

НОВЫЕ 4-(2-ФУРИЛ)-1,4-ДИГИДРОНИКОТИНОНИТРИЛЫ И 1,4,5,6-ТЕТРАГИДРОНИКОТИНОНИТРИЛЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2021 г. Д. С. Кривоколыско^а, В. В. Доценко^{б,с,*}, Е. Ю. Бирик^а, А. А. Самокиш^а,
Ю. С. Венидиктова^а, К. А. Фролов^д, С. Г. Кривоколыско^д, В. К. Василен^е, А. А. Панков^д,
Н. А. Аксенов^с, И. В. Аксенова^с

^а Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, 91045 Украина

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

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

^д Луганский государственный университет имени В. Даля, Луганск, 91034 Украина

^е Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 29 июля 2021 г.

После доработки 13 августа 2021 г.

Принято к печати 16 августа 2021 г.

Исходя из цианотиоацетамида и фурфурола и 1,3-дикарбонильных соединений, получен ряд новых гибридных молекул, содержащих 2-фурильный и частично насыщенные пиридиновые фрагменты. Полученные соединения были исследованы на наличие анальгетической активности *in vivo* (крысы) в тесте орофасциальной тригеминальной боли. Обнаружены соединения, показавшие антиноцицептивное действие, превосходящее таковое для референтного препарата (метамизол натрия).

Ключевые слова: цианотиоацетамид, никотинонитрилы, 1,4-дигидропиридины, тетрагидропиридины, анальгетики

DOI: 10.31857/S0044460X21090079

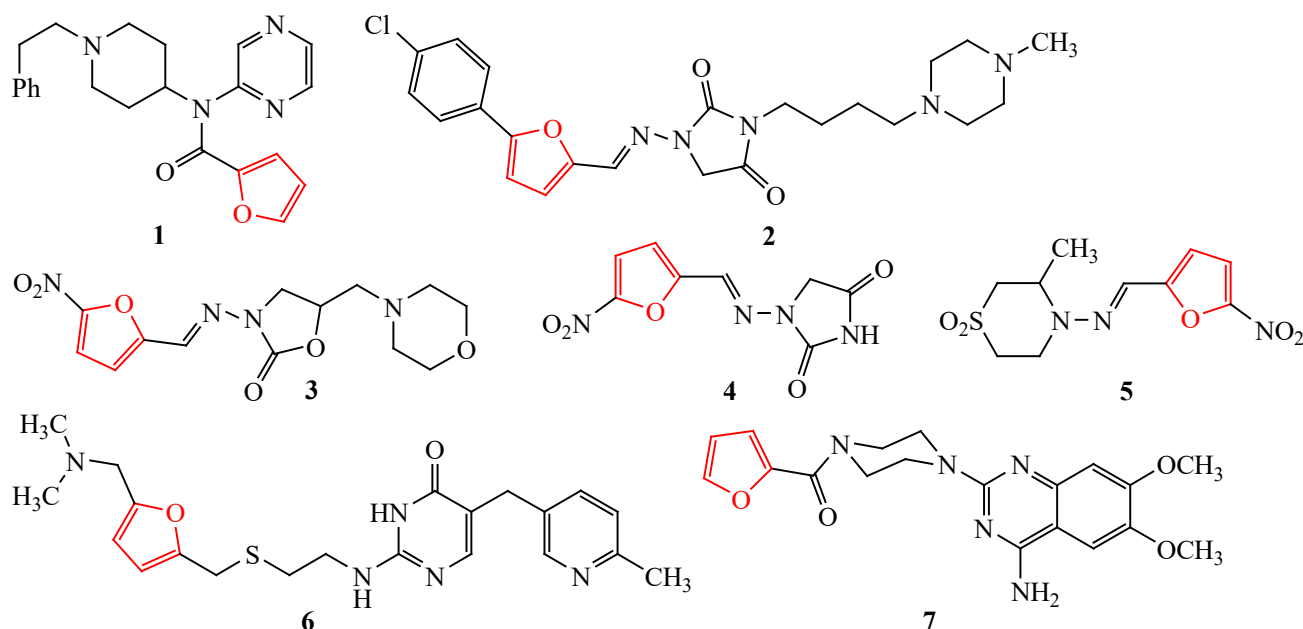
Одним из активно развиваемых на текущий момент направлений дизайна лекарственных средств является получение гибридных, или мультимодальных структур, содержащих ковалентно связанные остатки двух или более фармакофорных субъединиц. Такая комбинация часто приводит к синергетическому эффекту, и разрешает взаимодействие с несколькими протеиновыми мишенями и позволяет проводить комбинированную терапию с использованием единственного мультимодального агента (недавние обзорные работы по химии низкомолекулярных гетероциклических гибридов и их применению в медицине см. [1–11]).

Широко известна биологическая активность фурана и его производных [12, 13]. В современ-

ной медицинской практике используется ряд гибридных молекул на основе производных фурана: анальгетик мирфентанил **1**, антиаритмический препарат азимилид **2**, противомикробные препараты фуразолин **3**, фурадонин **4**, нифуртимокс **5**, противоязвенный агент лупитидин **6**, гипотензивный α -адреноблокатор празозин **7** и др. (схема 1).

Частично насыщенные производные пиридина – 1,4-дигидропиридины и 1,2,3,4-тетрагидропиридины – активно используются в фармакотерапии широкого круга заболеваний. Хорошо известны кардиопротекторный, противоопухолевый, анальгетический эффект производных 1,4-дигидропиридина (обзорные работы [14–18]). Хотя тетрагидропиридины к настоящему времени в целом

Схема 1.



менее изучены, чем дигидропиридиновые аналоги, они также привлекают внимание исследователей благодаря широкому спектру обнаруживаемой биологической активности [19, 20]. Наличие функциональных групп (нитрильной, амидной, аминогруппы) в молекуле пиридиновых соединений обуславливает дополнительное расширение спектра активности и существенно увеличивает синтетический потенциал молекул (обзорные работы см. [21–26]).

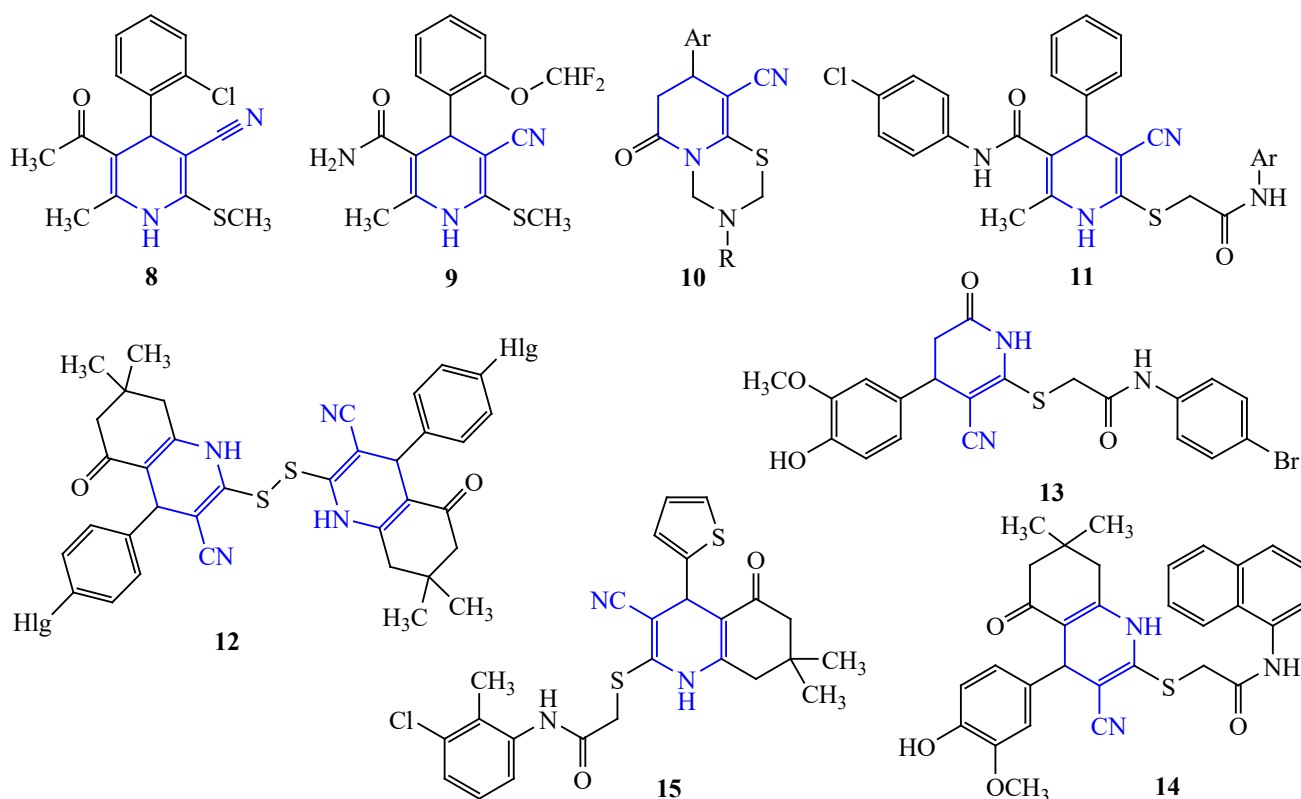
Согласно литературным данным, частично насыщенные никотинитрилы обнаруживают разноплановое биологическое действие. Так, дигидропиридины **8** и **9** (схема 2) являются гепатопротекторами [27], соединения **10** активны в отношении вируса клещевого энцефалита и вируса Повассан [28], обнаруживают выраженный аналептический эффект [29], противовоспалительное [30] и адаптогенное действие [31].

1,4-Дигидропиридины **11** показывают активность в отношении вируса клещевого энцефалита [28], а соединения **12** – в отношении ВИЧ [32]. По данным работы [33], насыщенные никотинитрилы **13** и **14** обнаруживают ингибирующее действие в отношении аутоаксина [33]. Гибридная молекула **15**, сочетающая тиофеновый и гексагидрохи-

нолиновый фрагменты, ингибирует образование β -амилоидного пептида [34] (схема 2).

В то же время, нами обнаружено ограниченное число данных о биологическом действии гибридных молекул с фрагментами фурана и ди- или тетрагидропиридинитрила. Так, молекула **16** (схема 3) по результатам виртуального скрининга показала сродство к белку Е вируса Денге [35], однако не показала антивирусной активности в эксперименте. Дигидропиридины **17** обладают умеренной антивирусной активностью в отношении представителей рода *Flavivirus* [28]. Соединения **18** (AR420626) и **19** являются селективными аллостерическими агонистами рецептора свободных жирных кислот 3 типа [36,37]; соединение **18** индуцирует апоптоз клеток гепатоцеллюлярной карциномы [37]. В ходе виртуального скрининга 1,4-дигидропиридин **20** показал высокое сродство к аденозиновому рецептору A_{2A} [38]. Селенсодержащее соединение **21** [39, 40] обнаруживает умеренную антивирусную активность. Гибридные молекулы **22** с фурановым и тетрагидропиридиновым фрагментом являются активными инсектицидами в отношении люцерновой тли (*Aphis craccivora*) [41, 42]. 4-(2-Фурил)-1,10-фенантролины **23** обнаруживают выраженную противомикробную актив-

Схема 2.



ность [43]; везикулолин F **24** активен в отношении вируса везикулярного стоматита [44].

Таким образом, создание гибридных гетероциклических систем, комбинирующих фрагменты фурана и ди- или тетрагидроникотинитрила, представляется перспективным для поиска новых биологически активных соединений. Целью настоящего исследования работы являлся поиск и синтез новых гибридных молекул и изучение их анальгетической активности *in vivo* в тесте орофациальной тригеминальной боли.

Нами была синтезирована библиотека из 170 новых производных ди- и тетрагидропиридинов. Путем оценки *in silico* параметров пероральной биодоступности в соответствии с «правилом пяти» Липински [растворимость, липофильность, TPSA (Topological Polar Surface Area)], острой токсичности и потенциальных протеиновых мишеней с использованием открытых программных пакетов OSIRIS Property Explorer [45], SwissADME [46], SwissTargetPrediction [47] и admetSAR [48] отобра-

но 5 соединений (**25–29**) (схема 4) для дальнейшего изучения для фармакокоррекции болевого синдрома.

Синтез соединений **25–29** представлен на схемах 5–7. Соединение **25** было синтезировано в 3 стадии согласно схеме 5. Дикетен вступает в реакцию с 2,4-дихлоранилином с количественным образованием N-(2,4-дихлорфенил)ацетонамида **30**. Последовательное взаимодействие цианотиаацетамида **31** [49] с фурфуролом и кетоамидом **30** в присутствии избытка N-метилморфолина приводит к 4-(2-фурил)-1,4-дигидропиридин-2-тиолату **32**, алкилирование которого продуктом хлорацетилирования анестезина дает целевую молекулу **25**.

1,4-Дигидропиридины **26** и **27** были получены в соответствии со схемой 6. Цианотиаацетамид **31** вводили в реакцию с фурфуролом в присутствии каталитического количества морфолина; полученный продукт конденсации **33** без выделения обрабатывали аллилацетатам и морфолином. По-

Схема 3.

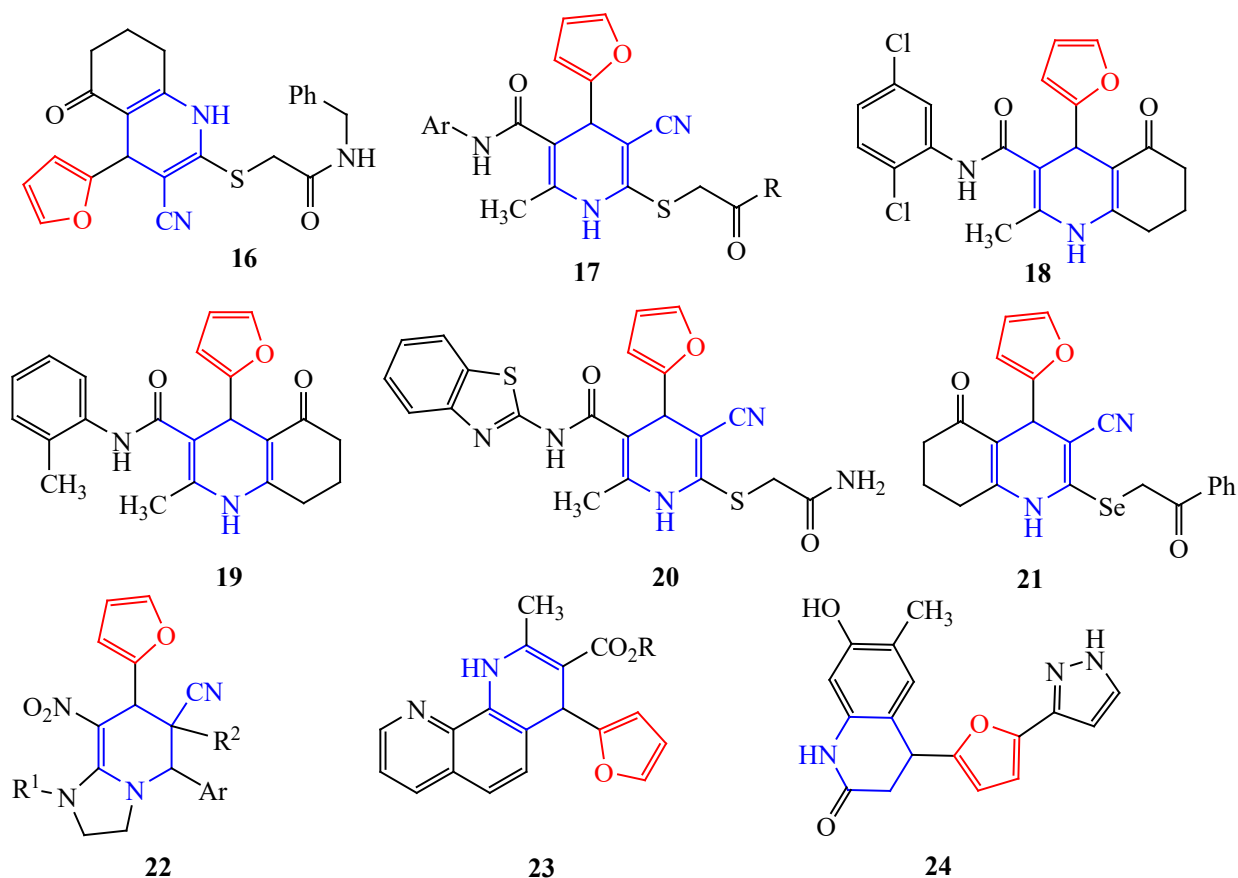
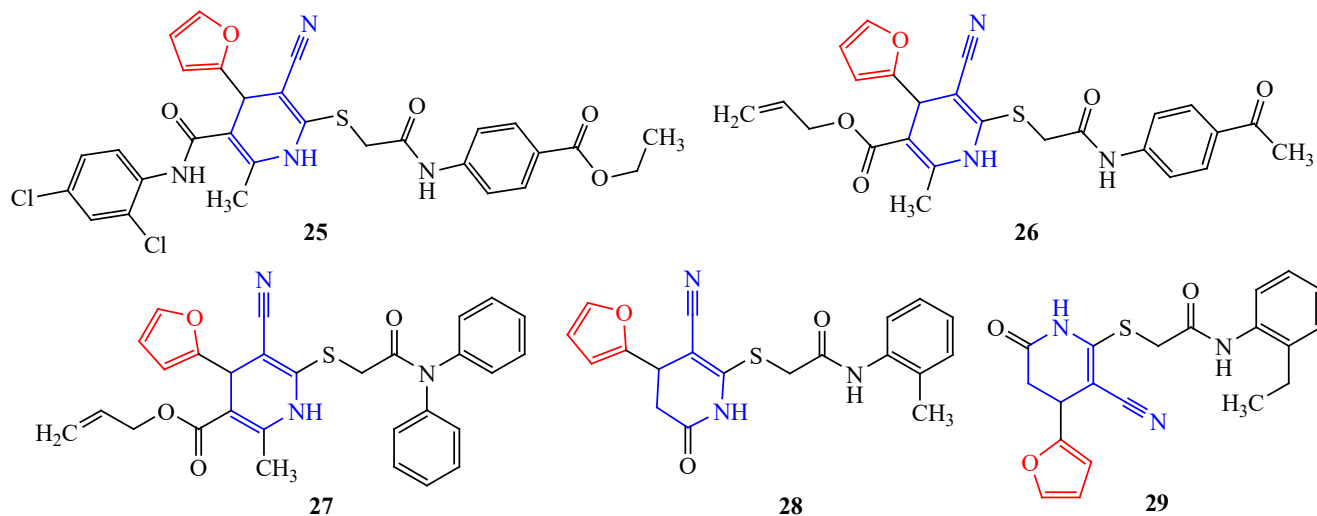


Схема 4.

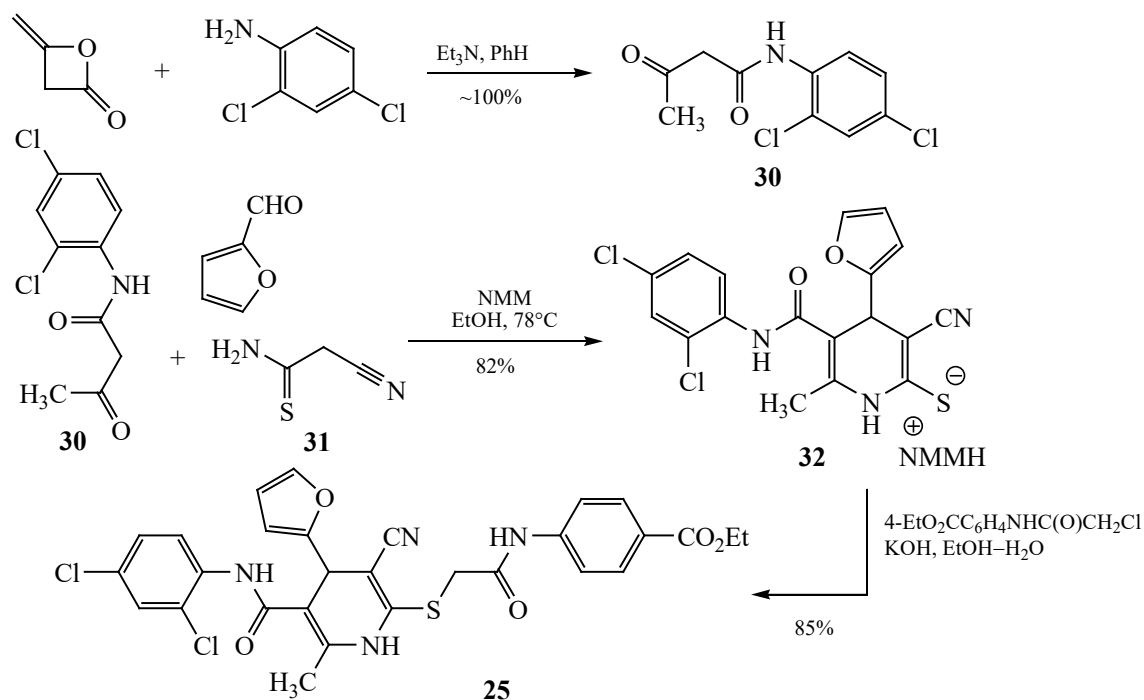


лученный тиолат **34** подвергали S-алкилированию в присутствии щелочи.

Тетрагидропиридины **28** и **29** были синтезированы в 4 стадии, исходя из цианотиоацетамида **31**

(схема 7). Конденсация Кнёвенагеля между метиленактивным тиаомидом **31** и фурфуролом дает тиаоакриламид **33**, который реагирует с кислотой Мельдрума и N-метилморфолином с образовани-

Схема 5.



NMM = N-метилморфолин.

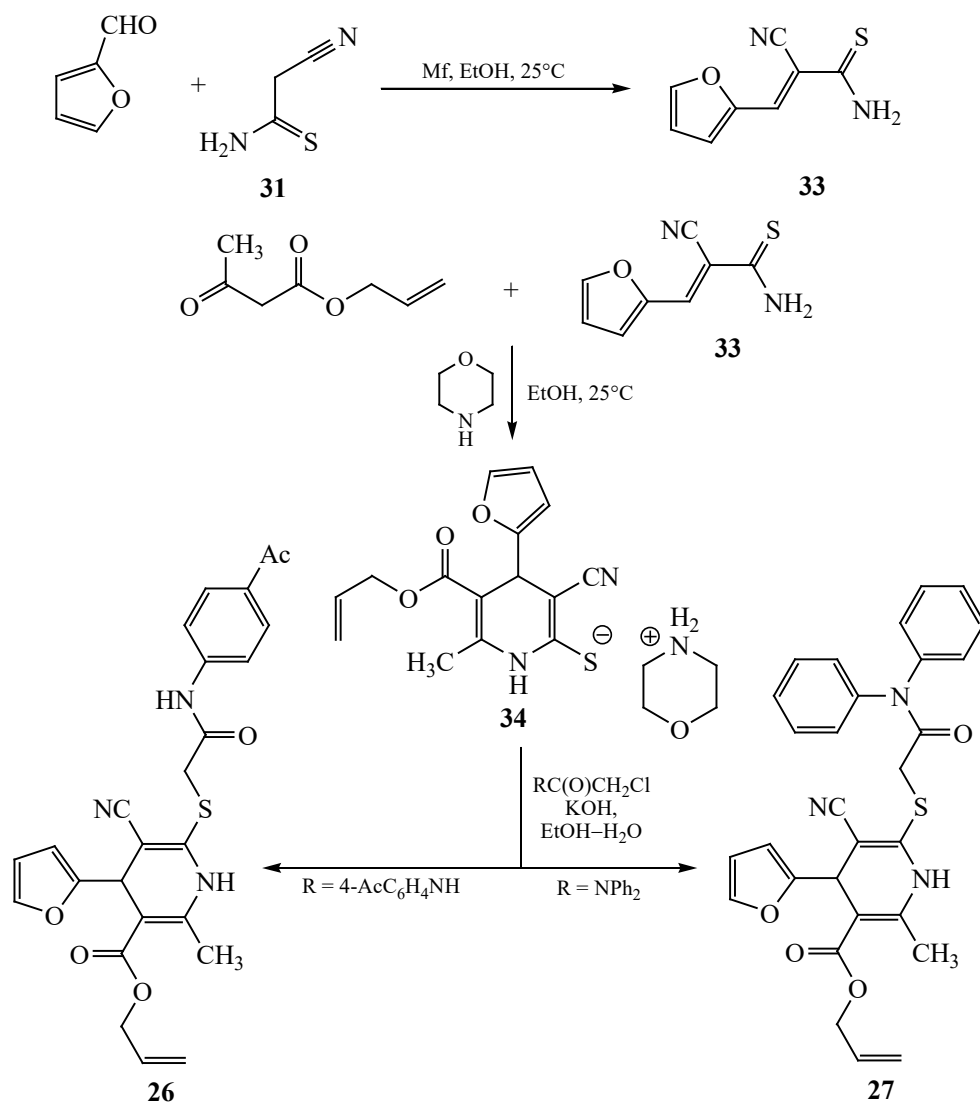
ем аддукта Михаэля **35**. Последний подвергается гетероциклизации с отщеплением ацетона и CO_2 и образованием 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатата N-метилморфолина **36** [50]. Алкилирование тиолатата **36** замещенными α -хлорацетанилидами приводит к целевым молекулам **28** и **29**.

Соединения **25–29** представляют собой мелкокристаллические вещества белого или бежевого цвета, плохо растворимые в EtOH, умеренно растворимые в ацетоне, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО. Их строение подтверждено комплексом спектральных данных ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК Фурье-спектроскопии. Строение соединений **25–29** также дополнительно изучено с помощью комплекса методов двумерной спектроскопии ЯМР (^1H – ^{13}C HSQC, HMBC) (табл. 1). Все синтезированные соединения **25–29** представляют собой рацемические смеси.

Результаты исследований анальгетической активности пяти оригинальных фурилзамещенных ди- и тетрагидропиридинов в тесте орофасциальной тригеминальной боли представлены в табл. 2. Анализ полученного массива данных показал, что

у животных контрольной группы уже через 10 мин после введения альгогена в область вибрисс, число чесательных движений составило в среднем по группе 90.26 в мин, через 15 мин – 65.26, а через 20 мин – 35.20 соответственно. Все животные контрольной группы вели себя крайне беспокойно, расчесывали лапками кожные покровы до появления царапин и кровоподтеков. На протяжении времени наблюдения они издавали громкие звуки. Предварительное внутригастральное введение ненаркотического анальгетика метамизола натрия (анальгина) – стандартного референтного препарата во всех фармакологических тестах по выявлению анальгетической активности образцов – за 1.5 ч до инъекции в орофасциальную область используемого альгогена (раствора формалина) показывает уменьшение числа чесательных движений на 33.48% через 10 мин наблюдения. Через 15 мин этот показатель снижается на 42.33%, а после 20-минутного интервала – на 44.03%. Соединения **25–29**, вводимые внутригастрально, способны в различной степени уменьшать частоту чесательных движений в минуту, в динамике наблюдения после инъекции 0.1 мл 5%-ного рас-

Схема 6.



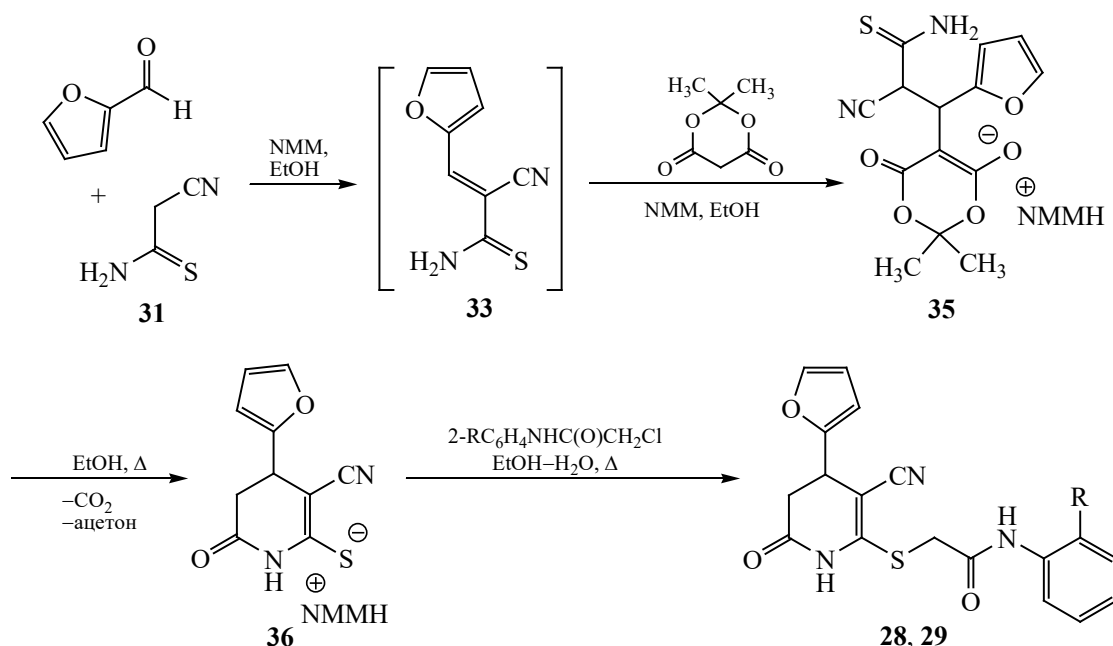
твора формалина в область вибрисс крысам всех опытных групп.

Как показано в табл. 2, анальгетическое действие соединений растет в ряду **27** → **28** → **29** → **25** → **26**. Так, 4-(2-фурил)-1,4-дигидропиридин **27**, введенный внутривенно в дозе 5 мг/кг веса лабораторного животного за 1.5 ч до инъекции альгогена в орофациальную область, уже через 10 мин уменьшал частоту чесательных движений на 35.14%, через 15 мин – на 53.83%, спустя 20 мин – на 38.92% в сравнении с аналогичными значениями в контрольной группе. Таким образом, в условиях эксперимента за все исследуемые

сроки наблюдения соединение **27** показывает болеутоляющий эффект, сопоставимый с таковым у анальгина.

В опытной группе животных, получавших с целью фармакокоррекции острого болевого синдрома тетрагидропиридин **28**, нами также зарегистрированы данные, свидетельствующие о наличии у соединения анальгетических свойств. Как показано в табл. 2, через 10 и 15 мин применения данного образца, число чесательных движений орофациальной области крыс за минуту составляет 56.2 и 30.6 соответственно. Однако уже через 20 мин нами выявлено уменьшение частоты чесательных

Схема 7.



R = Me (28), Et (29).

 Таблица 1. Основные корреляции в спектрах ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC соединения 26

δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	
	HSQC	HMBC
2.31 с (3H, CH_3)	18.4 (CH_3)	97.4 (C^3), 147.2 (C^2), 165.5 ($\text{C}=\text{O}$) (слаб.)
2.52 с [3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]	26.4 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]	129.5 (2C, C^3 , C^5 , 4-AcC ₆ H ₄ NH) слаб., 196.5 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]
3.97 м (AB-система, SCH_2)	37.0 (SCH_2)	143.9 (C^6), 167.1 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$]
4.54 д. д. д (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$)	64.0 (CH_2O)	117.1 ($=\text{CH}_2$), 132.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 165.5 (COOR)
4.68 с (1H, C^4H)	35.6 (C^4)	86.0 (C^5), 97.4 (C^3), 118.7 ($\text{C}=\text{N}$), 143.9 (C^6), 147.2 (C^2), 156.0 (C^1 , фурил), 165.5 (COOR)
5.13–5.19 м (2H, $=\text{CH}_2$)	117.1 ($=\text{CH}_2$)	64.0 (CH_2O), 132.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$)
5.83–5.92 м (1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)	132.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$)	64.0 (CH_2O)
6.05 д (1H, H^3 фурил, ^3J 3.1 Гц)	105.5 (C^3 , фурил)	110.5 (C^4 , фурил), 142.4 (C^5 , фурил), 156.0 (C^1 , фурил)
6.31–6.33 м (1H, H^4 , фурил)	110.5 (C^4 , фурил)	105.5 (C^3 , фурил), 142.4 (C^5 , фурил), 156.0 (C^1 , фурил)
7.50–7.51 м (1H, H^5 , фурил)	142.4 (C^5 , фурил)	105.5 (C^3 , фурил), 110.5 (C^4 , фурил), 156.0 (C^1 , фурил)
7.69 д (2H, H-Ar)	118.7 (2C, C^2 , C^6 , 4-AcC ₆ H ₄ NH)	118.7 (2C, C^2 , C^6 , 4-AcC ₆ H ₄ NH), 129.5 (2C, C^3 , C^5 , 4-AcC ₆ H ₄ NH), 132.2 (C^4 , 4-AcC ₆ H ₄ NH), 142.7 (C^1 , 4-AcC ₆ H ₄ NH),
7.94 д (2H, H-Ar)	129.5 (2C, C^3 , C^5 4-AcC ₆ H ₄ NH)	26.4 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$] слаб., 118.7 (2C, C^2 , C^6 , 4-AcC ₆ H ₄ NH), 129.5 (2C, C^3 , C^5 , 4-AcC ₆ H ₄ NH), 142.7 (C^1 , 4-AcC ₆ H ₄ NH), 196.5 [$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$]
9.91 с (1H, NH)	—	86.0 (C^5), 97.4 (C^3)
10.64 с (1H, NH)	—	118.7 (3C, C^2 , C^6 , 4-AcC ₆ H ₄ NH), 142.7 (C^1 , 4-AcC ₆ H ₄ NH), 167.1 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$]

Таблица 2. Дисперсионный анализ показателей^a анальгетической активности (темпоральная активность по количеству чесательных движений) соединений **25–29** в динамике направления повышения эффективности

Группа животных	Показатели		
	через 10 мин	через 15 мин	через 20 мин
Контрольная группа (введение 0.1 мл 5%-ного раствора НСНО в область вибрисс)	a 90.2, σ^2 96.4 σ 9.8 V 10.9	a 65.2, σ^2 92.6, σ 9.62, V 14.8	a 35.2, σ^2 36.0, σ 6.0, V 17.0
Референтная группа (анальгин, 7 мг/кг)	a 60.0, σ^2 33.3, σ 5.8, V 9.6	a 37.6, σ^2 6.5, σ 2.5, V 6.8	a 19.7, σ^2 84.0, σ 9.2, V 46.5
Соединение 25 (5 мг/кг)	a 30.0, σ^2 55.6, σ 7.4, V 24.8	a 12.9, σ^2 6.5, σ 2.6, V 19.8	a 5.2, σ^2 1.3, σ 1.1, V 21.8
Соединение 26 (5 мг/кг)	a 31.0, σ^2 26.7, σ 5.2, V 16.7	a 6.9, σ^2 5.6, σ 2.4, V 34.4	a 2.5, σ^2 0.5, σ 0.7, V 28.3
Соединение 27 (5 мг/кг)	a 58.5, σ^2 22.5, σ 4.7, V 8.1	a 30.1, σ^2 29.0, σ 5.4, V 17.9	a 21.5, σ^2 9.4, σ 3.1, V 14.2
Соединение 28 (5 мг/кг)	a 56.2, σ^2 15.5, σ 3.9, V 7.0	a 30.6, σ^2 20.3, σ 4.5, V 14.7	a 4.5, σ^2 1.2, σ 1.1, V 24.0
Соединение 29 (5 мг/кг)	a 46.5, σ^2 133.6, σ 11.6, V 24.9	a 15.5, σ^2 19.2, σ 4.4, V 28.2	a 5.5, σ^2 2.3, σ 1.5, V 27.4

^a a – среднее арифметическое, σ^2 – дисперсия, σ – среднеквадратичное отклонение, V – коэффициент вариации.

движений на 87.22%. Если сравнивать полученное значение с аналогичным у крыс группы сравнения, то оно существенно достоверно снижено (в 4.38 раза).

Исходя из полученных нами результатов в опытах *in vivo*, наиболее выраженной анальгетической активностью обладают соединения **29**, **25** и **26**. Так, введение образца тетрагидропиридона **29** способно почти в 2 раза (на 48.45%) уменьшить частоту чесательных движений уже через 10 мин после введения альгогена. Через 15 мин этот показатель снижается в 4.2 раза (на 72.23%), а спустя 20 мин – в 6.4 раза (на 84.38%).

Животные опытной группы, получавшие за 1.5 ч до введения альгогена с профилактической

целью 1,4-дигидропиридин **25**, содержащий в своей структуре фрагмент анестезина, характеризовались резким трехкратным снижением частоты чесательных движений уже на ранних сроках моделируемого нами острого болевого синдрома. Через 15 мин анальгетический эффект соединения **25** возрастает (показатель частоты чесательных движений орофациальной области снижается в 5.3 раза, в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной группы, табл. 2). Через 20 мин активность показатель снижается в 6.7 раз в сравнении с контрольной группой животных.

Соединение **26** на раннем временном этапе (10 мин после инъекции альгогена) способно в 2.9 раза уменьшить частоту чесательных движе-

Таблица 3. Значения коэффициентов уравнения регрессии показателя темпоральной активности (среднего количества чесательных движений a)

Группа	x	y	z
Контрольная (0.1 мл 5% НСНО)	-0.10	-2.50	125.2
Референтная группа (анальгин, 7мг/кг)	0.09	-6.73	118.3
Соединение 27 (5 мг/кг)	0.40	-15.58	174.7
Соединение 28 (5 мг/кг)	-0.01	-4.87	105.9
Соединение 29 (5 мг/кг)	0.42	-16.7	171.5
Соединение 25 (5 мг/кг)	0.19	-8.12	92.40
Соединение 26 (5 мг/кг)	0.39	-14.67	138.3

ний в сравнении с таковой у крыс контрольной группы. При сравнении этих показателей с крысами референтной группы отмечено, что соединение **26** почти в 2 раза снижает частоту чесательных движений, и, соответственно, болевые ощущения на этом сроке наблюдения. В динамике через 15 мин показатель уменьшается в 9.4 раза в сравнении с крысами контрольной группы, и в 5.45 раза – в сравнении с животными референтной группы, получавшими анальгин. Через 20 мин в экспериментальной группе с соединением **26** было отмечено снижение частоты чесательных движений в 14.08 раз относительно контрольной группы, и в 7.88 раза – относительно референтной группы (метамизол натрия).

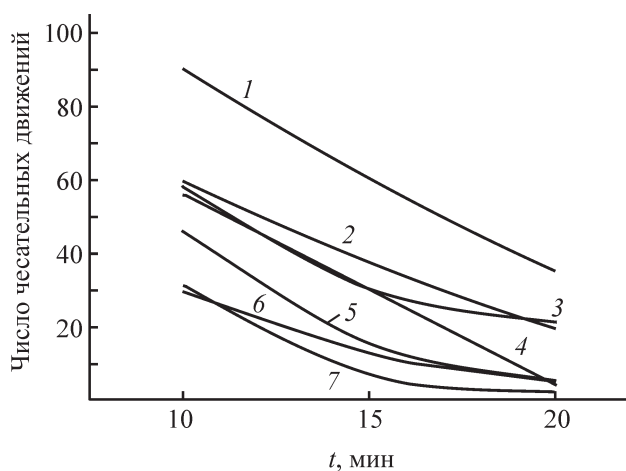
Регрессионный анализ показателя временной активности препаратов (табл. 3) позволил установить, что динамика снижения активности и уменьшение количества чесательных движений для всех групп оптимально аппроксимируются в виде уравнения квадратической регрессии (1).

$$a = xt^2 + yt + z, \quad (1)$$

где a – среднее количество чесательных движений; x , y , z – коэффициенты уравнения квадратической регрессии, которые определяются методом наименьших квадратов и представлены в табл. 3; t – соответствующий промежуток времени.

На основе данных табл. 2 и 3 построены темпоральные зависимости динамики изменения значений показателя анальгетической активности (рис. 1). Исходя из анализа динамики зависимостей, представленных на рис. 1, является возможным

установить закономерности в полученном массиве данных экспериментов. Первым паттерном, представляющим интерес, является ярко выраженное нелинейное воздействие препаратов **29**, **25** и **26**, обладающих, однако, различной степенью эффективности в различные моменты времени. Вторым показательным паттерном являются остаточные эффекты за пределами наблюдаемого промежутка времени. Так, при визуальном наблюдении в течение трех суток за животными всех групп обращает на себя внимание следующий факт: спустя час после инъекции 5% раствором формалина у крыс контрольной группы (без фармакокоррекции) развился отек, появились признаки гиперемии. Болевой эффект при надавливании в этой области у крыс контрольной группы наиболее выражен в сравнении с таковой у животных других групп.

**Рис. 1.** Темпоральные зависимости показателя анальгетической активности для контрольной (1) и сравнительной групп (2) при введении анальгина и соединений **27** (3), **28** (4), **29** (5), **25** (6) и **26** (7).

На вторые сутки отек из правой параоральной зоны распространился на соседнюю параорбитальную область, болезненность и гиперемия пораженного участка отчетливо выражены. На третьи сутки нами зарегистрирован выраженный воспалительный процесс и отечность, переходящая на область шеи, покраснение и болезненность орофациальной зоны справа.

У крыс группы сравнения спустя час после инъекции альгогена появились отек пораженного участка и боль при надавливании. Однако животные, предварительно получавшие анальгин, вели себя спокойнее, нежели контрольные крысы. На вторые сутки отек распространился на соседнюю область, а признаки воспаления, включая гиперемию, прогрессировали (рис. S1, Дополнительные материалы). На третьи сутки состояние пораженного участка оставалось прежним. Животные всех опытных групп, получавшие внутрижелудочно суспензию соединений **25–29** за 1.5 ч до введения альгогена, были спокойны.

Наиболее показательными были результаты в опытной группе, получавшей соединение **26**. Так, через 1 ч после инъекции появился небольшой отёк, боль при надавливании корнцангом отсутствовала. Исходя из визуального состояния животного, на вторые сутки воспаление выражено в незначительной степени, явлений гиперемии и болезненности орофациальной области у крыс данной группы не выявлено (рис. S2, Дополнительные материалы). На третьи сутки воспалительных явлений практически нет, пораженный участок безболезненный.

Таким образом, реакцией α -цианотиоацетамида с фурфуролом и 1,3-дикарбонильными соединениями с последующим S-алкилированием образующихся пиридин-2-тиолатов нами были получены новые гибридные соединения, содержащие фурановый и частично насыщенный никотинонитрильный фрагменты. Проведенный *in silico* анализ параметров биодоступности и потенциальных мишеней позволил из базы соединений (170 структур) выбрать 5 наиболее перспективных образцов для экспериментов *in vivo*. Проведенный скрининг в тесте орофациальной тригеминальной боли показал наличие максимально выраженной анальгетической активности в дозе 5 мг/кг у соединений **29**, **25** и **26** (соответственно в 3.78, 3.58 и 7.88 раза

эффективнее препарата сравнения – метамизол натрия – на поздних сроках наблюдения). Соединения **27** и **28** проявили активность, сопоставимую с таковой у анальгина. Перспективами наших дальнейших исследований является подтверждение анальгетической активности соединений-лидеров в других классических тестах, выявление антиэкссудативных эффектов, изучение их острой и хронической пероральной токсичности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность ± 4 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Agilent 400/MR (400 и 101 МГц соответственно) в растворе ДМСО-*d*₆, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор. Бензол абсолютировали перегонкой и последующим кипячением с металлическим натрием.

N-(2,4-Дихлорфенил)ацетоацетамид (30). К раствору 10.57 г (65.24 ммоль) 2,4-дихлоранилина в 40 мл абсолютного бензола добавляли 2 капли триэтиламина, затем при перемешивании добавляли по каплям 5.0 мл (5.5 г, 65.24 ммоль) дикетена. Реакционную смесь кипятили 1–2 мин и оставляли на 24 ч. Бензол удаляли в вакууме, твердый остаток промывали петролейным эфиром и сушили при 60°C. Выход 16.06 г (количественный), бежевый мелкокристаллический порошок. Продукт использовали далее без дополнительной очистки.

6-Метил-4-(2-фурил)-5-[(2,4-дихлорфенил)-карбамоил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина (32). К смеси свежеперегнанного фурфурола (5.4 мл, 65.2 ммоль) и цианотиоацетамида **31** [49] (6.53 г, 65.2 ммоль) в 20 мл EtOH при интенсивном перемешивании добавляли 1 каплю N-метилморфолина. Полученную смесь перемешивали при 25°C до полной конверсии по данным ТСХ, при этом наблюдалось образование темно-желтого осадка продукта кон-

денсации по Кнёвенагелю, 3-(2-фурил)-2-цианотиоакриламида **33**. Далее к суспензии тиоакриламида **33** добавляли 16.06 г (65.2 ммоль) N-(2,4-дихлорфенил)ацетиамида **30**, еще 30 мл EtOH и 10.7 мл (97.2 ммоль) N-метилморфолина. Суспензию перемешивали при нагревании до закипания, при этом исходные реагенты растворялись, и из кипящего раствора выпадал осадок во всем объеме реакционной массы. Смесь выдерживали 24 ч при 25°C, осадок отфильтровывали, промывали охлажденным EtOH и ацетоном, сушили при 60°C. Получали 27.27 г (82%) тиолата **32** в виде светло-коричневого мелкокристаллического порошка.

Этиловый эфир 4-(2-хлорацетида)бензойной кислоты. Анестезин (этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты, 10.39 г, 62.9 ммоль) растворяли в абсолютном бензоле (30 мл) при перемешивании и легком нагревании. К полученному раствору по каплям добавляли 5.0 мл (62.9 ммоль) хлорацетилхлорида. Смесь кипятили 5 ч, бензол упаривали, твердый остаток растирали с водой, отфильтровывали и промывали водой, затем петролевым эфиром. После высушивания получали 15.1 г (99%) этилового эфира 4-(2-хлорацетида)бензойной кислоты, который далее вводили в реакцию без дополнительной очистки.

Этиловый эфир 4-[2-({6-метил-4-(2-фурил)-5-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил}тио)ацетида]бензойной кислоты (25**).** Тиолат **32** (1.2 г, 2.36 ммоль) суспендировали в 10 мл EtOH, затем добавляли при перемешивании 1.3 мл (2.5 ммоль) 10%-ного водного КОН. Полученный раствор через бумажный фильтр прибавляли по каплям к теплomu (40–50°C) раствору этилового эфира 4-(2-хлорацетида)бензойной кислоты (0.58 г, 2.36 ммоль) в 7 мл EtOH. Полученную смесь перемешивали в течение 5 и оставляли на 12 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водным EtOH и сушили при 60°C. Выход 1.23 г (85%), белый порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3250, 3201, 3132 ш, сл (N–H), 2206 с (C≡N), 1716 с (CO₂Et), 1661 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.0 Гц), 2.20 с (3H, Py-CH₃), 4.05 м (2H, SCH₂, АВ-система, ²J 15.1 Гц), 4.28 к (2H, OCH₂CH₃, ³J 7.0 Гц), 4.92 с (1H, C⁴H Py), 6.19–6.20 м (1H, H³, фурил), 6.34–6.35 м (1H, H⁴, фурил), 7.37 д (1H, H-Ar, ³J 8.2 Гц), 7.52–7.55 м (2H, H-Ar, H⁵, фурил), 7.60 с (1H, H-Ar), 7.75 д (2H,

H-Ar, ³J 8.4 Гц), 7.93 д (2H, H-Ar, ³J 8.4 Гц), 9.34 с (1H, NH), 9.64 с (1H, NH), 10.91 (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.2 (CH₃CH₂O), 17.5 (CH₃-Py), 36.5 (C⁴ Py), 36.7 (SCH₂), 60.5 (CH₂CH₂O), 83.2 (C³ Py), 103.1 (C⁵ Py), 106.1 (C³, фурил), 110.5 (C⁴, фурил), 118.8 (2C, C², C⁶ NHAr), 119.2 (C≡N), 124.8 (C-Ar), 127.4 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.8 (CH-Ar), 129.6 (C-Ar), 130.3 (2C, C³, C⁵ NHAr), 134.3 (C-Ar), 139.8 (C-Ar), 142.7 (C⁵, фурил), 142.8 (C-Ar), 144.7 (C-Ar), 155.5 (C-Ar), 165.2 (C=O), 166.0 (C=O), 167.3 (C=O). Найдено, %: C 56.86; H 4.06; N 9.08. C₂₉H₂₄Cl₂N₄O₅S. Вычислено, %: C 56.96; H 3.96; N 9.16. M 611.50.

5-[(Аллилокси)карбонил]-6-метил-4-(2-фурил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат морфолина (34**).** К смеси свежеперегнанного фурфурола (3.0 мл, 36.2 ммоль) и цианотиоацетида **31** [49] (3.63 г, 36.2 ммоль) в EtOH (15 мл) при интенсивном перемешивании добавляли следовые количества морфолина (10 мкл). Полученную смесь перемешивали при 25°C до полной конверсии по данным ТСХ, при этом наблюдалось образование темно-желтого осадка продукта конденсации по Кнёвенагелю, 3-(2-фурил)-2-цианотиоакриламида **33**. Далее к суспензии тиоакриламида **33** при интенсивном перемешивании добавляли по каплям 5.1 мл (37 ммоль) аллилацетата и 4.3 мл (50 ммоль) морфолина. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, затем выдерживали 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили при 60°C. Получали 12.1 г (83%) тиолата **34** в виде бежевого порошка.

Аллиловые эфиры 6-[(2-(R-амино-2-оксоэтил)тио)-2-метил-4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (26**, **27**).** Тиолат **34** (1.5 г, 3.85 ммоль) суспендировали в 15 мл EtOH, затем добавляли при перемешивании 2.0 мл (3.86 ммоль) 10%-ного водного КОН и перемешивали до растворения. Полученный раствор через бумажный фильтр прибавляли по каплям к раствору соответствующего α -хлорацетида (3.85 ммоль) в EtOH (10–12 мл). Смесь перемешивали 3 ч, осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом и сушили при 60°C.

Аллиловый эфир 6-{[2-(4-ацетилфенил)амино-2-оксоэтил]тио}-2-метил-4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (26**).** Выход 80%, белый порошок. ИК спектр,

ν , см^{-1} : 3290, 3255, 3186, 3120 ш, сл (N–H), 2208 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1699 с (Ac), 1672 ш, с (COOR, CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.31 с (3H, Py-CH₃), 2.52 с [3H, C(O)CH₃], 3.97 м (2H, АВ-система, SCH₂), 4.54 д. д. д (2H, OCH₂CH=, ^3J 5.2, ^2J 13.9 Гц), 4.68 с (1H, C⁴H Py), 5.13–5.19 м (2H, наложение сигналов =CH₂), 5.83–5.92 м (1H, OCH₂CH=CH₂), 6.05 д (1H, H³, фурил, ^3J 3.1 Гц), 6.31–6.33 м (1H, H⁴, фурил), 7.50–7.51 м (1H, H⁵, фурил), 7.69 д (2H, H-Ar, ^3J 8.7 Гц), 7.94 д (2H, H-Ar, ^3J 8.7 Гц), 9.91 с (1H, NH-Py), 10.64 с [1H, C(O)NH]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 18.4 (CH₃-Py), 26.4 [C(O)CH₃], 35.6 (C⁴, Py), 37.0 (SCH₂), 64.0 (CH₂O), 86.0 (C⁵, Py), 97.4 (C³, Py), 105.5 (C³, фурил), 110.5 (C⁴, фурил), 117.1 (=CH₂), 118.7 (3C, C², C⁶, 4-AcC₆H₄NH, C $\equiv$ N), 129.5 (2C, C³, C⁵, 4-AcC₆H₄NH), 132.2 (C⁴, 4-AcC₆H₄NH), 132.9 (CH=CH₂), 142.4 (C⁵, фурил), 142.7 (C¹, 4-AcC₆H₄NH), 143.9 (C⁶, Py), 147.2 (C², Py), 156.0 (C¹, фурил), 165.5 (COOR), 167.1 [C(O)NH], 196.5 [C(O)CH₃]. Найдено, %: С 62.90; Н 4.93; N 8.76. C₂₅H₂₃N₃O₅S. Вычислено, %: С 62.88; Н 4.85; N 8.80. *M* 477.53.

Аллиловый эфир 2-метил-6-[[2-(дифениламино)-2-оксоэтил]тио]-4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (27). Выход 72%, бежевый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3157, 3114 ш, сл (N–H), 2195 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1702 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.24 с (3H, Py-CH₃), 3.85 м (2H, АВ-система, SCH₂, ^2J 15.1 Гц), 4.54 д. д. д (2H, OCH₂CH=, ^3J 5.3, ^2J 13.9 Гц), 4.70 с (1H, C⁴H, Py), 5.13–5.20 м (2H, наложение сигналов =CH₂), 5.83–5.93 м (1H, OCH₂CH=CH₂), 6.03 д (1H, H³, фурил, ^3J 3.1 Гц), 6.32–6.33 м (1H, H⁴, фурил), 7.28–7.40 м (10H, Ph), 7.50–7.51 м (1H, H⁵, фурил), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 18.2 (CH₃-Py), 35.6 (C⁴, Py), 36.0 (SCH₂), 64.0 (CH₂O), 86.6 (C⁵, Py), 97.3 (C³, Py), 105.5 (C³, фурил), 110.5 (C⁴, фурил), 117.0 (=CH₂), 118.9 (C $\equiv$ N), 126.6 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 132.7 (CH=CH₂), 142.4 (C⁵, фурил), 143.7 (C⁶, Py), 147.2 (C², Py), 155.9 (C¹, фурил), 165.5 (COOR), 167.3 [C(O)NPh₂]. Найдено, %: С 68.10; Н 4.99; N 8.15. C₂₉H₂₅N₃O₄S. Вычислено, %: С 68.08; Н 4.93; N 8.21. *M* 511.59.

2-[[6-Оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио]-N-(2-R-фенил)ацетамиды (28, 29). Тетрагидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина **36** [50] (1.00 г, 3.1 ммоль)

растворяли при нагревании в 60%-ном этаноле (15 мл). Полученный раствор через бумажный фильтр добавляли к теплому (40–50°C) раствору соответствующего α -хлорацетанилида (3.1 ммоль) при перемешивании. Смесь оставляли на 48 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 60%-ным этанолом и петролевым эфиром, сушили при 60°C.

N-(2-Метилфенил)-2-[[6-оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио]-ацетамид (28). Выход 69%, бежевый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3352, 3103 ш, ср (N–H), 2206 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1701 с, 1662 с (2 C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.21 с (3H, CH₃), 2.65 д. д (1H, *цис*-C⁵H, ^2J 16.4, ^3J 4.5 Гц), 2.90 д. д (1H, *транс*-C⁵H, ^2J 16.4, ^3J 6.9 Гц), 3.99 с (2H, SCH₂), 4.12 м (1H, H⁴, АВ-система, ^3J 4.5, ^3J 6.9 Гц), 6.22 д (1H, H³ фурил, ^3J 3.1 Гц), 6.38–6.39 м (1H, H⁴, фурил), 7.10–7.24 м (3H, H-Ar), 7.37 д (1H, H-Ar, ^3J 7.9 Гц), 7.60–7.61 м (1H, H⁵, фурил), 9.76 с (1H, CONHAr), 10.82 с (1H, NH-Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 17.7 (Ar-CH₃), 33.3 (C⁴), 34.6 (C⁵), 35.1 (SCH₂), 88.8 (C³), 106.3 (C³, фурил), 110.5 (C⁴, фурил), 117.8 (C $\equiv$ N), 125.1 (CH-Ar), 125.8 (CH-Ar), 126.1 (CH-Ar), 130.4 (CH-Ar), 132.0 (C¹, Ar), 135.5 (C², Ar), 143.1 (C⁵, фурил), 147.8 (C²), 152.3 (C¹, фурил), 167.1 [C(O)NHAr], 168.2 (CONH-Py). Найдено, %: С 62.14; Н 4.70; N 11.38. C₁₉H₁₇N₃O₃S. Вычислено, %: С 62.11; Н 4.66; N 11.44. *M* 367.42.

2-[[6-Оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио]-N-(2-этилфенил)-ацетамид (29). Выход 73%, бежевый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3354, 3103 ш, ср (N–H), 2210 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1698 ш, с (2 C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.12 т (3H, CH₂CH₃, ^3J 7.5 Гц), 2.59 к (2H, CH₂CH₃, ^3J 7.5 Гц), 2.66 д. д (1H, *цис*-C⁵H, ^2J 16.4, ^3J 4.5 Гц), 2.90 д. д (1H, *транс*-C⁵H, ^2J 16.4, ^3J 7.2 Гц), 4.00 с (2H, SCH₂), 4.12 м (1H, H⁴, АВ-система, ^3J 4.5, ^3J 7.2 Гц), 6.22 д (1H, H³, фурил, ^3J 2.7 Гц), 6.38–6.39 м (1H, H⁴, фурил), 7.17–7.21 м (2H, H-Ar), 7.25–7.27 м (1H, H³-Ar), 7.32–7.34 м (1H, H-Ar), 7.60–7.61 м (1H, H⁵, фурил), 9.76 с (1H, CONHAr), 10.84 с (1H, NH-Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (CH₂CH₃), 23.6 (CH₂CH₃), 33.3 (C⁴), 34.6 (C⁵), 35.0 (SCH₂), 88.6 (C³), 106.3 (C³, фурил), 110.5 (C⁴, фурил), 117.7 (C $\equiv$ N), 125.96 (CH-Ar), 126.02 (CH-Ar), 126.3 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 134.7 (C¹, Ar), 138.2 (C², Ar), 143.0 (C⁵, фурил), 147.8 (C²), 152.3

(C¹, фурил), 167.5 [C(O)NHAr], 168.1 (CONH-Py).
Найдено, %: C 63.00; H 5.05; N 10.96. C₂₀H₁₉N₃O₃S.
Вычислено, %: C 62.97; H 5.02; N 11.02. *M* 381.45.

Исследование анальгетической активности.

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 220–250 г в осенне-зимний период при естественном освещении, температуре 22–24°C и относительной влажности воздуха 40–50%. Объем выборки составил 70 особей, согласно расчетам по описанным в литературе рекомендациям [51]. Исследования проведены в соответствии с правилами качественной лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г., №708н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.). Экспериментальные группы формировали методом случайного отбора. Перед началом эксперимента все лабораторные животные были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная активность и состояние шерстяного покрова. Крысы были распределены на контрольную (с моделируемой орофациальной тригеминальной болью), референтную (группа сравнения, анальгин (метамизол натрия)) и пять опытных групп по количеству исследуемых соединений **25–29**. В эксперименте использовали группы, состоящие из 10 животных, а также минимальное для достижения цели и решения задач исследования количество экспериментальных групп, т. е. общее количество животных. 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, согласно работе [52]. В качестве препарата сравнения для референтной группы крыс использовали анальгин (ОАО Фармстандарт) в дозе 7 мг/кг. Пять образцов соединений **25–29** вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1.5 ч до введения используемого альгогена (5%-ного раствора формалина). Количественной экспериментальной характеристикой в работе принято число чесательных движений передними лапами орофациальной области за 1 мин, которое подсчитывал

через 10, 15- и 20-минутные промежутки времени после введения альгогена. Статистическая обработка полученных результатов производили стандартными методами математической статистики, характеризующими количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определяли: среднее арифметическое число чесательных движений $\bar{a}$, дисперсию значений σ^2 вокруг среднего арифметического, среднеквадратическое отклонение σ , коэффициент вариации V .

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривоколыско Дмитрий Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9394-8524>

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Бибик Елена Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-608X>

Самокиш Анна Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-3681>

Венидиктова Юлия Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-511X>

Фролов Константин Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Василин Владимир Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3707-9173>

Панков Андрей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» Кубанского государственного университета.

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.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21090079 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ivasiv V., Albertini C., Gonçalves A.E., Rossi M., Bolognesi M.L. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2019. Vol. 19. N 19. P. 1694. doi 10.2174/1568026619666190619115735
2. Prasher P., Sharma M., Aljabali A.A.A., Gupta G., Negi P., Kapoor D.N., Singh I., Zacconi F.C., de Jesus Andreoli Pinto T., da Silva M.W., Bakshi H.A., Chellappan D.K., Tambuwala M.M., Dua K. // *Drug Dev. Res.* 2020. Vol. 81. N 7. P. 837. doi 10.1002/ddr.21704
3. Auti P.S., George G., Paul A.T. // *RSC Adv.* 2020. Vol. 10. N 68. P. 41353. doi 10.1039/d0ra06642g
4. Decker M. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2007. Vol. 7. N 3. P. 221. doi 10.2174/138955707780059817
5. Mishra S., Singh P. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 124. P. 500. doi 10.1016/j.ejmech.2016.08.039
6. Oliveira R., Miranda D., Magalhães J., Capela R., Perry M.J., O'Neill P.M., Moreira R., Lopes F. // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. Vol. 23. N 16. P. 5120. doi 10.1016/j.bmc.2015.04.017
7. Anusionwu C.G., Aderibigbe B.A., Mbianda X.Y. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2019. Vol. 19. N 6. P. 450. doi 10.2174/1389557519666181210162003
8. *Design of hybrid molecules for drug development* / Ed. M. Decker. Amsterdam: Elsevier, 2017. 338 p.
9. Panda P., Chakroborty S. // *ChemistrySelect.* 2020. Vol. 5. N 33. P. 10187. doi 10.1002/slct.202002790
10. Shiri P. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. N 5. P. 536. doi 10.2174/1389557520666201027160436
11. Upadhyay H.C. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. N 8. P. 737. doi 10.2174/1568026621666210303145759
12. Лукевиц Э., Демичева Л. // *ХГС.* 1993. № 3. С. 281; Lukevits É., Demicheva L. // *Chem. Heterocycl. Compds.* 1993. Vol. 29. N 3. P. 243. doi 10.1007/BF00531499
13. Alizadeh M., Jalal M., Khodaei Hamed A.S., Kheirouri S., Tabrizi F.P.F., Kamari N. // *J. Inflamm. Res.* 2020. Vol. 13. P. 451. doi 10.2147/JIR.S262132
14. Trigg D.J. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2003. Vol. 23. N 3. P. 293. doi 10.1023/A:1023632419813
15. Sepehri S., Sanchez H. P., Fassihi A. // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 18. N 1. P. 1. doi 10.18433/J3Q01V
16. Edraki N., Mehdipour A.R., Khoshneviszadeh M., Miri R. // *Drug Discov. Today.* 2009. Vol. 14. N 21–22. P. 1058. doi 10.1016/j.drudis.2009.08.004
17. Wang A.L., Iadecola C., Wang G. // *J. Geriatr. Cardiol.* 2017. Vol. 14. N 1. P. 67. doi 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.01.006
18. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. N 2. P. 135. doi 10.2174/1389557520666200807130215
19. Mateeva N.N., Winfield L.L., Redda K.K. // *Curr. Med. Chem.* 2005. Vol. 12. N 5. P. 551. doi 10.2174/0929867053362776
20. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. N 48. P. 42045. doi 10.1039/c6ra06767k
21. Gouda M.A., Hussein B.H., Helal M.H., Salem M.A. // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 7. P. 1524. doi 10.1002/jhet.3188
22. 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
23. Gouda M.A., Berghot M.A., Abd El Ghani G.E., Khalil A.E.G.M. // *Synth. Commun.* 2014. Vol. 44. N 3. P. 297. doi 10.1080/00397911.2013.823549
24. Shamroukh A.H., Kotb E.R., Anwar M.M., Sharaf M. // *Egypt. J. Chem.* 2021. Vol. 64. N 8. Article 33. doi 10.21608/EJCHEM.2021.64971.3392
25. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // *ХГС.* 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
26. Литвинов 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
27. Краузе А.А., Одынец А.Г., Веррева А.А., Германе С.К., Кожухов А.Н., Дубур Г.Я. // *Хим.-фарм. ж.* 1991. Т. 25. № 7. С. 40; Krauze A.A., Odynets A.G., Verreva A.A., Germane S.K., Kozhukhov A.N., Dubur G.Ya. // *Pharm. Chem. J.* 1991. Vol. 25. N 7. P. 477. doi 10.1007/BF00772003
28. 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
29. 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
30. 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
31. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Бюл. сиб. мед. 2019. Т. 18. № 3. С. 21. doi 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
32. 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
33. 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
34. Mullan M. J., Paris D., Bakshi P. Pat. WO2008070875 (2008).
35. Yennamalli R., Subbarao N., Kampmann T., McGearry R.P., Young P.R., Kobe B. // J. Comput. Aided Mol. Des. 2009. Vol. 23. N 6. P. 333. doi 10.1007/s10822-009-9263-6
36. Hudson B.D., Christiansen E., Murdoch H., Jenkins L., Hansen A.H., Madsen O., Ulven T., Milligan G. // Mol. Pharmacol. 2014. Vol. 86. N 2. P. 200. doi 10.1124/mol.114.093294
37. Mikami D., Kobayashi M., Uwada J., Yazawa T., Kamiyama K., Nishimori K., Nishikawa Y., Nishikawa S., Yokoi S., Taniguchi T., Iwano M. // Ther. Adv. Med. Oncol. 2020. Vol. 12. Paper 1758835920913432. doi 10.1177/1758835920913432
38. Sanders M.P., Roumen L., van der Horst E., Lane J.R., Vischer H.F., van Offenbeek J., de Vries H., Verhoeven S., Chow K.Y., Verkaar F., Beukers M.W., McGuire R., Leurs R., IJzerman A.P., de Vlieg J., de Esch I.J.P., Zaman G.J.R., Klomp J.P.G., Bender A., de Graaf C. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 11. P. 5311. doi 10.1021/jm300280e
39. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. № 8. С. 1232; Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 8. P. 1146. doi 10.1007/s10593-013-1356-4
40. Orlov A.A., Eletskaia A.A., Frolov K.A., Golinets A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I. // Arch. Pharm. 2018. Vol. 351. N 6. Paper e1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
41. Zhang W., Chen Y., Chen W., Liu Z., Li Z. // J. Agric. Food Chem. 2010. Vol. 58. N 10. P. 6296. doi 10.1021/jf100645y
42. Fan Y.F., Zhang W.W., Shao X.S., Xu Z.P., Xu X.Y., Li Z. // Chin. Chem. Lett. 2015. Vol. 26. N 1. P. 1. doi 10.1016/j.ccl.2014.10.019
43. Pagadala R., Chidurala P., Jetti V., Meshram J.S., Maddila S., Jonnalagadda S.B. // J. Heterocycl. Chem. 2015. Vol. 52. N 2. P. 397. doi 10.1002/jhet.2058
44. Ogino M., Fedorov Y., Adams D.J., Okada K., Ito N., Sugiyama M., Ogino T. // Viruses. 2019. Vol. 11. N 9. P. 856. doi 10.3390/v11090856
45. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
46. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
47. 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
48. 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
49. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
50. Доценко В.В., Лебедева И.А., Кривоколыско С.Г., Повстяной М.В., Повстяной В.М., Костырко Е.О. // ХГС. 2012. № 3. С. 492; Dotsenko V.V., Lebedeva I.A., Krivokolysko S.G., Povstyanoi M.V., Povstyanoi V.M., Kostyrko E.O. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 3. P. 462. doi 10.1007/s10593-012-1016-0
51. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. // Соц. аспекты здоровья насел. 2019. Т. 65. № 6. Статья № 10. doi 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
52. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 941 с.

New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydronicotinonitriles: Synthesis, Structure, and Analgesic Activity

D. S. Krivokolysko^a, V. V. Dotsenko^{b,c,*}, H. Yu. Bibik^a, A. A. Samokish^a, Yu. S. Venidiktova^a,
K. A. Frolov^d, S. G. Krivokolysko^d, V. K. Vasilin^e, A. A. Pankov^d,
N. A. Aksenov^c, and I. V. Aksenova^c

^a St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, 91045 Ukraine

^b Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^c North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

^d V. Dahl Lugansk State University, Lugansk, 91034 Ukraine

^e Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received July 29, 2021; revised August 13, 2021; accepted August 16, 2021

A series of new hybrid molecules containing 2-furyl and partially saturated pyridine fragments was obtained based on the reaction of cyanothioacetamide with furfural and 1,3-dicarbonyl compounds. The resulting compounds were tested *in vivo* for analgesic activity (rats) in the orofacial trigeminal pain test. Some the tested compounds showed an antinociceptive effect, superior to that of the reference drug (metamizole sodium).

Keywords: cyanothioacetamide, nicotinonitriles, 1,4-dihydropyridines, tetrahydropyridines, analgesics