

**СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
МЕТИЛ-1-АНТИПИРИЛ-4-АРОИЛ-2,3-ДИОКСО-2,3,5,10-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[В]ПИР-
РОЛО[2,3-Е][1,4]ДИАЗЕПИН-10А(1Н)-КАРБОКСИЛАТОВ**

**В.А. Лядов, Д.Е. Макрушин, Е.С. Денисламова,
А.Н. Масливец, Г.А. Триандафилова, С.Ю. Солодников**

Вадим Александрович Лядов (ORCID 0000-0002-7267-7577), Дмитрий Евгеньевич Макрушин (ORCID 0000-0002-0706-0976), Екатерина Сергеевна Денисламова (ORCID 0000-0002-8897-7371)*, Галина Андреевна Триандафилова

Кафедра химических технологий, Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Комсомольский пр., 29, Пермь, Российская Федерация, 614990

E-mail: katherin85@rambler.ru *, vadim.lyadov2017@yandex.ru, dimitriymak02@gmail.com, lindick@ya.ru

Сергей Юрьевич Солодников (ORCID 0000-0002-2670-7296)

Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Екатерининская, 101, Пермь, Российская Федерация, 614990

E-mail: s.u.solodnikov@rambler.ru

Андрей Николаевич Масливец (ORCID 0000-0001-7148-4450)

Химический факультет, Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева, 15, Пермь, Пермский край, Российская Федерация, 614068

E-mail: koh2@psu.ru

В данной работе рассмотрено взаимодействие 1-антипирил-4-ароил-5-метокси-карбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с о-фенилендиамином. С целью получения новых биологически активных соединений были синтезированы метил-1-антипирил-4-ароил-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[б]пирроло[2,3-е][1,4]дiazепин-10а(1Н)-карбоксилаты путем взаимодействия 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с о-фенилендиамином. Структуры полученных соединений подтверждены методами ¹Н ЯМР, ИК-спектроскопии, рентгеноструктурным и элементным анализом. Наличие нескольких электрофильных центров в структуре антипирилзамещенных 1Н-пиррол-2,3-дионов придает им высокую реакционную способность по отношению к бинуклеофильным реагентам. По-видимому, описанное взаимодействие осуществляется путем первоначальной нуклеофильной атаки одной аминогруппы о-фенилендиамина на атом углерода С5 пиррол-2,3-дионового цикла с последующей атакой другой аминогруппы на карбонильный атом углерода ароильного фрагмента с замыканием diaзепинового цикла. Описанная реакция представляет собой удобный препаративный способ синтеза ранее не описанных метил-1-антипирил-4-ароил-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[б]пирроло[2,3-е][1,4]diazепин-10а(1Н)-карбоксилатов, представляющих интерес в качестве фармакологических субстанций. Описанное взаимодействие протекает быстро и с высокими выходами. Для полученных соединений проведен скрининг анальгетической активности, по результатам которого у некоторых продуктов обнаружено более выраженное воздействие по сравнению с препаратом сравнения (диклофенаком натрия). Предварительно была проведена оценка острой токсичности, по результатам которой производные 2,3,5,10-тетрагидробензо[б]пирроло[2,3-е][1,4]diazепина оказались безопасными для дальнейших исследований. Выживаемость животных во всех группах составляет 100% через 24 ч и 100% через 14 сут. Скрининг анальгетической активности был вы-

полнен методом горячей пластинки. Регистрация времени проводилась с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию через 60 и 120 мин после введения веществ.

Ключевые слова: моноциклические 1H-пиррол-2,3-дионы, антипирин, нуклеофильные превращения, о-фенилендиамин, анальгетика

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF METHYL-1-ANTIPYRYL-4-AROYL-2,3-DIOXO-2,3,5,10-TETRAHYDROBENZO[B]PYRROLO[2,3-E][1,4]DIAZEPINE-10A(1H) –CARBOXYLATES

V.A. Lyadov, D.E. Makrushin, E.S. Denislamova, A.N. Maslivets, G.A. Triandafilova, S.I. Solodnikov

Vadim A. Lyadov (ORCID 0000-0002-7267-7577), Dmitry E. Makrushin (ORCID 0000-0002-0706-0976), Ekaterina S. Denislamova (ORCID 0000-0002-8897-7371)*, Galina A. Triandafilova

Department of Chemical Technology, Perm National Research Polytechnic University, Komsomolsky pr., 29, Perm, 614990, Russia

E-mail: katherin85@rambler.ru *, vadim.lyadov2017@yandex.ru, dimitriymak02@gmail.com, lindick@ya.ru

Sergei I. Solodnikov (ORCID 0000-0002-2670-7296)

Perm State Pharmaceutical Academy, Ekaterininskaya st., 101, Perm, 614990, Russia

E-mail: s.u.solodnikov@rambler.ru

Andrey N. Maslivets (ORCID 0000-0001-7148-4450)

Department of Chemistry, Perm State National Research University, Bukireva st., 15, Perm, 614068, Russia

E-mail: koh2@psu.ru

In order to obtain new biologically active compounds, methyl-1-antipyril-4-aryl-2,3-dioxo-2,3,5,10-tetrahydrobenzo[b]pyrrolo[2,3-e][1,4]diazepine was synthesized-10a(1H)-carboxylates by reacting 1-antipyril-4-aryl-5-methoxycarbonyl-1H-pyrrole-2,3-diones with o-phenylenediamine. The structures of the obtained compounds were confirmed by ¹H NMR, IR spectroscopy, X-ray diffraction and elemental analysis. The presence of several electrophilic centers in the structure of antipyril-substituted 1H-pyrrole-2,3-diones gives them a high reactivity with respect to binucleophilic reagents. Apparently, the described interaction is carried out by the initial nucleophilic attack of one aminogroup of o-phenylenediamine on the C5 carbon atom of the pyrrole-2,3-dione ring, followed by the attack of another aminogroup on the carbonyl carbon atom of the aryl fragment, closing the diazepine ring. The described reaction is a convenient preparative method for the synthesis of previously undescribed methyl-1-antipyril-4-aryl-2,3-dioxo-2,3,5,10-tetrahydrobenzo[b]pyrrolo[2,3-e][1,4]diazepine-10a(1H)-carboxylates, which are of interest as pharmacological substances. The described interaction proceeds quickly and with high yields. The obtained compounds were screened for analgesic activity, as a result of which a more pronounced effect was found in some products compared to the reference drug (diclofenac sodium). A preliminary assessment of acute toxicity was carried out, according to which the derivatives of 2,3,5,10-tetrahydrobenzo[b]pyrrolo[2,3-e][1,4]diazepine proved to be safe for further studies. The survival rate of animals in all groups is 100% after 24 h and 100% after 14 days. Screening of analgesic activity was performed by the hot plate method. Registration of time was carried out from the moment of placement on a hot surface until the appearance of a behavioral response to nociceptive stimulation 60 and 120 min after the administration of substances.

Key words: monocyclic 1H-pyrrole-2,3-diones, antipyrine, nucleophilic transformations, o-phenylenediamine, analgesic

Для цитирования:

Лядов В.А., Макрушин Д.Е., Денисламова Е.С., Масливец А.Н., Триандафилова Г.А., Солодников С.Ю. Синтез и анальгетическая активность метил-1-антипирин-4-арил-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[б]пирроло[2,3-е][1,4]дiazепин-10а(1H)-карбоксилатов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2024. Т. 67. Вып. 5. С. 17–23. DOI: 10.6060/ivkkt.20246705.6939.

For citation:

Lyadov V.A., Makrushin D.E., Denislamova E.S., Maslivets A.N., Triandafilova G.A., Solodnikov S.I. Synthesis and analgesic activity of methyl-1-antipyril-4-aroil-2,3-dioxo-2,3,5,10-tetrahydrobenzo[*b*]pyrrolo[2,3-*e*][1,4]diazepine-10a(1*H*) – carboxylates. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 5. P. 17–23. DOI: 10.6060/ivkkt.20246705.6939.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования в области синтеза новых функционально-замещенных пятичленных гетероциклов являются одним из перспективных направлений в органической химии. Моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы, благодаря своей высокой химической и фармакологической активности, представляют значительный интерес. Ранее в работах были описаны анальгетические [1-5], противомикробные [3-4, 6-7], противогипоксические [1], противовоспалительные [4] и противодиабетические [1] свойства производных моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов. При введении антипирильного фрагмента в структуру пирролдионного цикла существует вероятность усиления анальгетических, жаропонижающих, противогрибковых и противовирусных свойств подобно аминифеназону и аналгину [8, 9].

Известно, что производные *o*-фенилендиамина проявляют ноотропные, противосудорожные и даже противоопухолевые свойства [10-12] и используются для улучшения механических свойств различных соединений [13]. По этой причине использование *орто*-фенилендиамина в качестве бинуклеофильного реагента представляет значительный интерес.

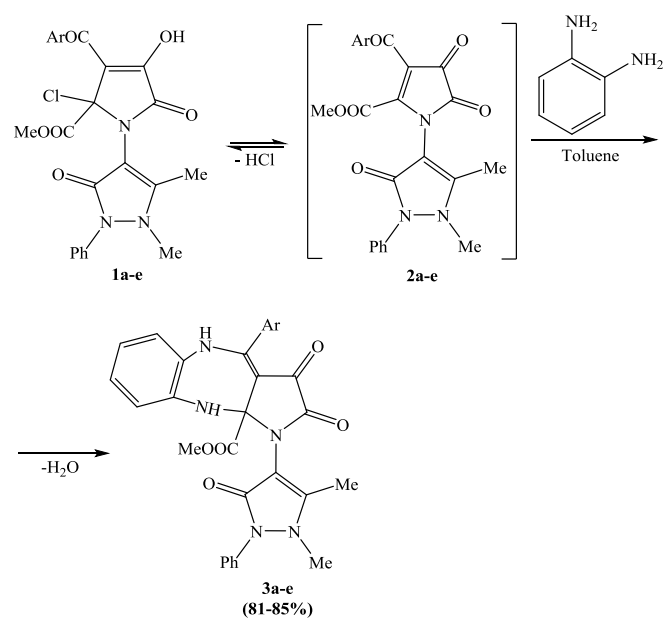
В литературе описаны взаимодействия 1*H*-пиррол-2,3-дионов с *o*-фенилендиаминном с образованием новых гетероциклических систем [14-17].

С целью продолжения изучения химических свойств ранее полученных нами 1-антипирил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов [18] было исследовано их взаимодействие с *o*-фенилендиаминном.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

При кипячении метил-3-ароил-4-гидрокси-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пирразол-4-ил)-5-оксо-2-хлор-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов **1a-e** (схема) в безводном толуоле в течение 30 мин образуются промежуточные соединения 4-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пирразол-4-ил)-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы **2a-e**, которые окрашивают реакционную смесь в темно-бордовый цвет. Затем добавляют раствор *o*-фенилендиамина в безводном толуоле и продолжают нагревание в

течение 2-3 ч. После кипячения смесь охлаждают до комнатной температуры. В результате выпадают кристаллы метил-4-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пирразол-4-ил)-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[*b*]пирроло[2,3-*e*][1,4]дизаепин-10a(1*H*)-карбоксилатов **3a-e** (схема).



1,2,3: Ar = Ph(**a**), 4-MeOC₆H₄(**b**), 4-MeC₆H₄(**c**), 4-ClC₆H₄(**d**), 4-BrC₆H₄(**e**)

Схема
Scheme

Соединения **3a-e** – кристаллические вещества бордового цвета, легко растворимые в ДМСО, ДМФА, ацетонитриле, труднорастворимые в этилацетате, нерастворимые в воде и алканах.

Спектры ¹H ЯМР записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [400 МГц (¹H ЯМР)] (Швейцария) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario Micro cube (Германия). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (элюент – бензол – этилацетат, 5:2), проявляли парами йода и УФ излучением 254 нм.

Рентгеноструктурный анализ соединения **3c** выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoKα-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически

с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [19] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [20] с графическим интерфейсом OLEX2 [21]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Сингония кристалла ($C_{31}H_{27}N_5O_5 \cdot C_7H_8$, M 641,71) моноклинная, пространственная группа $P2_1/n$, a 19,092(4) Å, b 8,5586(16) Å, c 20,832(5) Å, β 102,81(2)°, V 3319,3(12) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1,284 г/см³, μ 0,087 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0,0734 [для 3744 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0,2122 (для всех 7915 независимых отражений, R_{int} 0,0456), S 1,016.

Исходные вещества **1а-е** синтезировали из енаминов и оксалилхлорида по ранее описанной методике [18].

Метил-4-бензоил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[*b*]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-10a(1H)-карбоксилат (3a). Метил-3-бензоил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-4-гидрокси-5-оксо-2-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат массой 0,2 г (0,414 ммоль) растворили в 50 мл толуола и кипятили в течение 30 мин до появления интенсивной бордовой окраски. Затем 0,0432 г (0,415 ммоль) *o*-фенилендиамина смешали с 5 мл безводного толуола и нагревали до растворения. Получившиеся растворы смешали и кипятили 2,5 ч. После кипячения смесь остудили до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровали. Выход 0,187 г (84%), т.пл. 209-211 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2,16 с (3H, Me-C), 3,20 с (3H, Me-N), 3,62 с (3H, OMe), 6,97 с (1H, NH), 7,61-7,79 гр.с (14H, 2Ph, C₆H₄), 10,01 с (1H, NH (C-Ar)). Найдено, %: C 67,48; H 4,54; N 13,14. C₃₀H₂₅N₅O₅. Вычислено, %: C 67,28; H 4,71; N 13,08.

Метил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-метоксибензоил)-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[*b*]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-10a(1H)-карбоксилат (3b). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 0,1 г (0,196 ммоль) пирролона **1b** и 0,0407 г (0,391 ммоль) *o*-фенилендиамина. Выход 0,188 г (85%), т.пл. 238-240 °С. Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2,17 с (3H, Me-C), 3,29 с (3H, Me-N), 3,61 с (3H, OMe), 3,87 с (3H, MeO-C₆H₄), 7,00 с (1H, NH), 7,61-7,79 гр.с (13H, Ph, 2C₆H₄), 10,01 с (1H, NH (C-Ar)). Найдено, %: C 65,48; H 4,52; N 12,44. C₃₁H₂₇N₅O₆. Вычислено, %: C 65,83; H 4,81; N 12,38.

Метил-4-(4-метилбензоил)-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[*b*]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-10a(1H)-карбоксилат (3c). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 0,1 г (0,202 ммоль) пирролона **1c** и 0,0420 г (0,404 ммоль) *o*-фенилендиамина. Выход 0,180 г (81%), т.пл. 265-267 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3308, 3060 ш (NH, NH), 1739 (COOMe), 1728 (C²=O), 1651 (C³=O). Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2,16 с (3H, Me-C), 2,34 с (3H, Me-C₆H₄), 3,29 с (3H, Me-N), 3,62 с (3H, OMe), 6,98 с (1H, NH), 7,14-7,61 гр.с (13H, Ph, 2C₆H₄), 10,00 с (1H, NH (C-Ar)). Найдено, %: C 67,43; H 4,74; N 12,54. C₃₁H₂₇N₅O₅. Вычислено, %: C 67,75; H 4,95; N 12,74.

Метил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,3-диоксо-4-(4-хлорбензоил)-2,3,5,10-тетрагидробензо[*b*]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-10a(1H)-карбоксилат (3d). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 0,1 г (0,185 ммоль) пирролона **1d** и 0,0403 г (0,388 ммоль) *o*-фенилендиамина. Выход 0,183 г (83%), т.пл. 230-232 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3258, 3061 ш (NH, NH), 1731 (COOMe), 1720 (C²=O), 1649 (C³=O). Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2,16 с (3H, Me-C), 3,29 с (3H, Me-N), 3,62 с (3H, OMe), 6,99 с (1H, NH), 7,61-7,80 гр.с (13H, Ph, 2C₆H₄), 10,01 с (1H, NH (C-Ar)). Найдено, %: C 63,87; H 4,54; N 11,74. C₃₀H₂₄ClN₅O₅. Вычислено, %: C 63,22; H 4,24; N 12,29.

Метил-4-(4-бромбензоил)-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[*b*]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-10a(1H)-карбоксилат (3e). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 0,1 г (0,171 ммоль) пирролона **1e** и 0,0371 г (0,357 ммоль) *o*-фенилендиамина. Выход 0,180 г (82%), т.пл. 211-213 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3252, 3066 ш (NH, NH), 1731 (COOMe), 1722 (C²=O), 1651 (C³=O). Спектр ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2,15 с (3H, Me-C), 3,29 с (3H, Me-N), 3,61 с (3H, OMe), 6,98 с (1H, NH), 7,12-7,74 гр.с (13H, Ph, 2C₆H₄), 9,99 с (1H, NH (C-Ar)). Найдено, %: C 58,48; H 4,14; N 11,14. C₃₀H₂₄BrN₅O₅. Вычислено, %: C 58,64; H 3,94; N 11,40.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Соединение **3c** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде сольвата с толуолом в соотношении 1:1 (рисунок, молекула толуола не изображена). Пиррольный и пиразольный циклы плоские в пределах 0,03 Å. Атомы N³, C⁵, C⁶, N² и

C¹¹ диазепинового цикла лежат в одной плоскости, атомы C³ и C⁴ отклоняются от данной плоскости в одну сторону на 0,13 и 0,71 Å соответственно. Положение пиразольного цикла относительно остальных циклов определяется наличием внутримолекулярной водородной связи N³–H³...O³. За счет межмолекулярных водородных связей N²–H²...O² [1,5–х, –0,5+у, 0,5–z] молекулы связаны в бесконечные цепи.

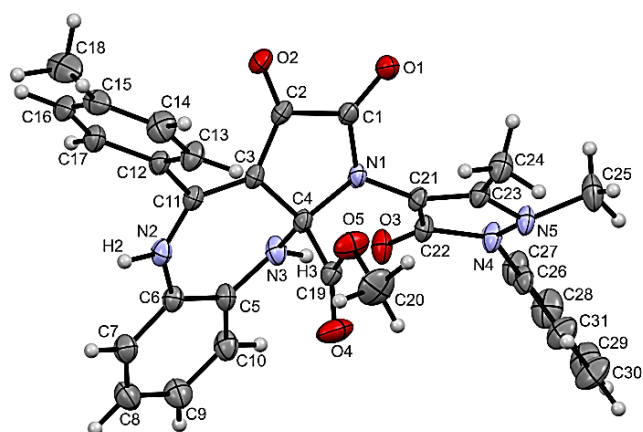


Рис. Общий вид молекулы соединения 3с по данным PCA в тепловых эллипсоидах 30% вероятности
Fig. General view of the molecule of compound 3c according to X-ray diffraction data in thermal ellipsoids with a 30% probability

Анальгетическая активность

Исследование проводилось на мышах разной массы. Эталон сравнения диклофенак натрия вводили внутривенно в 1% крахмальной слизи в дозе 10 мг/кг, которая является наиболее близкой к максимальной разовой терапевтической дозе препарата, если экстраполировать на человека. Вещества **3a–3e** вводили внутривенно в 1% КС в скрининговой дозе 15 мг/кг. Исследование проводилось на установке TSE-system (Германия): животное помещалось на разогретую до 50 °С металлическую пластину, окруженную цилиндром, cut off time – 40 с. Регистрация времени проводилась с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию через 60 и 120 мин после введения веществ. В таблице представлены значения прироста по отношению к контролю (препарату сравнения).

Острая токсичность

Исследование проводили на аутбредных мышах в возрасте 13–15 месяцев, массой от 29,3 до 51,7 грамм. Исследуемые вещества вводили внутривенно в виде взвеси в 1% крахмальной слизи. После введения веществ оценивали выживаемость животных в группах через 24 ч и в течение 14 сут.

Таблица

Результаты исследования ООТ (оценка острой токсичности) и анальгетической активности
Table. Results of the ATA (acute toxicity assessment) study and analgesic activity

Вещества	ООТ		Тест «горячая пластинка» в дозе 15 мг/кг	
	Доза, мг/кг	Выжили	60 мин., % (P)	120 мин., % (P)
3a	300	3/3	н/а	74 (0,00036)
3b	300	3/3	29 (0,0138)	44 (0,0022)
3c	300	3/3	н/а	74 (0,000033)
3d	300	3/3	70 (0,012)	54 (0,0019)
3e	300	3/3	н/а	59 (0,00147)
Диклофенак натрия	-	-	65 (0,011)	109 (0,000072)

Примечание: ООТ: мыши CD-1, в/б, в виде суспензии в 1% крахмальной слизи, 3 животных на один образец.

НР: мыши SD, 6 животных в группе (3 самца, 3 самки), в/б в виде суспензии в 1% КС, замеры 1 и 2 ч после введения вещества.

Для веществ P < 0,05 – результаты достоверны.

Note: ATA: CD-1 mice, i.p., as a suspension in 1% starchy mucus, 3 animals per sample. HP: SD mice, 6 animals per group (3 males, 3 females), i.p. in the form of a suspension in 1% CS, measurements 1 and 2 h after administration of the substance. For substances P < 0.05 – the results are reliable

Выживаемость животных во всех группах составляет 100% через 24 ч и 100% через 14 сут.

При введении метил-4-(4-бромбензоил)-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[b]-пирроло[2,3-e][1,4]диазепин-10a(1H)-карбоксилата **3d** анальгетическая активность в течение 60 мин выше препарата сравнения (диклофенака натрия). В течение 120 мин соединения **3a–e** показали умеренную анальгетическую активность.

ВЫВОДЫ

В результате работы разработан удобный способ получения метил-4-ароил-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[b]пирроло[2,3-e][1,4]диазепин-10a(1H)-карбоксилатов, изучены их спектральные характеристики, физические и фармакологические свойства. Структура метил-4-(4-метилбензоил)-1-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2,3-диоксо-2,3,5,10-тетрагидробензо[b]пирроло[2,3-e][1,4]диазепин-10a(1H)-карбоксилата подтверждена рентгеноструктурным анализом.

На основании данных оценки острой токсичности и анальгетической активности можно сказать, что полученные вещества могут выступать в качестве потенциальных обезболивающих препаратов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare no conflict of interest warranting disclosure in this article.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность научно-образовательному центру прикладных химических и биологических исследований ФГАОУ ВО ПНИПУ (НОЦ «ХимБи»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Котегов В.П., Сучкова Н.В., Приходько Я.И., Масливец А.Н. Биологическая активность производных гетарено[е]пиррол-2,3-дионов. *Вестн. ПГУ*. 2016. № 4 (24). С. 30-49. DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-30-49.
2. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Куслина Л.В., Мокрушин И.Г., Шуров С.Н., Масливец А.Н. Синтез и анальгетическая активность продуктов взаимодействия 3-аройлпирроло[1,2-а]-хиноксалин-1,2,4(5H)-трионов с гидразидами бензойных кислот. *Хим.-фарм. журн.* 2011. Т. 45. № 11. С. 12-15. DOI: 10.1007/s11094-012-0697-0.
3. Сучкова Н.В., Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Баландина С.Ю., Масливец А.Н. Синтез и биологическая активность продуктов взаимодействия гетарено[е]пирролдионов с N-аминоацетофеноном. Новейшие концепции фундаментальных и прикладных научных исследований: опыт, традиции, инновации, эффективная стратегия развития. 2015. С. 106-109.
4. Khalturina V.V., Shklyayev Y.V., Makhmudov R.R., Maslivets A.N. Synthesis, Analgesic and Anti-inflammatory Activity of (1Z,3Z)-4-Aryl-4-hydroxy-1-(3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2H)-ylidene)-but-3-en-4-ones. *Pharm. Chem. J.* 2010. V. 44. N 9. P. 480-482. DOI: 10.1007/s11094-010-0496-4.
5. Denislamova E.S., Makhmudov R.R., Maslivets A.N., Shklyayev Y.V. Synthesis and Analgesic Activity of 1-Aryl-3-aryl-4-hydroxy-5',5'-dimethyl-8',9'-diethoxy-5',6'-dihydro-3'H-spiro{pyrrole-2,2'-pyrrole[2,1-a]isoquinoline}-3',5(1H)-diones. *Pharm. Chem. J.* 2012. V. 46. N 9. P. 551-552. DOI: 10.1007/s11094-012-0845-6.
6. Gein V.L., Bobyleva A.A., Levandovskaya E.B., Odegova T.F., Vakhrin M.I. Synthesis and Antimicrobial Activity of 5-Aryl-4-acyl(heteroyl)-3-hydroxy-1-(3-ethoxypropyl)-3-pyrrolin-2-ones. *Pharm. Chem. J.* 2012. V. 46. N 1. P. 23-25. DOI: 10.1007/s11094-012-0728-x.
7. Gein V.L., Chirkova M.V., Mikhalev V.A., Voronina E.V., Gein L.F. Synthesis, Properties and Antimicrobial Activity of 3-Hydrazones of 1-Aryl-5-methyl-5-ethoxycarbonylpyrrolidine-2,3-diones. *Pharm. Chem. J.* 2005. V. 39. N 8. P. 413-417. DOI: 10.1007/s11094-005-0170-4.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2019. С. 165-166.
9. Крутиков В.И., Еркин А.В., Крутикова В.В., Захарова Е.С. Синтез противогрибковых и противовирусных соединений в ряду производных антипирина. *Изв. СПбГТИ(ТУ)*. 2014. № 26 (52). С. 53-57. DOI: 10.15217/issn1998984-9.2014.26.53.

Исследование выполнено при поддержке Пермского НОЦ "Рациональное недропользование", 2023.

The authors express their gratitude to the scientific and educational center for applied chemical and biological research of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education PNIPU (REC "ChemBi").

The study was carried out with the support of the Perm Research Center "Rational Subsoil Use", 2023.

REFERENCES

1. Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Kotegov V.P., Suchkova N.V., Prikhodko Ya.I., Maslivets A.N. Biological activity of hetareno[e]pyrrole-2,3-diones derivatives. *Vestn. PGU*. 2016. N 4 (24). P. 30-49 (in Russian). DOI: 10.17072/2223-1838-2016-4-30-49.
2. Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Kuslina L.V., Mokrushin I.G., Shurov S.N., Maslivets A.N. Synthesis and analgesic activity of the reaction products of 3-arylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones with benzoic acid hydrazides. *Khim.-Farm. Zhurn.* 2011. V. 45. N 11. P. 12-15 (in Russian). DOI: 10.1007/s11094-012-0697-0.
3. Suchkova N.V., Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Balandina S.Yu., Maslivets A.N. Synthesis and biological activity of the reaction products of hetareno[e]pyrroldiones with N-aminoacetophenone. The latest concepts of fundamental and applied scientific research: experience, traditions, innovations, effective development strategy. 2015. P. 106-109 (in Russian).
4. Khalturina V.V., Shklyayev Y.V., Makhmudov R.R., Maslivets A.N. Synthesis, Analgesic and Anti-inflammatory Activity of (1Z,3Z)-4-Aryl-4-hydroxy-1-(3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2H)-ylidene)-but-3-en-4-ones. *Pharm. Chem. J.* 2010. V. 44. N 9. P. 480-482. DOI: 10.1007/s11094-010-0496-4.
5. Denislamova E.S., Makhmudov R.R., Maslivets A.N., Shklyayev Y.V. Synthesis and Analgesic Activity of 1-Aryl-3-aryl-4-hydroxy-5',5'-dimethyl-8',9'-diethoxy-5',6'-dihydro-3'H-spiro{pyrrole-2,2'-pyrrole[2,1-a]isoquinoline}-3',5(1H)-diones. *Pharm. Chem. J.* 2012. V. 46. N 9. P. 551-552. DOI: 10.1007/s11094-012-0845-6.
6. Gein V.L., Bobyleva A.A., Levandovskaya E.B., Odegova T.F., Vakhrin M.I. Synthesis and Antimicrobial Activity of 5-Aryl-4-acyl(heteroyl)-3-hydroxy-1-(3-ethoxypropyl)-3-pyrrolin-2-ones. *Pharm. Chem. J.* 2012. V. 46. N 1. P. 23-25. DOI: 10.1007/s11094-012-0728-x.
7. Gein V.L., Chirkova M.V., Mikhalev V.A., Voronina E.V., Gein L.F. Synthesis, Properties and Antimicrobial Activity of 3-Hydrazones of 1-Aryl-5-methyl-5-ethoxycarbonylpyrrolidine-2,3-diones. *Pharm. Chem. J.* 2005. V. 39. N 8. P. 413-417. DOI: 10.1007/s11094-005-0170-4.
8. Mashkovsky M.D. Medicines. M.: Novaya Volna. 2019. P. 165-166 (in Russian).
9. Krutikov V.I., Erkin A.V., Krutikova V.V., Zakharova E.S. Synthesis of antifungal and antiviral compounds in a series of antipyrine derivatives. *Izv. SPbGTI(TU)*. 2014. N 26 (52). P. 53-57 (in Russian). DOI: 10.15217/issn1998984-9.2014.26.53.

10. **Papezhuk M.V., Volynkin V.A., Stroganova T.A., Krapivin G.D., Usacheva T.R., Pham T.L.** Theoretical and Experimental Study of Inclusion Complex Formation of β -Cyclodextrin with some 1,4-Diazepine Derivatives. *Macroheterocycles*. 2020. V. 13. N 1. P. 64-73. DOI: 10.6060/mhc191281v.
11. **Иванова Р.Ю., Калаянова Г.Д., Иванов Э.И.** Синтез и свойства некоторых производных ксантина. *Научный взгляд в будущее*. 2020. Т. 1. № 16. С. 53-59. DOI: 10.3088/2415-7538.2020-16-01-036.
12. **Litvin A.A., Kolyvanov G.B., Zhedrev V.P., Arzamastsev A.P.** Relationship between Physicochemical Characteristics and Pharmacokinetic Parameters of 1,4-Benzodiazepine Derivatives. *Pharm. Chem. J.* 2004. V. 38. N 11. P. 583-586. DOI: 10.1007/s11094-005-0034-y.
13. **Шилов И.Б., Широкова Е.С., Ворончихин В.Д.** Получение и исследование продукта взаимодействия *орто*-фенилендиамина с эпихлоргидрином в качестве противостарителя резин. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2024. Т. 67. Вып. 1. С. 97-103. DOI: 10.6060/ivkkt.20246701.6872.
14. **Smiley R.A.** Phenylene- and Toluenediamines. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 2000. V. 26. P. 617-622. DOI: 10.1002/14356007.a19_405.
15. **Bozdyreva K.S., Aliev Z.G., Maslivetsa A.N.** Recyclization of 3-Pivaloylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones by the Action of o-Phenylenediamine. Crystalline and Molecular Structure of 3-[3,3-Dimethyl-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)butyl]-1-phenylquinoxalin-2(1H)-one. *Zhurn. Org. Khim.* 2008. V. 44. N 4. P. 612-616. DOI: 10.1134/S1070428008040234.
16. **Gein V.L., Kataeva A.V., Gein L.F.** Reaction of 1,5-diaryl-3-hydroxy-4-methylsulfonyl-3-pyrrolin-2-ones with urea, hydrazine, ethylenediamine, and o-phenylenediamine. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2007. V. 43. N 11. P. 1385-1389. DOI: 10.1007/s10593-007-0214-7.
17. **Mashevskaya I.V., Duvalov A.V., Kol'tsova S.V., Maslivets A.N.** Unusual reaction of condensed 2,3-dihydro-2,3-pyrrolediones with o-phenylenediamine. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2000. V. 36. N 5. P. 617-618. DOI: 10.1007/BF02290859.
18. **Денисламова Е.С., Лядов В.А., Макрушин Д.Е., Рябов В.Г., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.** Синтез 1-антипирил-1Н-пиррол-2-онов взаимодействием N-антипирилзамещенных енаминов с оксалилхлоридом. *Журн. орг. химии*. 2023. Т. 59. № 4. С. 535-540. DOI: 10.1134/S1070428023040127.
19. **Sheldrick G.M.** A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* 2008. V. 64. P. 112-122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
20. **Sheldrick G.M.** Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* 2015. V. 71. P. 3-8. DOI: 10.1107/S2053229614024218.
21. **Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J.** Appl. Cryst. 2009. V. 42. P. 339-341. DOI: 10.1107/S0021889808042726.
10. **Papezhuk M.V., Volynkin V.A., Stroganova T.A., Krapivin G.D., Usacheva T.R., Pham T.L.** Theoretical and Experimental Study of Inclusion Complex Formation of β -Cyclodextrin with some 1,4-Diazepine Derivatives. *Macroheterocycles*. 2020. V. 13. N 1. P. 64-73. DOI: 10.6060/mhc191281v.
11. **Ivanova R.Yu., Kalayanova G.D., Ivanov E.I.** Synthesis and properties of some xanthine derivatives. *Nauchnyi Vzgljad Budushee*. 2020. V. 1. N 16. P. 53-59 (in Russian). DOI: 10.3088/2415-7538.2020-16-01-036.
12. **Litvin A.A., Kolyvanov G.B., Zhedrev V.P., Arzamastsev A.P.** Relationship between Physicochemical Characteristics and Pharmacokinetic Parameters of 1,4-Benzodiazepine Derivatives. *Pharm. Chem. J.* 2004. V. 38. N 11. P. 583-586. DOI: 10.1007/s11094-005-0034-y.
13. **Shilov I.B., Shirokova E.S., Voronchikhin V.D.** Preparation and investigation of the product of interaction of o-phenylenediamine with epichlorohydrin as an antioxidant of rubber. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 1. P. 97-103 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20246701.6872.
14. **Smiley R.A.** Phenylene- and Toluenediamines. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 2000. V. 26. P. 617-622. DOI: 10.1002/14356007.a19_405.
15. **Bozdyreva K.S., Aliev Z.G., Maslivetsa A.N.** Recyclization of 3-Pivaloylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline-1,2,4(5H)-triones by the Action of o-Phenylenediamine. Crystalline and Molecular Structure of 3-[3,3-Dimethyl-2-oxo-1-(3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)butyl]-1-phenylquinoxalin-2(1H)-one. *Zhurn. Org. Khim.* 2008. V. 44. N 4. P. 612-616. DOI: 10.1134/S1070428008040234.
16. **Gein V.L., Kataeva A.V., Gein L.F.** Reaction of 1,5-diaryl-3-hydroxy-4-methylsulfonyl-3-pyrrolin-2-ones with urea, hydrazine, ethylenediamine, and o-phenylenediamine. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2007. V. 43. N 11. P. 1385-1389. DOI: 10.1007/s10593-007-0214-7.
17. **Mashevskaya I.V., Duvalov A.V., Kol'tsova S.V., Maslivets A.N.** Unusual reaction of condensed 2,3-dihydro-2,3-pyrrolediones with o-phenylenediamine. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2000. V. 36. N 5. P. 617-618. DOI: 10.1007/BF02290859.
18. **Denislamova E.S., Lyadov V.A., Makrushin D.E., Ryabov V.G., Dmitriev M.V., Maslivets A.N.** Synthesis of 1-antipyryl-1H-pyrrol-2-ones by reaction of N-antipyryl-substituted enamines with oxalyl chloride. *Zhurn. Org. Khim.* 2023. V. 59. N 4. P. 535-540 (in Russian). DOI: 10.1134/S1070428023040127.
19. **Sheldrick G.M.** A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* 2008. V. 64. P. 112-122. DOI: 10.1107/S0108767307043930.
20. **Sheldrick G.M.** Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* 2015. V. 71. P. 3-8. DOI: 10.1107/S2053229614024218.
21. **Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J.** Appl. Cryst. 2009. V. 42. P. 339-341. DOI: 10.1107/S0021889808042726.

Поступила в редакцию (Received) 14.07.2023

Принята к опубликованию (Accepted) 15.01.2024