

# ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ ОДНОСТАДИЙНЫЙ СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ N-МЕТИЛ-5-ОКСО-1,4,5,6,7,8- ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОКСАМИДОВ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2025 г. Н. В. Носова<sup>1</sup>, М. О. Старовойтова<sup>1</sup>, М. А. Логинова<sup>1</sup>, Р. Р. Махмудов<sup>2,3</sup>,  
В. В. Новикова<sup>1</sup>, И. Г. Мокрушин<sup>2</sup>, В. Л. Гейн<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Пермь, 614990 Россия

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

<sup>3</sup> Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,  
Пермь, 614045 Россия  
\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 18 января 2025 г.

После доработки 19 марта 2025 г.

Принято к печати 21 марта 2025 г.

Четырехкомпонентной реакцией N-метиламида ацетоксусной кислоты с димедоном, ароматическим альдегидом и ацетатом аммония в отсутствие растворителя получены замещенные N-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамиды. Строение полученных веществ установлено на основании данных ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии. Изучена антибактериальная и антиноцицептивная активность синтезированных соединений. Обнаружено, что N-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамиды обладают анальгетической (антиноцицептивной) активностью, превышающей таковую препарата сравнения метамизол натрия.

**Ключевые слова:** N-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамиды, N-метилацетатамид, димедон, антиноцицептивная активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X25010022, **EDN:** AHRMTM

## ВВЕДЕНИЕ

Замещенные 1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолины обладают различными видами биологической активности. Среди них обнаружены соединения, проявляющие противомаларийную [1], гипогликемическую [2], антигипертензивную [3] и противоопухолевую активность [4–6]. Гексагидрохинолины, функционализированные в положении 3 замещенной амидной группой предложены для использования в качестве эффективного противоопухолевого средства при синдроме множественной лекар-

ственной устойчивости у пациентов, получающих химиотерапию [7], в качестве фотосенсибилизатора в фотодинамической терапии для лечения злокачественных образований [8], а также как противовоспалительные средства при лечении аллергических заболеваний [9]. Авторами патента [10] производные 4-фенил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолина предложены в качестве лекарственного средства для лечения бесплодия. Замещенный N-метил-6-хиолинкарбоксамида запатентован в качестве лекарственного средства для лечения фиброза легких [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее реакцией незамещенного амида ацетуксусной кислоты и N-арилацетоацетамидов с циклическими 1,3-дикетонами, ароматическими альдегидами и ацетатом аммония получены 5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолины, функционализированные в положении 3 незамещенной амидной [12] или N-ариламидной группой [13, 14], среди которых обнаружены вещества, проявляющие анальгетическое действие [12]. В патенте [15] описывается получение в метаноле в условиях микроволнового излучения и использование для лечения клеточных пролиферативных заболеваний близких по структуре N-(R-метил)замещенных 4-арил-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамидов.

Нами изучено взаимодействие N-метилацетоацетамида **1** с димедоном **2**, ароматическим альдегидом **3** и ацетатом аммония **4** в отсутствие растворителя. Проведенные исследования показали, что циклоконденсация успешно протекает в отсутствие растворителя при температуре 130–150°C с образованием 4-арил-N,2,7,7-тетраметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамидов **5a–e** (схема 1). Известно, что в данной реакции в качестве побочных продуктов могут образовываться замещенные акридины [12, 16, 17]. Их образование зафиксировано нами (15–25%) при использовании в конденсации ароматических альдегидов с электронодонорными заместителями (4-Me<sub>2</sub>N, 4-Et<sub>2</sub>N) и пиридин-3-карбальдегида, что подтверждалось данными ЯМР. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H гексагидроакридинов сигнал NH-протона сдвинут в более слабое поле

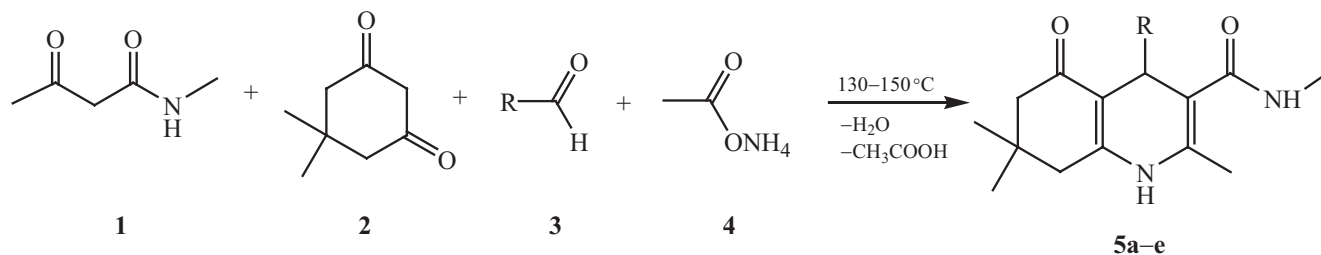
9.1–9.2 м. д. по сравнению с сигналом NH-протона в гексагидрохинолине (8.5–8.6 м. д.). В случае же электроноакцепторных групп, независимо от их положения в цикле, выделены чистые продукты с хорошими выходами.

Соединения **5a–e** представляют собой бледно-желтые и белые вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, ацетоне, ацетонитриле, при нагревании в спиртах, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **5a–e** имеются полосы поглощения карбонильных группы (1670–1684 см<sup>-1</sup>), связей N–H гетероцикла и N-метиламидной группы (3243–3265 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5a–e** наблюдается дублет NH-протона амидной группы (7.35–7.46 м. д.), дублет трех протонов группы CH<sub>3</sub> амидного остатка (2.51–2.53 м. д.), а также синглет NH-протона гексагидрохинолинового цикла (8.51–8.60 м. д.), подтверждающие данную структуру. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **5a–e** присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной группы гетероцикла (193.56–194.02 м. д.) и атома углерода амидной группы (168.75–169.00 м. д.).

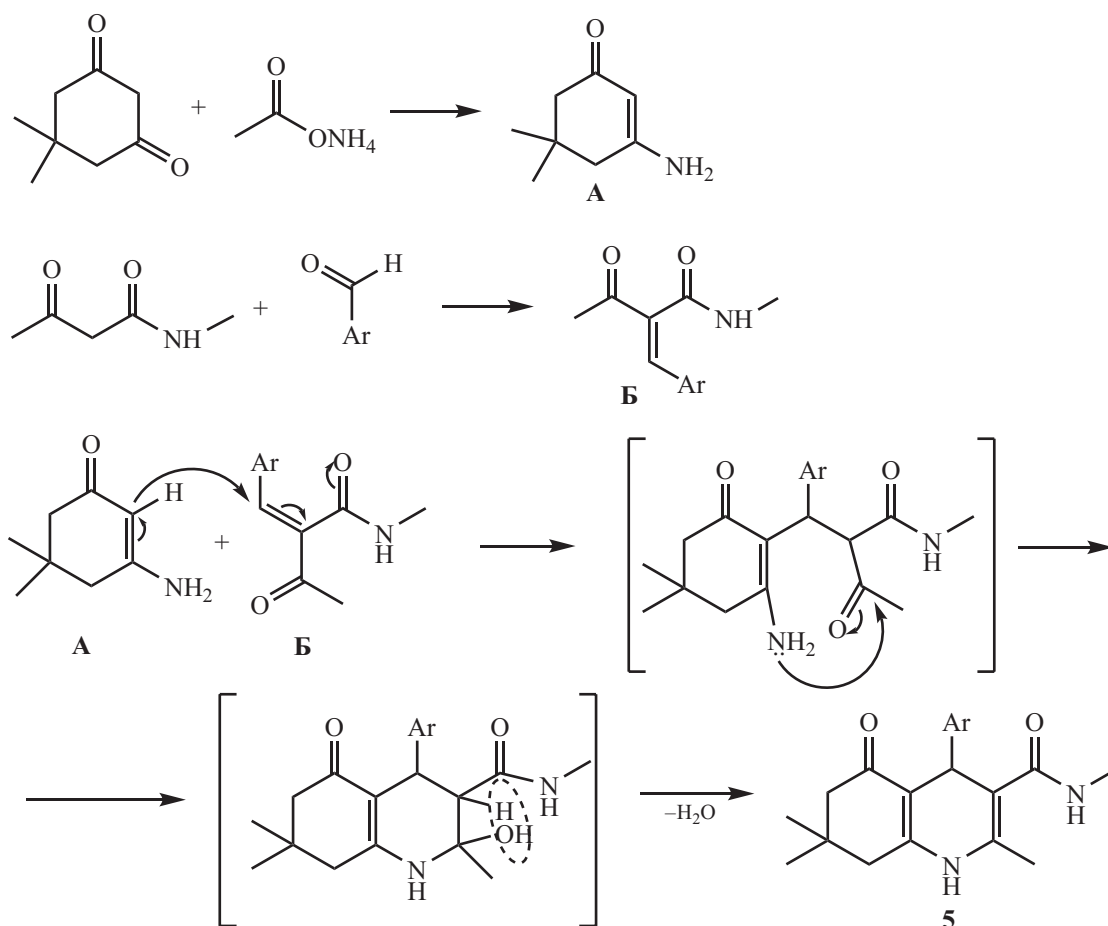
Вероятный механизм образования замещенных N-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамидов **5a–e** показан на схеме 2. Предположительно, на первой стадии протекает взаимодействие 1,3-дикарбонильного соединения с аммиаком с образованием промежуточного интермедиата **A**. В результате конденсации N-метилацетоацетамида с ароматическим альдегидом образуется промежуточный неопределенный продукт **Б**, который при взаимодействии с интермедиатом **A** конденсируется с образованием гексагидрохинолин-3-карбоксамидов **5**.

Схема 1.



R = Ph (**5a**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5b**), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5b**), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5r**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5d**), 4-CH<sub>3</sub>OCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5e**).

Схема 2.



Проведен биологический скрининг полученных соединений **5a–e** на антиноцицептивную активность. Результаты исследования представлены в табл. 1. Антиноцицептивное действие всех соединений было исследовано через 1 и 2 ч, т. е. на пике оборонительного рефлекса. На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что все соединения проявляют антиноцицептивное действие, достоверно превышая таковое для препарата сравнения – метамизола натрия. Наибольший антиноцицептивный эффект проявляет соединение **5a**. Кроме того, соединение **5a** на пике оборонительного рефлекса у животных приближается по силе обезболивающего эффекта к препарату сравнения ибупрофен, что свидетельствует о его перспективности при изучении противовоспалительного действия.

**Таблица 1.** Антиноцицептивная активность исследованных соединений **5a–e** в дозах 50 мг/кг.

Соединение	Время оборонительного рефлекса <sup>a</sup>	
	1.0 ч	2.0 ч
Контроль <sup>б</sup>	10.08±0.24	10.58±0.30
Метамизол натрия <sup>в</sup>	–	16.60±3.40 <i>p</i> < 0.1
Ибупрофен	–	23.56±1.22
<b>5a</b>	18.80±0.37	22.40±0.51
<b>5б</b>	16.70±0.77	19.10±0.33
<b>5в</b>	17.20±0.87	19.50±0.50
<b>5г</b>	15.50±0.59	18.90±0.40
<b>5д</b>	16.20±0.58	19.80±0.92
<b>5е</b>	17.20±0.97	21.00±0.52

<sup>a</sup> Достоверность различий по сравнению с контролем *p* < 0.05.

<sup>б</sup> 2%-ный крахмальный раствор.

<sup>в</sup> В дозе 93 мг/кг (ЕД50).

Таблица 2. Антимикробная активность соединений **5a–e**.

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 6538-P	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25922	<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653
<b>5a</b>	1000	1000	>1000
<b>5б</b>	1000	1000	>1000
<b>5в</b>	1000	1000	>1000
<b>5г</b>	1000	1000	>1000
<b>5д</b>	1000	1000	>1000
<b>5е</b>	1000	1000	>1000
Диоксидин	62.5–1000	3.9–62.5	–
Флуконазол	–	–	8–31

Соединения **5a–e** исследовали также на проявление антимикробной активности к штаммам грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, грамположительных – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, а также низших грибов рода *Candida* – *Candida albicans* NCTC 885-653. Результаты представлены в табл. 2. Были установлены минимальные подавляющие концентрации (МПК), которые варьируют от 1000 мкг/мл, что свидетельствует о низком антимикробном действии полученных соединений.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, четырехкомпонентной реакцией N-метилацетоацетамида с димедоном, ароматическим альдегидом и ацетатом аммония в отсутствие растворителя получены замещенные 4-арил-N,2,7,7-тетраметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамиды **5a–e**, проявляющие анальгетическую (антиноцицептивную) активность.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 и ИК Фурье-спектрометре Lumex InfraLUM® FT-08 (Россия) в диапазоне частот 400–4000 см<sup>–1</sup> методом нарушенного полного внутреннего отражения (приставка НПВО MIRacle Pike, США). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе Bruker DRX 400 с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

**N,2,7,7-Тетраметил-5-оксо-4-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамида (5a).** К 0.011 моль (избыток 10%) N-метилацетоацетамида добавляли 0.01 моль 5,5-диметил-1,3-циклогександиона (димедон), 0.01 моль соответствующего ароматического альдегида и 0.01 моль аммония ацетата. Полученную смесь выдерживали на металлической бане при температуре 130–150°C в течение 5–10 мин до прекращения газовой выделения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл этанола и оставляли на 24 ч до образования осадка. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода, 1:1. Выход 62%, т. пл. 239–241°C (этанол–вода, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>–1</sup>: 3265, 3249 (NH), 1675 (CO, CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.87 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.02 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.97 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, J 16.4 Гц), 2.06 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.14 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, J 16.4 Гц), 2.27 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, J 16.8 Гц), 2.38 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, J 16.8 Гц), 2.52 д (3H, NHCH<sub>3</sub>, J 4.5 Гц), 4.83 с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.04–7.08 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.16–7.18 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.35 д (1H, NHCH<sub>3</sub>, J 4.5 Гц), 8.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.6, 26.2, 27.1, 29.6, 32.5, 37.9, 40.2, 50.9, 108.4, 110.6, 126.0, 127.8 (2C), 128.2 (2C), 135.1, 147.5, 150.9, 169.0 (CON), 194.0 (CO). Найдено, %: C 74.16; H 7.53; N 8.72. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 74.04; H 7.46; N 8.64.

Соединения **5б–e** получали аналогично.

**N,2,7,7-Тетраметил-5-оксо-4-(4-хлорфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамида (5б).** Выход 53%, т. пл. 282–284°C (этанол–вода, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>–1</sup>: 3262 (NH), 1671 (CO, CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.86 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.01 с

(3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.97 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.05 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.14 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.26 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 2.37 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 2.52 д (3H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.5 Гц), 4.82 с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.16 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.23 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.5 Гц), 7.41 д (1H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.5 Гц), 8.56 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.5, 26.2, 27.1, 29.5, 32.5, 37.5, 40.2, 50.8, 108.4, 110.2, 128.1 (2C), 129.7 (2C), 130.6, 135.2, 146.4, 151.1, 168.8 (CON), 194.0 (CO). Найдено, %: C 66.89; H 6.40; N 7.76. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. Вычислено, %: C 66.94; H 6.46; N 7.81.

**N,2,7,7-Тетраметил-5-оксо-4-(3-хлорфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5в).** Выход 58%, т. пл. 248–249°C (этанол–вода, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3265 (NH), 1675 (CO, CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.87 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.02 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 1.99 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.07 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.15 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.29 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.9 Гц), 2.38 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.84 Гц), 2.53 д (3H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.5 Гц), 4.85 с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.10–7.15 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.22–7.24 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.46 д (1H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.5 Гц), 8.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.6, 26.2, 27.0, 29.5, 32.5, 37.9, 40.2, 50.8, 107.9, 110.0, 126.0, 126.5, 127.7, 130.1, 132.9, 135.4, 149.9, 151.2, 168.8 (CON), 194.0 (CO). Найдено, %: C 66.90; H 6.34; N 7.80. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. Вычислено, %: C 66.94; H 6.46; N 7.81.

**N,2,7,7-Тетраметил-5-оксо-4-(2-хлорфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5г).** Выход 73%, т. пл. 258–260°C (этанол–вода, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3243 (NH), 1670 (CO, CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.93 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.03 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 1.89 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 1.93 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.2 Гц), 2.12 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.2 Гц), 2.30 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 2.40 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 2.51 д (3H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.5 Гц), 5.17 с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.05–7.09 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.16–7.25 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.40 д (1H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.5 Гц), 8.53 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.0, 26.1, 27.3, 29.6, 33.1, 36.8, 40.3, 50.9, 107.8, 111.3, 127.3, 127.6, 129.2, 131.3, 131.9, 132.8, 145.3, 151.7, 168.8 (CON), 193.6 (CO). Найдено, %: C 66.74; H 6.39; N 7.78. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl. Вычислено, %: C 66.94; H 6.46; N 7.81.

**N,2,7,7-Тетраметил-5-оксо-4-(4-фторфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5д).** Выход 44%, т. пл. 254–255°C (этанол–вода, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3246, 3220 (NH), 1673 (CO, CON).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.86 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.01 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.97 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.06 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.14 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.27 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 2.37 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 2.52 д (3H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.5 Гц), 4.83 с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.98 т (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.17 т (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.7 Гц), 7.39 д (1H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.5 Гц), 8.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.5, 26.2, 27.1, 29.5, 32.5, 37.2, 40.2, 50.8, 108.4, 110.4, 114.7 д (Ar, 2C, *J* 20.8 Гц), 129.5 д (Ar, 2C, *J* 8.0 Гц), 135.1 д (Ar, 1C, *J* 9.0 Гц), 143.7, 150.8, 160.8 д (Ar, C<sup>4</sup>F, *J* 239 Гц), 168.9 (CON), 194.0 (CO). Найдено, %: C 70.20; H 6.89; N 8.34. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F. Вычислено, %: C 70.15; H 6.77; N 8.18.

**N,2,7,7-Тетраметил-4-(4-метоксикарбонил-фенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5е).** Выход 65%, т. пл. 238–240°C (этанол–вода, 1:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3248 (NH), 1724 (COO), 1684 (CO, CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.85 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.01 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.97 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 15.9 Гц), 2.06 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.15 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 15.9 Гц), 2.28 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.9 Гц), 2.39 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.9 Гц), 2.52 д (3H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.6 Гц), 3.81 с (3H, CH<sub>3</sub>O) 4.91 с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.30 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.4 Гц), 7.42 д (1H, NHCH<sub>3</sub>, *J* 4.6 Гц), 7.80 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.4 Гц), 8.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.5, 26.2, 27.0, 29.5, 32.5, 38.4, 40.4, 50.8, 52.3, 107.8, 110.1, 127.6, 128.2 (2C), 129.3 (2C), 135.3, 151.3, 152.8, 166.7 (COO), 168.8 (CON), 193.9 (CO). Найдено, %: C 69.14; H 6.92; N 7.48. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 69.09; H 6.85; N 7.32.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Носова Наталья Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

Мокрушин Иван Геннадьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4095-8366>

Махмудов Рамиз Рагибович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2326-3976>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vanaerschot M., Lucantoni L., Li T., Combrinck J.M., Ruecker A., Santha T.R.K., Rubiano K., Ferreira E.P., Siciliano G., Gulati S., Henrich P.P., Ng L.C., Murithi J.M., Corey V.C., Duffy S., Lieberman O.J., Veiga M.I., Sindén R.E., Alano P., Delves M.J., Sim K.L., Winzeler E.A., Egan T.J., Hoffman S.L., Avery V.M., Fidock D.A. // *Nat. Microbiol.* 2017. Vol. 2. P. 1403. doi 10.1038/s41564-017-0007-4
2. Kumar A., Sharma S., Tripathi V.D., Maurya R.A., Srivastava S.P., Bhatia G., Tamrakar A.K., Srivastava A.K. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 4138. doi 10.1016/j.bmc.2009.11.061
3. Safak C., Erdemli I., Sunal R. // *Arzneimittelforschung.* 1993. Vol. 43. P. 1052. doi 10.1002/chin.199507151
4. Alqasoumi S.I., Al-Taweel A.M., Alafeefy A.M., Hamed M.M., Noaman E., Ghorab M.M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 6939. doi 10.1016/j.bmcl.2009.10.065
5. Mennatallah A.S., Ali A.E., Nadia S.E. // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 99. Art. 103831. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103831
6. Cetin G., Cetin B., Colak B., Asan M., Birlik Demirel G., Cansaran-Duman D., Akcelic N., Simsek R. // *J. Res. Pharm.* 2022. Vol. 26. P. 219. doi 10.29228/jrp.120
7. Shahraki O., Khoshneviszadeh M., Dehghani M., Mohabbati M., Tavakkoli M., Saso L., Edraki N., Firuzi O. // *Molecules.* 2020. Vol. 1839. P. 16. doi 10.3390/molecules25081839
8. Ragheb M.A., Omar R.S., Soliman M.H., Elwahy A.H.M., Abdelhamid I.A. // *J. Mol. Struct.* 2022. Vol. 1267. Art. 133628. doi 10.1016/j.molstruc.2022.133628
9. Lee Y.J., Son S.E., Im D.S. // *Int. Immunopharmacol.* 2024. Vol. 127. Art. 111428. doi 10.1016/j.intimp.2023.111428
10. Пат. 2403243 (2010). РФ.
11. Пат. 2017145271 (2016). РФ.
12. Носова Н.В., Старовойтова М.О., Махмудов Р.Р., Новикова В.В., Дмитриев М.В., Гейн В.Л. // *ЖОХ.* 2024. Т. 94. № 5. С. 559. doi 10.31857/S0044460X24050032
13. Гейн В.Л., Казанцева М.И., Курбатова А.А. // *ЖОрХ.* 2011. Т. 47. № 6. С. 17; Gein V.L., Kazantseva M.I., Kurbatova A.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2011. Vol. 47. N 6. P. 886. doi 10.1134/S1070428011060091
14. Гейн В.Л., Казанцева М.И., Курбатова А.А., Вахрин М.И. // *ХГС.* 2010. Т. 46. № 5. С. 629; Gein V.L., Kazantseva M.I., Kurbatova A.A., Vahrin M.I. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2010. Vol. 46. N 5. P. 784. doi 10.1007/s10593-010-0560-8
15. Pat. WO 2006/047537 A1 (2006). US.
16. Чебанов В.А., Сараев В.Е., Кобзарь К.М., Десенко С.М., Орлов В.Д., Гура Е.А. // *ХГС.* 2004. № 4. С. 571; Chebanov V.A., Saraev V.E., Kobzar' K.M., Desenko S.M., Gura E.A., Orlov V.D. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2004. Vol. 40. N 4. P. 475. doi 10.1023/B:COHC.0000033541.49115.a0
17. Yu S.-J., Wu S., Zhao X.-M., Lu C.-W. // *Res. Chem. Intermed.* 2017. Vol. 43. P. 3121. doi 10.1007/s11164-016-2814-2

# One-Pot Four-Component Synthesis of Substituted *N*-Methyl 5-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxamides. Biological Activity of the Obtained Compounds

N. V. Nosova<sup>1</sup>, M. O. Starovoytova<sup>1</sup>, M. A. Loginova<sup>1</sup>, R. R. Mahmudov<sup>2,3</sup>, V. V. Novikova<sup>1</sup>,  
I. G. Mokrushin<sup>2</sup>, and V. L. Gein<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

<sup>2</sup> Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

<sup>3</sup> Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies  
Perm, 614045 Russia

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received January 18, 2025; revised March 19, 2025; accepted March 21, 2025

A one-pot four-component solvent-free reaction of *N*-methyl acetoacetamide with dimedone, aromatic aldehyde and ammonium acetate leads to new substituted *N*-methyl 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxamides. The structures of the products were proved using IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy. The synthesized compounds were tested for antimicrobial and antinociceptive activities. The resulting compounds have shown antinociceptive activity greater than that of metamizole sodium.

**Keywords:** hexahydroquinolines, *N*-methyl acetoacetamide, dimedone, antinociceptive activity