagina D., Tolstikova T., Salakhutdinov N.* // Med. Chem. Res. 2016. V. 25. № 7. P. 1369–1383.
https://doi.org/10.1007/s00044-016-1573-3
18. *Il'ina I.V., Korchagina D.V., Morozova E.A., Tolstikova T.G., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F.* // Russ. Chem. Bull. 2019. V. 68. № 5. P. 1061–1066.
https://doi.org/10.1007/s11172-019-2520-5
19. *Il'ina I.V., Morozova E.A., Korchogina D.V., Volcho K.P., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F.* // Lett. Drug Des. Discov. 2020. V. 17. P. 68–78.
https://doi.org/10.2174/1570180816666181114131220
20. *Li-Zhulanov N.S., Pavlova A.V., Korchagina D.V., Gatilov Yu.V., Volcho K.P., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. V. 56. № 7. P. 936–941.
https://doi.org/10.1007/s10593-020-02753-x
21. *Sarmah B., Baishya G., Baruah R.K.* // RSC Advances. 2014. V. 4. № 43. P. 22387–22397.
https://doi.org/10.1039/c4ra02124j
22. *Sidorenko A.Yu., Li-Zhulanov N.S., Mäki-Arvela P., Sandberg T., Kravtsova A.V., Peixoto A.F., Freire C., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Agabekov V.E., Murzin D.Yu.* // ChemCatChem. 2020. V. 12. P. 2605–2609.
https://doi.org/10.1002/cctc.202000070
23. *Khvostov M.V., Borisov S.A., Tolstikova T.G., Dushkin A.V., Tsyrenova B.D., Chistyachenko Yu.S., Polyakov N.E., Dultseva G.G., Onischuk A.A., An'kov S.V.* // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 2017. V. 42. P. 431–440.
24. *Eddy N.B., Leimbach D.J.* // J. Pharmacol. Exp. Therap. 1953. V. 107. P. 385–393.

CHIRAL *N*-(OCTAHYDRO-2*H*-CHROMEN-4-YL)-2-(DIALKYLAMINO)ACETAMIDES: SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY

N. S. Li-Zhulanov[a], K. M. Nikolaichuk[a,b], Yu. V. Gatilov[a], K. P. Volcho[a,#], M. V. Khvostov[a], T. G. Tolstikova[a], and Corresponding Member of the RAS N. F. Salakhutdinov[a]

[a] *N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630090 Novosibirsk, Russian Federation*

[b] *Novosibirsk State University, 630090 Novosibirsk, Russian Federation*

[#] *E-mail: volcho@nioch.nsc.ru*

Based on monoterpenoid (–)-isopulegol a number of new derivatives of octahydro-2*H*-chromene have been synthesized. The structure of the products obtained was determined by ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy, high resolution mass spectrometry and X-ray diffraction analysis. It was shown that several synthesized compounds exhibit high analgesic activity in *in vivo* tests. The highest efficiency in both tests (acetic writhing and hot plate) was shown by (4*S*)-diastereomers of morpholinoacetamide derivatives of octahydro-2*H*-chromene.

Keywords: isopulegol, Prins–Ritter reaction, octahydro-2*H*-chromene, analgesic activity