

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

© 2021 г. И. В. Библик^а, Е. Ю. Библик^б, В. В. Доценко^{б,с,*}, К. А. Фролов^б, С. Г. Кривоколыско^б,
Н. А. Аксенов^с, И. В. Аксенова^с, С. В. Щербаков^с, С. Н. Овчаров^с

^а Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 308015 Россия

^б Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^с Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 16 декабря 2020 г.

После доработки 16 декабря 2020 г.

Принято к печати 28 декабря 2020 г.

Взаимодействием цианотиоацетамида с ароматическими альдегидами и 1,3-дикарбонильными соединениями с последующим аминотетрациклизацией либо S-алкилированием получена серия гетероциклических производных с фрагментом 1,2,3,4-тетрагидропиридина или 1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолина. Полученные соединения были исследованы на наличие анальгетической активности *in vivo*. Обнаружены соединения, показавшие антиноцицептивное действие, превосходящее таковое для кеторолака в динамике.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, реакция Манниха, пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины, 2-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты, анальгетики

DOI: 10.31857/S0044460X21020025

Цианотиоацетамид **1** является легкодоступным и полифункциональным реагентом, широко используемым в синтетической органической химии [1–4]. Одним из основных направлений использования тиоамида **1** является получение широкого круга S,N-гетероциклических соединений, к важнейшим из которых следует отнести 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы **2** [5–11] (схема 1). Соединения **2** являются удобной платформой для получения широкого круга соединений ряда тиено[2,3-*b*]пиридина [12–20], тиазоло[3,2-*a*]пиридина [21–29], пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина [30–34], дипиридо[1,2-*a*:1'2'-*e*][1,3,5,7]тетразоцина [35], пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазины [36], изотиазоло[5,4-*b*]пиридина [37–40] и других би- и полициклических структур.

Многие из полученных таким образом соединений обнаруживают практически важные свой-

ства. В частности, производные пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина с общей структурой **3** (схема 2) обладают высокой активностью в отношении вируса клещевого энцефалита и вируса Повассан [41], обнаруживают выраженный противовоспалительный эффект [42], аналептический эффект [43], адаптогенное действие [44]. Дисульфиды **4** (Hlg = F, Br) обладают умеренной анти-ВИЧ-активностью [45], соединения **5** и **6** являются ингибиторами аутоксина [46], гексагидрохинолин **7** обнаруживает свойства ингибитора образования бета-амилоидного пептида [47], считающегося одним из основных факторов развития болезни Альцгеймера.

Широкий спектр биологической активности, обнаруживаемый частично насыщенными производными нитроцианотиоацетамида, стимулирует дальнейшие

Схема 1.

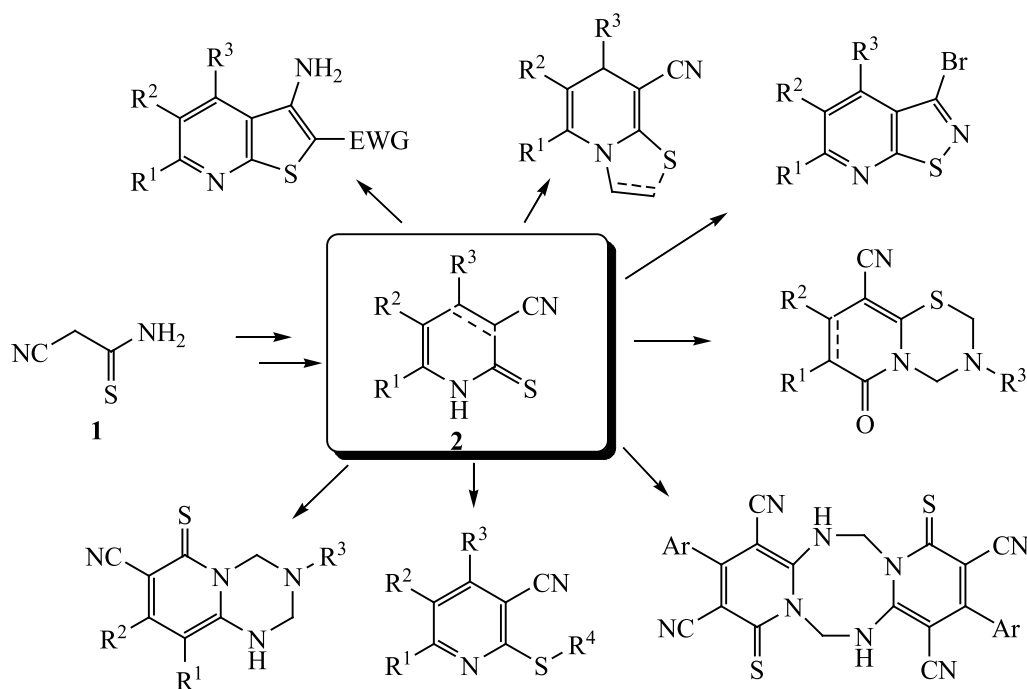
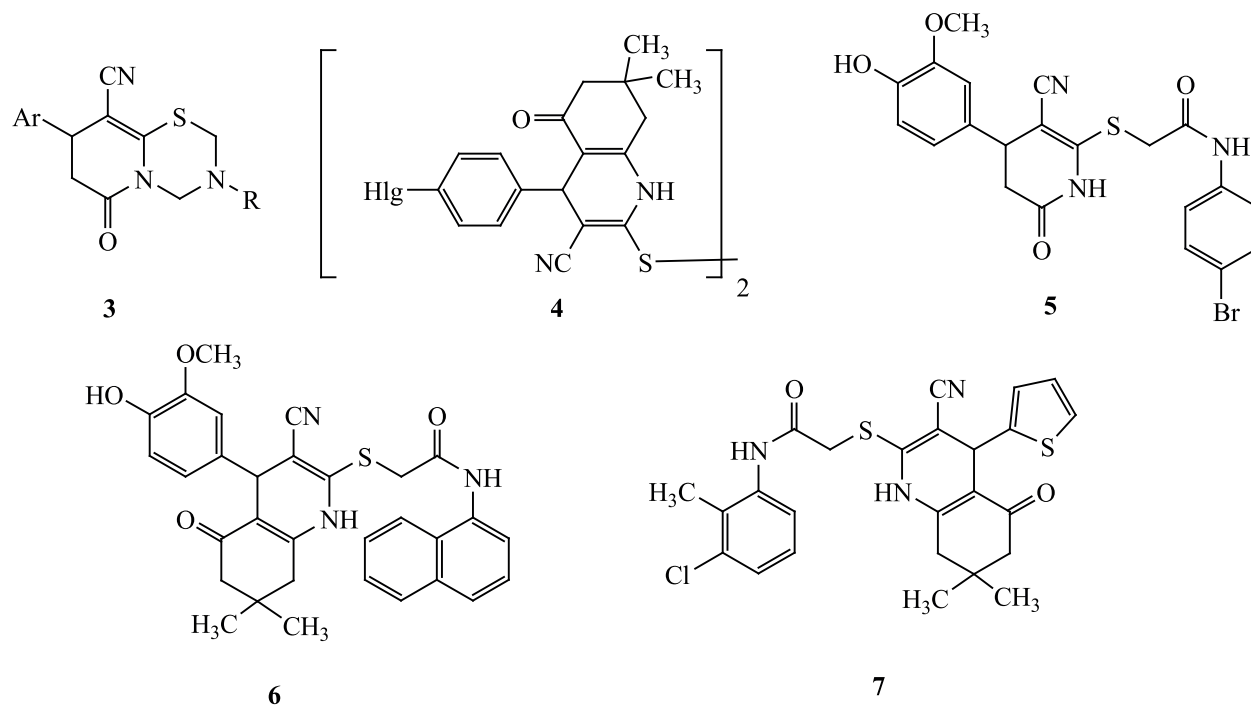


Схема 2.

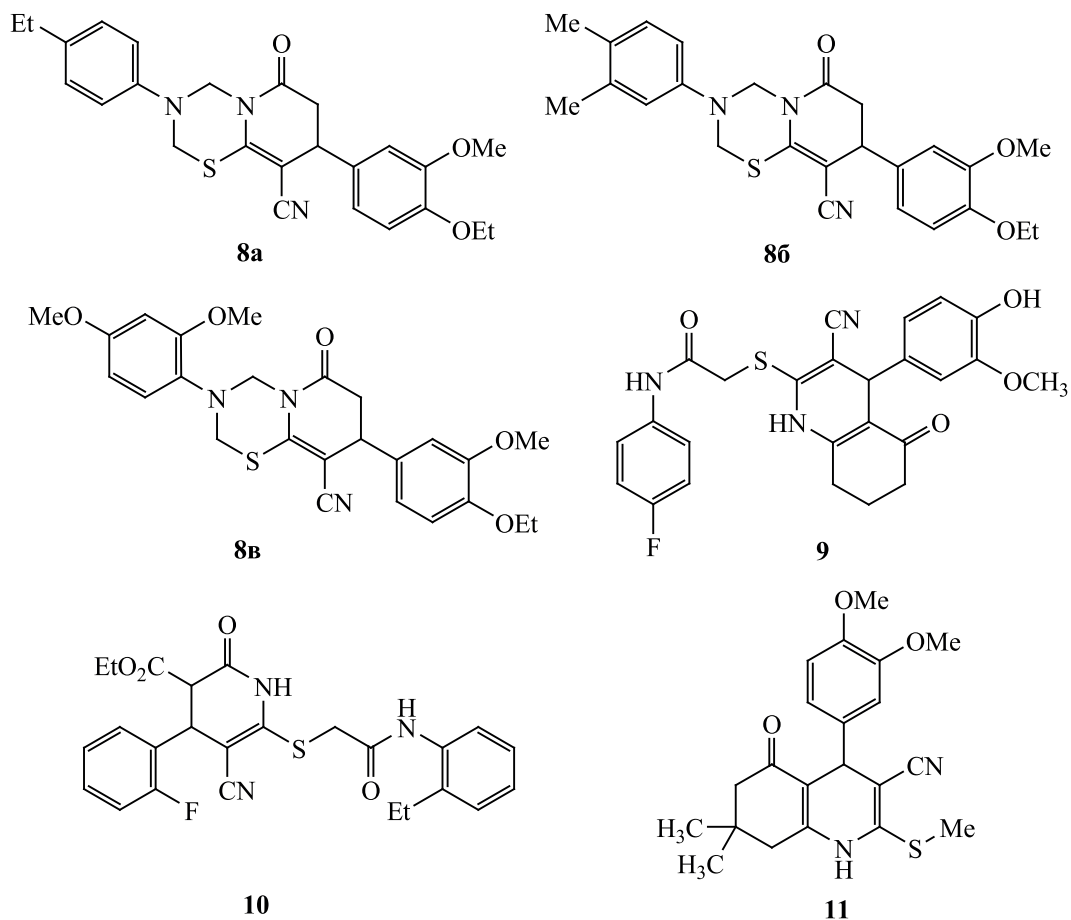


исследования в области поиска новых биологически активных субстанций в данном ряду.

Целью данной работы являлся синтез новых структурных аналогов соединений **3–7** и изучение их анальгетической активности *in vivo* (крысы).

Выбор производных циантиоацетамида для исследований осуществлялся путем оценки *in silico* параметров биодоступности и потенциальных мишеней с использованием открытых программных пакетов OSIRIS Property Explorer [48], SwissAD-

Схема 3.



ME [49], SwissTargetPrediction [50], Molinspiration Property Calculation Service [51] и admetSAR [52]. Так, из небольшой (250+ соединений) библиотеки структурных аналогов соединений **3–7** нами было отобрано 6 новых соединений – пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазины **8a–в**, α -(гетарилтио)ацетанилиды **9** и **10**, гексагидрохинолин **11** (схема 3).

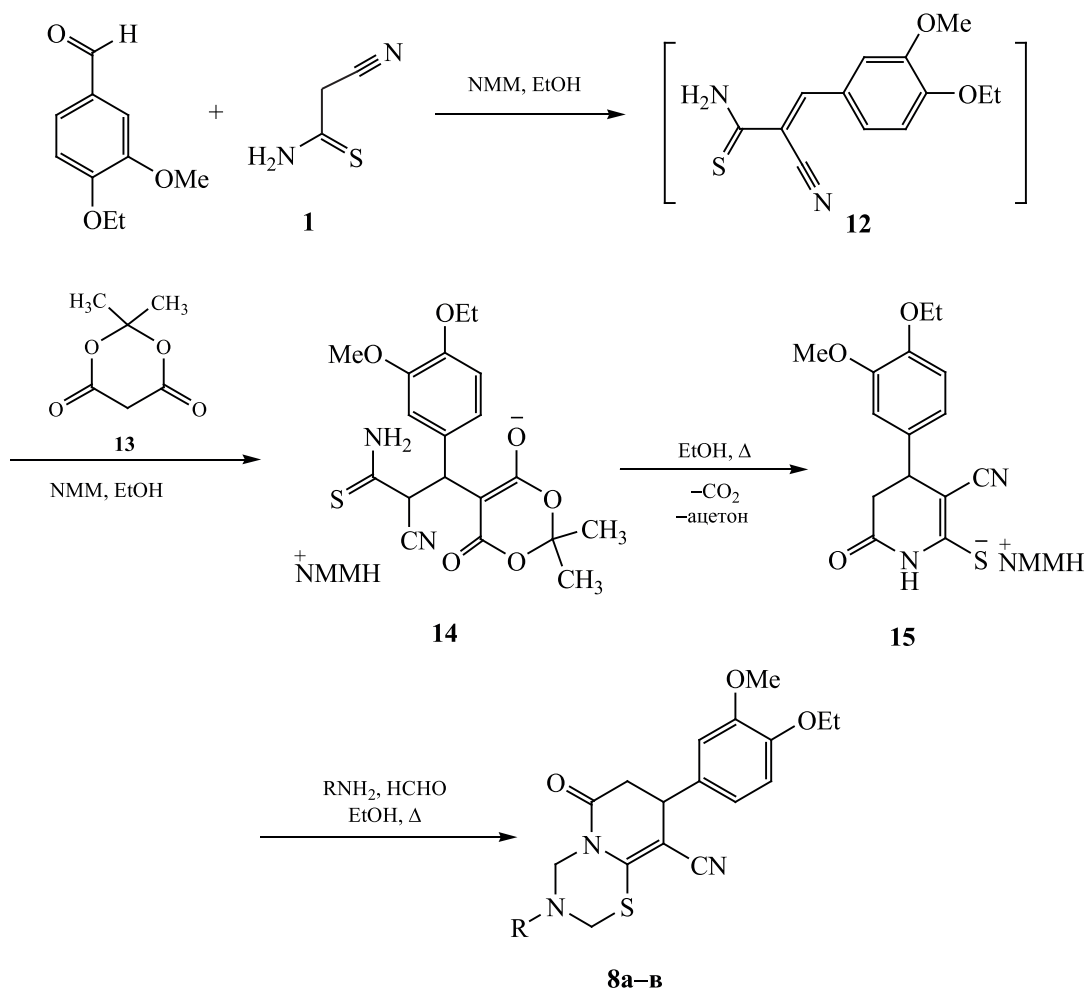
Синтез соединений **8–11** представлен на схемах 4–6. Так, структурные аналоги соединений **3**, пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазины **8a–в** (схема 4) были синтезированы в 4 стадии, исходя из цианотиоацетамида **1**. Реакцией тиоамида **1** с 3-метокси-4-этоксibenзальдегидом был получен тиоакриламид **12**, который без выделения вводили в реакцию с кислотой Мельдрума **13**. Образующийся аддукт Михаэля **14** при кипячении в этаноле циклизовался с отщеплением ацетона и CO₂ и образованием тетрагидропиридин-2-тиолата **15**. Обработка последнего первичными аминами в присутствии избытка HCHO в мягких условиях приводит с вы-

сокими выходами к целевым пиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]-тиадиазинам **8a–в**.

Соединение **9** было синтезировано из цианотиоацетамида **1**, циклогексан-1,3-диона и ванилина в три стадии по аналогии с известной методикой, с промежуточным выделением меркаптохинолина **16** [53] (схема 5). Гексагидрохинолин **11** был получен по модифицированному способу, описанному в работе [54]. Наконец, тетрагидропиридин **10** был синтезирован по аналогии с методом, представленным в работах [55, 56] (схема 6).

Соединения **8a–в**, **9–11** представляют собой мелкокристаллические вещества белого или бежевого цвета, плохо растворимые в EtOH и эфире, растворимые в ацетоне и ДМСО. Их строение подтверждено комплексом спектральных данных ЯМР ¹H, ¹³C DEPTQ, ИК спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). Строение соединений **8в** и **9** также дополнительно изучено с помощью комплекса ме-

Схема 4.



NMM = N-метилморфолин; **8** R = 4-EtC₆H₄ (**a**); 3,4-Me₂C₆H₃ (**б**); 2,4-(MeO)₂C₆H₃ (**в**).

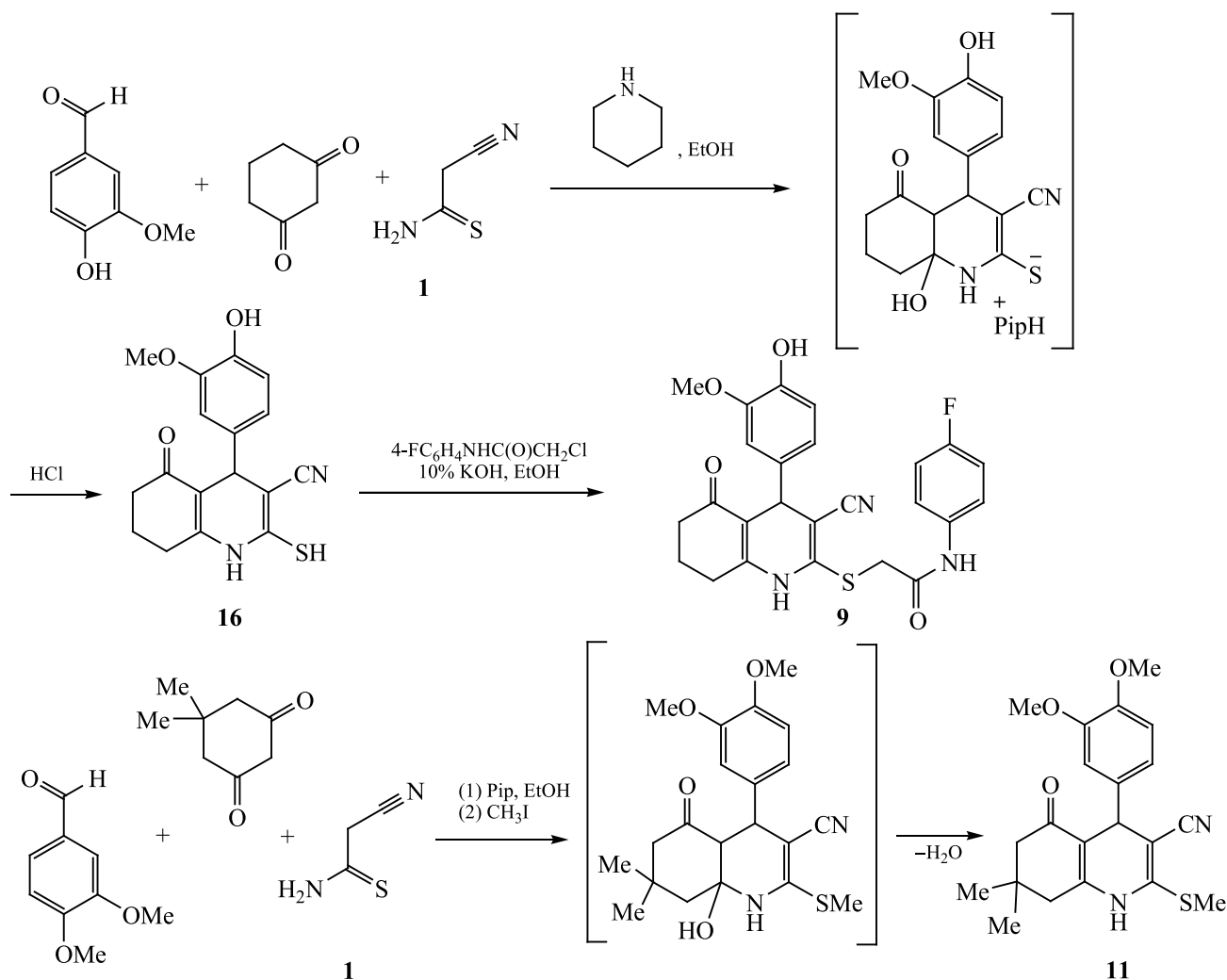
тодов двумерной спектроскопии ЯМР (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) (табл. 1, 2). Полный набор наблюдаемых корреляций и отнесение сигналов представлены в Дополнительных материалах.

Анальгетическую активность соединений **8-11** изучали *in vivo* по известной методике тепловой иммерсии хвоста [57–60], а также в классическом тесте формалин-индуцированной орофациальной тригеминальной боли [61–65]. Средние численные значения времени отдергивания хвоста из сосуда с горячей водой у крыс без фармакокоррекции, приведенные в табл. 3, составляют 3.57 с. Предварительное введение кеторолака крысам референтной группы достоверно более чем в три раза увеличивает его до 10.92 с.

Результаты исследований по определению анальгетической активности показали, что наиболее выраженную болеутоляющую активность проявляют гексагидрохинолины **9** (10.15 с) и **11** (10.90 с). Умеренной анальгетической активностью обладают все три пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины **8a-b**, которые более чем в два раза увеличивают время отдергивания хвоста в тесте тепловой иммерсии. Производное пиридина **10** анальгетических свойств не обнаруживает.

Результаты исследования анальгетической активности в тесте орофациальной тригеминальной боли представлены в табл. 4. Так, за 10 мин нами зарегистрировано в среднем 173 чесательных движения орофациальной области у крыс контроль-

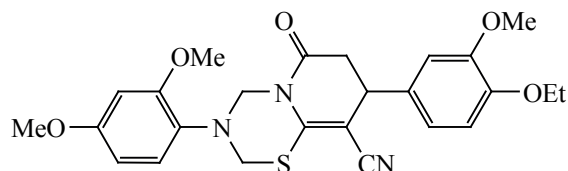
Схема 5.



ной группы. За 15 мин этот показатель составил 250, а за 20 мин – 294 движения. У крыс референтной группы, получавших анальгетик кеторолак, за 10 мин наблюдения выявлено снижение частоты чесательных движений на 41.04% в сравнении с контролем (табл. 4). 15-минутный промежуток времени после введения альгогена в область вибрисс у крыс этой группы обнаружил уменьшение этого показателя на 46.6%. За 20 мин частота чесательных движений снизилась на 43.23% по сравнению с показателем, зарегистрированным у лабораторных животных контрольной группы.

Наиболее высокую анальгетическую активность в тесте орофациальной тригеминальной боли уже за первые 10 мин наблюдения показа-

ли соединения **9** и **11**, а сравнимую с эффектом от применения препарата-референта (кеторолака) проявили соединения **8a**, **б**. В течение 15-минутного интервала после введения альгогена лидером по анальгетической активности оказалось соединение **11**, которое на 19.3% был эффективнее кеторолака. Производное гексагидрохинолина **9** за этот промежуток времени показало активность, превосходящую таковую для кеторолака на 14.66%. Активность на уровне кеторолака найдена для соединения **8б**. Наконец, за 20-минутный интервал после введения раствора формалина в область вибрисс максимальная анальгетическая активность установлена для гексагидрохинолинов **9** и **11**. Последние превосходят по анальгетической

Таблица 1. Корреляции в спектрах ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC соединения **8в**


δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	
	^1H - ^{13}C HSQC	^1H - ^{13}C HMBC
1.30 т (3H, OCH_2CH_3)	14.8* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)	63.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)
2.69 д. д (1H, <i>цис</i> - C^7H)	38.2 (C^7H_2)	37.3* (C^8H), 88.7 (C^9), 132.1 (C^1 C-Ar), 167.3 ($\text{C}=\text{O}$)
3.02 д. д (1H, <i>транс</i> - C^7H)	38.2 (C^7H_2)	37.3* (C^8H), 88.7 (C^9), 132.1 (C^1 C-Ar), 167.3 ($\text{C}=\text{O}$)
3.71 с (3H, MeO)	55.3* (CH_3O C-Ar)	149.0 (C^3 -OMe C-Ar)
3.74 с (3H, MeO)	55.4* (4- CH_3O N-Ar)	157.1 (C^4 -OMe N-Ar)
3.79 с (3H, MeO)	55.7* (2- CH_3O N-Ar)	152.8 (C^2 -OMe N-Ar)
3.83–3.85 м (1H, C^8H)	37.3* (C^8H)	38.2 (C^7H_2), 88.7 (C^9), 111.0* (C^2H C-Ar), 117.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 132.1 (C^1 C-Ar), 149.3 (C^{9a}), 167.3 ($\text{C}=\text{O}$).
3.96 к (OCH_2CH_3)	63.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)	14.8* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 147.3 (C^4 -OEt C-Ar)
5.10–5.28 м (4H, $\text{NCH}_2\text{NCH}_2\text{S}$)	54.7 (C^2H_2), 60.4 (C^4H_2)	54.7 (C^2H_2), 60.4 (C^4H_2), 127.3 (C^1 N-Ar), 149.3 (C^{9a}), 167.3 ($\text{C}=\text{O}$)
6.42–6.48 м (2H, H^5 N-Ar, H^6 C-Ar)	104.2* (C^5H N-Ar, 118.2* (C^6H C-Ar)	37.3* (C^8H), 100.0* (C^3H N-Ar), 111.0* (C^2H C-Ar), 127.3 (C^1 N-Ar), 147.3 (C^4 -OEt C-Ar), 157.1 (C^4 -OMe N-Ar)
6.60 д (1H, H^3 N-Ar)	100.0* (C^3H N-Ar)	104.2* (C^5H N-Ar), 127.3 (C^1 N-Ar), 152.8 (C^2 -OMe N-Ar), 157.1 (C^4 -OMe N-Ar)
6.75 д (1H, H^5 C-Ar)	112.6* (C^5H C-Ar)	132.1 (C^1 C-Ar), 149.0 (C^3 -OMe C-Ar)
6.79 д (1H, H^2 C-Ar)	111.0* (C^2H C-Ar)	37.3* (C^8H), 118.2* (C^6H C-Ar), 147.3 (C^4 -OEt C-Ar), 149.0 (C^3 -OMe C-Ar)
7.01 д (1H, H^6 N-Ar)	121.0* (C^6H N-Ar)	127.3 (C^1 N-Ar), 152.8 (C^2 -OMe N-Ar), 157.1 (C^4 -OMe N-Ar)

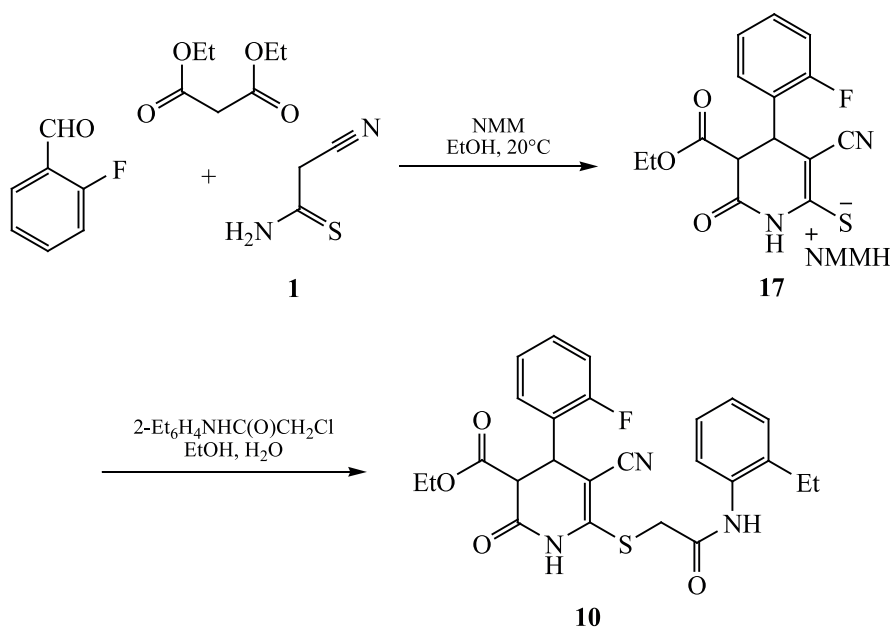
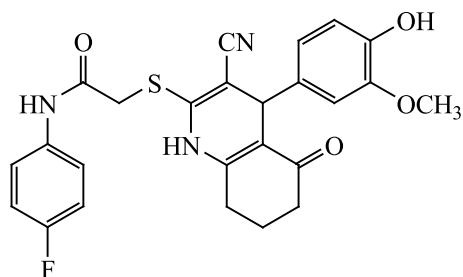
Схема 6.


Таблица 2. Корреляции в спектрах ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC соединения **9**

δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	
	^1H - ^{13}C HSQC	^1H - ^{13}C HMBC
1.75–1.93 м (2H, C^7H_2)	20.7 (C^7H_2)	151.3 (C^{8a}), 194.9 ($\text{C}=\text{O}$)
2.21–2.25 м (2H, C^6H_2)	36.7 (C^6H_2)	20.7 (C^7H_2), 26.3 (C^8H_2), 194.9 ($\text{C}=\text{O}$)
2.49–2.59 м (2H, C^8H_2)	26.3 (C^8H_2)	20.7 (C^7H_2), 109.2 (C^{4a}), 151.3 (C^{8a})
3.70 с (3H, MeO)	55.5* (OMe)	147.4 ($\text{C}^5\text{--OMe Ar}$)
3.90 к (2H, SCH_2)	36.8 (SCH_2)	142.1 (C^2), 166.6 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}$)
4.40 с (1H, H^4)	38.6* (C^4H)	92.0 (C^3), 109.2 (C^{4a}), 111.5* ($\text{C}^2\text{H Ar}$), 119.4* ($\text{C}^6\text{H Ar}$), 136.1 ($\text{C}^1\text{ Ar}$), 142.1 (C^2), 151.3 (C^{8a}), 194.9 ($\text{C}=\text{O}$)
6.53 д. д (1H, $\text{H}^6\text{ Ar}$)	119.4* ($\text{C}^6\text{H Ar}$)	38.6* (C^4H), 111.5* ($\text{C}^2\text{H Ar}$), 145.5 ($\text{C}^4\text{--OH Ar}$)
6.64 д (1H, $\text{H}^5\text{ Ar}$)	115.4* ($\text{C}^5\text{H Ar}$)	136.1 ($\text{C}^1\text{ Ar}$), 145.5 ($\text{C}^4\text{--OH Ar}$), 147.4 ($\text{C}^5\text{--OMe Ar}$)
6.70 д (1H, $\text{H}^2\text{ Ar}$)	111.5* ($\text{C}^2\text{H Ar}$)	38.6* (C^4H), 119.4* ($\text{C}^6\text{H Ar}$), 136.1 ($\text{C}^1\text{ Ar}$), 145.5 ($\text{C}^4\text{--OH Ar}$), 147.4 ($\text{C}^5\text{--OMe Ar}$)
7.14–7.18 м (2H, H^3 , H^5 4- FC_6H_4)	115.5* д (C^3H , C^5H 4- FC_6H_4)	115.5* д (C^3H , C^5H 4- FC_6H_4), 134.8 д (C^1 4- FC_6H_4), 158.3 д (C^4 4- FC_6H_4)
7.52–7.56 м (2H, H^2 , H^6 4- FC_6H_4)	121.4* д (C^2H , C^6H 4- FC_6H_4)	121.4* д (C^2H , C^6H 4- FC_6H_4), 134.8 д (C^1 4- FC_6H_4), 158.3 д (C^4 4- FC_6H_4)
8.86 с (1H, OH)	—	115.4* ($\text{C}^5\text{H Ar}$), 145.5 ($\text{C}^4\text{--OH Ar}$), 147.4 ($\text{C}^5\text{--OMe Ar}$)
9.99 с (1H, N^1H)	—	26.3 (C^8H_2), 92.0 (C^3), 109.2 (C^{4a}), 151.3 (C^{8a})
10.39 с [1H, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$]	—	121.4* д (C^2H , C^6H 4- FC_6H_4), 134.8 д (C^1 4- FC_6H_4), 166.6 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$]

активности препарат сравнения на 24.4 и 16.5%, соответственно. Анальгетическая активность соединения **8b** также несколько превышает таковую у кеторолака.

Производное пиридопиадазина **8в** в тесте оральной тригеминальной боли показало низкую анальгетическую активность, достоверных отличий в сравнении с показателями у контрольной группы животных нами выявлено не было. Соединение **10** в аналогичной дозе анальгетического действия не обнаружило, так как ни в один из указанных временных промежутков соединение не снижало число чесательных движений, которое оставалось на уровне зафиксированных в контрольной группе. Полные данные по биологическому действию соединений **8–11** представлены в Дополнительных материалах.

Таким образом, реакцией α -цианотиоацетида с альдегидами и 1,3-дикарбонильными соединениями с последующей функционализацией (аминометилирование либо S-алкилирование интермедиатов) нами были получены новые гетероциклические соединения, содержащие тетрагидропиридиновый или гексагидрохинолиновый фрагменты, и изучено их анальгетическое действие. Проведенный скрининг показал наличие максимально выраженной анальгетической активности, в дозе 5 мг/кг превосходящую таковую у кеторолака, у двух соединений: 2-[[4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-ил]тио}-N-(4-фторфенил)ацетида и 7,7-диметил-2-метилтио-4-(3,4-диметоксифенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрила. Также болеутоляющую

Таблица 3. Результаты исследования соединений **8–11** в тесте тепловой иммерсии хвоста у крыс

Соединение	Результаты измерения времени отдергивания хвоста, сек			
	среднее	стандартное отклонение	медиана	p^a
Контроль	3.57	1.16	3.85	–
Кеторолак	10.92	2.36	10.10	0.03
8a	8.68	2.79	8.45	0.03
8б	9.20	4.74	10.00	0.03
8в	7.60	2.65	7.50	0.03
9	10.15	2.67	10.75	0.03
10	3.52	1.61	3.40	0.92
11	10.90	3.96	8.95	0.03

^a p – достоверность результатов в сравнении с контрольной группой животных.

Таблица 4. Результаты исследования соединений **8–11** в тесте орофациальной тригеминальной боли

Соединение	10 мин				15 мин				20 мин			
	среднее	CO ^a	медиана	p^b	среднее	CO ^a	медиана	p^b	среднее	CO ^a	медиана	p^b
Контроль	173.50	35.77	183.00	–	250.83	40.89	243.50	–	294.33	61.78	296.50	–
Кеторолак	102.33	20.78	98.50	0.03	133.50	34.05	124.50	0.03	166.33	45.31	167.00	0.03
8a	121.00	40.77	102.00	0.17	156.00	55.43	131.50	0.04	199.50	59.78	184.00	0.03
8б	103.17	24.60	99.50	0.03	133.83	26.92	135.00	0.03	161.67	30.50	161.00	0.03
8в	152.67	33.24	151.50	0.46	219.67	84.08	196.00	0.46	276.33	106.59	262.00	0.60
9	84.00	24.71	87.00	0.03	113.50	30.68	120.50	0.03	138.67	23.69	144.50	0.03
10	173.67	26.25	172.00	0.75	240.67	32.57	239.50	0.69	287.50	31.69	290.00	0.83
11	87.50	27.04	89.00	0.03	107.33	23.63	104.50	0.03	125.50	28.59	116.50	0.03

^a CO – стандартное отклонение.

^b p – достоверность результатов в сравнении с контрольной группой животных.

активность, сравнимую с таковой после применения кеторолака, проявили производные пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 (^1H), 100.63 МГц (^{13}C)] в растворе ДМСО- d_6 , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) записывали на приборе Bruker maXis Impact quadrupole TOF mass spectrometer в системе MeCN–вода, калибровка по HCO_2Na – HCO_2H , метод ионизации – ESI-TOF. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Цианотиоацетамид **1** [72] и кислоту Мельдрума **13** [73] получали по известным методикам, остальные реагенты – коммерчески доступны.

Общая методика синтеза 3-арил-8-(3-метокси-4-этоксифенил)-6-оксо-2,3,4,6,7,8-гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-9-карбонитрилов 8a–в. К смеси 3-метокси-4-этоксифенальдегида (1.8 г, 10 ммоль) и цианотиоацетамида **1** (1.0, 10 ммоль) в 15 мл этанола при перемешивании добавляли 2 капли *N*-метилморфолина. Смесь перемешивали до полной конверсии, при этом наблюдалось образование желто-оранжевого осадка продукта конденсации по Кнёвенагелю – 3-(3-метокси-4-этоксифенил)-2-цианотиоакриламида **12**. К суспензии тиоакриламида **12** добавляли 1.50 г (10.4 ммоль) кислоты Мельдрума **13**, еще 10 мл этанола и 1.65 мл (15 ммоль) *N*-метилморфолина. Суспензию перемешивали до полного превращения тиоакриламида **12** в аддукт Михаэля **14** (контроль по ТСХ, изменение окраски суспензии с

оранжевой на белую). Суспензию аддукта Михаэля **14** при интенсивном перемешивании кипятили до образования прозрачного желто-оранжевого раствора и далее еще 30 мин до завершения реакции. Горячую реакционную массу упаривали до 1/3 объема в вакууме, при этом кристаллизуется **4-(3-метокси-4-этоксифенил)-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина 15** в виде светло-желтого мелкокристаллического порошка. Выход 2.8 г (69%). Тиолат **15** вводили далее в реакцию без дополнительной очистки. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 т (3H, OCH_2CH_3 , ^3J 7.0 Гц), 2.35 д. д (1H, *цис*- C^5H , ^2J 16.1, ^3J 4.4 Гц), 2.66 д. д (1H, *транс*- C^5H , ^2J 16.1, ^3J 6.9 Гц), 2.78 с (3H, NCH_3), 3.13–3.22 м (4H, CH_2NCH_2), 3.56 д. д (1H, C^4H , ^3J 6.9, ^3J 4.4 Гц), 3.71 с (3H, MeO), 3.71–3.80 м (4H, CH_2OCH_2), 3.95 к (OCH_2CH_3 , ^3J 7.0 Гц), 6.64 д. д (1H, H-Ar, ^3J 8.1, ^4J 1.6 Гц), 6.78 д (1H, H-Ar, ^4J 1.6 Гц), 6.83 д (1H, H-Ar, ^3J 8.1 Гц), 8.55 уш. с (1H, NH), 9.61 очень уш. с (1H, NH^+).

Тиолат **15** (0.5 г, 1.2 ммоль) растворяли при нагревании в 10 мл 70%-ного этанола и фильтровали через бумажный фильтр для получения прозрачного раствора. К полученному раствору добавляли соответствующий замещенный анилин в количестве 1.2 ммоль и избыток 37%-ного водного HCHO (1 мл, 13.3 ммоль). Смесь кипятили при интенсивном перемешивании 2–3 минуты до начала кристаллизации продукта реакции, затем охлаждали до комнатной температуры и выдерживали 6 ч. Осадок фильтровали, промывали водой, охлажденным этанолом и диэтиловым эфиром. При необходимости очищали перекристаллизацией из ацетона.

8-(3-Метокси-4-этоксифенил)-3-(4-этилфенил)-6-оксо-2,3,4,6,7,8-гексагидропиридо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиадиазин-9-карбонитрил (8а). Выход 87%, бесцветные кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2193 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1691 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.16 т (3H, ArCH_2CH_3 , ^3J 7.6 Гц), 1.30 т (3H, OCH_2CH_3 , ^3J 7.0 Гц), 2.55 к (ArCH_2CH_3 , ^3J 7.6 Гц), 2.70 д. д (1H, *цис*- C^7H , ^2J 16.0, ^3J 5.1 Гц), 3.00 д. д (1H, *транс*- C^7H , ^2J 16.0, ^3J 7.1 Гц), 3.69 с (3H, MeO), 3.80 д. д (1H, C^8H , ^3J 7.1, ^3J 5.1 Гц), 3.96 к (2H, OCH_2CH_3 , ^3J 7.0 Гц), 5.33 д (1H, CH_2S , ^2J 12.5 Гц), 5.39–5.42 м (3H, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{S}$), 6.45 д. д (1H, H-Ar, ^3J 8.3, ^4J 2.0 Гц), 6.73 д (1H, H-Ar, ^3J

8.3 Гц), 6.78 д (1H, H-Ar, ^4J 2.0 Гц), 7.00 д (2H, H-Ar, ^3J 8.6 Гц), 7.16 д (2H, H-Ar, ^3J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 14.8* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 15.6* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Ar}$), 27.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Ar}$), 37.4* (C^8H), 38.1 (C^7H_2), 52.6 (C^2H_2), 55.4* (CH_3O), 57.8 (C^4H_2), 63.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 89.3 (C^9), 111.1* (CH Ar), 112.7* (CH Ar), 116.5* (2C, C^2 , C^6 4-Et C_6H_4), 117.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128.8* (2C, C^3 , C^5 4-Et C_6H_4), 131.9 (C Ar), 136.8 (C Ar), 141.5 (C Ar), 147.3 ($\text{C}^4\text{-OEt C-Ar}$), 148.8 ($\text{C}^3\text{-OMe C-Ar}$), 149.1 (C^{9a}), 167.3 ($\text{C}=\text{O}$). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 472.1663 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$: 472.1665), 540.1553 [$M + \text{HCOONa} + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}$: 540.1545).

3-(3,4-Диметилфенил)-8-(3-метокси-4-этоксифенил)-6-оксо-2,3,4,6,7,8-гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-9-карбонитрил (8б). Выход 87%, бесцветные кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2191 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1689 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 т (3H, OCH_2CH_3 , ^3J 7.0 Гц), 2.16 с (3H, Me-Ar), 2.17 с (3H, Me-Ar), 2.70 д. д (1H, *цис*- C^7H , ^2J 16.1, ^3J 5.0 Гц), 2.99 д. д (1H, *транс*- C^7H , ^2J 16.1, ^3J 7.1 Гц), 3.68 с (3H, MeO), 3.79 д. д (1H, C^8H , ^3J 7.1, ^3J 5.0 Гц), 3.96 к (2H, OCH_2CH_3 , ^3J 7.0 Гц), 5.29–5.44 м (4H, $\text{NCH}_2\text{NCH}_2\text{S}$), 6.43 д. д (1H, H-Ar, ^3J 8.1, ^4J 2.0 Гц), 6.76–6.79 м (2H, H-Ar), 6.91 д (1H, H-Ar, ^4J 2.5 Гц), 7.06 д (1H, H-Ar, ^3J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 14.8* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18.4* (CH_3Ar), 19.9* (CH_3Ar), 37.4* (C^8H), 38.1 (C^7H_2), 52.6 (C^2H_2), 55.4* (CH_3O), 57.9 (C^4H_2), 63.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 89.1 (C^9), 111.1* (CH Ar), 112.7* (CH Ar), 113.9* (CH Ar), 117.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 117.8* (CH Ar), 118.3* (CH Ar), 129.2 (C Ar), 130.4* (CH Ar), 132.0 (C Ar), 137.2 (C Ar), 141.6 (C Ar), 147.3 ($\text{C}^4\text{-OEt C-Ar}$), 148.9 ($\text{C}^3\text{-OMe C-Ar}$), 149.1 (C^{9a}), 167.3 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 472.1656 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$: 472.1665), 540.1520 [$M + \text{HCOONa} + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}$: 540.1545).

3-(2,4-Диметоксифенил)-8-(3-метокси-4-этоксифенил)-6-оксо-2,3,4,6,7,8-гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-9-карбонитрил (8в). Выход 91%, бежевый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2201 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1684 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 т (3H, OCH_2CH_3 , ^3J 7.0 Гц), 2.69 д. д (1H, *цис*- C^7H , ^2J 16.1, ^3J 4.8 Гц), 3.02 д. д (1H, *транс*- C^7H , ^2J 16.1, ^3J

7.1 Гц), 3.71 с (3H, MeO), 3.74 с (3H, MeO), 3.79 с (3H, MeO), 3.83–3.85 м (1H, C⁸H), 3.96 к (2H, OCH₂CH₃, ³J 7.0 Гц), 5.10–5.28 м (4H, NCH₂NCH₂S), 6.45–6.48 м (2H, H⁴ N-Ar + H⁶ C-Ar), 6.60 д (1H, H³N-Ar, ⁴J 2.3 Гц), 6.75 д (1H, H⁵ C-Ar, ³J 8.3 Гц), 6.79 д (1H, H² C-Ar, ⁴J 1.4 Гц), 7.01 д (1H, H⁶N-Ar, ³J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 14.8* (CH₃CH₂O), 37.3* (C⁸H), 38.2 (C⁷H₂), 54.7 (C²H₂), 55.3* (CH₃O C-Ar), 55.4* (4-CH₃O N-Ar), 55.7* (2-CH₃O N-Ar), 60.4 (C⁴H₂), 63.6 (CH₃CH₂O), 88.7 (C⁹), 100.0* (C³H N-Ar), 104.2* (C⁵HN-Ar), 111.0* (C²H C-Ar), 112.6* (C⁵H C-Ar), 117.9 (C≡N), 118.2* (C⁶H C-Ar), 121.0* (C⁶H N-Ar), 127.3 (C¹ N-Ar), 132.1 (C¹ C-Ar), 147.3 (C⁴-OEt C-Ar), 149.0 (C³-OMe C-Ar), 149.3 (C^{9a}), 152.8 (C²-OMe N-Ar), 157.1 (C⁴-OMe N-Ar), 167.3 (C=O). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 504.1552 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₂₅H₂₇N₃NaO₅S: 504.1564), 572.1417 [*M* + HCOONa + Na]⁺ (вычислено для C₂₆H₂₈N₃Na₂O₇S: 572.1444).

2-{[4-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-5-оксо-3-циано-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-ил]-тио}-N-(4-фторфенил)ацетамид (9). Цианотиоацетамид **1** (2.0 г, 20 ммоль) и ванилин (3.04 г, 20 ммоль) перемешивали в 25 мл этанола в присутствии 3 капель пиперидина до полной конверсии исходных реагентов и образования оранжевого продукта конденсации Кнёвенагеля. К полученной суспензии добавляли 1,3-циклогександион (2.24 г, 20 ммоль) и пиперидин (2.5 мл, 25 ммоль). Смесь перемешивали 8 ч, после чего подкисляли 10%-ной HCl в этаноле до pH 5. Через 12 ч осадок отфильтровывали и промывали охлажденным спиртом. Получали 4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-меркапто-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил **16** (выход 67%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-Меркаптохинолин 16 (660 мг, 2 ммоль) суспендировали в 15 мл 85%-ного этанола, последовательно добавляли водный 10%-ный раствор KOH (1.05 мл, 2 ммоль) и N-(4-фторфенил)-α-хлорацетамид (375 мг, 2 ммоль). Смесь перемешивали 12 ч при 25°C, осадок соединения **9** отфильтровывали, для аналитических целей перекристаллизовывали из смеси ацетон–этанол. Выход 86%, бежевый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3433 с, 3309 с, 3282 сл, 3221 сл, 3095 (O–H, N–H),

2189 с (C≡N), 1672 с (C=O), 1651 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.75–1.93 м (2H, C⁷H₂), 2.21–2.25 м (2H, C⁶H₂), 2.49–2.59 м (2H, C⁸H₂), 3.70 с (3H, MeO), 3.90 к (2H, SCH₂, ²J 14.7 Гц), 4.40 с (1H, H⁴), 6.53 д. д (1H, H⁶ Ar, ³J 8.1, ⁴J 1.7 Гц), 6.64 д (1H, H⁵ Ar, ³J 8.1 Гц), 6.70 д (1H, H² Ar, ⁴J 1.7 Гц), 7.14–7.18 м (2H, H³, H⁵ 4-FC₆H₄), 7.52–7.56 м (2H, H², H⁶ 4-FC₆H₄), 8.86 с (1H, OH), 9.99 с (1H, N¹H), 10.39 с [1H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 20.7 (C⁷H₂), 26.3 (C⁸H₂), 36.7 (C⁶H₂), 36.8 (SCH₂), 38.6* (C⁴H), 55.5* (OMe), 92.0 (C³), 109.2 (C^{4a}), 111.5* (C²H Ar), 115.4* (C⁵H Ar), 115.5* д (C³H, C⁵H 4-FC₆H₄, ²J_{CF} 22.4 Гц), 119.1 (C≡N), 119.4* (C⁶H Ar), 121.4* д (C²H, C⁶H 4-FC₆H₄, ³J_{CF} 8.1 Гц), 134.8 д (C¹ 4-FC₆H₄, ⁴J_{CF} 2.4 Гц), 136.1 (C¹ Ar), 142.1 (C²), 145.5 (C⁴-OH Ar), 147.4 (C⁵-OMe Ar), 151.3 (C^{8a}), 158.3 д (C⁴ 4-FC₆H₄, ¹J_{CF} 240.6 Гц), 166.6 [C(O)NH], 194.9 (C=O). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 502.1201 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₂₅H₂₂FN₃NaO₄S: 502.1207).

Этиловый эфир 2-оксо-4-(2-фторфенил)-5-циано-6-[(2-{(2-этилфенил)амино}-2-оксо-этил)тио]-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (10). Смесь цианотиоацетамида **1** (2.0 г, 20 ммоль), 2-фторбензальдегида (2.1 мл, 20 ммоль) и диэтилмалоната (3.05 мл, 20 ммоль) перемешивали в 25 мл этанола в присутствии избытка N-метилморфолина (25 ммоль) 7 сут. Осадок тетрагидропиридин-2-тиолата **17** отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили на воздухе. Выход 44%, порошок белого цвета. Тиолат **17** использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

Смесь тиолата **17** (2 ммоль) и α-хлор-N-(2-этилфенил)ацетамида (2 ммоль) нагревали в 15 мл 85%-ного этанола до полного растворения исходных реагентов и образования прозрачного раствора. Через 24 ч выкристаллизовавшийся продукт **10** отфильтровывали, промывали этанолом и петролевым эфиром. Выход 83%, бежевый порошок. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3325 с (N–H), 2208 с (C≡N), 1732 с (C=O), 1693 с [C(O)NH], 1655 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.97 т (3H, ArCH₂CH₃, ³J 7.8 Гц), 1.12 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.1 Гц), 2.59 к (2H, ArCH₂CH₃, ³J 7.8 Гц), 3.97–4.04 м (5H, SCH₂, H⁴, OCH₂), 4.55 д (1H, H³, ³J 10.8 Гц), 7.18–7.22 м (3H, H-Ar), 7.24–7.27 м (2H, H-Ar), 7.31–7.42 м (3H, H-Ar), 9.79 с (1H, NHAr), 11.28 с

(1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 13.7* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Ar}$), 14.83* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 23.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Ar}$), 35.3 (SCH_2), 36.8* д (C^4H , $^3J_{\text{CF}}$ 1.7 Гц), 52.1* (C^3), 61.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 91.2 (C^5), 115.9* д (C^3H 2- FC_6H_4 , $^2J_{\text{CF}}$ 21.5 Гц), 116.7 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 123.7 д (C^1 2- FC_6H_4 , $^2J_{\text{CF}}$ 13.4 Гц), 124.9* д (C^5H 2- FC_6H_4 , $^4J_{\text{CF}}$ 3.1 Гц), 126.01* (CH N-Ar), 126.04* (CH N-Ar), 126.3* (CH N-Ar), 128.6* (CH N-Ar), 129.6* д (C^6H 2- FC_6H_4 , $^3J_{\text{CF}}$ 3.3 Гц), 130.5* д (C^4H 2- FC_6H_4 , $^3J_{\text{CF}}$ 8.4 Гц), 134.8 (C^2 N-Ar), 138.2 (C^1 N-Ar), 147.2 (C^6), 160.2 д (C^2 2- FC_6H_4 , $^1J_{\text{CF}}$ 246.3 Гц), 165.2 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 166.8 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 167.3 (CO_2Et). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 504.1354 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{NaO}_4\text{S}$: 504.1364).

7,7-Диметил-2-метилтио-4-(3,4-диметоксифенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрил (11). Смесь цианотиоацетамида **1** (200 мг, 2 ммоль), вератрового альдегида (333 мг, 2 ммоль) и пиперидина (1 капля) перемешивали 5 мин в 5 мл этанола до образования оранжевого осадка продукта конденсации Кнёвенагеля. К полученной суспензии добавляли при интенсивном перемешивании димедон (5,5-диметилциклогексан-1,3-дион) (280 мг, 2 ммоль) и пиперидин (0.25 мл, 2.5 ммоль). Смесь перемешивали до растворения, фильтровали через бумажный фильтр и оставляли на 24 ч; при этом может наблюдаться образование белого мелкокристаллического осадка аддукта Михаэля. К реакционной смеси добавляли иодметан (0.15 мл, 2.4 ммоль) и 4 мл 70%-ного этанола. Смесь медленно нагревали до кипения при перемешивании, кипятили 10 мин, затем фильтровали через бумажный фильтр и оставляли для кристаллизации. Осадок хинолина **11** отфильтровывали, промывали этанолом, петролейным эфиром и сушили на воздухе. Выход 74%, порошок бежевого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3252, 3173 сл (N-H), 2195 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1606 уш. с ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.91 с (3H, C^7CH_3), 1.02 с (3H, C^7CH_3), 2.02 д (1H, C^6H_2 , ^2J 16.4 Гц, часть АВ-системы), 2.21 д (1H, C^6H_2 , ^2J 16.4 Гц, часть АВ-системы), 2.43 к (2H, C^8H_2 , ^2J 17.6 Гц), 2.48 с (3H, SCH_3), 3.67 с (3H, OCH_3), 3.69 с (3H, OCH_3), 4.38 с (1H, H^4), 6.63 д. д (1H, H^6 Ar, ^3J 8.3, ^4J 2.0 Гц), 6.69 д (1H, H^2 Ar, ^4J 2.0 Гц), 6.86 д (1H, H^5 Ar, ^3J 8.3 Гц), 9.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 15.8* (SCH_3), 26.3* (C^7CH_3), 29.1* (C^7CH_3), 32.0 (C^7), 38.6* (C^4H), 39.3 (C^8H_2),

50.1 (C^6H_2), 55.4* (OMe), 55.5* (OMe), 90.3 (C^3), 108.2 (C^{4a}), 110.8* (C^2H C-Ar), 111.8* (C^5H C-Ar), 118.95* (C^6H C-Ar), 118.99 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 137.7 (C^1 C-Ar), 144.5 (C^{8a}), 147.7 (COMe), 148.6 (COMe), 149.6 (C^2), 194.6 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 407.1393 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$: 407.1400).

Исследование анальгетической активности проводили на 56 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 160–200 г в осенне-зимний период. На протяжении всего эксперимента животные находились в условиях вивария, рацион питания был стандартным, в клетке находилось не более 6 особей, что соответствует правилам и требованиям, содержащимся в методических рекомендациях по этической экспертизе биомедицинских исследований [74, 75]. В предэкспериментальный период был проведен тщательный осмотр животных, особое внимание уделялось их весу, возрасту, двигательной активности и состоянию шерстяного покрова. На основании этих данных лабораторные крысы были равномерно распределены на группы: интактную, контрольную (с моделируемой орофациальной тригеминальной болью и тепловой иммерсией хвоста), референтную (кеторолак) и 6 опытных групп по количеству исследуемых оригинальных производных α -цианотиоацетамида.

Исходя из принципов гуманности, эксперимент проводили с минимально допустимым для статистической обработки и получения достоверных результатов количеством животных (по 6 в группе), а также минимальным для достижения поставленных целей и задач количеством экспериментальных групп. Определение анальгетической активности проводили в тесте орофациальной тригеминальной боли, которую моделировали подкожным введением 0.1 мл 5%-ного раствора формалина в область вибрисс у лабораторных крыс [75]. В течение 20 мин (за 10-, 15- и 20-минутный срок) после введения альгогена подсчитывали количество чесательных движений передними лапами орофациальной области. В качестве препарата сравнения для референтной группы крыс использовали кеторолак в дозе 0.1 мг/кг; 6 образцов оригинальных производных пиридина вводили внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг за 1.5 часа до введения используемого альгогена (формалина).

Для оценки термической боли нами была выбрана методика тепловой иммерсии хвоста, основанная на спинальном флексорном рефлекс в ответ на погружение хвоста в горячую воду. Болевое раздражение моделировали при погружении хвоста в сосуд с водой, нагретой до 50–54°C, измеряя при этом величину латентного периода реакции. Анальгетическую активность оценивали по удлинению времени реакции отдергивания хвоста.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в среде обработки данных Statistica 10.0. Поскольку исследование было проведено на возможно минимальном количестве лабораторных животных, при анализе численных результатов экспериментальной части работы были использованы непараметрические методики. С целью определения достоверности отличий при статистической обработке данных применяли непараметрический тест согласованных пар Уилкоксона с предварительным определением валидных интервалов значений по каждому из исследуемых показателей. При этом выборки оценивались как непрерывные, достаточные по вариативности признака [76]. Достоверность отличий между значениями контрольной и опытных групп вычисляли на основании полученных данных (медианные, квартильные, средние значения, стандартное отклонение).

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45), а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21020025 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abdel-Galil F.M., Sherif S.M., Elnagdi M.H.* // *Heterocycles*. 1986. Vol. 24. N 7. P. 2023. doi 10.3987/R-1986-07-2023
2. *Лутвинов В.П.* // *Усп. хим.* 1999. Т. 68. № 9. С. 817; *Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Rev.* 1999. Vol. 68. N 9. P. 737. doi 10.1070/RC1999v068n09ABEH000533
3. *Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.* // *Усп. хим.* 2018. Т. 87. № 9. С. 1. doi 10.1070/RCR4760?locatt=label:RUSSIAN; *Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G.* // *Russ. Chem. Rev.* 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi: 10.1070/RCR4760
4. *Маггеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.* α -Цианотиоацетамид. М.: Техносфера, 2018. 224 с.
5. *Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Sheshtopalov A.M., Senning A.* // *J. Sulfur Chem.* 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951.
6. *Litvinov V.P.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
7. *Лутвинов В.П.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 1998. № 11. С. 2123; *Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Bull.* 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
8. *Лутвинов В.П.* // *Усп. хим.* 2006. Т. 75. № 7. С. 645; *Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Rev.* 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
9. *Лутвинов В.П., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М.* // *Итоги науки и техники. Серия Органическая химия*. М.: ВИНТИ, 1989. Т. 17. С. 72.
10. *El-Sayed H.A., Moustafa A.H., Said S.A., Assy M.G., Amr A.E.-G.E.* // *Synth. Commun.* 2018. Vol. 48. N 20. P. 2615. doi 10.1080/00397911.2018.1496262
11. *Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A.* // *Synth. Commun.* 2018. Vol. 48. N 4. P. 345. doi 10.1080/00397911.2017.1394468
12. *Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. № 10. С. 1829; *Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2
13. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А.* // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. № 4. С. 599; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Krivokolysko B.S., Frolov K.A.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 4. P. 682. doi 10.1134/S1070363218040114
14. *Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В.* // *ЖОХ*. 2019. Т. 89. № 9. С. 1327; *Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 9. P. 1744. doi 10.1134/S1070363219090032

15. Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г., Дядюченко Л.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 8. С. 1182; Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 8. P. 1575. doi 10.1134/S1070363219080061
16. Чигорина Е.А., Беспалов А.В., Доценко В.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 10. С. 1520; Chigorina E.A., Bespalov A.V., Dotsenko V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 10. P. 2018. doi 10.1134/S1070363219100062
17. Бурый Д.С., Доценко В.В., Левашов А.С., Лукина Д.Ю., Стрелков В.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 5. С. 690; Buryi D.S., Dotsenko V.V., Levashov A.S., Lukina D.Yu., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 886. doi 10.1134/S1070363219050050
18. Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Stolyarova A.N., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Strelkov V.D., Dyadyuchenko L.V. // Monatsh. Chem. 2019. Vol. 150. N 11. P. 1973. doi 10.1007/s00706-019-02505-4
19. Stroganova T.A., Vasilin V.K., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Krapivin G.D. // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. P. 997. doi 10.1016/j.tetlet.2019.03.012
20. Доценко В.В., Муравьев В.С., Лукина Д.Ю., Стрелков В.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Крапивин Г.Д., Дядюченко Л.В. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 6. С. 843; Dotsenko V.V., Muraviev V.S., Lukina D.Yu., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krapivin G.D., Dyadyuchenko L.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 6. P. 948. doi 10.1134/S1070363220060043
21. Кажока Х., Краузе А., Вилюмс М., Чернова Л., Силе Л., Дубурс Г. // ХГС. 2007. Т. 43. № 1. С. 59; Kažoka H., Krauze A., Viļums M., Černova L., Sīle L., Duburs G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. N 1. P. 50. doi 10.1007/s10593-007-0007-z
22. Калашник И.Н., Дяченко В.Д. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 3. С. 371; Kalashnik I.N., Dyachenko V.D. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 3. P. 357. doi 10.1134/S1070363220030068
23. Дяченко В.Д., Матусов И.О., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // ЖОХ. 2018. Т. 54. № 12. С. 1763; Dyachenko V.D., Matusov I.O., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 12. P. 1777. doi 10.1134/S1070428018120060
24. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н. // ХГС. 2007. № 5. С. 716; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Chernega A.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. N 5. P. 599. doi 10.1007/s10593-007-0094-x
25. Краузе А., Дубурс Г. // ХГС. 1996. № 8. С. 1134; Krauze A., Duburs G. // Chem. Heterocycl. Compd. 1996. Vol. 32. N 8. P. 986. doi 10.1007/BF01176979
26. Дяченко В.Д. // ЖОХ. 2007. Т. 43. № 2. С. 278; Dyachenko V.D. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 2. P. 271. doi 10.1134/S1070428007020194
27. Шестопалов А.М., Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. // ЖОХ. 1988. Т. 58. № 4. С. 840; Shestopalov A.M., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Litvinov V.P. // J. Gen. Chem. USSR. 1988. Vol. 58. N 4. P. 745.
28. Родиновская Л.А., Белухина Е.В., Шестопалов А.М., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. Хим. 1994. № 3. С. 489; Rodinovskaya L.A., Belukhina E.V., Shestopalov A.M., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1994. Vol. 43. N 3. P. 449. doi 10.1007/BF01169725
29. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Шестопалов А.М., Литвинов В.П., Туров А.В. // ЖОХ. 1991. Т. 27. № 9. С. 1996; Sharanin Yu.A., Goncharenko M.P., Shestopalov A.M., Litvinov V.P., Turov A.V. // J. Org. Chem. USSR. 1991. Vol. 27. N 9.2. P. 1767.
30. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // Изв. АН Сер. Хим. 2012. № 1. С. 129; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 1. P. 131. doi 10.1007/s11172-012-0018-5
31. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. № 7. С. 1197; Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 7. P. 1117. doi 10.1007/s10593-012-1109-9
32. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2015. Т. 51. № 2. С. 109; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 2. P. 109. doi 10.1007/s10593-015-1668-7
33. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибики Е.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. № 4. С. 691; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
34. Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Papaianina E.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Macrocyclics. 2015. Vol. 8. N 3. P. 310. doi 10.6060/mhc150870d
35. Доценко В.В., Суйков С.Ю., Пехтерева Т.М., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. № 7. С. 1082; Dotsenko V.V., Suikov S.Yu., Pekhtereva T.M., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 7. P. 1009. doi 10.1007/s10593-013-1339-5
36. Доценко В.В., Суйков С.Ю., Пехтерева Т.М., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. № 7. С. 1082; Do-

- tsenko V.V., Suikov S.Yu., Pekhtereva T.M., Krivokolysko S.G.* // Chem. Heterocycl. Compds. 2013. Vol. 49. N 7. P. 1009. doi 10.1007/s10593-013-1339-5
37. *Gewald K., Schäfer H., Schlegel U.* // J. Prakt. Chem. 1976. Vol. 318. N 5. P. 779. doi 10.1002/prac.19763180509
38. *Краузе А.А., Бомика З.А., Пелчер Ю.Э., Мажейка И.Б., Дубур Г.Я.* // ХГС. 1982. Т. 18. № 4. С. 508; *Krauze A.A., Bomika Z.A., Pelcher Y.E., Mazheika I.B., Dubur G.Ya.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1982. Vol. 18. N 4. P. 385. doi 10.1007/BF00503559
39. *Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Джагацпнян И.А., Назарян И.М., Пароникян Р.Г.* // Хим.-фарм. ж. 2002. Т. 36. № 9. С. 8; *Paronikyan E.G., Noravuyan A.S., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Paronikyan R.G.* // Pharm. Chem. J. 2002. Vol. 36. N 9. P. 465. doi 10.1023/A:1021836504036
40. *Моряшова С.И., Саламандра Л.К., Федоров А.Е., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Семенов В.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 2. С. 365; *Moryashova S.I., Salamandra L.K., Fedorov A.E., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Semenov V.V.* // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 47. N 2. P. 357. doi 10.1007/BF02498968
41. *Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S.* // ACS Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 4. N 9. P. 869. doi 10.1021/ml400226s
42. *Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // Хим.-фарм. ж. 2017. Т. 51. № 8. С. 16; *Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // Pharm. Chem. J. 2017. Vol. 51. N 8. P. 648. doi 10.1007/s11094-017-1669-1
43. *Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // Res. Results Pharmacol. 2017. Vol. 3. N 4. P. 20. doi 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
44. *Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // Бюлл. Сиб. Мед. 2019. Т. 18. № 3. С. 21. doi 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28; *Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // Bull. Sib. Med. 2019. Vol. 18. N 3. P. 21. doi 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
45. *Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G.* // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. N 19. P. 3606. doi 10.1021/jm960375o
46. *Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L.* // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 17. P. 5548. doi 10.1016/j.bmc.2013.05.061
47. *Mullan M. J., Paris D., Bakshi P.* Pat. WO 2008070875 (2008).
48. *Sander T.* OSIRIS Property Explorer. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.
49. *Daina A., Michielin O., Zoete V.* // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
50. *Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V.* // Nucl. acids Res. 2014. Vol. 42. N W1. P. W32. doi 10.1093/nar/gku293
51. Molinspiration Property Calculation Service. www.molinspiration.com. Molinspiration Cheminformatics, Slovak Republic, 2002.
52. *Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y.* // J. Chem. Inf. Model. 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
53. *Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б.* // Докл. АН. 2001. Т. 377. № 4. С. 493; *Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Rusanov E.B.* // Doklady Chem. 2001. Vol. 377. N 4–6. P. 94. doi 10.1023/A:1019205013304.
54. *Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Чернега А.Н., Литвинов В.П.* // Изв. АН. Сер. Хим. 2000. № 4. С. 733; *Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D., Chernega A.N., Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Bull. 2000. Vol. 49. N 4. P. 736. doi 10.1007/BF02495493
55. *Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Нестеров В.Н., Шаранин Ю.А., Стручков Ю.Т.* // ЖОрХ. 1999. Т.35. № 6. С. 966; *Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D., Nesterov V.N., Sharanin Yu.A., Struchkov Yu.T.* // Russ. J. Org. Chem. 1999. Vol. 35. N 6. P. 942.
56. *Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 2000. № 3. С. 485; *Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D., Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Bull. 2000. Vol. 49. N 3. P. 487. doi 10.1007/BF02494780
57. *Ramabadran K., Bansinath M., Turndorf H., Puig M.M.* // J. Pharm. Methods. 1989, Vol. 21. N 1. P. 21. doi 10.1016/0160-5402(89)90019-3
58. *Sewell R.D.E., Spencer P.S.J.* // Neuropharmacology. 1976. Vol. 15. N 11. P. 683. doi 10.1016/0028-3908(76)90037-X
59. *Kotlinska J.H., Gibula-Bruzda E., Witkowska E., Chung N.N., Schiller P.W., Izdebski J.* // Peptides. 2013. Vol. 39. P. 103. doi 10.1016/j.peptides.2012.11.008
60. *Hamura H., Yoshida M., Shimizu K., Matsukura T., Suzuki H., Narita M., Suzuki T.* // Jap. J. Pharmacol. 2000. Vol. 83. N 4. P. 286. doi 10.1254/jjp.83.286

61. Raboisson P., Dallel R. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2004. Vol. 28. N 2. P. 219. doi 10.1016/j.neubiorev.2003.12.003
62. Pereira P.J.S., Dornelles F.N., Santos D.S., Calixto J.B., Morrone F.B., Campos M.M. // *Int. Immunopharmacol.* 2009. Vol. 9. N 1. P. 80. doi 10.1016/j.intimp.2008.10.001
63. Le Bars D., Gozariu M., Cadden S.W. // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2001. Vol. 20. N 4. P. 347. doi 10.1016/S0750-7658(01)00381-1
64. Krzyzanowska A., Avendaño C. // *Brain Behav.* 2012. Vol. 2. N 5. P. 678. doi 10.1002/brb3.85
65. Clavelou P., Dallel R., Orliaguet T., Woda A., Raboisson P. // *Pain.* 1995. Vol. 62. N 3. P. 295. doi 10.1016/0304-3959(94)00273-H
66. Brunskill J.S.A., De A., Ewing D.F. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1978. N 6. P. 629. doi 10.1039/P19780000629
67. Нестерова И.Н., Шахназаров А.К., Позняк А.М., Лакоза М.И., Шемерянкин Б.В., Граник В.Г. // *Хим.-фарм. ж.* 1994. Т. 28. № 8. С. 41; Nesterova I.N., Shanazarov A.K., Poznyak A.M., Lakoza M.I., Shemeryankin B.V., Granik V.G. // *Pharm. Chem. J.* 1994. Vol. 28. N 8. P. 583. doi 10.1007/BF02219035
68. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Альтернативы биомедицины. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях М.: Профиль, 2010, С. 26.
69. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств. М.: Медицина, 2005. С. 338.
70. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. М.: Физматлит, 2006. С. 454.

Synthesis and Analgesic Activity of New Heterocyclic Cyanothioacetamide Derivatives

I. V. Bibik^a, E. Yu. Bibik^b, V. V. Dotsenko^{b,c,*}, K. A. Frolov^b, S. G. Krivokolysko^b, N. A. Aksenov^c,
I. V. Aksenova^c, S. V. Shcherbakov^c, and S. N. Ovcharov^c

^a Belgorod State National Research University, Belgorod, 308015 Russia

^b Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^c North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received December 16, 2020; revised December 16, 2020; accepted December 28, 2020

The reaction of cyanothioacetamide with aromatic aldehydes and 1,3-dicarbonyl compounds followed by aminomethylation or *S*-alkylation gave a series of heterocyclic derivatives with a 1,2,3,4-tetrahydropyridine or 1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline fragment. The resulting compounds were tested for analgesic activity *in vivo*. Some of the prepared compounds showed an antinociceptive effect superior to that of ketorolac in dynamics.

Keywords: cyanothioacetamide, Mannich reaction, pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazines, 2-oxo-3-cyano-1,4,5,6-tetrahydropyridine-2-thiolates, analgesics