

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АРИЛ-2,3-ДИМЕТИЛ-4-ОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРО-2H-2,6-МЕТАНОБЕНЗО[g][1,3,5]-ОКСАДИАЗОЦИН-11-КАРБОКСАМИДОВ

© 2024 г. Р. Р. Манапов¹, Т. М. Замараева^{1,*}, Н. В. Слепова¹,
И. П. Рудакова¹, М. В. Дмитриев²

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614990 Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614068 Россия
*e-mail: tanyargfa@yandex.ru

Поступило в редакцию 5 ноября 2024 г.

После доработки 28 ноября 2024 г.

Принято к печати 29 ноября 2024 г.

Серия новых N-арил-2,3-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метанобензо[g][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамидов получена трехкомпонентной реакцией N-арил-3-оксобутанамидов с салициловым альдегидом и N-метилмочевинной в этаноле в присутствии гидросульфата калия. Структура полученных соединений установлена методами ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Изучена анальгетическая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: N-арил-3-оксобутанамиды, салициловый альдегид, N-метилмочевина, трехкомпонентные реакции, анальгетическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X24080015, **EDN:** SCRGLK

ВВЕДЕНИЕ

Мостиковые 1,3,5-бензоксадиазоцины, полученные в реакции Биджинелли при реализации возможности образования О-мостика между ароматическим циклом и тетрагидропиримидиновым фрагментом молекулы [1], обладают практически значимыми фармакологическими свойствами, проявляют антигипертензивное [2], антидиабетическое [3], противотуберкулезное [4], антирадикальное [5] действие.

Принимая во внимание фармакологический потенциал функционализированных метанобензоксадиазоцинов, исследования в области их синтеза и изучения биологической активности являются актуальными. Следует отметить, что наиболее изученными из данной группы являются 11-(ацетил)-

алкоксикарбонильные производные, в то же время 2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцин-4-оны(тионы) и их N-замещенные производные, полученные на основе амидов ацетилюксусной кислоты изучены недостаточно.

В предыдущих исследованиях нами получены подобные О-мостиковые соединения с N-арил-амидной группой в пиримидиновом цикле [6, 7] и их N-фенилпроизводные [8], среди которых найдены соединения с анальгетической [9], противовоспалительной [10], антигипоксической [11] активностью.

Продолжая исследования в данном направлении, с целью расширения круга потенциально биологически активных карбамоилпроизводных метанобензоксадиазоцинов нами изучена возможность использования в реакции с N-ариламидами

ацетилюксусной кислоты и салициловым альдегидом N-метилмочевины в качестве модельного соединения из ряда алкилмочевин с биологически значимыми заместителями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что взаимодействие N-арил-3-оксобутанамидов, салицилового альдегида с N-метилмочевинной при кипячении в этаноле в присутствии KHSO_4 в течение 1 часа приводит к образованию N-арил-2,3-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метанобензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамидов **1–5** (схема 1).

Полученные соединения **1–5** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте, ацетоне, нерастворимые в воде.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **1–5**, наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп, присутствуют сигналы протонов групп 2-CH_3 (1.81–1.84 м. д.), N^3CH_3 (2.82–2.84 м. д.), C^{11}H (3.31–3.54 м. д.), C^6H (4.46–4.54 м. д.), NH боковой цепи (9.49–10.31 м. д.). Сигнал протона C^5H находится в области ароматических протонов.

В спектрах ЯМР ^{13}C полученных соединений, помимо сигналов углеродов ароматических колец и связанных с ними групп, проявляются сигналы

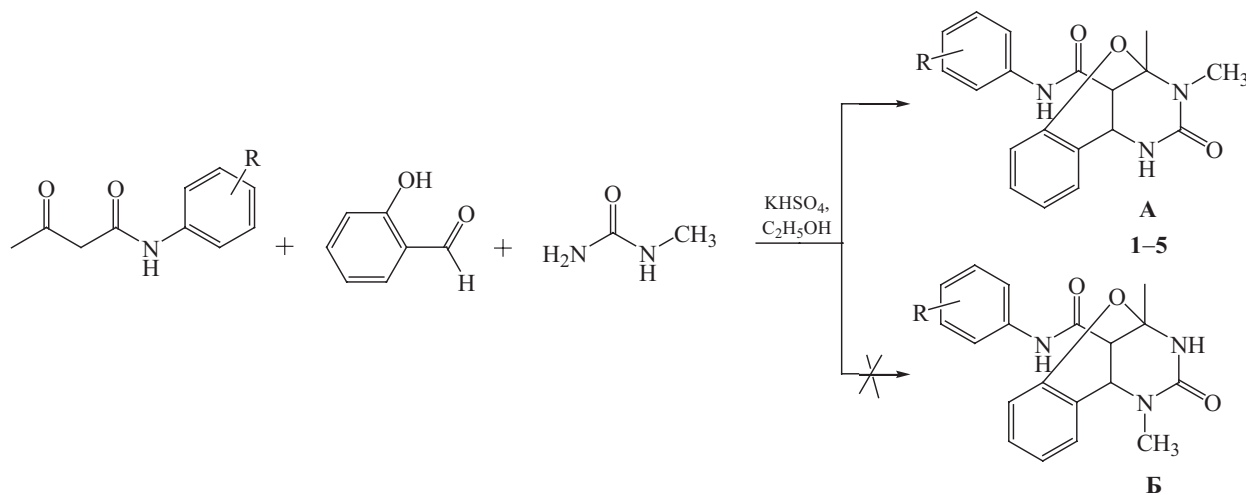
химических сдвигов ядер атомов углеродов групп 2-CH_3 (23.4–23.5 м. д.), N^3CH_3 (27.8–27.9 м. д.), C^{11}H (47.1–47.7 м. д.), C^6H (48.0–48.3 м. д.), C^2 (86.3–86.4 м. д.), $\text{C}^4=\text{O}$ (155.3–155.4 м. д.), $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ (167.2–167.7 м. д.).

Пространственная структура соединения **3** установлена методом рентгеноструктурного анализа. Монокристаллы соединения **3** получены медленной кристаллизацией из этанола. Полученные результаты РСА свидетельствуют о соответствии предложенной структуры (рис. 1).

Соединение **3** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде рацемата (рис. 1). Кристаллографически независимая часть элементарной ячейки содержит две молекулы, являющиеся энантиомерами (на рис. 1 вторая молекула не изображена). Каждая из независимых молекул в кристалле связана в centrosymmetric димеры за счет межмолекулярных водородных связей $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ с участием пиримидиновых фрагментов. В свою очередь, димеры за счет водородных связей $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ с участием амидных групп соседних молекул связаны в бесконечные двумерные сети (рис. 2).

Данные ЯМР ^1H спектров и рентгеноструктурного анализа свидетельствуют о том, что реакция проте-

Схема 1.



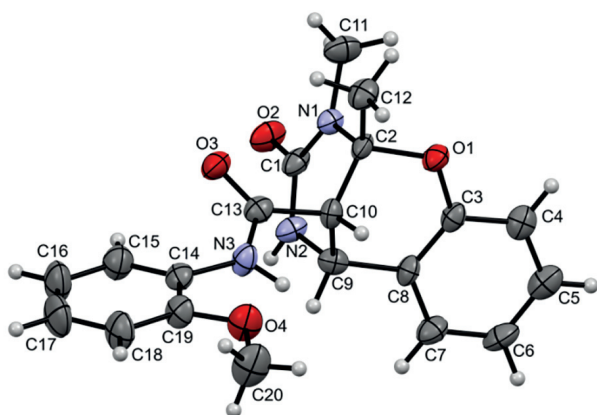


Рис. 1. Структура соединения 3 по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности.

Таблица 1. Анальгетическая активность соединений 1–5, определенная методом «уксусных корчей».

Соединение	Количество корчей	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	<i>p</i> по сравнению с контролем
1	2.36±0.9 ^a	92.7	<0.05
2	2.09±0.8 ^a	93.6	<0.05
3	3.36±1.3 ^a	89.5	<0.05
4	20.05±7.2	38.1	>0.05
5	4.87±1.9 ^a	84.9	<0.05
Метамизол натрия	14.0±0.5	56.8	<0.01
Контроль	32.4±5.0	—	—

^a Различие статистически значимо по сравнению с метамизолом натрия.

кает региоселективно, и в качестве единственных продуктов образуются соединения структуры А.

Соединения 1–5 испытывали на анальгетическую активность методом «уксусных корчей». Результаты испытаний представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, соединения 1, 2, 3, 5 проявляют выраженное анальгетическое действие

и превосходят по анальгетической активности эталон сравнения – метамизол натрия. Наиболее высокое анальгетическое действие оказывает соединение 2, имеющее метильный заместитель в N-ариламидной группе.

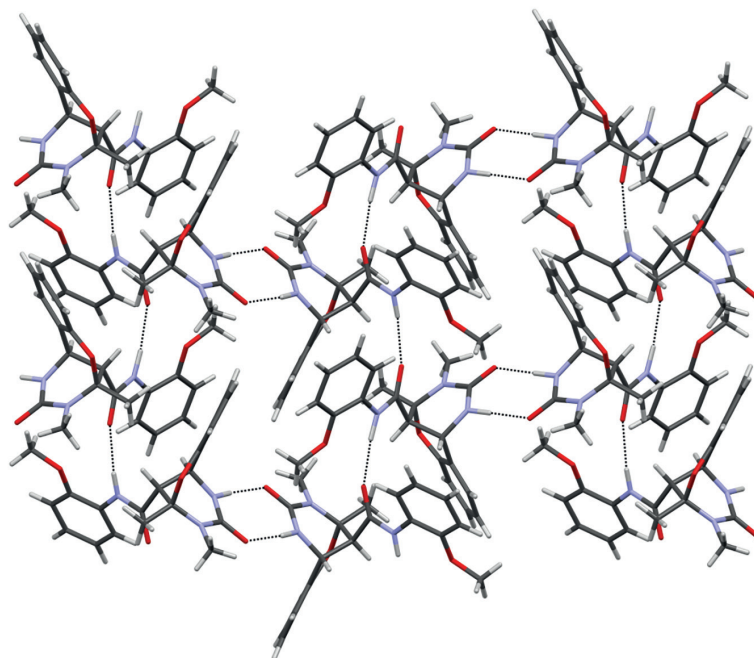


Рис. 2. Водородные связи в кристалле соединения 3.

ВЫВОДЫ

Таким образом, трехкомпонентной реакцией N-ариламидов ацетилюксусной кислоты с салициловым альдегидом и N-метилмочевиной в присутствии KHSO_4 в этаноле получены новые N-арил-2,3-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метанобензо[g][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамиды, обладающие аналгетической активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX с частотой 400 и 100 МГц в $\text{DMCO}-d_6$, внутренний стандарт – TMS. Элементный анализ проведён на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) с CCD-детектором [MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [12]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXT [13] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [14] с графическим интерфейсом OLEX2 [15]. Атомы водорода включены в уточнение в модели наездника (за исключением атомов водорода групп NH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Соединение **3**: триклинная сингония, пространственная группа $P-1$, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$, $M = 367.40$, $a = 9.447(4) \text{ \AA}$, $b = 12.771(3) \text{ \AA}$, $c = 15.889(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 89.973(19)^\circ$, $\beta = 84.73(3)^\circ$, $\gamma = 83.67(3)^\circ$, $V = 1897.1(10) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.286 \text{ г/см}^3$, $\mu = 0.091 \text{ мм}^{-1}$. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.1014$ [для 2423 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.2704$ (для всех 8879 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.1077$), $S = 0.996$. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2390525.

2,3-Диметил-4-оксо-N-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метанобензо[g][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамид (1). Смесь 1.77 (0.01 моль) ацетоацетанилида, 1 мл (0.01 моль) 2-гидроксibenзальдегида, 1.11 г (0.015 моль) N-метилмочевины, 15 мл этанола

и 1.15 г (0.0085 моль) гидросульфата калия кипятили 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали горячим этанолом и сушили. Выход 2.43 г (72%), т. пл. 210–212°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.84 с (3H, 2- CH_3), 2.84 с (3H, CH_3), 3.31 м (1H, C^{11}H), 4.52 м (1H, C^6H), 6.87 т (1H, ArH, J 8.0 Гц), 6.96 т (1H, ArH, J 8.0 Гц), 7.07 т (1H, ArH, J 8.0 Гц), 7.59 д (2H, ArH, J 8.0 Гц), 7.32 т (2H, ArH, J 8.0 Гц), 7.24 м (3H, ArH, N^5H), 10.10 с (1H, $\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 23.4, 27.8, 47.6, 48.1, 86.4, 117.2, 119.5, 119.9, 121.2, 123.8, 126.4, 129.1, 129.8, 139.5, 151.1, 155.3, 167.2. Найдено, %: C 67.91; H 5.60; N 12.67. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.64; H 5.68; N 12.46.

Соединения **2–5** получали аналогично.

2,3-Диметил-4-оксо-N-(o-толил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метанобензо[g][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамид (2). Выход 2.77 г (79%), т. пл. 202–204°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.84 с (3H, 2- CH_3), 2.25 с (3H, $\underline{\text{CH}_3}\text{C}_6\text{H}_4$), 2.82 с (3H, CH_3), 3.47 м (1H, C^{11}H), 4.54 м (1H, C^6H), 6.87 д (1H, ArH, J 8.0 Гц), 6.97 т (1H, ArH, J 8.0 Гц), 7.10 т (1H, ArH, J 8.0 Гц), 7.17–7.25 м (4H, ArH), 7.29 д (1H, N^5H , J 4.0 Гц), 7.47 д (1H, ArH, J 8.0 Гц), 9.49 с (1H, $\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 18.4, 23.5, 27.8, 47.1, 48.3, 86.4, 117.1, 121.2, 125.3, 125.7, 126.3, 126.6, 129.3, 129.8, 130.8, 132.0, 136.4, 151.1, 155.3, 167.2. Найдено, %: C 68.16; H 5.95; N 12.10. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68.36; H 6.02; N 11.96.

2,3-Диметил-N-(2-метоксифенил)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метанобензо[g][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамид (3). Выход 3.00 г (82%), т. пл. 208–210°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.81 с (3H, 2- CH_3), 2.84 с (3H, CH_3), 3.84 с (3H, $\underline{\text{CH}_3}\text{OC}_6\text{H}_4$), 3.54 м (1H, C^{11}H), 4.46 м (1H, C^6H), 6.86 д (1H, ArH, J 8.0 Гц), 6.90–6.98 м (2H, ArH), 7.04–7.11 м (2H, ArH), 7.20–7.24 м (3H, ArH, N^5H), 8.05 д (1H, ArH, J 8.0 Гц), 9.50 с (1H, $\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 23.5, 27.8, 47.4, 48.3, 56.3, 86.4, 111.7, 117.1, 120.7, 121.1, 121.9, 124.8, 126.7, 127.8, 129.3, 129.7, 149.8, 151.1, 155.3, 167.5. Найдено, %: C 65.59; H 5.83; N 11.62. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 65.38; H 5.76; N 11.44.

2,3-Диметил-4-оксо-N-(2-хлорфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метанобензо[g][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамид (4). Выход 3.30 г (89%), т. пл. 212–214°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.:

1.83 с (3H, 2-CH₃), 2.83 с (3H, CH₃), 3.51 м (1H, C¹¹H), 4.54 м (1H, C⁶H), 6.86 т (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 6.97 т (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.13–7.30 м (3H, ArH, N⁵H), 7.35 т (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.52 д (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.60 т (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.80 д (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 9.79 с (1H, NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 23.5, 27.8, 47.3, 48.2, 86.3, 117.2, 121.2, 126.4, 126.5, 126.8, 127.8, 129.0, 129.3, 129.8, 129.9, 135.1, 151.1, 155.3, 167.7. Найдено, %: С 61.13; Н 4.78; N 11.11. C₁₉H₁₈ClN₃O₃. Вычислено, %: С 61.38; Н 4.88; N 11.30.

2,3-Диметил-4-оксо-N-(4-хлорфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-2,6-метанобензо[*g*][1,3,5]оксадиазоцин-11-карбоксамид (5). Выход 3.19 г (86%), т. пл. 158–160°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.83 с (3H, 2-CH₃), 2.83 с (3H, CH₃), 3.31 м (1H, C¹¹H), 4.52 м (1H, C⁶H), 6.87 д (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 6.96 т (1H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.13–7.23 м (3H, ArH, N⁵H), 7.39 д (2H, ArH, *J* 8.0 Гц), 7.64 д (2H, ArH, *J* 8.0 Гц), 10.31 с (1H, NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 23.4, 27.9, 47.7, 48.0, 86.3, 117.2, 121.1, 121.2, 126.3, 127.4, 129.1, 129.2, 129.9, 138.4, 151.0, 155.4, 167.4. Найдено, %: С 61.62; Н 4.97; N 11.09. C₁₉H₁₈ClN₃O₃. Вычислено, %: С 61.38; Н 4.88; N 11.30.

Оценку анальгетической активности соединений 1–5 проводили методом специфической болевой реакции «уксусные корчи» [16] на белых нелинейных мышах обоего пола массой 22–30 г. Группа лабораторных животных формировалась методом случайной выборки с учетом массы тела. Количество животных, входивших в контрольную и опытную группы, составляло 6 шт. Болевую реакцию в тесте «уксусные корчи» вызывали внутрибрюшинным введением 0.75% уксусной кислоты (из расчета 0.1 мл на 10 г массы животного) через 30 мин после внутрибрюшинного введения исследуемых соединений в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном растворе крахмала. В течение последующих 20 мин после инъекции уксусной кислоты подсчитывали количество «корчей» для каждого животного. Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» в процентах по сравнению с контролем. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем 2%-ной крахмальной слизи. В качестве эталона сравнения использовали субстанцию метамизол натрия (АО «Усолжье-Сибирский химфармзавод», Россия) в дозе 50 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Полученные данные

обрабатывали методами математической статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при *p* < 0.05 [17].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Манапов Радик Рафикович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0198-2364>

Замараева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>

Слепова Надежда Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>

Рудакова Ирина Павловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>

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

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам учреждения, в котором проводились исследования, и утвержденным правовым актам РФ и международных организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкурко О.П. // ХГС. 2022. Т. 58. № 6–7. С. 279; Shkurko O.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2022. Vol. 58. P. 279. doi 10.1007/s10593-022-03085-8
2. El-Hamouly W.S., El-Khamry A.-M.A., Abbas E.M.H. // Indian J. Chem. (B). 2006. Vol. 45. P. 2091. doi 10.1002/chin.200703140
3. Yar M., Bajda M., Shahzadi L., Shahzad S.A., Ahmed M., Ashraf M., Alam U., Khan A.F. // Bioorg. Chem. 2014. Vol. 54. P. 96. doi 10.1016/j.bioorg.2014.05.003
4. Sallum L.O., Custodio J.M.F., Rodrigues A.C.C., Ribeiro J.F.R., Bezerra B.P., Ayala A.P., Ramos L.M., Camargo A.J., Napolitano H.B.Z. // Kristallogr. 2019. Vol. 234. P. 657. doi 10.1515/zkri-2019-0032
5. Кулаков И.В., Талипов С.А., Шульгау З.Т., Сейлханов Т.М. // ХГС. 2015. Т. 50. С. 1478; Kulakov I.V., Talipov S.A., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. P. 1477. doi 10.1007/s10593-014-1613-1

6. Замараева Т.М., Гейн В.Л., Бузмакова Н.А., Дмитриев М.В. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 7. С. 1028; Zamaraeva T.M., Gein V.L., Buzmakova N.A., Dmitriev M.V. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 7. P. 1022. doi 10.1134/S1070428016070174
7. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Дмитриев М.В., Насакин О.Е. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 6. С. 853; Gein V.L., Zamaraeva T.M., Dmitriev M.V., Nasakin O.E. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 6. P. 869. doi 10.1134/S1070428017060094
8. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Бузмакова Н.А., Дмитриев М.В., Насакин О.Е., Казанцева М.И. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. № 1. С. 90; Gein V.L., Zamaraeva T.M., Buzmakova N.A., Dmitriev M.V., Nasakin O.E., Kazantseva M.I. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 1. P. 86. doi 10.1134/S1070428017010158
9. Гейн В.Л., Замараева Т.М., Бузмакова Н.А., Рудакова И.П., Дмитриев М.В. // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 6. С. 26; Gein V.L., Zamaraeva T.M., Buzmakova N.A., Rudakova I.P., Dmitriev M.V. // Pharm. Chem. J. 2018. Vol. 52. N 6. P. 515. doi 10.1007/s11094-018-1851-0
10. Бузмакова Н.А., Замараева Т.М., Рудакова И.П., Дмитриев М.В. // Хим.-фарм. ж. 2022. Т. 56. № 12. С. 44. doi 10.30906/0023-1134-2022-56-12-44-46; Buzmakova N.A., Zamaraeva T.M., Rudakova I.P., Dmitriev M.V. // Pharm. Chem. J. 2023. Vol. 56. P. 1613. doi 10.1007/s11094-023-02835-y
11. Бузмакова Н.А., Замараева Т.М., Ивкин Д.Ю., Анушкин Д.Ю., Слепова Н.В., Дозморова Н.В. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. Т. 12. № 4. Приложение 1. С. 112. doi 10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1601
12. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, 2022, Version 1.171.42.74a.
13. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
14. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
15. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
16. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журанлевой, В.К. Лепахина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
17. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. С. 81.

Synthesis, Structure, Analgesic Activity of *N*-Aryl-2,3-dimethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-2,6-methanobenzo[*g*][1,3,5]oxadiazocin-11-carboxamides

R. R. Manapov¹, T. M. Zamaraeva^{1,*}, N. V. Slepova¹, I. P. Rudakova¹, and M. V. Dmitriev²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

² Perm State National Research University, Perm, 614068 Russia

*e-mail: tanyapgf@yandex.ru

Received November 5, 2024; revised November 28, 2024; accepted November 29, 2024

N-Aryl-2,3-dimethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-2,6-methanobenzo[*g*][1,3,5]oxadiazocin-11-carboxamides were obtained by the three-component reaction of *N*-aryl-3-oxobutanamides, salicylic aldehyde, *N*-methylurea in ethanol in the presence of potassium hydrosulfate. The structure of the obtained compounds was determined by ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis data. The analgesic activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: *N*-aryl-3-oxobutanamides, salicylic aldehyde, *N*-methylurea, three-component reactions, analgesic activity