**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

к статье

**НОВЫЕ ГИБРИДНЫЕ МОЛЕКУЛЫ НА ОСНОВЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ**

**НИКОТИНОНИТРИЛОВ: СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *in vivo* В ТЕСТЕ УКСУСНОКИСЛЫХ КОРЧЕЙ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ**

**© 2022 г. Д. С. Кривоколыско\*, В. В. Доценко\*\*, \*\*\*,**  **Е. Ю. Бибик\*, А. А. Самокиш\*, Ю. С. Венидиктова\*, К. А. Фролов\*\*\*\*, С. Г. Кривоколыско\*\*\*\*, А. А. Панков\*\*\*\*, Н. А. Аксенов\*\*\*, И. В. Аксенова\*\*\***

*\*Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, ЛНР,*

*Украина, 91045 Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г*

*\*\*Кубанский государственный университет, Россия, 350040 Краснодар, ул. Ставропольская, 149*

*\*\*\*Северо-Кавказский федеральный университет, Россия, 355009 Ставрополь, ул. Пушкина, 1-А*

*\*\*\*\*Луганский государственный университет им. Владимира Даля, ЛНР,*

*Украина, 91034 Луганск, кв. Молодежный, 20-А/7*

**Этиловый**

**эфир**

**4-(2-((6-метил-4-(2-фурил)-5-((2,4-дихлорфенил)карбамоил)-3-**

**циано-1,4-дигидропиридин-2-ил)тио)ацетамидо)бензойной кислоты (I).** ИК-спектр, ν,

см–1: 3250, 3201, 3132 (N–H), 2206 (С≡N), 1716 (CO2Et), 1661(2 С(O)NH). Спектр

1Н-ЯМР

(400 МГц, DMSO-*d*6), , м.д., *J*, Гц: 1.29 (т, 3Н, OCH2CH3, 3*J* 7.0), 2.20 (с, 3Н, Py-CH3), 4.05

(*AB-*кв, 2Н, SCH2, 2*J* 15.1), 4.28 (кв, 2H, OCH2CH3, 3*J* 7.0), 4.92 (с, 1H, С4H Py), 6.19–6.20 (м,

1H, H3 фурил), 6.34–6.35 (м, 1H, H4 фурил), 7.37 (д, 1H, H-Ar, 3*J* 8.2), 7.52–7.55 (м, 2H, H-Ar, H5 фурил), 7.60 (с, 1H, H-Ar), 7.75 (д, 2H, H-Ar, 3*J* 8.4), 7.93 (д, 2H, H-Ar, 3*J* 8.4), 9.34 (с, 1Н, NH), 9.64 (с, 1Н, NH), 10.91 (уш.с, 1Н, NH). Спектр 13С-ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*6), C, м. д.:

14.2 (CH3CH2O), 17.5 (CH3-Py), 36.5 (C4 Py), 36.7 (SCH2), 60.5 (CH3CH2O), 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 (С Ar), 127.4 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 128.7 (С Ar), 128.8 (CH Ar), 129.6 (С Ar), 130.3 (2C, C3, C3

NHAr), 134.3 (С Ar), 139.8 (С Ar), 142.7 (C5 фурил), 142.8 (С Ar), 144.7 (С Ar), 155.5 (С Ar),

165.2 (C=O), 166.0 (C=O), 167.3 (C=O). Найдено, %: C 56.86; H 4.06; N 9.08. C29H24Cl2N4O5S (M 611.50). Вычислено, %: C, 56.96; H, 3.96; N, 9.16.

Автор для связи: (эл. почта: victor\_dotsenko\_@mail.ru).

1

**Аллиловый**

**эфир**

**6-{[2-(4-ацетилфенил)амино-2-оксоэтил]тио}-2-метил-4-(2-**

**фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (II).** ИК-спектр, ν, см–1: 3290,

3255, 3186, 3120 ш, сл (N–H), 2208 с (С≡N), 1699 с (Ac), 1672 ш, с (СOOR, CONH). Спектр

1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), , м.д., *J*, Гц: 2.31 (с, 3Н, Py-CH3), 2.52 (с, 3Н, С(О)CH3), 3.97 (*AB-*паттерн, 2Н, SCH2), 4.54 (ддд, 2H, OCH2CH=, 3*J* 5.2, 2*J* 13.9), 4.68 (с, 1H, С4H Py), 5.13–

H3

5.19 (м, 2Н, наложение сигналов

=СН2),

5.83–5.92 (м, 1Н,

OCH2CH=CH2),

6.05 (д, 1H,

фурил, 3*J* 3.1), 6.31-6.33 (м, 1H, H4 фурил), 7.50–7.51 (м, 1H, H5 фурил), 7.69 (д, 2H, H-Ar, 3*J*

8.7), 7.94 (д, 2H, H-Ar, 3*J* 8.7), 9.91 (с, 1Н, NH Py), 10.64 (с, 1Н, C(O)NH). Спектр 13С-ЯМР

(101 МГц, DMSO-*d*6), 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

C≡N), 129.5 (2C, C3,

C5

132.2 (C4

4-AcC6H4NH,

4-AcC6H4NH),

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, %: C, 62.90; H, 4.93; N,

8.76. C25H23N3O5S (M 477.53). Вычислено, %: C, 62.88; H, 4.85; N, 8.80.

**Аллиловый эфир 2-метил-6-{[2-(дифениламино)-2-оксоэтил]тио}-4-(2-фурил)-5- циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (III).** ИК-спектр, ν, см–1: 3157, 3114 ш, сл (N–H), 2195 с (С≡N), 1702 с (2 С=O). Спектр 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), , м.д., *J*, Гц:

2.24 (с, 3Н, Py-CH3), 3.85 (*AB-*кв, SCH2, 2*J* 15.1), 4.54 (ддд, 2H, OCH2CH=, 3*J* 5.3, 2*J* 13.9), 4.70

(с, 1H, С4H Py), 5.13–5.20 (м, 2Н, наложение сигналов

=СН2),

5.83–5.93 (м, 1Н,

OCH2CH=CH2), 6.03 (д, 1H, H3 фурил, 3*J* 3.1), 6.32–6.33 (м, 1H, H4 фурил), 7.28–7.40 (м, 10Н,

2 Ph), 7.50–7.51 (м, 1H, H5 фурил), 9.85 (с, 1Н, NH). Спектр 13С-ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*6),

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≡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, %: C, 68.10; H, 4.99; N, 8.15. C29H25N3O4S (M 511.59). Вычислено, %: C, 68.08; H, 4.93; N, 8.21.

***N*-(2-Метилфенил)-2-{[6-оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2- ил]тио}ацетамид (IV).** ИК-спектр, ν, см–1: 3352, 3103 ш, ср (N–H), 2206 с (С≡N), 1701 с, 1662 с (2 С=O). Спектр 1Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6), , м.д., *J*, Гц: 2.21 (с, 3Н, CH3), 2.65 (дд, 1Н, *цис*-С5Н, 2*J* 16.4, 3*J* 4.5), 2.90 (дд, 1Н, *транс*-С5Н, 2*J* 16.4, 3*J* 6.9), 3.99 (с, 2Н, SCH2), 4.12 (*АВ*- кв, 1H, Н4, 3*J* 4.5, 3*J* 6.9), 6.22 (д, 1H, H3 фурил, 3*J* 3.1), 6.38–6.39 (м, 1H, H4 фурил), 7.10–7.24 (м, 3Н, H-Ar), 7.37 (д, 1Н, H-Ar, 3*J* 7.9), 7.60–7.61 (м, 1H, H5 фурил), 9.76 (с, 1Н, CONHAr),

10.82 (с, 1Н, NH Py). Спектр 13С-ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*6), 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≡N), 125.1 (СН

2

Ar), 125.8 (СН Ar), 126.1 (СН Ar), 130.4 (CHAr), 132.0 (C1 Ar), 135.5 (C2 Ar), 143.1 (C5 фурил),

147.8 (C2), 152.3 (C1 фурил), 167.1 (С(O)NHAr), 168.2 (CONH Py). Найдено, %: C, 62.14; H,

4.70; N, 11.38. C19H17N3O3S (M 367.42). Вычислено, %: C, 62.11; H, 4.66; N, 11.44.

**2-{[6-Оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио}-N-(2-**

**этилфенил)ацетамид (V).** ИК-спектр, ν, см–1: 3354, 3103 ш, ср (N–H), 2210 с (С≡N), 1698 ш,

с (2 С=O). Спектр 1Н-ЯМР

(400 МГц, DMSO-*d*6), , м.д., *J*, Гц: 1.12 (т, 3Н, CH2CH3, 3*J* 7.5),

2.59 (кв, 2Н, CH2CH3, 3*J* 7.5), 2.66 (дд, 1Н, *цис*-С5Н, 2*J* 16.4, 3*J* 4.5), 2.90 (дд, 1Н, *транс*-С5Н, 2*J*

16.4, 3*J* 7.2), 4.00 (с, 2Н, SCH2), 4.12 (*АВ*-кв, 1H, Н4, 3*J* 4.5, 3*J* 7.2), 6.22 (д, 1H, H3 фурил, 3*J*

2.7), 6.38–6.39 (м, 1H, H4 фурил), 7.17–7.21 (м, 2Н, H-Ar), 7.25–7.27 (м, 1Н, H3-Ar), 7.32–7.34

H5

(м, 1Н, H-Ar), 7.60–7.61 (м, 1H, фурил), 9.76 (с, 1Н, CONHAr), 10.84 (с, 1Н, NH Py).

Спектр 13С-ЯМР

(101 МГц, DMSO-*d*6), 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≡N), 125.96 (СН Ar),

126.02 (СН Ar), 126.3 (СН Ar), 128.6 (СН Ar), 134.7 (C1 Ar), 138.2 (C2 Ar), 143.0 (C5 фурил),

147.8 (C2), 152.3 (C1 фурил), 167.5 (С(O)NHAr), 168.1 (CONH Py). Найдено, %: C, 63.00; H,

5.05; N, 10.96. C20H19N3O3S (M 381.45). Вычислено, %: C, 62.97; H, 5.02; N, 11.02.

**Таблица S1.** Физико-химические параметры и оценка фармакологического потенциала

соединений (**I–V**), оцененные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer

3

Соединение

Физико-химические параметры

*сLogP*

*logS*

MW

TPSA

Drug likeness

Drug Score

(**I**)

5.61

–7.96

610

158.7

–2.87

0.09

(**II**)

3.39

–5.87

477

146.7

–9.82

0.08

(**III**)

4.43

–7.18

511

120.8

–11.40

0.10

(**IV**)

2.63

–4.80

367

120.4

–0.93

0.35

(**V**)

3.04

–4.96

381

120.4

–0.95

0.25

4

**Таблица S2.** Расчетные параметры ADMET для соединений (**I**–**V**)

LD50, *log*10 (ммоль/кг),

Примечание: знаком (+) или (–) показано, соответственно, наличие или отсутствие эффекта.

IP – внутрибрюшинный, IV – внутривенный, Oral – пероральный, SC – подкожный способ введения.

5

Соеди-

нение

Проник- новение через ГЭБ

Гастроинтес- тинальная абсорбция

Ингибирование цитохромов Р450

Расчетная острая токсичность (крысы),

мг/кг

CYP1A2

CYP2C19

CYP2C9

CYP2D6

CYP3A4

IP

IV

Oral

SC

(**I**)

–

+

+

+

+

–

+

0.045

–1.055

0.740

–0.285

678.3

53.8

3362.0

317.0

(**II**)

–

+

–

+

+

+

+

0.232

–1.003

0.089

–0.043

815.1

47.4

586.7

432.2

(**III**)

–

+

–

+

+

–

+

0.218

–1.048

0.086

–0.071

845.8

45.8

623.6

434.5

(**IV**)

–

+

–

+

+

–

+

0.354

–0.718

–0.088

0.185

830.7

70.3

299.9

561.9

(**V**)

–

+

–

+

+

–

+

–0.06

–0.848

0.021

0.222

332.0

54.1

400.3

636.0

**Таблица S3.** Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для

соединений (**I**–**V**)

лигандного

6

Соеди-

нение

№

Идентификатор протеина PDB ID

Идентификатор протеина UniProt ID

Предокинговая оценка протеин- лигандного взаимодействия (Predock score)

Свободная энергия связывания ΔGbind, ккал/моль (Docking score)

Общая оценка протеин-

взаимодействия

(Final score)

(**I**)

1

4x6o

P03951

0.245

–26.246

0.442

2

4lwc

P27694

0.284

–20.750

0.439

3

4ode

Q00987

0.193

–24.666

0.378

4

4xmb

Q14145

0.171

–27.071

0.374

5

**2p95**

P00742

0.164

–27.691

0.371

6

4tuh

Q07817

0.128

–25.902

0.322

7

3o5x

Q06124

0.121

–26.214

0.317

8

**3bel**

P00533

0.095

–29.327

0.315

9

**2vv0**

P37231

0.096

–28.966

0.313

10

**5tzr**

O14842

0.092

–28.726

0.308

11

**5jy3**

P55055

0.065

–31.297

0.300

12

2any

P03952

0.094

–27.299

0.299

13

6fs1

Q07820

0.095

–27.133

0.298

14

2o22

P10415

0.122

–23.272

0.297

15

5j8o

Q9NZQ7

0.052

–32.532

0.296

16

1trn

P07477

0.102

–25.704

0.294

17

2b4d

P21673

0.089

–27.415

0.294

18

5e8f

O43924

0.049

–32.576

0.293

19

**3iw5**

Q16539

0.091

–26.995

0.293

20

5u3x

Q03181

0.050

–32.108

0.291

(**II**)

1

4iqk

Q14145

0.202

–22.578

0.372

2

**4luv**

P27694

0.228

–16.811

0.354

3

4c52

Q07817

0.139

–23.439

0.315

4

6e4a

O60885

0.130

–22.501

0.298

5

**5tzr**

O14842

0.116

–22.652

0.286

6

5bxj

Q13451

0.125

–20.788

0.281

7

4alg

P25440

0.108

–22.987

0.280

8

4crb

P03951

0.104

–23.324

0.279

9

5i4v

Q15596

0.067

–28.122

0.278

10

4flp

Q58F21

0.105

–22.736

0.275

11

5cu4

P68400

0.073

–26.643

0.273

12

3n7o

P23946

0.097

–23.320

0.272

13

2vwm

P00742

0.097

–23.130

0.270

14

2gvj

P43490

0.095

–23.376

0.270

15

**5jy3**

P55055

0.060

–27.973

0.270

16

**3bel**

P00533

0.086

–24.524

0.270

17

**2vv0**

P37231

0.075

–25.924

0.269

18

5vsb

Q93009

0.081

–24.788

0.267

19

5x8x

Q9Y618

0.057

–27.756

0.265

20

5h14

O75530

0.089

–23.453

0.265

лигандного

7

Соеди-

нение

№

Идентификатор протеина PDB ID

Идентификатор протеина UniProt ID

Предокинговая оценка протеин- лигандного взаимодействия (Predock score)

Свободная энергия связывания ΔGbind, ккал/моль (Docking score)

Общая оценка протеин-

взаимодействия

(Final score)

(**III**)

1

6icj

P37231

0.217

–28.525

0.431

2

**3iw5**

Q16539

0.205

–27.040

0.407

3

1rd4

P20701

0.195

–26.651

0.395

4

**5tzr**

O14842

0.180

–23.705

0.358

5

6qfq

Q07820

0.183

–22.977

0.356

6

**3bel**

P00533

0.159

–26.004

0.354

7

**4luv**

P27694

0.211

–18.079

0.346

8

4mdn

Q00987

0.162

–24.516

0.346

9

5vb6

Q15596

0.129

–27.741

0.337

10

1olm

O76054

0.098

–31.794

0.336

11

6nwt

P51449

0.114

–29.127

0.332

12

2q5g

Q03181

0.108

–29.675

0.331

13

5nxd

P53671

0.110

–29.356

0.330

14

6p9f

Q15788

0.115

–28.336

0.328

15

2oax

P08235

0.128

–26.202

0.325

16

5jy3

P55055

0.100

–28.486

0.314

17

5x8x

Q9Y618

0.093

–28.941

0.311

18

5cu4

P68400

0.101

–27.870

0.310

19

1s9c

P51659

0.103

–27.253

0.308

20

2p54

Q07869

0.096

–27.789

0.304

(**IV**)

1

**4uja**

P17612, P61925

0.272

–20.972

0.429

2

**5d3s**

O60885

0.268

–20.103

0.419

3

1q8t

P61925

0.184

–21.175

0.343

4

2ydw

P25440

0.170

–20.584

0.324

5

**4twp**

P00519

0.139

–21.879

0.303

6

4ofr

P10275

0.144

–20.895

0.301

7

5l7e

P08235

0.136

–21.672

0.299

8

1uwj

P15056

0.129

–22.453

0.297

9

3wze

P35968

0.133

–21.838

0.297

10

6glb

P52333

0.130

–21.772

0.293

11

2e9p

O14757

0.145

–19.515

0.291

12

2yw5

Q15059

0.151

–18.677

0.291

13

6qav

Q8IYT8

0.126

–20.956

0.283

14

4aa0

Q16539

0.111

–22.561

0.280

15

4eyj

O15264

0.112

–22.279

0.279

16

**4pqn**

Q08881

0.127

–19.779

0.276

17

4idv

Q99558

0.116

–21.104

0.275

18

**5vil**

Q99683

0.116

–21.086

0.274

19

6s56

Q6PL18

0.124

–19.616

0.271

20

5p9m

Q06187

0.101

–22.131

0.267

лигандного

8

Соеди-

нение

№

Идентификатор протеина PDB ID

Идентификатор протеина UniProt ID

Предокинговая оценка протеин- лигандного взаимодействия (Predock score)

Свободная энергия связывания ΔGbind, ккал/моль (Docking score)

Общая оценка протеин-

взаимодействия

(Final score)

(**V**)

1

**5d3s**

O60885

0.277

–20.733

0.433

2

**4uja**

P17612, P61925

0.228

–22.208

0.395

3

4alg

P25440

0.195

–20.846

0.351

4

2e9p

O14757

0.182

–20.862

0.339

5

2vo7

P61925

0.156

–22.501

0.325

6

**4twp**

P00519

0.168

–20.323

0.321

7

2yw5

Q15059

0.171

–19.523

0.318

8

4mbj

P15056

0.137

–23.765

0.315

9

5n9r

Q93009

0.138

–22.463

0.307

10

**4pqn**

Q08881

0.148

–21.074

0.306

11

6gla

P52333

0.138

–22.290

0.305

12

5l7h

P08235

0.128

–23.069

0.301

13

1oz1

Q16539

0.144

–20.674

0.299

14

1rd4

P20701

0.149

–19.395

0.294

15

4ag8

P35968

0.123

–22.750

0.293

16

6qav

Q8IYT8

0.128

–21.354

0.288

17

**2p95**

P00742

0.114

–22.973

0.287

18

**5vil**

Q99683

0.127

–21.157

0.286

19

5ekn

O15264

0.116

–22.429

0.284

20

6qfq

Q07820

0.116

–22.020

0.281