

# СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ И ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(ТИЕН-2-ИЛ)-3-АМИНОПИРИДИН-2(1H)-ОНА

© 2022 г. И. В. Паламарчук<sup>a</sup>, З. Т. Шульгау<sup>b</sup>, Ш. Д. Сергазы<sup>b</sup>,  
А. М. Жуликеева<sup>b</sup>, Т. М. Сейлханов<sup>c</sup>, И. В. Кулаков<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Тюменский государственный университет, ул. Перекопская 15а, Тюмень, 625003 Россия

<sup>b</sup> Республиканское государственное предприятие «Национальный центр биотехнологии»,  
Нур-Султан, 010000 Казахстан

<sup>c</sup> Кокшетауский государственный университет имени Ш. Уалиханова, Кокшетау, 020000 Казахстан  
\*e-mail: i.v.kulakov@utmn.ru

Поступило в редакцию 18 мая 2022 г.

После доработки 8 июня 2022 г.

Принята к публикации 9 июня 2022 г.

На основе 4-(тиен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1H)-она реакцией ацилирования хлорацетилхлоридом получены соответствующий хлорацетамид и конденсированный 1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-он. Взаимодействием с рядом изотиоцианатов получены тиоуреидные производные 3-аминопиридин-2(1H)-она. Показано, что карбамотионилметакриламидное производное достаточно легко циклизуется в замещенный 1,3-тиазин. Проведен молекулярный докинг синтезированных производных на противотромботическую активность, результаты которого показали, что наличие тиомочевинного фрагмента у пиридинового ядра приводит к увеличению аффинности к выбранному белку. Проведенные гемореологические исследования соединений в условиях модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro* также показали активность на уровне препарата сравнения пентоксифиллина.

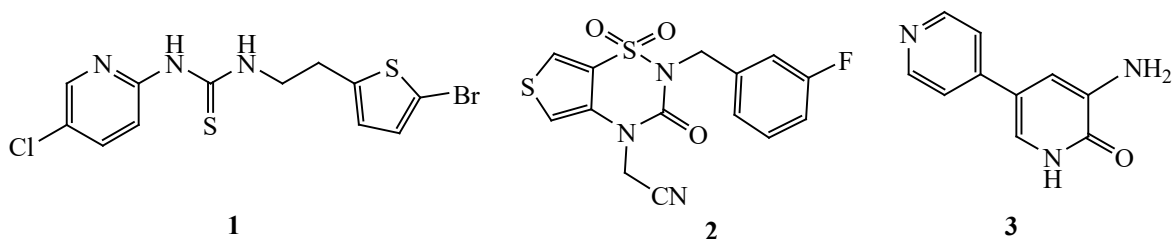
**Ключевые слова:** производные тиофена, 3-аминопиридин-2(1H)-он, 1H-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-он, тиоуреидные производные, внутримолекулярная гетероциклизация, гемореологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X22090116, **EDN:** JOOWGC

Серосодержащие гетероциклы уже давно зарекомендовали себя в фармацевтической практике в качестве эффективных лекарственных препаратов [1–3]. На протяжении последних 30–40 лет фармацевтическая индустрия активно проводит поиск новых препаратов на основе соединений, содержащих в своей структуре самый простой среди многочисленных серосодержащих циклов тиофеновый фрагмент. Известно, что тиофен является важнейшим из серосодержащих гетероциклов. Многие его производные обладают не только

высокой устойчивостью к раскрытию цикла, но и высокой реакционной способностью в реакциях электрофильного и нуклеофильного замещения, что позволяет достаточно селективно вводить различные функциональные группы и проводить на их основе дальнейшие химические трансформации. Все эти свойства создают широкие исследовательские возможности для получения новых, практически значимых производных тиофена, например, в качестве материалов для органической электроники [4–6] или фармакологически

Схема 1.



активных веществ, обладающими разнообразными видами активности. К таковым можно отнести противораковое [7–10], анальгетическое [11] и противовоспалительное действие [12]. Конденсированные и сопряженные производные тиофена также обладают антиартритной, противоопухолевой, анти ВИЧ активностью, проявляют офтальмологические, противомикробные и психотропные свойства [13–18]. В литературе имеется много других примеров фармакологических агентов, содержащих тиофеновый фрагмент и проявляющих другие виды биологической активности.

К настоящему времени уже существует множество лекарственных препаратов на основе тиофена, применяемых для лечения ангины, ишемической болезни сердца, диабета, воспалительных болезней верхних дыхательных путей. Однако одним из перспективных направлений в фармацевтической химии производных тиофена является синтез биологически активных соединений, действие которых направлено на лечение симптомов СПИДа. Примеров таких соединений среди производных тиофена в настоящее время имеется сравнительно мало (схема 1). Так, тиомочевинное производное **1** проходит стадию биотестирования по механизму ингибирования некоторых видов транскриптаз и как анти-ВИЧ агент [15]. Соединение **2** предложено фирмой «CSIC» в качестве противоинфекционного средства для больных СПИДом [16].

Известно, что сочетание в молекуле двух и более фармакофорных фрагментов, является одним из основных подходов химического дизайна новых биологически активных веществ. Среди основных синтетических модификантов довольно часто выступают и производные пиридина, которые входят

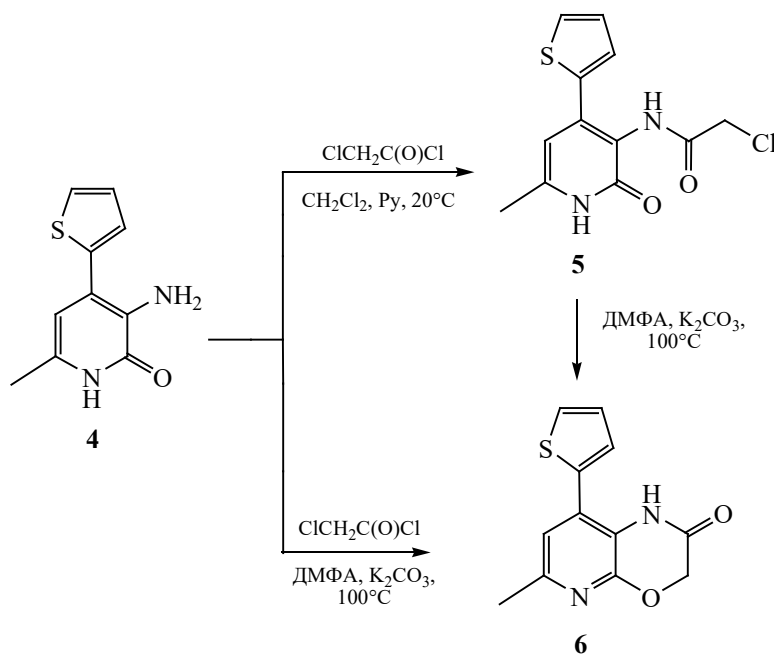
в состав жизненно необходимых витаминов ( $V_5$  и  $V_6$ ), играющих важную роль в жизнедеятельности организма, широко используются не только в медицинской практике в виде лекарственных препаратов с разнообразным терапевтическим действием (антибактериальной, противотуберкулезной, антидепрессантной, антигистаминной, анальгетической, психотропной, ноотропной и другими) [1–3], но и в сельском хозяйстве в качестве эффективных фунгицидов, гербицидов и ростостимулирующих веществ [19, 20].

В работе [21] нами была показана циклизация N-(3-оксоалкенил)амидов в неописанные ранее в литературе 3-аминозамещенные пиридин-2(1H)-оны и установлена их высокая антирадикальная активность. Наличие встроенного фрагмента аминокислоты делает такие 3-аминопиридин-2(1H)-оны довольно привлекательными строительными блоками для синтеза, например, пептидомиметиков [22–24]. Одно из производных 3-аминопиридин-2(1H)-онов (амрилон **3**) применяется в клинической медицинской практике в качестве инотропного (усиливает силу сокращения сердца) препарата с сосудорасширяющим действием [25].

Также нами был разработан и оптимизирован общий однореакторный метод получения ранее не доступных и в литературе не описанных 6-арилбензо(тиено)[c][1,7]нафтиридин-4(3H)-онов, основанный на реакции 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-онов с ароматическими альдегидами в кислых средах (полифосфорная кислота, 80%  $H_3PO_4$ ) по Пикте–Шпенглеру [26, 27].

Поскольку 3-аминопиридин-2(1H)-оны являются бинуклеофилами, они могут быть использованы для синтеза конденсированных по связи  $C^2-C^3$  производных пиридина, например, 1H-пи-

Схема 2.



ридо[2,3-*b*][1,4]оксазинов, методы получения которых описаны на немногочисленных примерах [28–30] исходя из различных производных пиридина. Нами на единичных примерах [31, 32] также было показано, что 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны достаточно гладко циклизируются в соответствующие 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны под действием хлорацетилхлорида.

В качестве объекта модификации мы выбрали не изученный ранее в плане химической модификации 4-(тиен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1*H*)-он **4**, для которого также провели реакцию ацилирования хлорацетилхлоридом в разных условиях. Показано, что 3-аминопиридин-2(1*H*)-он **4**, также как и ранее описанные в [31] 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны, ацилируется достаточно гладко в среде хлористого метилена в присутствии пиридина при комнатной температуре с получением соответствующего хлорацетамида **5** с выходом 85% (схема 2). Замена хлористого метилена на ДМФА и повышение температуры реакционной среды до 80–100°C приводит к циклизации промежуточно образующегося хлорацетамида **5** в 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он **6**.

Сравнение спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5** и **6** показывает, что протон при атоме C<sup>5</sup> аннелирован-

ного пиридинового цикла смещается в слабое поле с 6.42 до 6.96 м. д.

Известно, что тиоуреидные производные обладают ценными фармакологическими свойствами и находят применение как противоэпилептические, антидиабетические, антитуберкулезные и другие терапевтически активные вещества [1–3, 33–35]. Таким образом, введение в структуру 3-аминопиридинон серосодержащих фармакофорных групп, в том числе и гетероциклических, может привести к усилению основных или появлению новых биологических свойств.

С целью получения новых функциональных тиомочевинных производных на основе 4-(тиен-2-ил)-3-аминопиридин-2(1*H*)-она **4** нами проведена его модификация путем взаимодействия с некоторыми изотиоцианатами, поскольку данный способ достаточно препаративный и приводит к хорошим выходам тиомочевин [36–38], а их производные на основе пиридин-2(1*H*)-онов описаны в литературе лишь на единичных примерах [39, 40].

Синтез исходных ацильных изотиоцианатов проводили *in situ* (без выделения) нагреванием соответствующих хлорангидридов (бензоилхлорид, *n*-бромбензоилхлорид и метакрилоилхлорид) с роданистым калием в среде ацетона. Даль-

Схема 3.

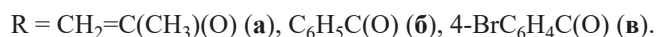
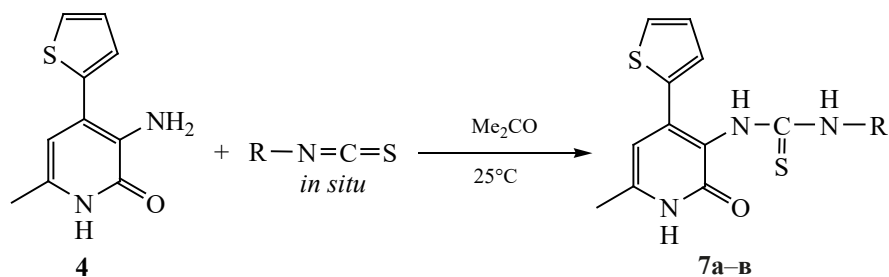
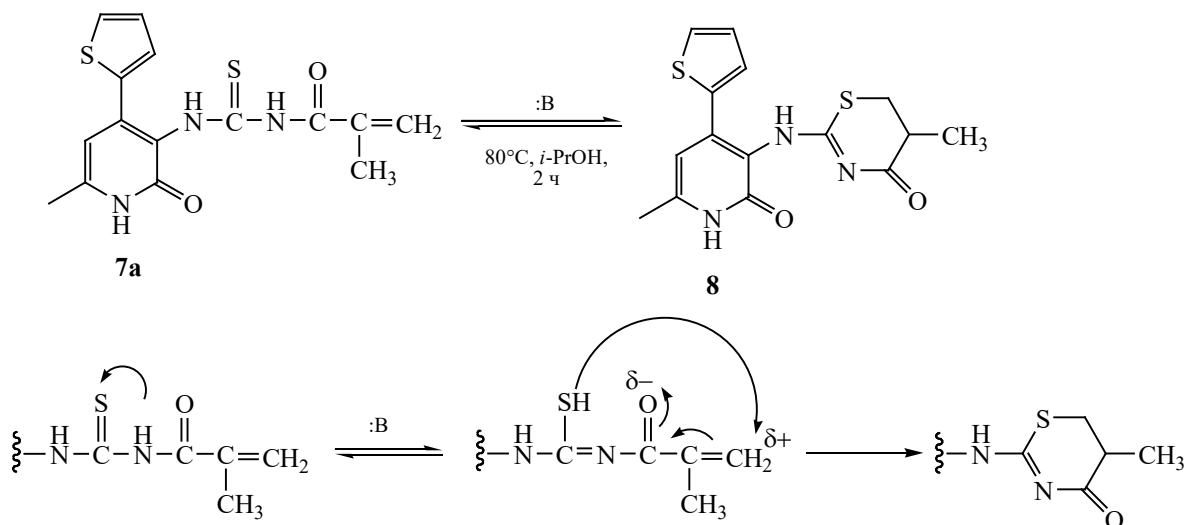


Схема 4.



нейшее взаимодействие полученных растворов изотиоцианатов в мягких условиях с 3-аминопиридин-2-(1*H*)-оном **4** приводило к образованию целевых продуктов – замещенных производных тиомочевины **7а–в** с выходами 60–80% (схема 3).

Полученные карбамотиоиламиды **7а–в** представляют собой умеренно растворимые в полярных органических растворителях мелкокристаллические порошкообразные вещества белого или бежевого цвета. Строение соединений **7а–в** подтверждено данными ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии. Так, в спектре соединения **7а** помимо основных протонов регистрируются синглеты протонов NH-групп при 11.18, 11.58 и 11.76 м. д.

С целью изучения возможной внутримолекулярной гетероциклизации метакрилоилтиомочевинного производного **7а** под действием основания, как это было описано в работах [40, 41], мы кипятили его в растворе 2-пропанола с добавлением морфолина. Было показано, что синтезированное соединение **7а** при нагревании в 2-пропаноле в течение 10 ч претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию в 1,3-тиазиновое производное **8** с выходом 53% (схема 4). Циклизация соединения **7а** в производное 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **8**, видимо, протекает вследствие внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома серы по электронно-дефицитному атому углерода при связи C=C.

Образование 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она **8** подтверждено отсутствием в его ИК спектре колебаний группы C=S в области  $1511\text{ см}^{-1}$ , проявляющихся у исходного соединения **7a**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствуют протоны при двойной связи =CH<sub>2</sub>, проявляющихся для соединения **7a** двумя синглетами при 5.74 и 6.05 м. д., а также синглет тиоуреидного NH-протона при 11.76 м. д. Кроме того, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается расщепление метильных протонов группы CH<sub>3</sub> на дублет при 1.19 м. д., свидетельствующее об их взаимодействии с метиновым СН-протоном тиазинового кольца, появляются сигналы метинового и метиленовых протонов 1,3-тиазинового кольца в виде мультиплетов и дублета дублетов, также свидетельствующих в пользу образования соединения **8**.

Таким образом, нами был осуществлен одностадийный синтез некоторых тиоуреидных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **4** и проведена внутримолекулярная гетероциклизация метакрилоилтиомочевинного производного с получением 5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазин-4-она **8**.

В работе [42] представлен синтез серии N,N'-дизамещенных тиомочевин с ароматическими и алифатическими заместителями, которые были испытаны в качестве неанионных антиагрегационных агентов против свертывания тромбоцитов арахидоновой кислотой. Некоторые из производных тиомочевин снижали продукцию как PGE<sub>2</sub>, так и TXB<sub>2</sub> в тромбоцитах человека, что свидетельствовало о прямом ингибировании фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Кроме того, полученная авторами [42] серия соединений демонстрирует низкие мутагенные, генотоксические профили согласно тесту Эймса и SOS-хромотесту, а также хорошую гемосовместимость с эритроцитами здорового человека.

Для оценки предполагаемой противотромботической активности синтезированных нами производных **4–8** нами был применен метод молекулярного докинга. В качестве белка-мишени был выбран протеазный домен фактора свертывания XI(F11) в комплексе с ингибитором активного центра (идентификатор PDB: 6TS4) [43]. Трехмерные (3D) структуры были получены из банка данных RCSB Protein Data Bank [44], в то время как молекулы лиганда были зарисованы с помощью ChemBio3D Ultra 14.0. Структура белка была под-

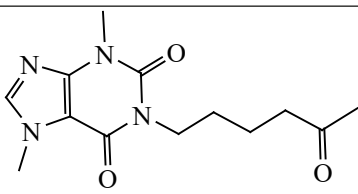
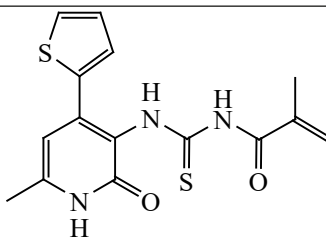
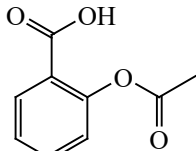
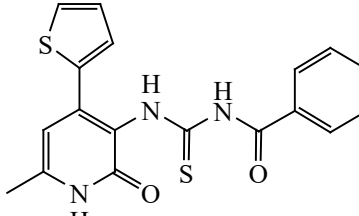
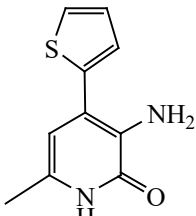
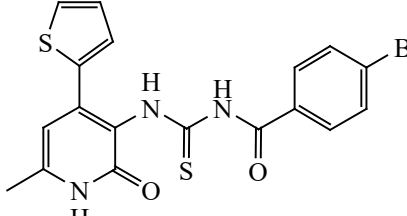
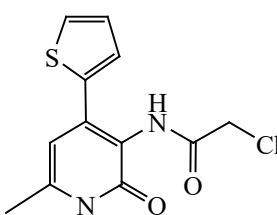
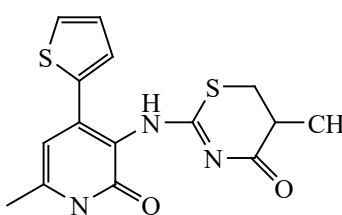
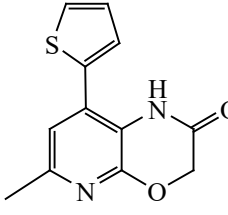
готовлена для докинга путем удаления молекулы воды, нативного лиганда и добавления полярных атомов водорода, и преобразованы в pdbqt-формат с использованием программного пакета AutoDock MGL [45]. Процесс докинга проводился с использованием AutoDock Vina [46]. Для доменов протеазы фактора свертывания (PDB: 6TS4) [43] были применены координаты сетки активного сайта (X = 32.0765, Y = 5.02065 и Z = -5.0; размер 17×17×20 Å). Взаимодействие лигандов в сайтах связывания интерпретировали с помощью Discovery Studio Visualizer [47].

Результаты докинга показали, что для исследуемых структур свободные энергии комплексов с выбранными рецепторами выше свободной энергии комплекса данного белка с соответствующими нативными лигандами (табл. 1). Также было обнаружено, что наличие фрагмента тиомочевин в соединениях **7a–в**, а также наличие циклического 1,3-тиазинового цикла в соединении **8** увеличивает их аффинность к выбранным рецепторам по сравнению с остальными производными.

Для синтезированных соединений **4–8** определили также количество межмолекулярных водородных связей, энергию связывания стабильных комплексов лиганд-6TS4 и количество ближайших аминокислотных остатков (табл. 2). Все синтезированные производные образовывали комплекс с целевыми белками. Анализ взаимодействий комплекса белка 6TS4 и лиганда **7a** показал, что молекула лиганда ориентируется за счет одной Pi–Pi T-образной связи с аминокислотным фрагментом HIS57 и Pi-алкильных и алкильных взаимодействий с аминокислотными остатками ALA97, LYS192, ALA195, образуя три простые водородные связи с остатками ASP194, GLY193, ALA195. Кроме того, обнаружено восемь ван-дер-ваальсовых взаимодействий с аминокислотными остатками ASP189, CYS219, GLY216, TRP215, SER214, CYS191, THR213, ALA190 (рис. 1).

Проведен также и анализ взаимодействий комплекса белка 6TS4 и лиганда **7в**, который показал, что молекула лиганда ориентируется за счет одной Pi–Pi T-образной связи с аминокислотным фрагментом HIS57 и Pi-алкильных и алкильных взаимодействий с аминокислотными остатками ALA190, LEU39, ALA97, одна связь галогена с

**Таблица 1.** Аффинность связывания (ккал/моль) комплекса белков 6TS4 с нативным лигандом и соединениями 4–8

Лиганд	6TS4	Лиганд	6TS4
 <p>Пентоксифиллин</p>	-6.6	 <p>7a</p>	-7.3
 <p>Аспирин</p>	-5.9	 <p>7b</p>	-7.7
 <p>4</p>	-6.8	 <p>7b</p>	-8.1
 <p>5</p>	-6.4	 <p>8</p>	-7.5
 <p>6</p>	-6.7		

TYR59A и четыре простые водородные связи с остатками ASP194, CYS191, GLY193, ALA195. Кроме того, обнаружено восемь ван-дер-ваальсовых взаимодействий с аминокислотными остат-

ками CYS58, ARG37D, CYS40, GLU98, SER214, TRP215, THR213, LYS192 (рис. 2).

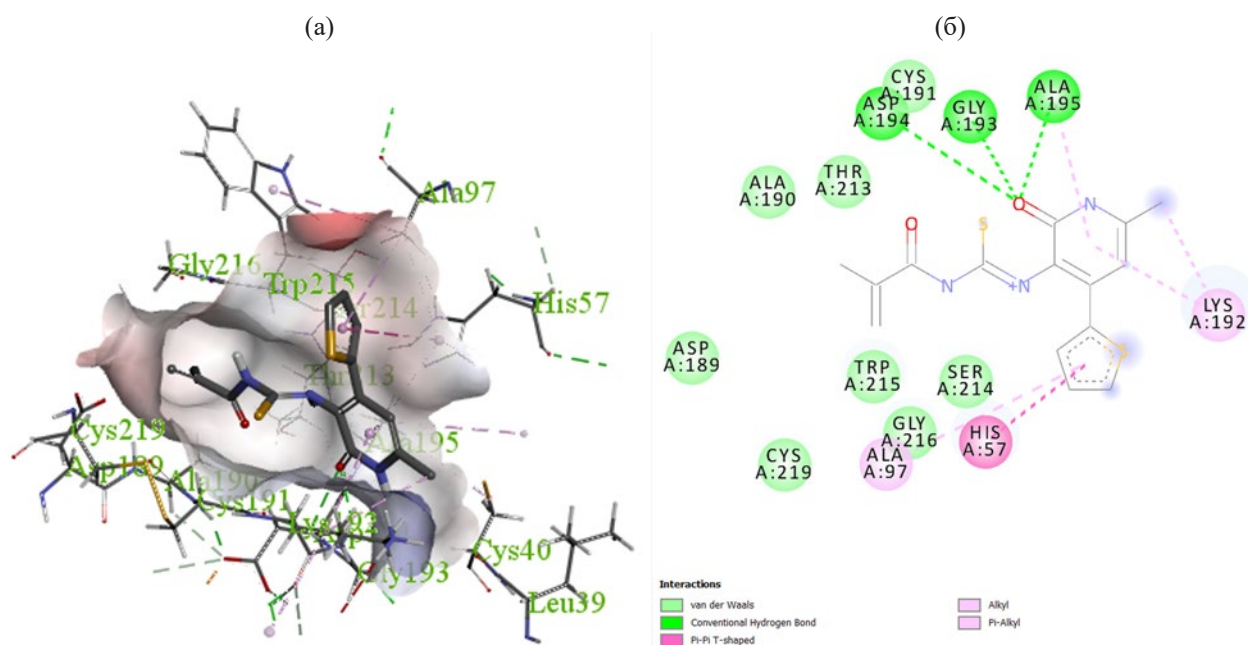
Кроме того, был выполнен анализ взаимодействий комплекса белка 6TS4 и лиганда **8**, который

**Таблица 2.** Взаимодействия основных аминокислот и Н-связи для соединений **7а–в, 8**

Соединение	Рецептор	Н-связь	Основные аминокислотные взаимодействия	
			Pi-алкил, Pi-сигма, алкил, Pi-S/Pi-Pi стекинг/ Pi-Pi T-образная/галоген/ невыгодные донор-донорные взаимодействия	ван-дер-ваальсовы взаимодействия
<b>7а</b>	6TS4	ASP194, GLY193, ALA195	ALA97, HIS57, LYS192, ALA195	CYS191, THR213, ALA190, ASP189, TRP215, SER214
<b>7б</b>		SER214, ALA195	ALA190, SER214, HIS57, CYS219, CYS191	TRP215, CYS191
<b>7в</b>		GLY193, ASP194, ALA195, CYS191	LEU39, TYR59A, ALA97, ALA190, ALA195, GLY193, HIS57	CYS58, ARG37D, GLU98, SER214, TRP215, THR213, CYS40
<b>8</b>		GLY193, ASP194, ALA195, CYS191.	ALA97, HIS57, CYS219, GLY193, ALA195.	LEU39, ARG37D, LYS192, THR213, ALA190, TRP215, SER214, GLU98

показал, что молекула лиганда ориентируется за счет одного Pi-S взаимодействия с аминокислотным фрагментом HIS57 и Pi-алкильных взаимодействий с аминокислотными остатками ALA195, CYS219, ALA97 и четыре простые водородные

связи с CYS191, GLY193, ALA195, ASP194. Также обнаружено восемь ван-дер-ваальсовых взаимодействий с аминокислотными остатками SER214, TRP215, THR213, ALA190, ARG37D, LEU39, LYS192, GLU98 (рис. 3).



**Рис. 1.** 3D (а) и 2D докинг-модели (б) комплекса между соединением **7а** и доменом протеазы фактора свертывания (PDB: 6TS4).

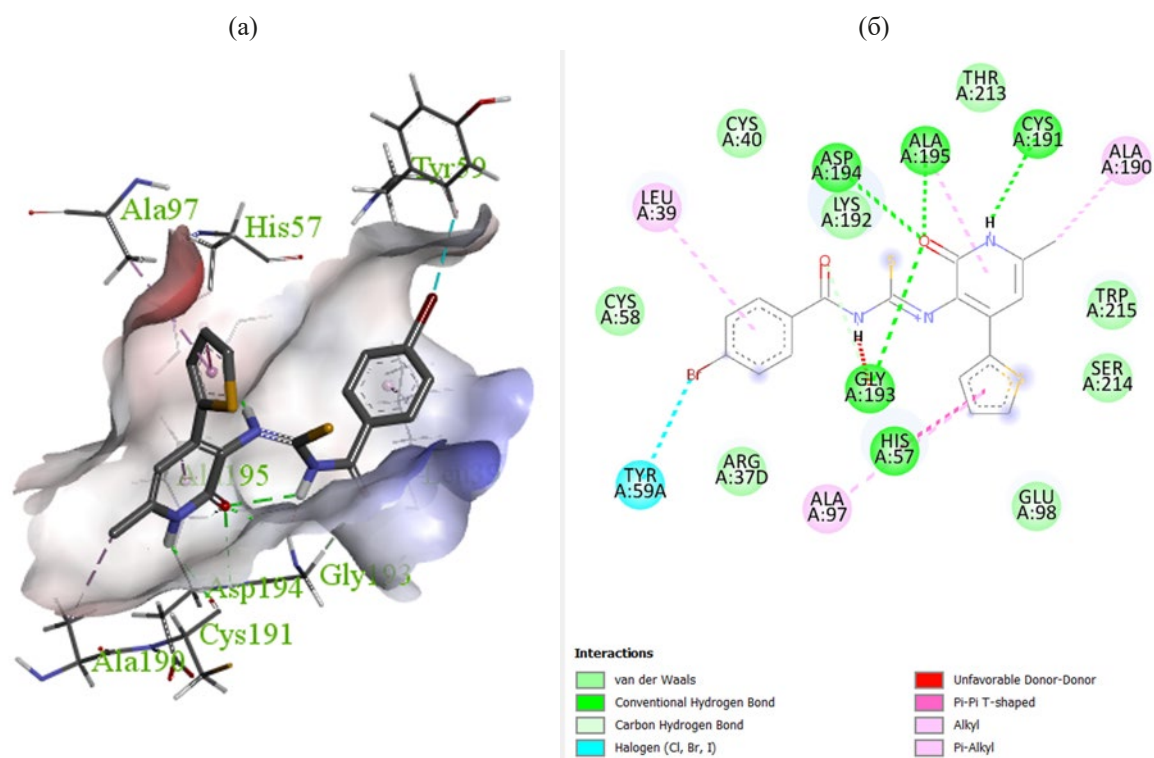


Рис. 2. 3D (а) и 2D докинг-модели (б) комплекса между соединением **7b** и доменом протеазы фактора свертывания (PDB: 6TS4).

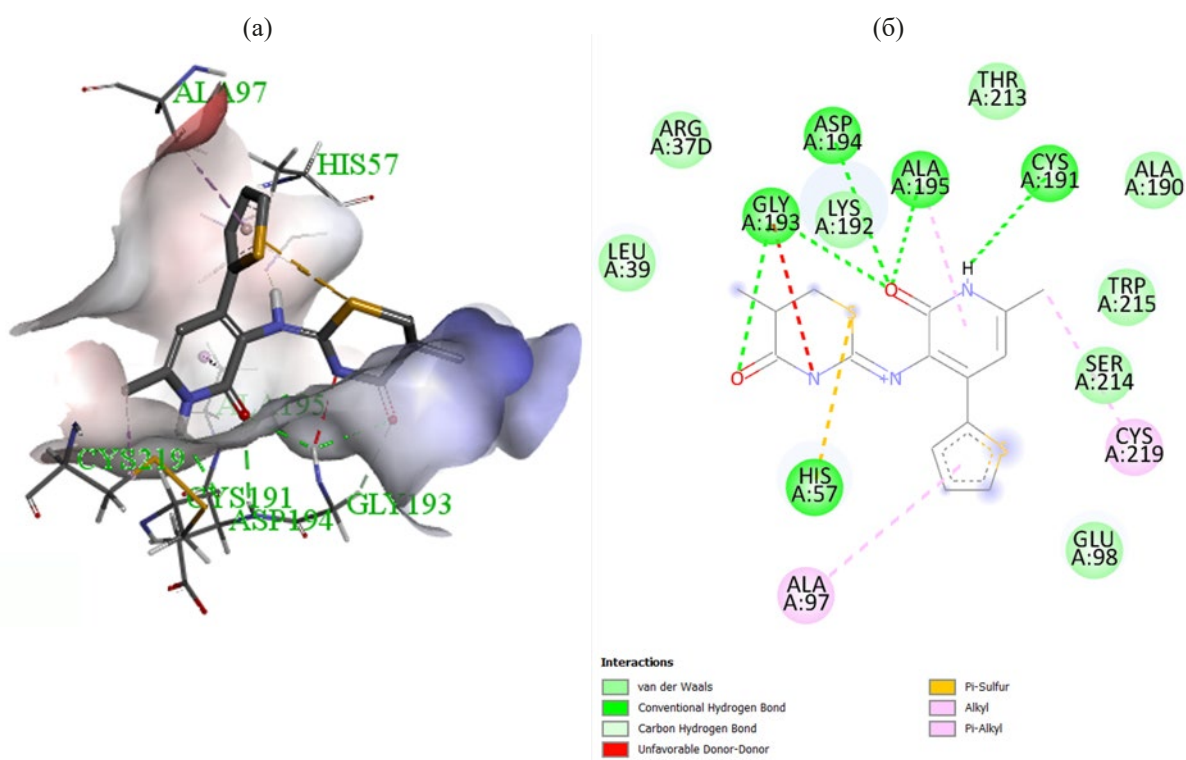


Рис. 3. 3D (а) и 2D докинг-модели (б) комплекса между соединением **8** и доменом протеазы фактора свертывания (PDB: 6TS4).



Таким образом, результаты проведенного компьютерного докинга свидетельствуют о том, что модификация 3-аминопиридона **4** по аминогруппе приводит к увеличению аффинности к выбранному белку. При этом именно наличие тиомочевинного фрагмента увеличивает сродство к выбранному белку-рецептору, что свидетельствует об их потенциальной противотромботической активности и подтверждается ранее приведенными литературными данными [42].

Исходная высокая антирадикальная активность синтезированных ранее производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов [21] предполагает достаточно широкий спектр биологической активности. Доказано активное участие реологических механизмов в нарушении кровообращения, реологическая окклюзия рассматривается в качестве инициирующего фактора плазменных коагуляционных механизмов, приводящих к тромбообразованию. Ухудшение вязкоэластических свойств эритроцитов приводит к ухудшению микроциркуляции, что ведет к уменьшению локального кровотока и гипоксии тканей [48]. Известно, что нарушения гемодинамики определяются не только состоянием тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, но и реологическими свойствами крови [49], поэтому представляет интерес изучить возможности фармакологического воздействия синтезированных соединений на вязкостные свойства крови. Так, известное негативное воздействие избыточного перекисного окисления липидов на гемореологические свойства [50, 51] послужило основой успешных попыток предотвращения негативного влияния липидной перекисидации на реологические функции эритроцитов с помощью антиоксидантов [52, 53]. Это обстоятельство, а также результаты положительно проведенного молекулярного докинга на антитромботическую активность, побудило нас провести скрининг синтезированных соединений на реологическую активность.

С этой целью нами проведено исследование гемореологической активности соединений **4–8** в условиях модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro*. Среди семи изученных образцов три образца (**5**, **7в**, **8**) проявили способность снижать вязкость крови на модели гипервязкости крови *in vitro*. Результаты скрининга образцов **5**, **7в**, **8** на

гемореологическую активность на модели гипервязкости крови *in vitro* приведены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что инкубирование крови в течение 60 мин при 43.0°C приводит к достоверному повышению вязкости крови по сравнению с исходными значениями вязкости крови при различной скорости вращения шпинделя от 2 до 60 об/мин, что свидетельствует о формировании гипервязкости крови.

Скрининг соединения **5** показывает, что вязкость крови в контроле после инкубации растет при всех скоростях вращения шпинделя от 48.6 до 76.3% по сравнению с исходной. Исследуемое соединение **5** препятствует росту вязкости крови от 3.1 (при скорости вращения шпинделя 2 об/мин) до 10.2% (при скорости вращения 60 об/мин) по сравнению с контрольными значениями. В случае соединения **7в** вязкость крови в контроле после инкубации растет при всех скоростях вращения шпинделя от 48.4 до 74.0% по сравнению с исходной. Соединение **7в** препятствует росту вязкости крови от 2.1% (при 60 об/мин) до 13.7% (при 2 об/мин) по сравнению с контрольными значениями. В случае соединения **8** увеличение вязкость крови в контроле после инкубации при всех скоростях вращения шпинделя увеличивается от 52.8 до 96.9% по сравнению с исходной. Соединение **8** препятствует росту вязкости крови от 2.8 (при 60 об/мин) до 11.0% (при 2 об/мин) по сравнению с контрольными значениями.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения **5**, **7в** и **8** не уступают препарату сравнения пентоксифиллину в проявлении гемореологических эффектов на модели гипервязкости крови *in vitro*.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Jeol JNM-ECA 400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106 CHN. Температуры плавления определяли с помощью нагревательного столика Stuart SMP10. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (система – 2-пропанол–бензол–аммиак, 10:5:2) и проявляли с помощью паров

**Таблица 3.** Влияние соединений **5**, **7в**, **8** на вязкость крови при различной скорости вращения шпинделя на модели гипервязкости крови *in vitro*

Показатель	Вязкость крови при различной скорости вращения шпинделя (об/мин), мПа·с							
	2	4	6	8	12	20	40	60
Скрининг соединения <b>5</b> ( $n = 3$ )								
Исходная	3.10±0.04	3.05±0.04	2.52±0.03	2.36±0.01	2.26±0.01	2.19±0.01	2.15±0.02	2.12±0.01
После инкубации в контроле	5.16±0.28 p1 15×10 <sup>-4</sup>	4.85±0.22 p1 8×10 <sup>-4</sup>	4.30±0.10 p1 1×10 <sup>-5</sup>	4.16±0.14 p1 4×10 <sup>-5</sup>	3.67±0.05 p1 4×10 <sup>-7</sup>	3.41±0.02 p1 2×10 <sup>-9</sup>	3.21±0.03 p1 3×10 <sup>-8</sup>	3.15±0.01 p1 2×10 <sup>-9</sup>
После инкубации пробы с соединением <b>5</b>	5.00±0.27 p1 0.0019 p2 0.6937	4.66±0.20 p1 0.0009 p2 0.5382	4.07±0.12 p1 0.0001 p2 0.1676	3.81±0.09 p1 0.00001 p2 0.0543	3.40±0.04 p1 1×10 <sup>-7</sup> p2 0.0015	3.12±0.08 p1 0.0001 p2 0.0053	2.90±0.15 p1 0.0110 p2 0.0706	2.83±0.16 p1 0.0195 p2 0.0754
Скрининг соединения <b>7в</b> ( $n = 3$ )								
Исходная	3.23±0.04	3.09±0.03	2.89±0.16	2.76±0.16	2.45±0.05	2.30±0.03	2.21±0.03	2.18±0.03
После инкубации в контроле	5.62±0.19 p1 5×10 <sup>-5</sup>	4.89±0.13 p1 3×10 <sup>-5</sup>	4.29±0.04 p1 1×10 <sup>-5</sup>	4.14±0.09 p1 1×10 <sup>-4</sup>	4.02±0.10 p1 1×10 <sup>-4</sup>	3.47±0.03 p1 1×10 <sup>-7</sup>	3.37±0.03 p1 3×10 <sup>-8</sup>	3.26±0.02 p1 3×10 <sup>-8</sup>
После инкубации пробы с <b>7в</b>	4.85±0.15 p1 0.0001 p2 0.0080	4.33±0.03 p1 1×10 <sup>-7</sup> p2 0.0020	4.18±0.04 p1 2×10 <sup>-5</sup> p2 0.1032	3.97±0.11 p1 0.0004 p2 0.2629	3.83±0.12 p1 0.0001 p2 0.2328	3.33±0.05 p1 2×10 <sup>-6</sup> p2 0.0258	3.23±0.03 p1 1×10 <sup>-7</sup> p2 0.0046	3.19±0.02 p1 2×10 <sup>-8</sup> p2 0.0449
Скрининг соединения <b>8</b> ( $n = 3$ )								
Исходная	3.27±0.02	3.19±0.04	3.10±0.04	2.56±0.03	2.49±0.02	2.24±0.01	2.16±0.01	2.12±0.01
После инкубации в контроле	6.44±0.22 p1 2×10 <sup>-5</sup>	5.38±0.23 p1 4×10 <sup>-4</sup>	4.74±0.24 p1 0.0025	4.27±0.06 p1 3×10 <sup>-7</sup>	3.86±0.07 p1 2×10 <sup>-6</sup>	3.54±0.02 p1 2×10 <sup>-9</sup>	3.32±0.05 p1 1×10 <sup>-6</sup>	3.24±0.03 p1 1×10 <sup>-7</sup>
После инкубации пробы с <b>8</b>	5.73±0.25 p1 0.0003 p2 0.0598	5.16±0.26 p1 0.0012 p2 0.5380	4.45±0.19 p1 0.0018 p2 0.3792	4.09±0.02 p1 3×10 <sup>-9</sup> p2 0.0195	3.58±0.02 p1 3×10 <sup>-9</sup> p2 0.0026	3.39±0.02 p1 1×10 <sup>-8</sup> p2 0.0008	3.20±0.03 p1 1×10 <sup>-7</sup> p2 0.0695	3.15±0.02 p1 1×10 <sup>-8</sup> p2 0.0498
Скрининг препарата сравнения – пентоксифиллина ( $n = 6$ )								
Исходная	5.94±0.59	4.90±0.43	4.10±0.38	3.87±0.34	3.40±0.29	2.69±0.26	2.32±0.12	2.21±0.12
После инкубации в контроле	7.53±0.45 p1 0.0519	6.36±0.40 p1 0.0364	5.79±0.44 p1 0.0250	5.19±0.31 p1 0.0184	4.37±0.13 p1 0.0026	3.56±0.15 p1 0.0065	2.76±0.09 p1 0.0098	2.53±0.07 p1 0.0218
После инкубации пробы с пентоксифиллином	7.03±0.43 p1 0.1584 p2 0.4306	5.81±0.30 p1 0.1009 p2 0.2800	5.00±0.21 p1 0.0357 p2 0.1205	4.56±0.16 p1 0.0532 p2 0.0855	4.05±0.10 p1 0.0171 p2 0.0631	3.24±0.14 p1 0.0563 p2 0.1353	2.56±0.08 p1 0.0960 p2 0.0999	2.39±0.07 p1 0.1887 p2 0.1590

<sup>a</sup>  $n$  – количество животных в группе;  $p$  – уровень значимости;  $p1 < 0.05$  – статистически значимые различия по сравнению с исходными значениями;  $p2 < 0.05$  – статистически значимые различия по сравнению с соответствующими значениями в контрольных пробах.

иода или УФ света. Образцы анализировались методом ВЭЖХ-МС на хроматографе Agilent 1260 Infinity II сопряженным с масс-спектрометром высокого разрешения Agilent 6545 LC/Q-TOF с источником ионизации Dual AJS ESI, работающем в режиме регистрации положительных. Хроматографическое разделение осуществлялось на колонках ZORBAX RRHD Eclipse Plus C18 (2.1×50 мм, размер частиц 1.8 мкм). Температура колонки в ходе анализа поддерживалась 30°C. Подвижная фаза формировалась элюентами А (0.1%-ный раствор муравьиной кислоты в деионизированной воде) и Б (0.1%-ный раствор муравьиной кислоты

в ацетонитриле). Хроматографическое разделение выполнялось при элюировании по следующей схеме: 0–10 мин 95% А, 10–13 мин 100% Б, 13–15 мин 95% А. Поток подвижной фазы на протяжении анализа поддерживался 400 мкл/мин. Во всех экспериментах объем ввода образца составлял 1 мкл. Проба готовилась растворением в метаноле (для ВЭЖХ) всего образца (в 1000 мкл). Разведение пробы осуществлялось непосредственно перед анализом. Зарегистрированные данные обрабатывались в программном обеспечении Agilent MassHunter 10.0.

**2-Хлор-N-[6-метил-2-оксо-4-(тиен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-ил]ацетамид (5)** получали аналогично методике [31]. К раствору 0.206 г (1 ммоль) 3-амино-6-метил-4-(тиен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **4** в дихлорметане (20 мл) при охлаждении прибавляли хлорацетилхлорид (1.0 мл, 1.2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Растворитель удаляли, остаток обрабатывали ледяной водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе, затем перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход 0.240 г (85%), мелкокристаллический порошок светло-бежевого цвета, т. пл. 230–232°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1677–1639 (NC=O), 3230 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.20 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.26 с (2H, CH<sub>2</sub>Cl), 6.42 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.15 уш. с (1H, H<sup>4</sup><sub>Th</sub>), 7.64 уш. с (1H, H<sup>3</sup><sub>Th</sub>), 7.72 уш. с (1H, H<sup>5</sup><sub>Th</sub>), 9.44 с (1H, NHCO'), 11.75 уш. с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.4 (CH<sub>3</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>Cl), 102.8 (C<sup>5</sup>), 118.8, 127.2 (C<sup>3</sup><sub>Th</sub>), 128.9 (C<sup>4</sup><sub>Th</sub>), 129.7 (C<sup>5</sup><sub>Th</sub>), 137.1, 140.8, 143.2, 160.6, 165.8. Масс-спектр (HRMS),  $m/z$ : 282.9139 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 283.0303).

**6-Метил-8-(тиен-2-ил)-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]-оксазин-2(3*H*)-он (6)**. К раствору 0.206 г (1 ммоль) 3-амино-6-метил-4-(тиен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **4** в 5 мл ДМФА добавляли 0.276 г (2 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и при охлаждении 0.12 мл (1.5 ммоль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 80–100°C в течение 2 ч. По окончании реакции смесь обрабатывали ледяной водой (150 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 0.138 г (56%), т. пл. 185–187°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1703 (NC=O), 3303 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.33 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.73 с (2H, H<sup>3</sup>), 6.96 с (1H, H<sup>7</sup>), 7.21 д. д (1H, H<sup>4</sup><sub>Th</sub>, <sup>3</sup>*J* 5.0, 3.7 Гц), 7.43 д. д (1H, H<sup>3</sup><sub>Th</sub>, <sup>3</sup>*J* 3.7, <sup>4</sup>*J* 0.9 Гц), 7.75 д. д (1H, H<sup>5</sup><sub>Th</sub>, <sup>3</sup>*J* 5.0, <sup>4</sup>*J* 0.9 Гц), 10.07 с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 22.8 (CH<sub>3</sub>), 67.0 (C<sup>3</sup>), 116.2, 118.1 (C<sup>7</sup>), 128.1 (C<sup>3</sup><sub>Th</sub>), 128.2 (C<sup>4</sup><sub>Th</sub>), 128.6 (C<sup>5</sup><sub>Th</sub>), 130.4, 135.6, 149.6, 152.1, 164.4. Найдено, %: C 58.46; H 5.23; N 10.99. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 58.05; H 4.87; N 11.28.

**Общая методика получения тиомочевинных производных 7а–в**. К смеси 76 мг (1 ммоль) роданида аммония в 50 мл ацетона при перемешивании

по каплям добавляли 1 ммоль хлорангидрида карбоновой кислоты. Реакционную смесь кипятили при интенсивном перемешивании в течение 4 ч. Образовавшийся осадок NH<sub>4</sub>Cl отфильтровывали. Полученную реакционную смесь прибавляли к раствору 3-амино-6-метил-4-(тиен-2-ил)пиридин-2(1*H*)-она **4** в 30 мл ацетона и кипятили в течение 4–6 ч. Растворитель удаляли, образовавшийся осадок перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол–ДМФА (3:1).

**N-[(6-Метил-2-оксо-4-тиен-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]метакриламид (7а)**. Выход 0.207 г (62%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 199–201°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1690 (NC=O), 3387 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.95 с (3H, CH<sub>3</sub>'), 2.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.74 с (1H, =CH<sub>b</sub>), 6.05 с (1H, =CH<sub>a</sub>), 6.46 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.14 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Th</sub>, *J* 4.3 Гц), 7.64 д (1H, H<sup>3</sup><sub>Th</sub>, *J* 3.2 Гц), 7.71 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Th</sub>, *J* 4.6 Гц), 11.18 с (1H, NHCS'), 11.58 с (1H, NHCO'), 11.76 с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.1 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>'), 102.7 (C<sup>5</sup>), 120.4 (=CH<sub>2</sub>), 124.7 (C<sup>3</sup><sub>Th</sub>), 127.2 (C<sup>4</sup><sub>Th</sub>), 128.9 (C<sup>5</sup><sub>Th</sub>), 130.2, 136.8, 137.5, 140.6, 143.5, 159.7, 169.3, 182.2. Масс-спектр (HRMS),  $m/z$ : 334.1076 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 334.0668). Найдено, %: C 54.46; H 4.91; N 12.29. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 54.03; H 4.53; N 12.60.

**N-[(6-Метил-2-оксо-4-тиен-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]бензамид (7б)**. Выход 0.301 г (83%), светло-коричневый мелкокристаллический порошок, т. пл. 236–238°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1632 (C=O), 1504 (C=S), 3145, 3075, 3013 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.23 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.48 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.15 уш. с (1H, H<sup>4</sup><sub>Th</sub>), 7.54 т (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, *J* 6.9 Гц), 7.68 м (3H, H<sup>3,5</sup><sub>Th</sub>, H<sup>4</sup><sub>Ph</sub>), 8.01 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, *J* 7.3 Гц), 11.67 уш. с (3H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>), 102.7 (C<sup>5</sup>), 120.4, 127.2 (C<sup>3</sup><sub>Th</sub>), 128.5 (C<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>), 128.7 (C<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>), 128.9 (C<sup>4</sup><sub>Th</sub>), 130.2 (C<sup>5</sup><sub>Th</sub>), 133.2, 136.6, 140.6, 143.6, 159.7, 168.2, 182.4. Найдено, %: C 58.26; H 4.43; N 11.98. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 58.52; H 4.09; N 11.37.

**4-Бром-N-[(6-метил-2-оксо-4-тиен-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамотионил]бензамид (7в)**. Выход 0.394 г (88%), т. пл. 203–205°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1653, 1628 (C=O), 1510 (C=S), 3391, 3150, 2928 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ ,

м. д.: 2.23 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.48 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.14 д. д (1H, H<sup>4</sup><sub>Th</sub>, <sup>3</sup>J 5.0, 4.1 Гц), 7.67 д. д (1H, H<sup>3</sup><sub>Th</sub>, <sup>3</sup>J 3.9, <sup>4</sup>J 1.1 Гц), 7.71 д. д (1H, H<sup>5</sup><sub>Th</sub>, <sup>3</sup>J 5.0, <sup>4</sup>J 0.9 Гц), 7.75 д (2H, H<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>, J 8.7 Гц), 7.94 д (H<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>, J 8.7 Гц), 11.67 с (1H, NHCS'), 11.79 с (1H, NHCO'), 11.82 с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 18.5 (CH<sub>3</sub>), 102.7 (C<sup>5</sup>), 120.4, 127.2 (C<sup>3</sup><sub>Th</sub>), 129.0 (C<sup>4</sup><sub>Th</sub>), 130.2 (C<sup>5</sup><sub>Th</sub>), 130.8 (C<sup>2,6</sup><sub>Ph</sub>), 131.1, 131.5 (C<sup>3,5</sup><sub>Ph</sub>), 136.8, 140.6, 143.6, 159.7, 162.2, 167.4, 182.3. Найдено, %: С 48.44; Н 3.50; N 9.61. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 48.22; Н 3.15; N 9.37.

**5-Метил-2-[(6-метил-2-оксо-4-тиен-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)амино]-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин-4-он (8).** К смеси 0.333 г (1 ммоль) карбантиониламида **7a** в 10 мл изопропилового спирта добавляли 1.5 мл морфолина. Реакционную смесь кипятили в течение 10 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным 2-пропанолом и перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол–хлороформ (1:2). Выход 0.203 г (53%), т. пл. 279–281°C, бледно-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 1694, 1631 (C=O), 1604 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.19 д (3H, CH<sub>3</sub>', J 6.8 Гц), 2.17 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.74–2.79 м (1H, CH), 2.88 уш. т (1H, CH<sub>a</sub>, J 11.3 Гц), 3.02 д. д (1H, CH<sub>b</sub>, J 13.1, 3.4 Гц), 6.49 с (1H, H<sup>5</sup>), 7.13 т (1H, H<sup>4</sup><sub>Th</sub>, J 4.1 Гц), 7.64 д (1H, H<sup>3</sup><sub>Th</sub>, J 3.2 Гц), 7.67 д (1H, H<sup>5</sup><sub>Th</sub>, J 4.9 Гц), 11.21 уш. с (1H, NH), 11.48 уш. с (1H, 1-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 15.0 (CH<sub>3</sub>'), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH), 102.0 (C<sup>5</sup>), 127.0, 127.1 (C<sup>3</sup><sub>Th</sub>), 129.5 (C<sup>4</sup><sub>Th</sub>), 130.0 (C<sup>5</sup><sub>Th</sub>), 130.1, 138.0, 138.1, 155.2, 157.3, 173.0. Масс-спектр (HRMS), m/z: 334.0861 [M + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>: 334.0678).

Изучение гемореологических эффектов исследуемых веществ осуществляли в условиях модели синдрома повышенной вязкости крови *in vitro*. Синдром повышенной вязкости крови в условиях *in vitro* воспроизводили инкубацией крови при 43.0°C в течение 60 мин. Вязкость крови измеряли на ротационном вискозиметре Brookfield DV2T при различных скоростях вращения шпинделя (60, 40, 20, 12, 8, 6, 4, 2 об/мин).

Исследования гемореологической активности соединений **4–8** проведены на 15 крысах-самках Wistar 12-недельного возраста массой тела 220–240 г. После забора крови у лабораторных животных определяли исходную вязкость крови, затем

пробы крови инкубировали с испытуемыми веществами при 43.0°C в течение 60 мин и производили измерение исследуемых показателей. Кровь инкубировали с исследуемыми объектами, растворенными в ДМСО, конечная концентрация соединений **4–8** составляла 10<sup>-5</sup> г/мл крови. Контролем служили пробы крови, в которые добавляли растворитель ДМСО в эквивалентном количестве. В качестве препарата сравнения использовали соединение с известными гемореологическими свойствами – пентоксифиллин [54] в конечной концентрации 10<sup>-5</sup> г/мл крови. Инкубация крови в течение 1 ч в этих условиях сопровождалась формированием гипервязкости крови [55]. Исходную вязкость крови каждого животного измеряли однократно, вязкость крови после инкубации измеряли в двух пробах от каждого животного как в контрольных, так и в опытных пробах. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Excel. Полученные результаты представлены в виде «среднее значение±стандартная ошибка среднего значения».

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами по обращению с животными, на основе стандартных операционных процедур, которые соответствуют правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования проекта «Поиск средств фармакологической коррекции синдрома повышенной вязкости крови, ассоциированного с эндокринной патологией» одобрен 07 августа 2020 года Локальной этической комиссией Национального центра биотехнологии.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ирина Валерьевна Паламарчук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-6953>

Зарина Токтамысовна Шульгау, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-0816>

Шынгыс Дуалетханулы Сергазы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>

Айгерим Манарбековна Жуликеева, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6136-8093>

Тулеген Муратович Сейлханов, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0079-4755>

Иван Вячеславович Кулаков, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-5772-2096>

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектрофотометрические исследования получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Рациональное природопользование и физико-химические исследования» Тюменского государственного университета.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-23-01015, <https://rscf.ru/project/22-23-01015/>).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В.* Основы органической химии лекарственных веществ, Химия, Москва, 2001, 192 с.
2. *Машковский М.Д.* Лекарства XX века. М.: Новая Волна, 1998. 320 с.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2007, 1206 с.
4. *Kostyuchenko A.S., Yurpalov V.L., Kurowska A., Domagala W., Pron A., Fisyuk A.S.* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2014. Vol. 10. P. 1596. doi 10.3762/bjoc.10.165
5. *Kostyuchenko A.S., Averkov A.M., Fisyuk A.S.* // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. N 7. P. 1833. doi 10.1021/ol500356w
6. *Kurowska A., Kostyuchenko A.S., Zassowski P., Skorka L., Yurpalov V.L., Fisyuk A.S., Pron A., Domagala W.* // *J. Phys. Chem.* 2014. Vol. 118. N 43. P. 25176. doi 10.1021/jp507838c
7. *Ahmed M.M., Khan M.A., Rainsford K.D.* // *Molecules.* 2013. Vol. 18. N 2. P. 1483. doi 10.3390/molecules18021483
8. *Bober L., Kawczak P., Baczek T.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. N 6. P. 6665. doi 10.3390/ijms13066665
9. *Lukevics E., Arsenyan P., Shestakova I., Zharkova O., Kanep I., Mezapuke R., Pudova O.* // *Met.-Based Drugs* 2000. Vol. 7. P. 63. doi 10.1155/MBD.2000.63
10. *Connor D.T., Cetenko W.A., Mullican M.D., Sorenson R.J., Unangst P.C., Weikert R.J., Adolphson R.L., Kennedy J.A., Thueson D.O., Wright C.D., Conroy M.C.* // *J. Med. Chem.* 1992. Vol. 35. N 5. P. 958. doi 10.1021/jm00083a023
11. *Wardakhan W.W., Abdel-Salam O.M.E., Elmegeed G.A.* // *Acta Pharm.* 2008. Vol. 58. N 1. P. 1. doi 10.2478/v10007-007-0041-5
12. *Mohamed A.A.R., Shehab M.A., El-Shenawy S.M.* // *Monatsh. Chem.* 2009. Vol. 140. P. 445. doi 10.1007/s00706-008-0067-5.
13. *Castacer J., Prous J.* // *J. Drugs Fut.* 1992. Vol. 17. P. 683.
14. *Lohmeyer M., Castacer J., Tomudex T.M.* // *J. Drugs Fut.* 1995. Vol. 20. P. 371.
15. *Uckun F.M., Sudbeck E.A., Venkatachalam T.K.* // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. N 38. P. 6629. doi 10.1016/S0040-4039(01)01290-4
16. *Arranz E., Díaz J.A., Ingate S.T., Witvrouw M., Pannecouque C., Balzarini J., De Clercq E., Vega S.* // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41. N 21. P. 4109. doi 10.1021/jm9802012
17. *Sorbera L.A., Castacer R.M., Castacer J.* // *J. Drugs Fut.* 2000. Vol. 25. N 9. P. 907.
18. *Moore N.A., Hotten T.M., Tupper D.E.* // *J. Drugs Fut.* 1994. Vol. 19. N 2. P. 114.
19. *Мельников Н.Н.* Пестициды. Химия, технология и применение. М.: Химия, 1987. 712 с.
20. *Шиманская М.В., Лейтис Л.Я.* // *ХГС.* 1989. № 5. С. 579; *Shimanskaya M.V., Leitis L.Ya.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1989. Vol. 25. N 5. P. 477. doi 10.1007/BF00482487
21. *Кулаков И.В., Мацукевич М.В., Шульгау З.Т., Сергазы Ш., Сейлханов Т.М., Пузари А., Фисюк А.С.* // *ХГС.* 2015. Т. 15. № 11–12. С. 991; *Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Shulgau Z.T., Sergazy S., Seilkhanov T.M., Puzari A., Fisyuk A.S.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 51. P. 991. doi 10.1007/s10593-016-1809-7
22. *Verissimo E., Berry N., Gibbons P., Cristiano M. Lurdes S., Rosenthal P.J., Gut J., Ward S.A., O'Neill P.M.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 4210. doi 10.1016/j.bmcl.2008.05.068
23. *Ettari R., Bonaccorso C., Micale N., Heindl C., Schirmeister T., Calabrò M.L., Grasso S., Zappalà M.* // *ChemMedChem.* 2011. Vol. 6. N 7. P. 1228. doi 10.1002/cmcd.201100093
24. *Zhu S., Hudson T.H., Kyle D.E., Lin A.J.* // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. P. 3491. doi 10.1021/jm020104f
25. *Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S.* // *Drugs* 1983. Vol. 26. N 6. P. 468. doi 10.2165/00003495-198326060-00002

26. Kulakov I.V., Shatsauskas A.L., Matsukevich M.V., Palamarchuk I.V., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S. // *Synthesis* 2017. Vol. 49. N 16. P. 3700. doi 10.1055/s-0036-1590470
27. Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Levin M.L., Palamarchuk I.V., Seilkhanov T.M., Fisyuk A.S. // *Synlett*. 2018. Vol. 29. N 13. P. 1741. doi 10.1055/s-0037-1610445
28. Parlow J.J., South M.S. // *J. Tetrahedron*. 2003. Vol. 59. N 39. P. 7695. doi 10.1016/S0040-4020(03)01239-0
29. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // ХГС. 1999. Т. 35. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko, V.D. // *Chem. Heterocyclic Compd.* 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/bf02324634
30. Pemberton N., Chorell E., Almqvist F. // *Top. Heterocycl. Chem.* 2006. Vol. 1. P. 1. doi 10.1007/7081\_006
31. Фисюк А.С., Кулаков И.В., Гончаров Д.С., Никитина О.С., Богза Ю.П., Шацаускас А.Л. // ХГС. 2014. Т. 2. С. 241; Fisyuk A.S., Kulakov I.V., Goncharov D.S., Nikitina O.S., Bogza Y.P., Shatsauskas A.L. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. P. 217. doi 10.1007/s10593-014-1464-9
32. Kulakov I.V., Palamarchuk I.V., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S. // *J. Mol. Struct.* 2018. Vol. 1166. P. 262. doi 10.1016/j.molstruc.2018.04.036
33. Tiran A.Le., Stables J.P., Kohn H. // *Bioorg. Med. Chem.* 2001. Vol. 9. N 10. P. 2693. doi 10.1016/S0968-0896(01)00204-8
34. Somsák L., Kovács L., Tóth M., Osz E., Szilágyi L., Györgydeák Z., Dinya Z., Docsa T., Tóth B., Gergely P. // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. P. 2843. doi 10.1021/jm010892t
35. Lerchen H.-G., Baumgarten J., Bruch K., Lehmann T.E., Sperzel M., Kempka G., Fiebig H.-H. // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. N 24. P. 4186. doi 10.1021/jm0108931
36. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Турдыбеков К.М. // ХПС. 2010. Т. 46. № 2. С. 216; Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Turdybekov K.M. // *Chem. Nat. Compd.* 2010. Vol. 46. N 2. P. 257. doi 10.1007/s10600-010-9582-9.
37. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Ахметова С.Б., Сейдахметова Р.Б., Жамбеков З.М. // *Хим.-фарм. ж.* 2011. Т. 45. № 1. С. 15; Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Akhmetova S.B., Seidakhmetova R.B., Zhambekov Z.M. // *Pharm. Chem. J.* 2011. Vol. 45. N 1. P. 15. doi 10.1007/s11094-011-0551-9
38. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Жамбеков З.М., Айнабаев А.А., Турдыбеков К.М. // ХПС. 2009. Т. 45. С. 183; Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Ibragimov B.T., Talipov S.A., Zhambekov Z.M., Ainabaev A.A., Turdybekov K.M. // *Chem. Nat. Compd.* 2009. Vol. 45. N 2. P. 209. doi 10.1007/s10600-009-9284-3
39. Кислый В.П., Шестопалов А.М., Каграманов Н.Д., Семенов В.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 1997. Т. 46. С. 559; Kislyi V.P., Shestopalov A.M., Kagramanov N.D., Semenov V.V. // *Russ. Chem. Bull.* 1997. Vol. 46. P. 539. doi 10.1007/BF02495411
40. Кулаков И.В., Никитина О.С., Фисюк А.С., Гончаров Д.С., Шульгау З.Т., Гуляев А.Е. // ХГС 2014. Т. 5. С. 729; Kulakov I.V., Nikitina O.S., Fisyuk A.S., Goncharov D.S., Shul'gau Z.T., Gulyaev A.E. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. P. 670. doi 10.1007/s10593-014-1519-y
41. Кулаков И.В., Турдыбеков Д.М., Нуркенов О.А., Исабаева Г.М., Махмутова А.С., Турдыбеков К.М., Фазылов С.Д. // ХГС. 2009. Т. 45. С. 1395; Kulakov I.V., Turdybekov D.M., Nurkenov O.A., Isabaeva G.M., Makhmutova A.S., Turdybekov K.M., Fazylov S.D. // *Chem. Heterocycl. Compd.* Vol. 45. N 9. P. 1117. doi 10.1007/s10593-009-0398-0.
42. Lourenço A.L., Saito M.S., Dorneles L.E. Viana G.M., Sathler P.C., Aguiar L.C., de Pádula M., Domingos T.F., Fraga A.G., Rodrigues C.R., de Sousa V.P., Castro H.C., Cabral L.M. // *Molecules*. 2015. Vol. 20. P. 7174. doi 10.3390/molecules20047174
43. Lorthiois E., Roache J., Barnes-Seeman D., Altmann E., Hassiepen U., Turner G., Duvadie R., Hornak V., Karki R.G., Schiering N., Weihofen W.A., Perruccio F., Calhoun A., Fazal T., Dedic D., Durand C., Dussauge S., Fettes K., Tritsch F., Dentel C., Druet A., Liu D., Kirman L., Lachal J., Namoto K., Bevan D., Mo R., Monnet G., Muller L., Zessis R., Huang X., Lindsley L., Currie T., Chiu Y.H., Fridrich C., Delgado P., Wang S., Hollis-Symynkywicz M., Berghausen J., Williams E., Liu H., Liang G., Kim H., Hoffmann P., Hein A., Ramage P., D'Arcy A., Harlfinger S., Renatus M., Ruedisser S., Feldman D., Elliott J., Sedrani R., Maibaum J., Adams C.M. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N 15. P. 8088. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00279.
44. Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org/>
45. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J. // *J. Comput. Chem.* 2009. Vol. 16. P. 2785. doi 10.1002/jcc.21256
46. Trott O., Olson A.J. // *J. Comput. Chem.* 2010. Vol. 31. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334
47. Discovery Studio 2015: Dassault Systemes BIOVIA, Discovery Studio Modelling Environment, Release 4.5, San Diego: Dassault Systemes.
48. Cecchi E., Mannini L., Abbate R. // *G. Ital. Nefrol.* 2009. Vol. 26. N 46. P. 20.

49. *Ройтман Е.В.* // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. Вып. 3. С. 13.
50. *Nemeth N., Peto K., Magyar Z., Klarik Z., Varga G., Oltean M., Mantas A., Czigany Z., Tolba R.H.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 4. P. 1864. doi 10.3390/ijms22041864
51. *Caprari P., Massimi S., Diana L., Sorrentino F., Maffei L., Materazzi S., Risoluti R.* // *Front. Mol. Biosci.* 2019. Vol. 6. P. 142. doi 10.3389/fmolb.2019.00142
52. *Becatti M., Marcucci R., Gori A.M., Mannini L., Grifoni E., Alessandrello Liotta A., Sodi A., Tartaro R., Taddei N., Rizzo S., Prisco D., Abbate R., Fiorillo C.* // *J. Thrombosis Haemostasis.* 2016. Vol. 14. N 11. P. 2287. doi 10.1111/jth.13482
53. *Mo J., Fan J., Guo Z., Hunag C., Yan B., Wang F., Wang D., Sun S.* // *Med. Hypotheses.* 1993. Vol. 41. N 6. P. 516. doi 10.1016/0306-9877(93)90107-2
54. *McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J.* // *Open Heart.* 2016. Vol. 3. N 1. P. e000365. doi 10.1136/openhrt-2015-000365.
55. *Плотников М.Б., Колтунов А.А., Алиев О.И.* // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1996. Т. 6. С. 57.

## Synthesis, Molecular Docking, and Hemorheological Activity of New 4-(Thien-2-yl)-3-aminopyridine-2(1H)-one Derivatives

I. V. Palamarchuk<sup>a</sup>, Z. T. Shulgau<sup>b</sup>, Sh. D. Sergazy<sup>b</sup>, A. M. Zhulikeeva<sup>b</sup>,  
T. M. Seilkhanov<sup>c</sup>, and I. V. Kulakov<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

<sup>b</sup> Republican State Enterprise "National Center for Biotechnology", Nur-Sultan, 010000 Kazakhstan

<sup>c</sup> Sh. Ualikhanov Kokshetau State University, Kokshetau, 020000 Kazakhstan

\*e-mail: i.v.kulakov@utmn.ru

Received May 18, 2022; revised June 8, 2022; accepted June 9, 2022

The corresponding chloroacetamide and fused 1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-one were synthesized by acylation reaction of 4-(thien-2-yl)-3-aminopyridin-2(1H)-one with chloroacetyl chloride. Thioureide derivatives of 3-aminopyridin-2(1H)-one were obtained by reacting with a number of isothiocyanates. It was shown that the carbamothionylmethacrylamide derivative cyclizes rather easily to substituted 1,3-thiazine. Molecular docking of the synthesized derivatives for antithrombotic activity was carried out, the results of which showed that the presence of a thiourea fragment at the pyridone core leads to an increase in affinity for the selected protein. Hemorheological studies of the compounds using the *in vitro* model of the increased blood viscosity syndrome also showed activity at the level of the reference drug pentoxifylline.

**Keywords:** thiophene derivatives, 3-aminopyridin-2(1H)-one, 1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-one, thioureide derivatives, intramolecular heterocyclization, hemorheological activity