

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕРАГИДРОПИРИДАЗИН-3-ОНОВ

© 2024 г. Р. Дж. Хачикян*, З. Г. Овакимян, Г. А. Паносян, Л. С. Мирзоян, Р. Г. Пароникян

*Институт органической химии научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН
Республики Армения, 0014, Республика Армения, Ереван, пр. Азатутян, 26*

**e-mail: khachikyanraya@gmail.com*

Поступила в редакцию 21.05.2024 г.

После доработки 11.06.2024 г.

Принята к публикации 12.06.2024 г.

Установлено, что 4-арил-4-оксо-2-индол-3-илбутановая кислота и ее производные при взаимодействии с гидразином образуют 6-арил-4-[(незамещенный и замещенные) индол-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-оны, в то время как сходные по структуре 4-арил-4-оксо-2-гетерилбутановые кислоты в аналогичных условиях гетероциклизуются с последующим отщеплением азота, приводя к 6-арил-2,3-дигидропиридазин-3-онам. Изучение нейротропной активности новых производных тетрагидропиридазинов показало, что все синтезированные вещества обладают анксиолитическим действием.

Ключевые слова: β -ароилакриловая кислота, гетероциклизация, индол, нейротропная активность, пиридазинон

DOI: 10.31857/S0514749224110103 **EDN:** QHGOZX

ВВЕДЕНИЕ

В связи с интенсивным развитием органической химии медицина обогатилась большим числом физиологически активных природных и синтетических лекарственных средств.

В настоящее время большинство новых лекарственных препаратов создается на основе гетероциклических соединений. В свою очередь химия азотсодержащих гетероциклических соединений — один из наиболее динамично развивающихся разделов современной органической и биоорганической химии. Большое число азотистых гетероциклов проявляют широкий спектр биологической активности и исследуются в качестве новых лекарственных препаратов.

Исходя из вышесказанного, весьма актуальным является синтез азотсодержащих гетероциклических соединений.

Отметим, что по поиску новых гетероциклических соединений на примере 4-арил-4-оксо-2-(3,5-диметилпиразол-2-ил)бутановых кислот [1] осуществлен синтез 6-арил-4-(3,5-диметилпира-

зол-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-онов при взаимодействии вышеназванных кислот с гидразина и фенилгидразина гидрохлоридами, т. е. продуктов циклизации без отщепления азота.

В более ранних работах однако при гетероциклизации 4-арил-4-оксо-2-гетерилбутановых кислот с гидрохлоридом или гидратом гидразина вместо ожидаемых азототетрагидропиридазин-3-онов получены 6-арил-2,3-дигидропиридазин-3-оны [2, 3]. Последние могли образоваться только в результате первоначальной гетероциклизации с последующим отщеплением азота, поскольку известно, что взаимодействие β -ароилакриловых кислот с гидрохлоридом или гидратом гидразина приводит к образованию не производных пиридазинона, а пирозолилкарбоновых кислот [4].

Полученные результаты позволили заключить, что азолы могут служить в качестве защиты для синтеза производных дигидропиридазинона из β -ароилакриловых кислот, синтез которых другими путями затруднен.

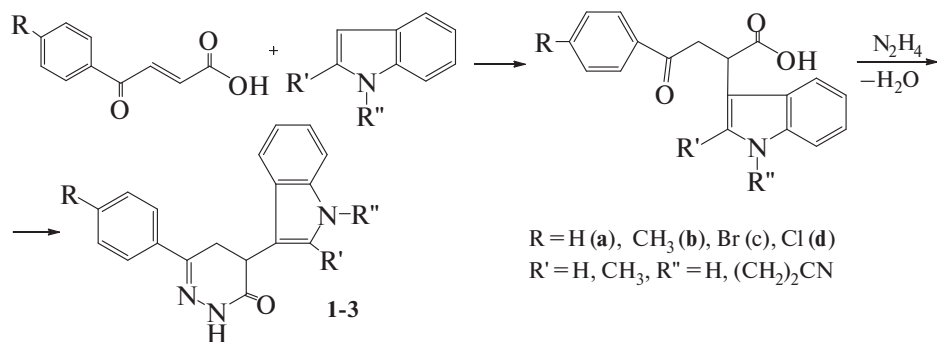
Из литературы известно, что производные арилпиридазинона — 6-арил-2-(замещенный

амино-1-ил)-2-производные метил-4,5-дигидро(2*H*)-пиридазин-3-оны — обладают выраженной противосудорожной и противотуберкулезной активностью [5].

Индустриальный прогресс последних двух веков оказывает свое негативное влияние на природу и живой организм. Непрерывное ухудшение

Исследования показали, что иначе протекает взаимодействие с гидрохлоридом или гидратом гидразина вышеупомянутых аддуктов, приводящее к некоторым новым производным 6-арил-4-[(индол, 2-метилиндол, 1-*N*-цианэтилиндол)-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-онам (схема), нейротропная активность которых ранее не изучали.

Схема



1b ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{H}, \text{R}'' = \text{H}$); **1c** ($\text{R} = \text{Br}, \text{R}' = \text{H}, \text{R}'' = \text{H}$); **1d** ($\text{R} = \text{Cl}, \text{R}' = \text{H}, \text{R}'' = \text{H}$);

2c ($\text{R} = \text{Br}, \text{R}' = \text{CH}_3, \text{R}'' = \text{H}$); **3a** ($\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{H}, \text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_4\text{CN}$); **3b** ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{H}, \text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_4\text{CN}$)

биосферы привело к увеличению воздействий физико-химического и биологического характера на человека, что, в свою очередь, повлекло за собой рост сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и психических расстройств. По данным ВОЗ, сейчас в мире около 50 млн человек страдают эпилепсией. В настоящее время в терапии противоэпилептическими препаратами, в основном второго поколения, намечается тенденция оптимизации лечения, направленная на использование антиконвульсантов с расширенными комбинированными свойствами.

На этом фоне резко возрастает потребность в новых, эффективных, малотоксичных, избирательно действующих лекарственных препаратах природного и синтетического происхождения.

Исходя из имеющихся литературных данных и собственных исследований о высокой биологической активности β -ароилакриловых кислот и их производных [6–11], а также описанной в литературе высокой противосудорожной и противотуберкулезной активности производных арилпиридазинов [5] изучено взаимодействие с гидрохлоридом или гидратом гидразина аддуктов β -ароилакриловых кислот с индолом и его производными, которые сами по себе обладают определенной фармакологической активностью, либо входят в структуру эффективных лекарственных веществ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при протекании реакции β -элиминирования, кроме других факторов, по всей вероятности, существенную роль играет также электроотрицательность уходящей группы. Чем выше электроотрицательность отщепляющейся группы, тем связь, естественно, более прочная и для разрыва требуется больше энергии.

Целью предложенной работы являлся синтез на основе β -ароилакриловых кислот и их производных новых тетрагидропиридазин-3-онов и изучение их нейротропной активности.

Изучали психотропную и противосудорожную активность 5 новых тетрагидропиридазин-3-онов **1b, c**, **2c**, **3a, b** по антагонизму с коразолом, исследовательскую активность — по тесту “открытое поле”, центральное миорелаксантное действие — по тесту “вращающегося стержня”, анксиолитический эффект соединений оценивали по тестам “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Сравнение проводили с применяемым в клинической практике препаратом этосуксимидом [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментов показали, что все изученные соединения в той или иной степени проявляют антагонизм с коразолом. Из них 2 соединения **3a** и **3b** проявляют более выраженное дей-

ствие, $ЭД_{50}$ (50%-ая эффективная доза) для них составляет 37.5 (20.8 ÷ 67.5) и 44.0 (33.8 ÷ 57.2) мг/кг, соответственно, у остальных соединений выявлена эффективность на уровне 20–40%. По противосудорожной активности соединения превосходят в 3–4 раза этосуксимид, $ЭД_{50}$ которого составляет 155 (117.5 ÷ 204.5) мг/кг при $p \leq 0.05$. По центральному миорелаксирующему действию как синтезированные соединения, так и этосуксимид в изученных дозах не проявляют нейротоксического эффекта, не вызывая миорелаксации.

Изучение исследовательской активности соединений показало, что соединения в дозе 50 мг/кг вызывают некоторый седативный эффект, статистически достоверно уменьшая горизонтальные и вертикальные перемещения крыс на модели “открытое поле” по сравнению с контрольными животными. Одновременно соединения не проявляют противотревожной активности, так как не увеличивают количество обнюхиваний ячеек. Этосуксимид в таких же условиях в дозе 200 мг/кг не проявляет ни активирующий, ни седативный эффект и не обладает противотревожным действием.

На модели ПКЛ все соединения увеличивают заходы в открытые рукава до 5.8 ± 2.4 (соединение **1b**), уменьшая количество заходов в закрытые рукава по сравнению с контролем. Все соединения увеличивают время нахождения в открытых рукавах максимум до 54.0 ± 10.1 с (соединение **1c**), тогда как контрольные животные не идут в открытые рукава из-за боязни высоты. Полученные данные свидетельствуют об анксиолитическом (транквилизирующем) действии изученных веществ. Этосуксимид в дозе 200 мг/кг такими свойствами не обладает, не увеличивает заходы в открытые рукава и не увеличивает время нахождения в открытых рукавах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury 300 VX (США) (300 и 75 МГц соответственно) в смеси $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе “Коршуна Климовой” (СССР) для С и Н, методом Дюма–Прегля для N. Температуры плавления определены на приборе VEB Wägetechnik Rapido Radebeul Betriebes VEB Kombinat NAGEMA DDR. Чистоту циклических солей контролировали методом ТСХ на пластинках Sulifol UV-254, элюент $n-BuOH-EtOH-H_2O-AcOH$, 10 : 2 : 1 : 5, проявление парами иода.

Тетрагидропиридазины 1–3. Общая методика. Смесь, состоящую из 2.5 ммоль 4-арил-4-оксо-2-[(индол- или -(2-метилиндол-, или -(1-N-цианэтилиндол)-3-ил)]бутановой кислоты и 5 мл 60–65% ги-

дразина в 5–7 мл этилового спирта кипятили 4–5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Для очистки от примесей осадок перекристаллизовывали из этилового спирта.

6-(4-Метилфенил)-4-(индол-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3 (1b). Выход 0.6 г (74%), т.пл. 260–26°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.24 д.д (1H, J 16.8, 7.0 Гц) и 3.31 д.д (1H, J 16.8, 6.8 Гц, CH_2), 3.97 д.д (1H, J 7.0, 6.8 Гц, CH), 6.93–7.00 м (2H), 7.02–7.07 м (1H, NCH и C_6H_4), 7.14–7.19 м (2H, C_6H_4Me), 7.29–7.33 м (1H, C_6H_4), 7.62–7.67 м (3H, C_6H_4 и C_6H_4Me), 10.64 уш. (1H, $NHCH$), 10.75 с (1H, $NHCO$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 20.7 (CH_3), 28.8 (CH_2), 33.9 (CH), 110.6, 111.0 (CH), 118.1 (CH), 118.7 (CH), 120.7 (CH), 121.5 (CH), 125.2 (2·CH), 126.0, 128.5 (2·CH), 133. 2, 136.1, 138.1, 148.3, 166.9. Найдено, %: С 75.19; Н 5.60; N 13.93. $C_{19}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: С 75.25; Н 5.61; N 13.86.

6-(4-Бромфенил)-4-(индол-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3 (1b). Выход 0.78 г (87%), т.пл. 232–233°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 3.20–3.36 м (2H, CH_2), 4.00 т (1H, J 6.9 Гц, CH), 6.93–7.09 м (3H, NCH и C_6H_4), 7.30–7.35 м (1H, C_6H_4), 7.48–7.54 м (2H, C_6H_4Br), 7.61–7.66 м (1H, C_6H_4), 7.68–7.73 м (2H, C_6H_4Br), 10.66 уш (1H, $NHCH$), 10.90 с (1H, $NHCO$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 28.7 (CH_2), 33.8 (CH), 110.5, 111.1 (CH), 118.2 (CH), 118.7 (CH), 120.8 (CH), 121.5 (CH), 122.5, 126.0, 127.1 (2·CH), 130.9 (2·CH), 135.1, 136.1, 147.3, 166.9. Найдено, %: С 58.78; Н 3.73; N 11.36. $C_{18}H_{14}BrN_3O$. Вычислено, %: С 58.69; Н 3.80; N 11.41.

6-(4-Хлорфенил)-4-(индол-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3 (1g). Выход 0.73 г (91%), т.пл. 238–239°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 3.26 д.д (1H, J 16.9, 7.0 Гц) и 3.31 д.д (1H, J 16.9, 7.0 Гц, CH_2), 4.00 т.д (1H, J 7.0, 0.5 Гц, CH), 6.94–7.00 м (2H, NCH, C_6H_4), 7.02–7.08 м (1H, C_6H_4), 7.30–7.34 м (1H, C_6H_4), 7.34–7.39 м (2H, C_6H_4Cl), 7.62–7.65 м (1H, C_6H_4), 7.75–7.80 м (2H, C_6H_4Cl), 10.66 уш (1H, $NHCH$), 10.89 с (1H, $NHCO$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 28.8 (CH_2), 33.8 (CH), 110.5, 111.1 (CH), 118.2 (CH), 118.7 (CH), 120.7 (CH), 121.5 (CH), 126.0, 126.8 (2·CH), 128.0 (2·CH), 134.0, 134.6, 136.1, 147.2, 166.9.

Найдено, %: С 66.85; Н 4.35; N 13.89. $C_{18}H_{14}ClN_3O$.
Вычислено, %: С 6.76; Н 4.33; N 13.98.

6 - (4 - Бромфенил) - 4 - [(2 - метилин - дол)-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазинон-3 (2с).
Выход 0.66 г (69%), 310–313°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 2.32 с (3Н, CH_3), 3.12 д.д (1Н, J 17.1, 12.5 Гц, CH_2), 3.21 д.д (1Н, J 17.1, 7.7 Гц, CH_2), 4.09 д.д (1Н, J 12.5, 7.7 Гц, СН), 6.85–6.90 м (1Н), 6.94–7.00 м (1Н), 7.23–7.27 м (1Н) и 7.31–7.35 м (1Н, C_6H_4), 7.56–7.61 м (2Н) и 7.67–7.72 м (2Н, C_6H_4Br), 10.84 уш. (1Н, NH), 11.13 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 11.5 (CH_3), 29.5 (CH_2), 33.1 (СН), 107.1 (СН), 110.5, 118.0 (СН), 118.1 (СН), 119.9 (СН), 122.5, 126.8, 127.6 (2-СН), 131.3 (2-СН), 132.9, 135.2, 135.3, 149.0, 168.3. Найдено, %: С 59.73; Н 4.25; N 10.97. $C_{19}H_{16}BrN_3O$. Вычислено, % : С 59.69; Н 4.19; N 10.99.

6 - Фенил - 4 - [(1 - N - цианэтилин - дол)-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазинон-3 (3а).
Выход 0.55 г (64%), т.пл. 176–177°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 2.86 т (2Н, J 6.7 Гц, CH_2CN), 3.28 д.д (1Н, J 17.0, 8.2 Гц, CH_2CH), 3.31 д.д (1Н, J 17.0, 7.3 Гц, CH_2CH), 4.02 д.д (1Н, J 8.2, 7.3 Гц, СН), 4.40 т (2Н, J 6.7 Гц, NCH_2), 7.03–7.08 м (1Н, C_6H_4), 7.13 уш. (1Н, NCH), 7.13–7.19 м (1Н, C_6H_4), 7.30–7.40 м (3Н, $m,p-C_6H_5$), 7.42 уш.д (1Н, J 8.1 Гц, C_6H_4), 7.65 уш.д (1Н, J 7.9 Гц, C_6H_4), 7.73–7.78 м (2Н, $o-C_6H_5$), 10.90 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 18.4 (CH_2CN), 29.1 (CH_2CH), 33.7 (СН), 41.2 (NCH_2), 109.1 (СН), 111.4, 117.4, 118.9 (СН), 119.3 (СН), 121.4 (СН), 124.9 (СН), 125.3 (2-СН), 128.8, 127.8 (2-СН), 128.5 (СН), 135.5, 135.9, 148.5, 166.7. Найдено, %: С 73.76; Н 5.21; N 16.33. $C_{21}H_{18}N_4O$. Вычислено, % : С 73.68; Н 5.26; N 16.37.

6 - (4 - Метилфенил) - 4 - [(1 - N - цианэтилин - дол)-3-ил]-2,3,4,5-тетрагидропиридазинон-3 (3б).
Выход 0.65 г (72%), т.пл. 203–204°С. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 2.37 с (3Н, CH_3), 2.86 т (2Н, J 6.7 Гц, CH_2CN), 3.25 д.д (1Н, J 16.8, 7.9 Гц, CH_2CH), 3.27 д.д (1Н, J 16.8, 7.1 Гц, CH_2CH), 3.99 д.д (1Н, J 7.9, 7.1 Гц, СН), 4.40 т (2Н, J 6.7 Гц, NCH_2), 7.02–7.07 м (1Н, C_6H_4), 7.11 уш. (1Н, =СН), 7.11–7.19 м (3Н, Ar), 7.42 д.т (1Н, J 8.2, 0.8 Гц, C_6H_4), 7.62–7.66 м (3Н, Ar), 10.82 уш. (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75.463 МГц, $DMCO-d_6-CCl_4$, 1 : 3), δ , м.д.: 18.4, 20.7, 29.0, 33.7, 41.2,

109.1 (СН), 111.5, 117.4, 118.9 (СН), 119.3 (СН), 121.4 (СН), 125.0 (СН), 125.3 (2-СН), 126.8, 128.6 (2-СН), 133.2, 135.6, 138.2, 148.6, 166.8 (СО). Найдено, %: С 73.98; Н 5.78; N 15.82. $C_{22}H_{20}N_4O$. Вычислено, %: С 74.16; Н 5.62; N 15.73.

Исследование синтезированных соединений и препаратов сравнения проводили на 50 аутбредных мышах обоего пола массой 18–24 г и 30 крысах-самцах массой 120–140 г. О противосудорожной активности соединений судили по предотвращению клонического компонента судорог, вызываемого у мышей подкожным введением коразола (80 мг/кг). Антагонизм с коразолом является также прогностическим тестом для выявления транквилизирующей активности соединений [13]. Нежелательные побочные эффекты у этих же животных — центральный миорелаксанта́ный эффект и нарушение координации движений — исследовали по методу “вращающегося стержня” [14]. Исследуемые соединения вводили в концентрации 50 мг/кг, препарат сравнения заронтин — в дозах 150–300 мг/кг внутривентриально за 45 мин до введения коразола в виде суспензии с метилкарбоксилцеллюлозой и твином-80. Контрольным животным вводили эмульгатор. Результаты экспериментов статистически обрабатывали с расчетом эффективных 50% (ED_{50}) доз [15].

Седативное, активирующее и противотревожное действие отобранных наиболее активных соединений изучали на крысах в тесте “открытое поле” [16,17]. Регистрацию спонтанного поведения каждого отдельного животного осуществляли в течение 5 мин. О наличии седативного и активирующего действия судили по количеству горизонтальных (пересечения квадратов) и вертикальных (подъемы на задние лапы) перемещений, анксиолитический эффект оценивали по количеству обследованных ячеек в опытных и контрольных группах животных. Количество животных на этой модели составляло 8 для каждого соединения, контроля и аналогов. Исследуемые соединения вводили крысам в наиболее эффективной дозе 50 мг/кг. Контрольным животным вводили эмульгатор.

Анксиолитический эффект препарата оценивали в тесте ПКЛ на мышах по увеличению числа заходов в открытые (светлые) рукава и времени нахождения в них без увеличения общей двигательной активности [18,19]. При этом фиксировали время, проведенное в закрытых, открытых рукавах установки, в центре, и количество заходов в закрытые рукава установки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью изучения биологических свойств и установления связей между строением и биологической активностью синтезированы новые соединения в ряду тетрагидропиридазин-3-онов.

Изученные вещества проявили некоторый противосудорожный и психотропный эффект, что является предпосылкой для дальнейшего исследования их биологических свойств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Исследования с животными проводились согласно правилам “Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментов” (Директива 2010/63/EU), уход и содержание животных осуществлялись в соответствии с рекомендациями руководства по содержанию и использованию лабораторных животных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хачикян Рая Джаановна,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2014-7861>

Овакимян Заруи Грантовна,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1604-5834>

Паносян Генрик Артаваздович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Мирзоян Лилит Самвеловна,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4915-9805>

Пароникян Рузанна Гарниковна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nada A., Zayed M. F. and Gad W., *Egypt. J. Chem.*, **1985**, 28, 527–530. doi 10.1002/chin.198801240
2. Хачикян Р. Дж., Карамян Н. В., Паносян Г. А., Инджикян М. Г. *Изв. РАН, Сер. хим.* **2004**, 8, 1982–1986. doi 10.1007/s11172-006-0068-7
3. Хачатрян Р.А., Хачикян Р.Дж., Карамян Н.В., Паносян Г. А., Инджикян М. Г. *ХТС*, **2004**, 40 (4), 446–451. doi 10.1023/B:CONC.0000033355.93962.f5
4. Kadi M., X. El', Hashash M.A. El', Sayed M.A. *Rev. Roum. Chem.* **1981**, 26 (8), 1161–1165.
5. Asif M., Singh A., Khan S.A., Husain A. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2018**, 54, 1–12. doi 10.1590/s2175-97902018000300040
6. Geiger W.B., Conn J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67 (1), 112–116. doi 10.1021/ja01217a038
7. Cramer B.J., Schroeder W., Moran W.J., Nield C. H., Edwards M., Jarowski C. I., Puetzer B. *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* **1948**, 37, 439–449. doi 10.1002/jps.3030371102
8. Worrall R.L. *Med. World* **1946**, 2.
9. Bowden K., Dixon M.S., Ranson R.J. *J. Chem. Res.* **1979**, 1, 8.
10. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Балян А. А. *Хим. ж. Армении* **2017**, 70 (3), 384–388.
11. Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Микаелян А.А., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. *Хим. фарм. ж.* **2017**, 51 (10), 85–88. doi 10.30906/0023-1134-2017-51-10-22-25
12. Машковский М.Д., *Лекарственные средства*, М.: Новая волна. **2021**, 1216–1218.
13. Dunham N.W., Miya T.S. *J. Am. Pharm. Ass. Sci.* **1957**, 46 (3), 208–209. doi 10.1002/jps.3030460322
14. Беленький М. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Изд. Мед. литературы, **1963**. 152–155.
15. Vogel H.G. and Vogel W.H. Psychotropic and neurotropic activity In Drug Discovery and Evaluation Berlin–N.Y.: Springer. **2008**, 569–874.
16. File Behav S.E., *Brain. Res.* **2001**, 125, 151–157. doi 10.1016/S0166-4328(01)00292-3
17. Stanford S.C. *J. Psychopharmac.* **2007**, 21, 134–135.
18. Prut L., Berzung C. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 463, 3–33. doi 10.1016/S0014-2999(03)01272-X
19. Pelow S., File S.E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1986**, 24 (3), 525–529. doi 10.1016/0091-3057(86)90552-6

Synthesis and Evaluation of the Neurotropic Activity of New Tetrahydropyridazin-3-one Derivatives

R. Dzh. Khachikyan*, Z. G. Hovakimyan, G. A. Panosyan, L. S. Mirzoyan,
and R. G. Paronikyan

*The Institut of Organic Chemistry of the Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry
of NA S of Republic of Armenia, Azatutyan Ave. 26, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: khachikyanraya@gmail.com*

Received May 21, 2024; revised June 11, 2024; accepted June 12, 2024

It was established that 4-aryl-4-oxo-2-indol-3-yl butanoic acid and its derivatives upon interaction with hydrazine form 6-aryl-4-[(unsubstituted and substituted) indol-3-yl]-2, 3, 4, 5-tetrahydropyridazin-3-ones, while similarly constructed 4-aryl-4-oxo-2-heterylbutanoic acids under similar conditions are heterocyclized with subsequent azole elimination, resulting in the formation of 6-aryl-2,3-dihydropyridazin-3-ones. The study of the neurotropic activity of new tetrahydropyridazinones derivatives showed that all of the studied substances have anxiolytic action.

Keywords: β -aroylacrylic acid, heterocyclization, indole, neurotropic activity, pyridazinone