

546.47+547.466.33-318+547.288.2

DOI: 10.17072/2223-1838-2019-1-82-88

Е.А. Никифорова<sup>1</sup>, Н.Ф. Кириллов<sup>1</sup>, Р.Р. Махмудов<sup>1,2</sup>, Д.В. Байбародских<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

<sup>2</sup>ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

## СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

### 2-АРИЛ-3-(БЕНЗО[d][1,3]ДИОКСОЛ-5-ИЛ)-2-АЗАСПИРО[3.5]НОНАН-1-ОНОВ

*Взаимодействием реактива Реформатского, полученного из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, с азометинами на основе бензо[d][1,3]диоксол-5-карбальдегида синтезированы соответствующие замещенные спироазетидиноны. Установлено, что данные соединения проявляют анальгетическую активность, превышающую таковую для препарата сравнения – метамизола натрия.*

**Ключевые слова:** реактивы Реформатского; метил 1-бромциклогексанкарбоксилат; основания Шиффа; спироазетидиноны; анальгетическая активность

E. A. Nikiforova, N. F. Kirillov, R.R. Makhmudov, D.V. Baibarodskikh

Perm State University, Perm, Russia

## SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF

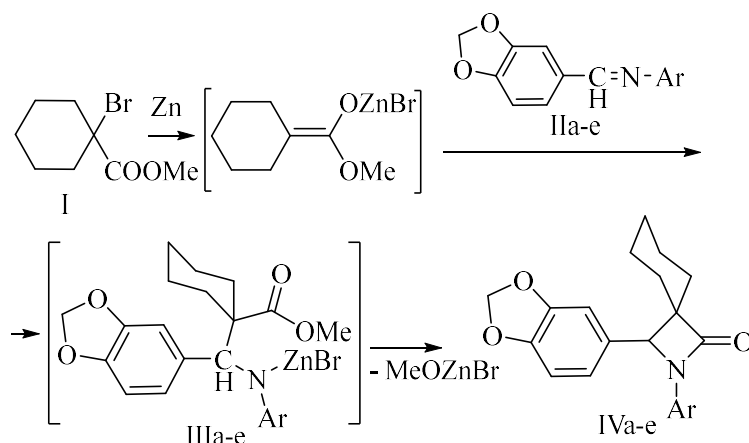
### 2-ARYL-3-(BENZO[d][1,3]DIOXOL-5-YL)-2-AZASPIRO[3.5]NONAN-1-ONES

*The interaction of the Reformatsky reagent, obtained from methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate and zinc, with azomethines of benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde and arylamines, the corresponding substituted spiroazetidinones were synthesized. It is established that these compounds exhibit analgesic activity that exceeds that for the reference drug, metamizole sodium.*

**Keywords:** Reformatsky reagents; methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate; Schiff bases; spiroazetidinones; analgesic activity

Известно, что реактивы Реформатского присоединяются к двойной углерод–азотной связи оснований Шиффа с последующей циклизацией с образованием азетидинонов [1–3]. Уточним также, что азетидин-2-оновый фрагмент входит в состав природных и синтезированных соединений, которые обладают разнообразной биологической активностью [3–6]. С целью получения новых биологически активных соединений нами было изучено взаимодействие метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты (I) с

цинком и N-арил-1-бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметаниминами (IIa-d). Как показали наши исследования, реактив Реформатского, полученный из бромэфира (I), присоединяется к двойным углеродным-азотным связям азометинов (IIa-e) с образованием промежуточных соединений (IIIa-e). Последние в условиях реакции циклизуются с выделением бромцинкметилата, что приводит к образованию 2-арил-3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов (IVa-e).



Состав и строение синтезированных соединений (IVa-e) подтверждено данными элементного анализа и ИК и ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии. В ИК-спектрах соединений (IVa-e) присутствуют полосы поглощения в области 1726–1746 см<sup>-1</sup>, принадлежащие карбонильным группам азетидиноновых циклов. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H характерными являются сигналы метиновых протонов в области 4.63–5.11 м.д. кроме того, в ЯМР <sup>13</sup>C спектрах нужно отметить наличие сигналов углеродов азетидиноновых циклов в областях 58.83–60.35 м.д. (C<sup>3</sup>), 66.44–67.86 (спироуглеродный атом), 170.91–172.03 (углерод карбонильной группы).

Так как ранее полученные спироазетидиноны обладали анальгетической активностью [3], нами была изучена эта активность синтезированных соединений. Данные эксперимента представлены в таблице. Как видно из таблицы, исследуемые соединения обладают анальгетической активностью, которая колеблется от 18,80 до 20,90 с против 10,20 с в контроле. Они вызывают увеличение времени оборонительного рефлекса на пике действия более чем на 50 % по сравнению с исходными данными. Анальгетическая активность соединений (IVa-e) превышает на 15, 20, 27, 26, 28 % соответ-

ственно анальгетическую активность эталонного препарата – метамизола натрия.

Изучение острой токсичности соединений (IVa-e) показало, что их ЛД<sub>50</sub> превышает 1500

мг/кг, и по классификации К.К. Сидорова [7] соединения относятся к малотоксичным.

Таблица

**Анальгетическая активность 2-арил-3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2- азаспиро[3.5]нонан-1-онов**

№	Соединение	Время оборонительного рефлекса на пике действия, с
1	IVa	18,80±0,68
2	IVb	19,60±0,89
3	IVc	20,70±0,62
4	IVd	20,50±0,57
5	IVe	20,90±1,08
8	Контроль, 2 %-ная крахмальная слизь	10,20±0,72
9	Метамизол натрия	16,33±3,02

Примечание: достоверность различий по сравнению с контролем  $p < 0,05$

Таким образом, исследования показали, что перспективен поиск анальгетической активности в ряду производных азетидинонов, содержащих бензо[*d*][1,3]диоксольный заместитель.

#### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений (IV) были сняты на ИК-Фурье спектрофотометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (рабочая частота 400 (<sup>1</sup>H) и 100 (<sup>13</sup>C) МГц) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Температуру плавления измеряли на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo.

**Общая методика синтеза.** Смесь 1,5 г измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества сулемы, 30 мл безводного бензола, 3 мл ГМФТА, 10 ммоль метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кис-

лоты и 6 ммоль N-арил-1-бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметанимина кипятили 4 ч, охлаждали, гидролизовали 5 %-ной уксусной кислотой, выделившийся продукт отфильтровывали, органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли и продукт перекристаллизовывали из смеси этанола и этилацетата.

**3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-фенил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (IVa).** Выход: 1.47 г (73%), т.пл. 124-125°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1738 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.09-2.12 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 4.70 с (1H, CH), 5.97 дд (2H, OCH<sub>2</sub>O,  $J$  6.0 Гц,  $J$  1.2 Гц), 6.75 д (1H<sup>Ar</sup>,  $J$  1.6 Гц), 6.77 дд (1H<sup>Ar</sup>,  $J$  8.0 Гц,  $J$  1.6 Гц), 6.81 д (1H<sup>Ar</sup>,  $J$  8.0 Гц), 7.04 т, 7.26 т, 7.30 д (5H, Ph,  $J$  7.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 22.36, 23.55, 25.40, 27.63, 33.58, 59.88 (С<sub>циклогексан</sub>); 66.44

(C<sup>3</sup>); 101.35 (OCH<sub>2</sub>O), 107.51, 108.48, 117.33, 120.79, 123.62, 129.08, 129.36, 138.06, 147.63, 148.11 (C<sup>Ar</sup>); 171.47 (CO). Найдено, %: С – 75.31; Н – 6.21; N – 4.09. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С – 75.20; Н – 6.31; N – 4.18.

**3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-(4-метилфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (IVb).** Выход: 1.30 г (62 %), т.пл. 135-136°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1733 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.09-2.07 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 4.65 с (1H, CH), 5.95 дд (2H, OCH<sub>2</sub>O, *J* 6.0 Гц, *J* 1.2 Гц), 6.72 д (1H<sup>Ar</sup>, *J* 1.6 Гц), 6.74 дд (1H<sup>Ar</sup>, *J* 8.0 Гц, *J* 1.6 Гц), 6.78 д (1H<sup>Ar</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.04 д, 7.18 д (4H, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 20.97 (Me), 22.40, 23.62, 25.46, 27.66, 33.61, 59.86 (С<sub>циклогексан</sub>); 66.45 (C<sup>3</sup>); 101.36 (OCH<sub>2</sub>O), 107.59, 108.49, 117.31, 120.84, 129.56, 129.61, 133.20, 135.66, 147.62, 148.11 (C<sup>Ar</sup>); 171.26 (CO). Найдено, %: С – 75.55; Н – 6.71; N – 4.14. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С – 75.62; Н – 6.63; N – 4.01.

**3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-(4-бромфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (IVc).** Выход: 1.72 г (69 %), т.пл. 150-151°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1736 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.10-2.10 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 4.64 с (1H, CH), 5.97 дд (2H, OCH<sub>2</sub>O, *J* 4.8 Гц, *J* 1.2 Гц), 6.68 д (1H<sup>Ar</sup>, *J* 1.6 Гц), 6.72 дд (1H<sup>Ar</sup>, *J* 8.0 Гц, *J* 1.6 Гц), 6.79 д (1H<sup>Ar</sup>, *J* 8.0 Гц), 7.17 д, 7.35 д (4H, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 22.36, 23.56, 25.38, 27.61, 33.58, 60.35 (С<sub>циклогексан</sub>); 66.60 (C<sup>3</sup>); 101.46 (OCH<sub>2</sub>O), 107.43, 108.60, 116.31, 118.94, 120.82, 128.84, 132.13, 147.02, 147.17, 147.58 (C<sup>Ar</sup>); 171.43 (CO). Найдено, %: С – 60.95; Н – 4.77; Br – 19.42; N – 3.49. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С – 60.88; Н – 4.87; Br – 19.29; N – 3.38.

**3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (IVd).** Выход: 1.49 г (68 %), т.пл. 101-102°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1726 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.06-2.05 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 3.74 с (3H, MeO), 4.63 с (1H, CH), 5.95 дд (2H, OCH<sub>2</sub>O, *J* 4.8 Гц, *J* 1.2 Гц), 6.71 д (1H<sup>Ar</sup>, *J* 1.6 Гц), 6.73 дд (1H<sup>Ar</sup>, *J* 8.0 Гц, *J* 1.6 Гц), 6.77 д (1H<sup>Ar</sup>, *J* 8.0 Гц), 6.78 д, 7.23 д (4H, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 9.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 22.39, 23.60, 25.43, 27.64, 33.57, 59.90 (С<sub>циклогексан</sub>); 55.58 (MeO), 66.53 (C<sup>3</sup>); 101.34 (OCH<sub>2</sub>O), 107.57, 108.47, 114.46, 118.55, 120.85, 129.51, 131.67, 147.61, 148.09, 155.96 (C<sup>Ar</sup>); 170.91 (CO). Найдено, %: С – 72.24; Н – 6.41; N – 3.78. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С – 72.31; Н – 6.34; N – 3.83.

**3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-(1-нафтил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-он (IVe).** Выход: 1.23 г (53 %), т.пл. 204-205°C. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1746 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.16-2.20 м [10H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 5.11 с (1H, CH), 5.89 дд (2H, OCH<sub>2</sub>O, *J* 12.0 Гц, *J* 1.6 Гц), 6.69 дд (1H<sup>Ar</sup>, *J* 8.4 Гц, *J* 2.0 Гц), 6.77 д (1H<sup>Ar</sup>, *J* 2.0 Гц), 6.80 д (1H<sup>Ar</sup>, *J* 8.4 Гц), 7.20 д, 7.35 т, 7.56 т, 7.60 т, 7.67 д, 7.83 д, 8.34 д (7H, 1-нафтил, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 22.46, 23.48, 25.48, 28.25, 33.46, 58.83 (С<sub>циклогексан</sub>); 67.86 (C<sup>3</sup>); 101.24 (OCH<sub>2</sub>O), 107.55, 108.41, 118.22, 120.94, 124.67, 125.31, 126.26, 126.49, 126.58, 127.88, 128.31, 129.65, 133.25, 134.72, 147.60, 147.97 (C<sup>Ar</sup>); 172.03 (CO). Найдено, %: С – 78.02; Н – 5.97; N – 3.78. C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С – 77.90; Н – 6.01; N – 3.63.

#### Экспериментальная биологическая часть

Анальгетическую активность синтезированных соединений (IVa-e) изучали на бесплодных белых мышцах-самцах массой 18-22 г

по методу термического раздражения («горячая пластинка» по N.B. Eddy and D.J. Leimbach [8]). В опытах использовали животных с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. В качестве препарата сравнения антиноцицептивного действия использовали коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО «Фармхимкомплект». Исследуемые соединения вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг, а метамизол натрия в дозе 93 мг/кг, соответствующей  $ED_{50}$  по тесту «горячая пластинка» [9], за 0,5 ч до помещения мышей на нагретую до 53,5°C металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила измеряемая в секундах длительность пребывания животных на горячей пластине до момента облизывания ими задних лапок. Эффект оценивали через 0,5, 1,0, 2,0 и 2,5 ч после введения соединений, чтобы выбрать пик действия. Каждое соединение испытывали на 10 животных. Контрольным мышам вводили эквивалентное количество 2 %-ного раствора крахмальной слизи.

Острую токсичность ( $LD_{50}$ ) определяли по экспресс-методу В.Б. Прозоровского [10] на белых мышах массой 18–22 г при однократном внутривентриальном введении соединений с учетом гибели животных в течение 24 ч.

Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента [11]. Эффект считали достоверным при  $p \leq 0,05$ .

#### Библиографический список

1. Кириллов Н.Ф., Щепин В.В. Взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, с азометинами или азинами // Журнал общей химии. 2005. Т. 75, вып. 4. С. 629–631.
2. Щепин В.В., Мелехин В.С., Кириллов Н.Ф. Взаимодействие реактивов Реформатского, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклобутан- и 1-бромциклопентанкарбоновых кислот и цинка, с основаниями Шиффа // Журнал органической химии. 2007. Т. 43, вып. 11. С. 1637–1639.
3. Singh G. S., D'hooghe M., De Kimpe N. Synthesis and reactivity of spiro-fused  $\beta$ -lactams // Tetrahedron. 2011. Vol. 67. P. 1989–2012.
4. Benfatti F., Cardillo G., Gentilucci L., Tolomelli A. Synthesis and biological evaluation of unprecedented classes of spiro- $\beta$ -lactams and azido- $\beta$ -lactams as acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2007. Vol. 17, № 7. P. 1946–1950.
5. Singh G. S., Siddiqui N., Husain A. Antibacterial and antifungal activities of spiroazetidiones // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2001. P. 253–255.
6. Turos E., Long T.E., Heldreth B., et al. N-Thiolated  $\beta$ -lactams: A new family of anti-Bacillus agents // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2006. Vol. 16, № 8. P. 2084–2090.
7. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ. М.: Медицина, 1973. Вып. 3. С. 47–51.
8. Eddy N. B., Leimbach D. J. Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1953. Vol. 107. P. 385–393.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. // М., 2005. 839 с.
10. Прозоровский В. Б. Практическое пособие по ускоренному определению среднеэффективных доз и концентраций биологически активных веществ. // СПб.: НПП – Наука, 1992. С. 81–106.
11. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 146 с.

### References

1. Kirillov, N.F. and Shchepin, V.V. (2005), "Reaction with azomethines or azines of Reformatsky reagents prepared from methyl 1-bromocycloalkanoates and zinc", *Russian Journal of General Chemistry*, vol. 75, no. 4, pp. 590–592.
2. Shchepin, V. V., Melekhin, V.S., and Kirillov, N.F. (2007), "Reformatsky reaction of methyl 1-bromocyclobutane- and 1-bromocycloheptanecarboxylates with Schiff bases", *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 43, no. 11, pp. 1632–1634.
3. Singh, G. S., D'hooghe, M., De Kimpe, N. (2011), "Synthesis and reactivity of spiro-fused  $\beta$ -lactams", *Tetrahedron*, vol. 67, pp. 1989–2012.
4. Benfatti, F., Cardillo, G., Gentilucci, L., Tolomelli, A. (2007), "Synthesis and biological evaluation of unprecedented classes of spiro- $\beta$ -lactams and azido- $\beta$ -lactams as acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 17, no. 7, pp. 1946–1950.
5. Singh, G. S., Siddiqui, N., Husain, A. (2001), "Antibacterial and antifungal activities of spiroazetidiones", *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, pp. 253–255.
6. Turos, E., Long, T.E., Heldreth, B., Leslie, J.M., Reddy, G.S.K., Wang, Y., Coates, C., Konaklieva, M., Dicky, S., Lim, D.V., Alonso, E., Gonzalez, J. (2006), "N-Thiolated  $\beta$ -lactams: A new family of anti-Bacillus agents", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 16, no. 8, pp. 2084–2090.
7. Sidorov, K. K. (1973), *Toksikologiya novikh promishlennikh himicheskikh veshchestv* [Toxicology of New Industrial Chemicals], Meditsina, Moscow, Russia, no. 3, pp. 47–51.
8. Eddy, N. B. and Leimbach, D. J. (1953), "Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 107, pp. 385–393.
9. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (do-clinicheskomu) izucheniiu novikh farmakologicheskikh veshchestv* [Handbook for Experimental (Preclinical) New Drug Trials] (2005), Moscow, Russia.
10. Prozorovskij, V. B. (1992), *Prakticheskoe posobie po uskorennomu opredeleniju sredneeffektivnikh doz i koncentracij biologicheski aktivnikh veshchestv* [Practical Aide for Rapid Determination of Mean Effective Doses and Concentrations of Biologically Active Compounds], NPP – Nauka, St. Petersburg, Russia, pp. 81–106.
11. Belenkij, M. L. (1963), *Elementi kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo efekta* [Elements of Quantitative Assessment of Pharmacological Effects], Medgiz, Leningrad, Russia.

### Об авторах

Никифорова Елена Александровна,  
кандидат химических наук, доцент кафедры  
органической химии  
Пермский государственный национальный ис-  
следовательский университет  
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

Кириллов Николай Федорович,  
кандидат химических наук, доцент кафедры  
органической химии  
Пермский государственный национальный ис-  
следовательский университет  
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.  
kirillov@psu.ru

Махмудов Рамиз Рагибович,  
кандидат фармацевтических наук, доцент  
Заведующий Научно-исследовательской лабора-  
торией биологически активных соединений  
ПГНИУ  
Пермский государственный национальный ис-  
следовательский университет  
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.  
bav@psu.ru  
Старший научный сотрудник лаборатории иссле-  
дования метаболизма и фармакокинетики ФГУН  
«Федеральный научный центр медико-  
профилактических технологий управления рис-  
ками здоровью населения»  
614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82  
bav@fcrisk.ru

Байбародских Даниил Владимирович,  
ассистент кафедры неорганической химии,  
химической технологии и техносферной безопас-  
ности  
Пермский государственный национальный ис-  
следовательский университет  
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.  
daniil.bay@gmail.com

### About the authors

Nikiforova Elena Alexandrovna  
candidate of chemistry, associate professor of the  
Department of Organic Chemistry  
Perm State University  
15, Bukireva st., Perm, Russia, 614990

Kirillov Nikolay Fedorovich  
candidate of chemistry, associate professor of the  
Department of Organic Chemistry  
Perm State University  
15, Bukireva st., Perm, Russia, 614990  
kirillov@psu.ru

Makhmudov Ramiz Ragibovich  
candidate of pharmacology, associate professor  
The head of the Research Laboratory of Biologically  
Active Compounds of PSU  
Perm State University  
15, Bukireva st., Perm, Russia, 614990  
bav@psu.ru  
Senior Research Fellow of Metabolism and Pharma-  
cokinetics Research Laboratory  
FBSI «Federal Scientific Center for Medical and  
Preventive Health Risk Management Technologies»  
614045, 82, Monastyrskaja St., Perm, Russia  
bav@fcrisk.ru

Baibarodskikh Daniil Vladimirovich,  
Assistant of Inorganic Chemistry,  
Chemical Technology and Technosphere Safety  
Dept.  
Perm State University  
15, Bukireva st., Perm, Russia, 614990  
daniil.bay@gmail.com

### Информация для цитирования

Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., и др. Синтез и анальгетическая актив-  
ность 2-арил-3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов // Вестник Пермского уни-  
верситета. Серия «Химия». 2019. Т. 9, вып. 1. С. 81–88. DOI: 10.17072/2223-1838-2019-1-81-88.  
Nikiforova E.A., Kirillov N.F., Makhmudov R.R., i dr. Sintez i analgeticheskaia aktiv-nost 2-aril-3-  
(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-2-azaspiro[3.5]nonan-1-onov [Synthesys and analgesic activity of 2-aryl-3-  
(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-azaspiro[3.5]nonan-1-ones] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimi-  
ya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 81–88 (in Russ.).  
DOI:10.17072/2223-1838-2019-1-81-88.