

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-(4-(2-ФУРИЛ)-5-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-3-ИЛ)КАРБОКСАМИДО)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. Д. С. Кривоколыско^a, В. В. Доценко^{b,c,*}, Е. Ю. Бибик^a, А. В. Мязина^a, С. Г. Кривоколыско^d, В. К. Василин^e, А. А. Панков^d, Н. А. Аксенов^c, И. В. Аксенова^c

^a Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, 91045 Украина

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

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

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

^e Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 8 ноября 2021 г.

После доработки 16 декабря 2021 г.

Принято к печати 19 декабря 2021 г.

Исходя из дикетена, этилового эфира 4-аминобензойной кислоты, цианотиоацетамида и фурфурола, получен ряд новых гибридных молекул, содержащих фрагменты анестезина и 4-(2-фурил)-1,4-дигидроникотинитрила. Полученные соединения исследованы на наличие анальгетической активности *in vivo* (крысы) в тестах орофациальной тригеминальной боли и укусунокислых корчей. Обнаружены соединения, показавшие анальгетическое действие, превосходящее таковое для референтного препарата (метамизол натрия). Для всех соединений проведен молекулярный докинг по отношению к широкому кругу протеиновых мишеней, включая циклооксигеназы COX-1 и COX-2.

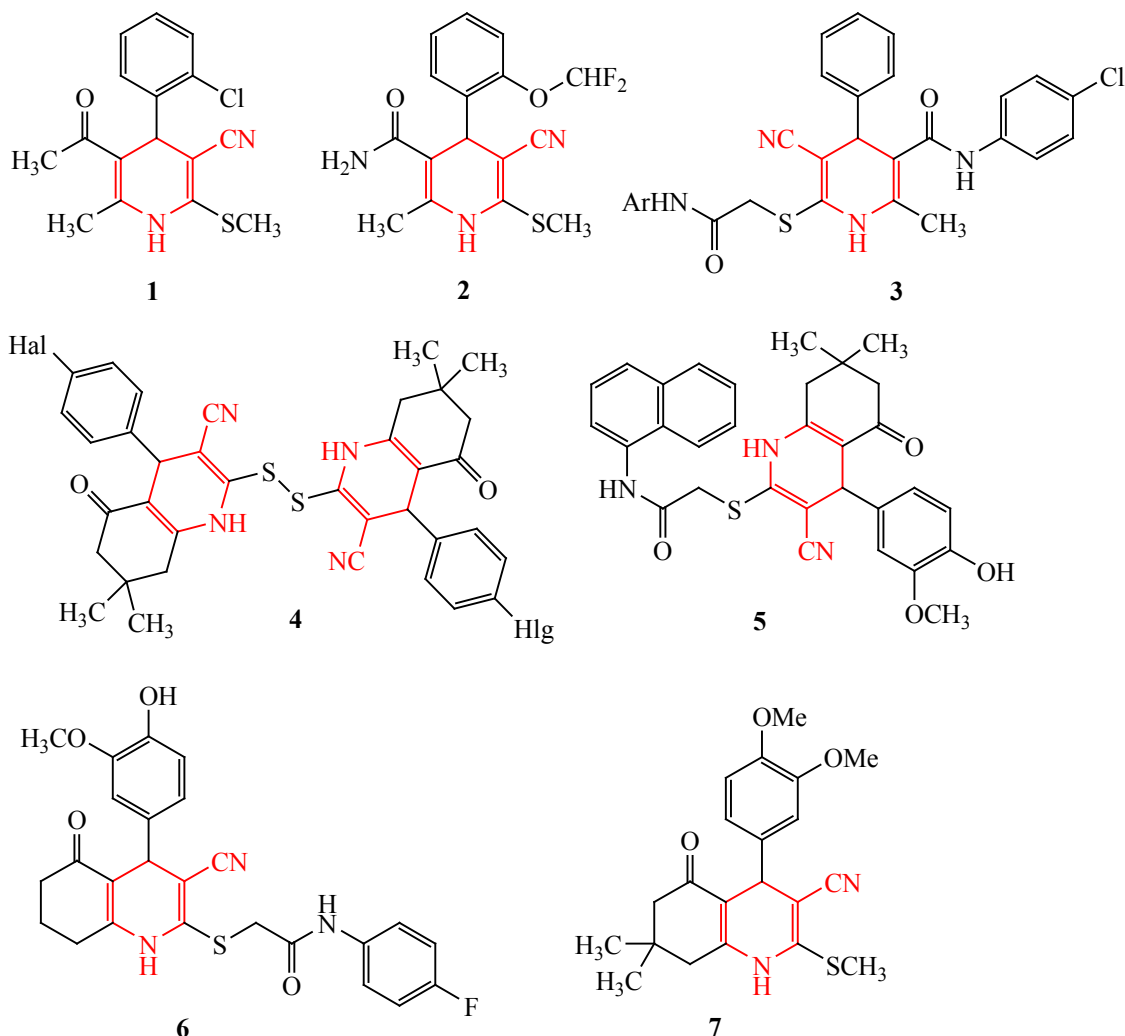
Ключевые слова: цианотиоацетамид, никотинитрилы, 1,4-дигидропиридины, анестезин, анальгетическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22010097

В последнее десятилетие в фарминдустрии наблюдается тенденция к уходу от концепции одно лекарство–одна мишень–одна болезнь в пользу полифармакологического подхода. Под полифармакологией или многоцелевой терапией понимают создание и/или использование одного фармпрепарата, который может связывать одновременно несколько белковых мишеней или действовать на различных биохимических маршрутах [1–6]. Недостатками таргет-специфичного подхода, исторически восходящего еще к концепции «магической пули» Пауля Эрлиха, являются побочные явления, возникновение резистентности к лекарственным

препаратам, неэффективность в отношении многофакторных заболеваний, дороговизна и т. п. [1, 3, 4]. Материальным воплощением полифармакологического подхода является создание гибридных или мультимодальных соединений. Последние состоят из остатков двух или более фармакофорных субъединиц, ковалентно связанных гибким спейсером. Такая комбинация позволяет молекуле взаимодействовать сразу с несколькими протеиновыми мишенями, что иногда дает синергетический эффект. Использование гибридных биоактивных молекул позволяет осуществлять комбинированную терапию многофакторных заболеваний с при-

Схема 1.

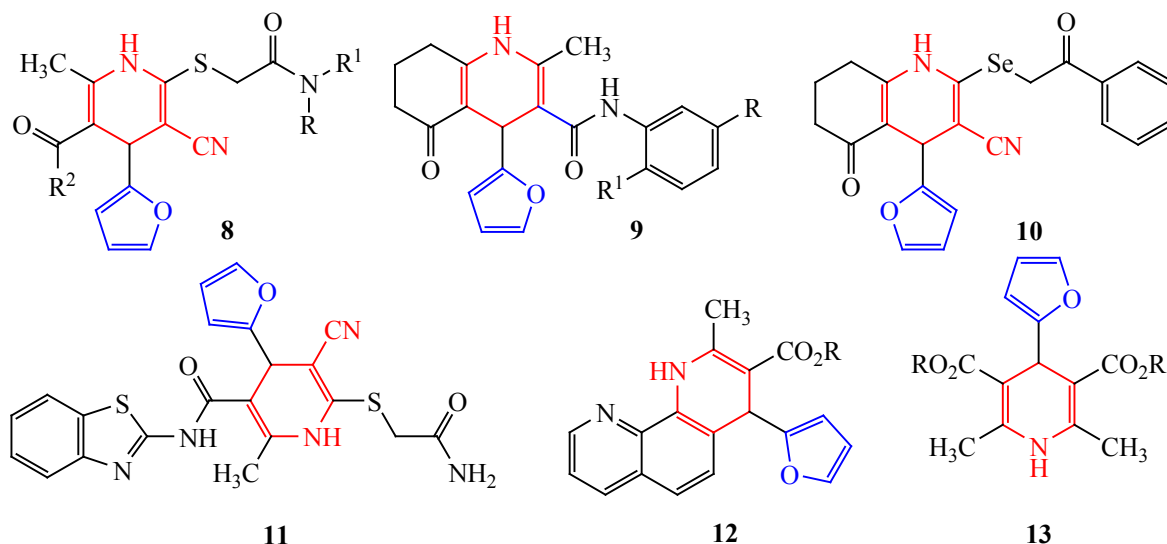


менением единственного препарата, что успешно продемонстрировано на недавних примерах лечения/терапии паразитарных заболеваний [7, 8], болезни Альцгеймера [7–10], онкозаболеваний [8, 11], грибковых заболеваний и туберкулеза [12, 13], малярии [14, 15], нейродегенеративных процессов [16], бактериальных инфекций [17], купирования нейропатических [18, 19] и ноцицептивных болевых синдромов [20–23]. Поскольку болевой синдром является одним из самых распространенных в клинической практике, актуальность поиска высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для купирования боли крайне велика.

В последние годы в направлении поиска новых биологически активных молекул получила

развитие концепция так называемых привилегированных структур – циклических молекулярных платформ общего строения, которые при варьировании заместителей оказываются способными связываться с различными биомишенями. К числу привилегированных структур относятся и 1,4-дигидропиридины [24–27]. Известно, что 1,4-дигидропиридины обнаруживают широчайший спектр практически важных свойств, включающих кардиопротекторный, антигипертензивный, противовоспалительный, анальгетический, нейропротекторный, антитромботический эффекты; многие производные 1,4-дигидропиридина обладают противомикробным и инсектицидным действием (обзорные работы см. [28–35]). Функционализация

Схема 2.



пиридинового скелета за счет активных групп (например, циано- или аминогрупп) приводит к расширению или изменению спектра биологической активности (обзорные работы см. [36–42]). Ранее было показано, что 1,4-дигидроникотинитрилы **1** и **2** обладают гепатопротекторным действием [43], соединения **3** [44] и **4** [45] – противовирусной активностью, соединение **5** является ингибитором аутоаксина [46], соединения **6** и **7** обнаруживают *in vivo* анальгетический эффект, превосходящий действие кеторолака [47] (схема 1).

Полученные в результате введения активно-го 2-фурильного фрагмента в положение 4 дигидропиридинового фрагмента соединения общей формулы **8** обладают антивирусным [44] и анальгетическим [48] действием (схема 2). 4-(2-Фурил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамиды **9** обнаруживают свойства аллостерических агонистов рецептора свободных жирных кислот 3 типа и индуцируют апоптоз клеток гепатоцеллюлярной карциномы [49–51], тогда как соединение **10** [52,53] близкого строения проявляет умеренное противовирусное действие. По данным виртуального скрининга, соединение **11** обладает средством к аденозиновому рецептору A_{2A} [54]. Трициклический продукт **12** обнаруживают выраженную противомикробную активность [55] (схема 2). 4-(2-Фурил)-1,4-дигидропиридины **13** давно известны [56] как гипотензивные агенты,

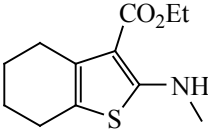
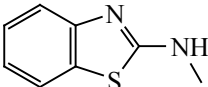
близкие структурные аналоги известных препаратов амлодипина и никардипина.

Несмотря на достаточно долгую историю, местные анестетики на основе 4-аминобензойной кислоты (новокаин, тетракаин, хлоропрокаин и др.) широко используются в клинической практике [57]; прокаин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в России [58]. 4-Аминобензойная кислота по-прежнему остается весьма востребованным строительным блоком для получения лекарственных препаратов с антиконвульсантным, анальгетическим, противосудорожным, антипсихотическим и т. п. действием (обзорные работы см. [59, 60]).

Целью настоящего исследования являлось создание новых гибридных молекул, содержащих структурные фрагменты 1,4-дигидроникотинитрила, фурана и 4-аминобензойной кислоты, и изучение анальгетической активности образцов *in vivo* в тестах орофациальной тригеминальной боли и укуснокислых корчей.

Для создания гибридных молекул заданного строения нами была использована следующая схема. Этиловый эфир 4-аминобензойной кислоты (анестезин, бензокаин) вводили в реакцию с дикетеном с образованием продукта ацетоацетилирования, этилового эфира 4-(3-оксобутанамидо)бензойной кислоты **14**. Цианоацетамид **15**

Таблица 1. Структура и выходы соединений **17а–ш**

№	R	Выход, %	№	R	Выход, %
17а	4-FC ₆ H ₄ NH	73	17н	NH ₂	81
17б	2-MeOC ₆ H ₄ NH	70	17о	4-EtO ₂ CC ₆ H ₄ NH	70
17в	2-MeO-5-ClC ₆ H ₃ NH	79	17п	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ NH	57
17г	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ NH	83	17р	3-MeOC ₆ H ₄ NH	76
17д		72	17с	4-EtOC ₆ H ₄ NH	78
17е	4-BuC ₆ H ₄ NH	67	17г	<i>t</i> -BuNH	58
17ж	2-MeC ₆ H ₄ NH	71	17у	4-ClC ₆ H ₄	77
17з	4-MeC ₆ H ₄ NH	80	17ф	Ph	75
17и		73	17х	4-MeC ₆ H ₄	79
17к	2-Et-6-MeC ₆ H ₃ NH	58	17ц	4-MeOC ₆ H ₄	77
17л	2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	61	17ч	4-BrC ₆ H ₄	83
17м	NHCH ₂ Ph	68	17ш	NPh ₂	63

вводили в реакцию с фурфуролом в присутствии каталитического количества N-метилморфолина; полученный продукт конденсации Кнёвенагеля – 3-(2-фурил)-2-цианотиоакриламид – без выделения обрабатывали ацетоацетамидом **14** в присутствии избытка N-метилморфолина, в результате чего с выходом 90% был выделен 4-(2-фурил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина **16**. Взаимодействием последнего с рядом алкилирующих агентов (замещенных α-хлор-ацетамидов и α-бромацетофенонов) в водном этаноле в присутствии KOH была получена библиотека гибридных соединений **17а–ш** (схема 3). Выходы и строение всех полученных соединений отражены в табл. 1.

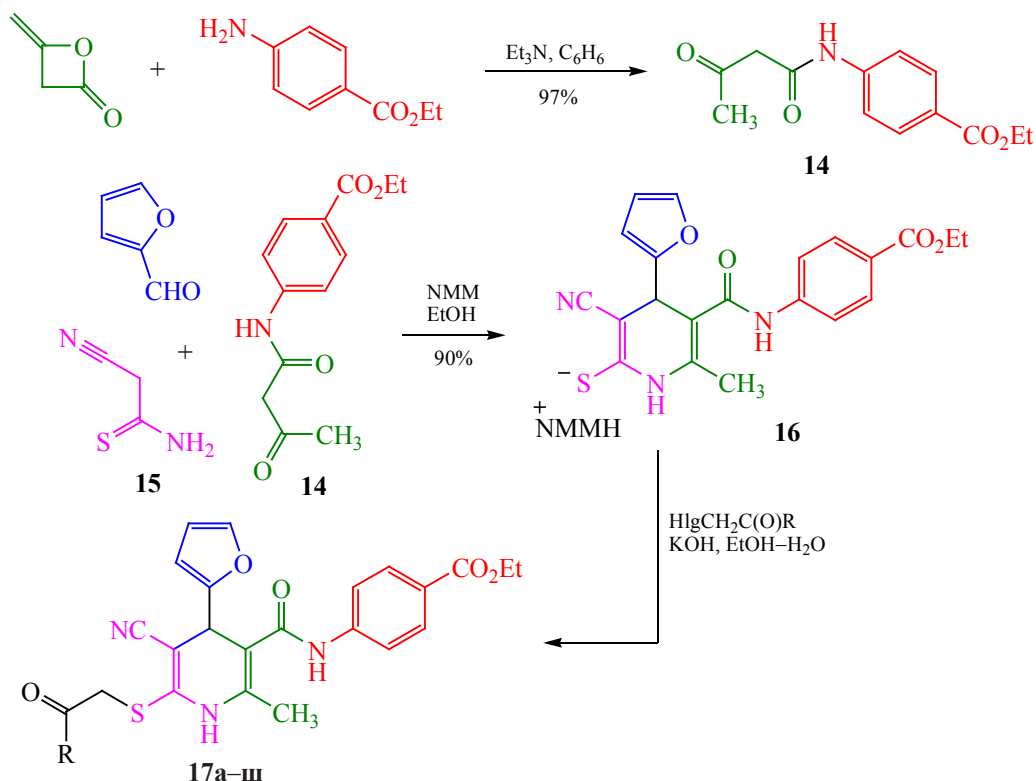
Путем оценки *in silico* параметров биодоступности, прогнозируемой токсичности и потенциальных мишеней с использованием открытых программных пакетов OSIRIS Property Explorer [61], SwissADME [62], SwissTargetPrediction [63] и admetSAR [64] из синтезированной библиотеки отобрано 7 соединений **17г–е, о, р, ц, ш** (схема 4)

для дальнейшего изучения фармакокоррекции болевого синдрома. Критериями отбора соединений были низкая оцениваемая токсичность, мутагенный потенциал по Эймсу, липофильность и ожидаемое сродство к активными сайтами циклооксигеназы COX-1 и COX-2.

Соединения **17** представляют собой мелкокристаллические вещества белого или бежевого цвета, нерастворимые в EtOH, плохо растворимые в ацетоне, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО. Их строение подтверждено комплексом спектральных данных ЯМР ¹H, ¹³C и ИК Фурье-спектроскопии. Строение соединений **17г, е, р** также дополнительно изучено с помощью комплекса методов двумерной спектроскопии ЯМР (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBSC) (табл. 2). Копии спектров и таблицы наблюдаемых гетероядерных корреляций для остальных соединений представлены в Дополнительных материалах.

Болеутоляющее действие синтезированных дигидроникотинитрилов **17г–е, о, р, ц, ш** исследовали *in vivo* в классических для экспери-

Схема 3.



NMM = N-метилморфолин.

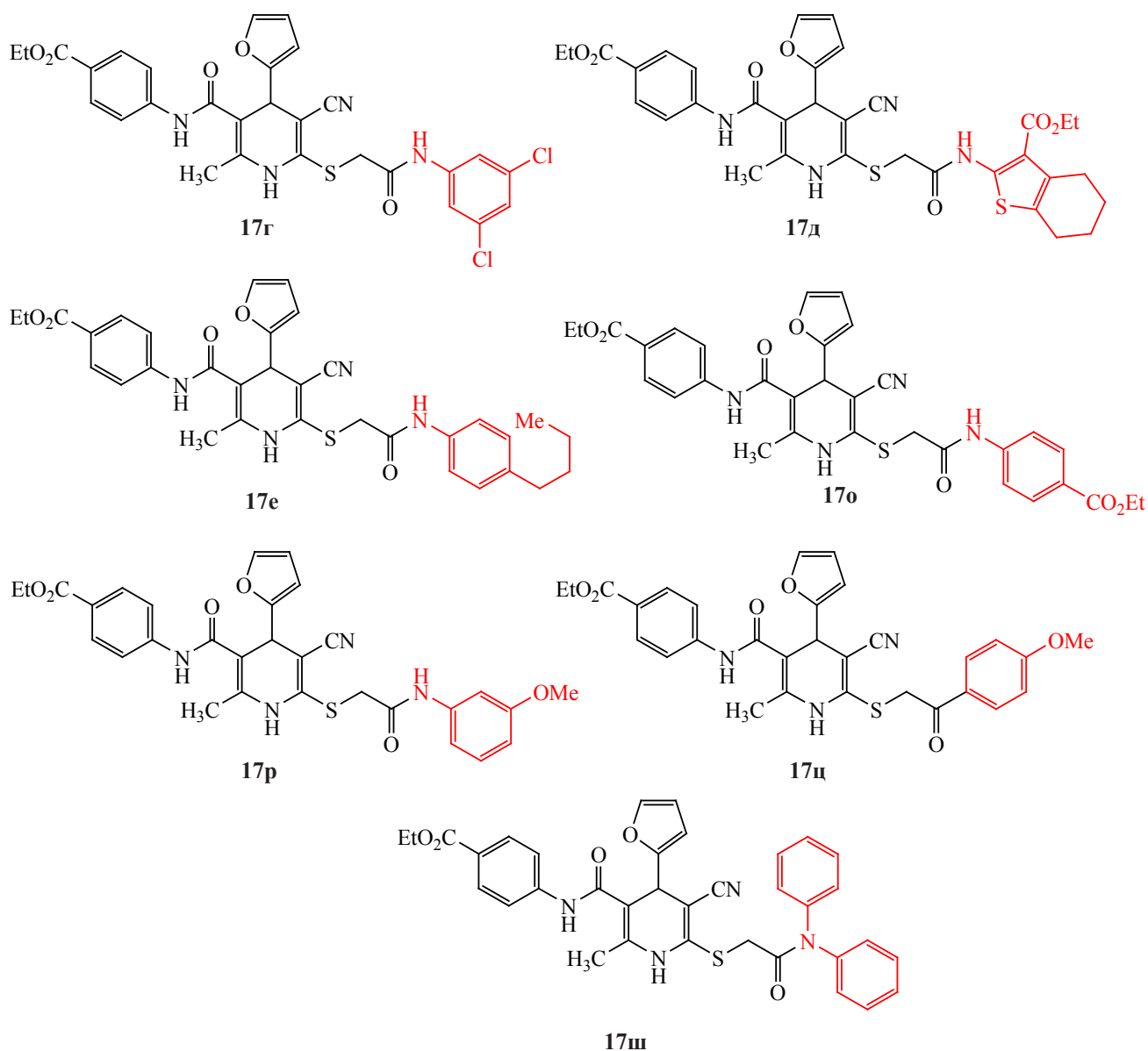
ментальной фармакологии теста орофациальной тригеминальной боли и укуснокислых корчей на белых крысах. Орофациальную тригеминальную боль моделировали подкожным введением 0.1 мл 5%-ного формалина в область вибрисс у лабораторных крыс. Количественной экспериментальной характеристикой в работе было принято число чесательных движений передними лапами орофациальной области за 1 мин, которое подсчитывалось через 10-, 15- и 20-минутные интервалы после введения альгогена. Результаты исследований анальгетической активности соединений в тесте орофациальной тригеминальной боли представлены в табл. 3.

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 90.2 в минуту, через 15 мин – 65.2, а через 20 мин – 35.2 соответственно. Все животные

данной экспериментальной группы вели себя спокойно, расчесывали лапками кожные покровы.

Предварительное введение ненаркотического анальгетика метамизола натрия (анальгина) за 1.5 ч до инъекции альгогена (формалина) в орофациальную область показывает уменьшение числа чесательных движений на 33.48% через 10 мин, на 42.33% – через 15 мин и на 44.03% – через 20 мин. Эксперимент показал, что все семь образцов **17г-е, о, р, ц, ш** при внутригастральном введении способны в различной степени уменьшать частоту чесательных движений. Так, 1,4-дигидропиридин **17д**, введенный внутривенно в дозе 5 мг/кг веса лабораторного животного за 1.5 ч до инъекции альгогена, уже через 10 мин уменьшал частоту чесательных движений на 30%, через 15 мин – на 40.3%, а спустя 20 мин – на 37.5% в сравнении с аналогичными значениями в контрольной группе. Иными словами, соединение **17д** обладает болеутоляющей активностью, сопо-

Схема 4.



ставимой с анальгином во все исследуемые сроки наблюдения.

Как следует из табл. 3 и рис. S1, S2 (Дополнительные материалы), сравнимым с анальгином болеутоляющим действием обладают дигидропиридин **17е** и содержащее два анестезиновых фрагмента соединение **17о**. Только на 20 мин наблюдения их анальгетическая активность превышает таковую у анальгина (референтная группа) в 2.59 и 2.63 раза соответственно. В опытной группе жи-

вотных, получавших 1,4-дигидропиридин **17ш**, через 10 и 15 мин число чесательных движений орофациальной области крыс за 1 мин составляет 36.2 и 13.4 соответственно. Однако уже через 20-минутный промежуток нами выявлено достоверное ($p < 0.0001$) уменьшение частоты чесательных движений на 84.9% в сравнении с животными контрольной группы. Если сравнивать это значение с аналогичным показателем у крыс группы сравнения, то оно существенно ниже (в 3.72 раза)

Таблица 2. Основные корреляции в спектрах ЯМР HSQC ^1H - ^{13}C и HMBC ^1H - ^{13}C соединения **17г**

δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	
	HSQC	HMBC
1.29 т (3H, 3J 7.1 Гц, OCH ₂ CH ₃)	14.2 (CH ₃ CH ₂ O)	60.3 (CH ₃ CH ₂ O), 165.3 (CO ₂ Et)
2.10 с (3H, Me)	17.3 (CH ₃)	104.1 (C ³ -Py), 138.8 (C ² -Py)
3.36 с (2H, SCH ₂)	36.9 (SCH ₂)	144.4 (C ⁶ -Py), 167.1 (SCH ₂ CONH)
4.26 к (2H, OCH ₂ CH ₃ , 3J 7.1 Гц)	60.3 (CH ₃ CH ₂ O)	14.2 (CH ₃ CH ₂ O), 165.3 (CO ₂ Et)
4.96 с (1H, H ⁴ -Py)	36.5 (C ⁴)	83.8 (C ⁵ -Py), 104.1 (C ³ -Py), 105.9 (C ³ -фурил), 119.2 (C≡N), 138.8 (C ² -Py), 144.4 (C ⁶ -Py), 155.6 (C ¹ -фурил), 166.4 (CONH)
6.12 д (1H, H ³ -фурил, 3J 3.1 Гц)	105.9 (C ³ -фурил)	110.4 (C ⁴ -фурил), 142.6 (C ⁵ -фурил), 155.6 (C ¹ -фурил)
6.30 д. д (1H, H ⁴ -фурил, 3J 3.1, 1.9 Гц)	110.4 (C ⁴ -фурил)	105.9 (C ³ -фурил), 142.6 (C ⁵ -фурил), 155.6 (C ¹ -фурил)
7.29–7.31 м (1H, H ⁴ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃)	123.0 (C ⁴ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃)	117.5 (C ² , C ⁶ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃), 134.1 (C ³ , C ⁵ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃)
7.50–7.51 м (1H, H ⁵ -фурил)	142.6 (C ⁵ -фурил)	105.9 (C ³ -фурил), 110.4 (C ⁴ -фурил), 155.6 (C ¹ -фурил)
7.62 д (2H, H ² , H ⁶ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ , 4J 1.7 Гц)	117.5 (C ² , C ⁶ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃)	117.5 (C ² , C ⁶ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃), 123.0 (C ⁴ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃), 134.1 (C ³ , C ⁵ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃), 140.8 (C ¹ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃)
7.72 д (2H, H ³ , H ⁵ , Ar, 3J 8.7 Гц)	118.9 (C ³ , C ⁵ , Ar)	118.9 (C ³ , C ⁵ , Ar), 124.1 (C ¹ , Ar), 166.4 (CONH)
7.87 д (2H, H ² , H ⁶ , Ar, 3J 8.7 Гц)	130.0 (C ² , C ⁶ , Ar)	130.0 (C ² , C ⁶ , Ar), 143.6 (C ⁴ , Ar), 165.3 (CO ₂ Et)
9.46 с (1H, NH-Py)	–	83.8 (C ⁵ -Py), 104.1 (C ³ -Py)
9.99 с [1H, C(O)NHAr]	–	118.9 (C ³ , C ⁵ , Ar), 166.4 (CONH)
10.64 с [1H, SCH ₂ C(O)NHAr]	–	117.5 (C ² , C ⁶ , 3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃), 167.1 (SCH ₂ CONH)

(табл. 3, рис. S3, Дополнительные материалы). Наиболее выраженной анальгетической активностью в данном опыте *in vivo* обладают образцы **17г**, **17ц** и **17е** (перечислены в порядке усиления эффекта). Согласно полученным данным (табл. 4, рис. S1–S3, Дополнительные материалы), соединение **17г** способно почти в 3.5 раза (на 70.73%) уменьшать частоту чесательных движений уже через 10 мин после введения альгогена. Через 15 мин этот показатель снижается в 9.9 раза (на 89.88%), спустя 20 мин – в 17.6 раза (на 94.32%). Как видно из рис. S3 (Дополнительные материалы), достоверность в сравнении с контрольной группой составляет $p < 0.0002$. При сравнении этих данных с показателями, зарегистрированными в референтной группе, то соединение **17г** эффективнее анальгина по болеутоляющей активности в 9.85 раза на поздних сроках моделируемого нами острого болевого синдрома.

Животные опытных групп, получавшие дигидроникотинонитрилы **17ц** и **17е**, характеризовались резким 10-кратным снижением частоты чесательных движений уже на ранних сроках моделируемого острого болевого синдрома. Через 15 мин интервал анальгетическая активность этих образцов возрастает, так как показатель частоты чесательных движений орофациальной области снижается почти в 19 раз, в сравнении с аналогичным показателем у крыс контрольной группы. Через 20 мин снижается в ~35 раз в сравнении с таковым у контрольной группы животных.

Сравнивая полученные результаты с данными референтной группы, можно отметить, что 1,4-дигидропиридины **17ц** и **17е** на раннем временном интервале (10 мин после инъекции альгогена) превосходят по анальгетической активности анальгин в 6.9 и 8.2 раза соответственно. В динамике через 15 мин эти соединения эффективнее анальгина в

Таблица 3. Дисперсионный анализ показателей аналгетической активности (темпоральная активность по количеству чесательных движений) соединений **17г–е, о, р, ц, ш** в динамике направления повышения эффективности

Группа животных	Активность ^а		
	через 10 мин	через 15 мин	через 20 мин
Контрольная группа (введение 0.1 мл 5%-ного раствора НСНО в область вибрисс)	<i>a</i> 90.2	<i>a</i> 65.2	<i>a</i> 35.2
	σ^2 96.4	σ^2 92.6	σ^2 36.0
	σ 9.8	σ 9.62	σ 6.0
	<i>V</i> 10.9	<i>V</i> 14.8	<i>V</i> 17.0
Референтная группа (анальгин, 7 мг/кг)	<i>a</i> 60.0	<i>a</i> 37.6	<i>a</i> 19.7
	σ^2 33.3	σ^2 6.5	σ^2 84.0
	σ 5.8	σ 2.5	σ 9.2
	<i>V</i> 9.6	<i>V</i> 6.8	<i>V</i> 46.5
Соединение 17г (5 мг/кг)	<i>a</i> 26.4	<i>a</i> 6.6	<i>a</i> 2.0
	σ^2 12.7	σ^2 2.5	σ^2 0
	σ 3.6	σ 1.6	σ 0
	<i>V</i> 13.5	<i>V</i> 23.9	<i>V</i> 0
Соединение 17д (5 мг/кг)	<i>a</i> 63.2	<i>a</i> 39.0	<i>a</i> 13.2
	σ^2 16.2	σ^2 6.0	σ^2 7.3
	σ 4.0	σ 2.4	σ 2.7
	<i>V</i> 6.4	<i>V</i> 6.3	<i>V</i> 20.5
Соединение 17е (5 мг/кг)	<i>a</i> 7.3	<i>a</i> 3.9	<i>a</i> 0
	σ^2 3.6	σ^2 1.6	σ^2 0
	σ 1.9	σ 1.2	σ 0
	<i>V</i> 25.9	<i>V</i> 32.2	<i>V</i> 0
Соединение 17о (5 мг/кг)	<i>a</i> 57.5	<i>a</i> 27.6	<i>a</i> 7.5
	σ^2 16.9	σ^2 26.0	σ^2 3.4
	σ 4.1	σ 5.1	σ 1.8
	<i>V</i> 7.2	<i>V</i> 18.5	<i>V</i> 24.6
Соединение 17р (5 мг/кг)	<i>a</i> 50.3	<i>a</i> 30.6	<i>a</i> 7.6
	σ^2 22.5	σ^2 15.2	σ^2 7.1
	σ 4.7	σ 3.9	σ 2.7
	<i>V</i> 9.4	<i>V</i> 12.7	<i>V</i> 38.1
Соединение 17ц (5 мг/кг)	<i>a</i> 8.6	<i>a</i> 3.3	<i>a</i> 0
	σ^2 1.4	σ^2 1.6	σ^2 0
	σ 1.2	σ 1.3	σ 0
	<i>V</i> 3.7	<i>V</i> 37.9	<i>V</i> 0
Соединение 17ш (5 мг/кг)	<i>a</i> 36.2	<i>a</i> 13.4	<i>a</i> 5.3
	σ^2 8.2	σ^2 3.8	σ^2 0.3
	σ 2.9	σ 2.0	σ 0.6
	<i>V</i> 7.9	<i>V</i> 14.6	<i>V</i> 10.8

^а Приведены следующие значения: среднее арифметическое (*a*), дисперсия σ^2 , среднеквадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (*V*).

11.4 и 9.6 раза, а через 20 мин их аналгетическое действие превосходит таковое у препарата сравнения в 19.7 раза.

Альтернативное определение аналгетической активности проводили в тесте уксуснокислых корчей, который основан на сокращении абдоми-

Таблица 4. Дисперсионный анализ показателей анальгетической активности дигидроникотинонитрилов **17г–е, о, р, ц, ш** в динамике в тесте уксуснокислых корчей

Группа животных	Среднее арифметическое, \bar{a}	Дисперсия, σ^2	Среднеквадратичное отклонение, σ	Коэффициент вариации, V
Контрольная группа ^а	23.0	2.22	1.49	6.48
Анальгин, 7 мг/кг)	21.0	1.78	1.33	6.35
17г (5 мг/кг)	12.8	0.84	0.92	7.18
17д (5 мг/кг)	18.8	1.06	1.03	5.49
17е (5 мг/кг)	16.7	1.12	1.06	6.34
17о (5 мг/кг)	16.7	0.45	0.67	4.04
17р (5 мг/кг)	15.1	1.65	1.29	8.52
17ц (5 мг/кг)	12.5	0.72	0.85	6.80
17ш (5 мг/кг)	13.2	1.51	1.23	9.31

^а Введение 1 мл 7%-ного раствора уксусной кислоты внутрибрюшинно.

нальной мускулатуры вследствие раздражения серозной оболочки внутрибрюшинно введенным раствором уксусной кислоты [65]. Критерием анальгетической активности в тесте уксуснокислых корчей считали достоверное уменьшение числа корчей в получающей исследуемое соединение группе относительно контрольной группы, при условии отсутствия у соединения миорелаксантного действия.

Полученные экспериментальные данные по количеству уксуснокислых корчей приведены в табл. 4. Спустя 20 мин после внутрибрюшинного введения 1 мл 7%-ной уксусной кислоты крысы начинают оттягивать задние конечности кзади и прижимают к дну клетки переднюю брюшную стенку, при попытке передвижения переваливаются со стороны в сторону, укладываются на живот и ползут. При этом все крысы этой группы испытывают жажду. На протяжении 15 мин наблюдения среднее количество уксуснокислых корчей составило 23.0. Использование ненаркотического анальгетика метамизола натрия (анальгина) за 1.5 ч до инъекции альгогена на поверхность брюшины для моделирования острого болевого синдрома способствовало уменьшению числа корчей за этот промежуток времени на 8.69% до 21.0. Крысы референтной группы часто меняли положение, пытаясь отыскать более удобное.

Все семь образцов **17г–е, о, р, ц, ш** при внутригастральном введении оказались способны в различной степени уменьшать число уксуснокис-

лых корчей, проявляя тем самым анальгетическое действие. Все образцы в данном тесте оказались более эффективны, чем метамизол натрия (табл. 4, рис. S4, Дополнительные материалы). Так, 1,4-дигидропиридин **17д** приводит к снижению числа уксуснокислых корчей на 18.2% в сравнении с контрольной группой. Несколько более выраженными болеутоляющими свойствами обладают образцы **17е** и **17о**. Число уксуснокислых корчей у крыс этих опытных групп за 15 мин составило 16.7, что на 27.4% меньше показателя контрольной группы. Введение крысам образца **17р** привело за 15 мин к уменьшению уксуснокислых корчей до 15.1 (на 34.35% меньше показателя контрольной группы, и на 28.1% меньше показателя группы препарата сравнения). Наиболее сильным анальгетическим действием обладают образцы-лидеры **17ш, 17г** и **17ц** (перечислены в порядке усиления активности). Так, введение соединения **17ш** привело к уменьшению числа уксуснокислых корчей на 47.39% в сравнении с контрольной группой, и в 1.6 раза с группой референтного лекарства. Соединение **17г** показало уменьшение числа корчей на 44.35% в сравнении с контрольной группой, и оказалось эффективнее метамизола натрия в 1.64 раза. Максимальную анальгетическую активность среди образцов **17г–е, о, р, ц, ш** в тесте уксуснокислых корчей показало соединение **17ц**. В этой опытной группе наблюдалось уменьшение числа корчей на 45.65% за 15-минутный интервал по сравнению с контрольными крысами без фарма-

Таблица 5. Значения скоринг-функций для соединений **17г–е, о, р, ц, ш** и препаратов сравнения

Соединение	Рассчитанное значение скоринг-функции, ккал/моль	
	COX-1 (PDB ID 1HT5)	COX-2 (PDB ID 1CX2)
17г	-7.9	-9.6
17д	-9.2	-9.6
17е	-9.0	-9.0
17о	-8.9	-9.4
17р	-9.0	-9.4
17ц	-8.8	-9.3
17ш	-8.9	-8.8
Метамизол натрия	-7.7	-6.3
Ибупрофен	-6.4	-5.9
Диклофенак	-7.1	-6.1
Индометацин	-9.2	-7.4
Кеторолак	-7.2	-6.5
Аспирин	-5.7	-6.1
Мелоксикам	-9.6	-9.7
Нимесулид	-8.2	-9.0
Валдекоксиб	-8.5	-8.5

кокоррекции. Соединение **17ц** обладает способностью уменьшать интенсивность болевых ощущений в тесте уксуснокислых корчей в 1.68 сильнее, чем метамизол натрия. Животные опытных групп, получавшие образцы-лидеры по анальгетической активности **17ш, 17г** и **17ц**, после проведенной инвазивной манипуляции были спокойными, не издавали громких звуков, не ползали по дну клетки, а занимали удобное положение и спали.

Известно, что анальгетическое действие многих ненаркотических анальгетиков связано с ингибированием циклооксигеназ COX-1 и COX-2 и снижением выработки простагландинов из арахидоновой кислоты [66, 67]. Простагландины повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов к медиаторам боли (брадикинин, гистамин и др.), поэтому ингибиторы COX-1 и COX-2 используются для купирования ноцицептивной боли. Поскольку соединения **17г–е, о, р, ц, ш** обладают анальгетическим эффектом в опытах *in vivo*, мы решили провести молекулярный докинг для оценки возможности связывания соединений **17** циклооксигеназами COX-1 и COX-2. Молекулярный докинг 1,4-дигидропиридинов **17г–е, о, р, ц, ш** проводили с использованием веб-сервиса Webina 1.0.3 (<https://durrantlab.pitt.edu/webina/>) –

онлайн-приложения для запуска AutoDock Vina в браузере [68]. Кристаллографические модели целевых протеиновых мишеней – циклооксигеназ COX-1 (PDB ID 1HT5) и COX-2 (PDB ID 1CX2) были взяты из Protein Data Bank (www.rcsb.org) и подготовлены средствами Autodock Tools. В качестве препаратов сравнения использовали нестероидные противовоспалительные препараты из группы неселективных ингибиторов циклооксигеназы-1 (ибупрофен, диклофенак, индометацин, кеторолак, аспирин), а также селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (мелоксикам, нимесулид, вальдекоксиб). 3D-Структуры препаратов сравнения были взяты из базы Drugbank (<https://go.drugbank.com/>). В табл. 5 приведены значения рассчитанных скоринговых функций связывания 1,4-дигидропиридинов **17г–е, о, р, ц, ш** и референтных препаратов с активными сайтами циклооксигеназ COX-1 и COX-2.

Исходя из результатов, приведенных в табл. 5, наибольшую аффинность к циклооксигеназе COX-1 проявляет соединение **17д**, а к изоформе COX-2 – соединения **17г** и **17д**, хотя разброс значений оценочных функций невысок. При этом следует отметить, что все соединения **17г–е, о, р, ц, ш** обнаруживают большее родство к COX-1 и COX-

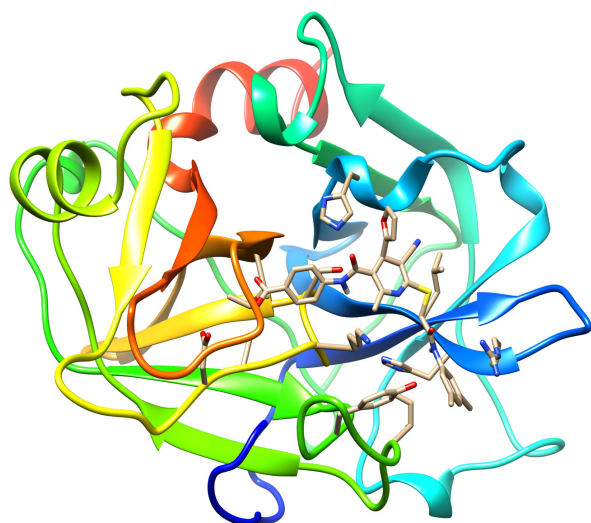


Рис. 1. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса дигидропиридина **17г** и фактора свертывания крови XIa (PDB ID 4x6o).

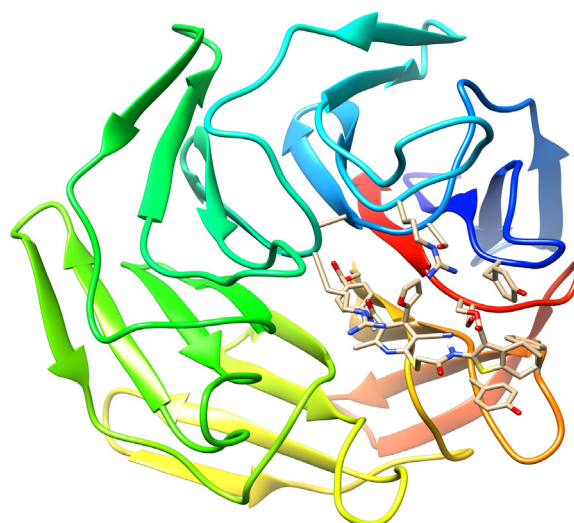


Рис. 2. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса дигидропиридина **17д** и лиганд-связывающего домена рецептора PPAR- γ (PDB ID 5ugm).

2 в сравнении как с метамизолом (что хорошо соотносится с результатами экспериментов *in vivo*), так и с другими нестероидными противовоспалительными препаратами из числа неселективных ингибиторов COX-1. Селективные ингибиторы COX-2 из числа референтных соединений показывают сопоставимые с исследуемыми соединениями значения свободной энергии связывания ΔG к активным сайтам циклооксигеназы-2.

С целью определения других возможных протеиновых мишеней для соединений **17г-е, о, р, ц, ш** был проведен поиск с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [69] на базе веб-сервера GalaxyWeb [70,71]. 3D-Структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для выбора геометрии, соответствующей минимуму энергии. Молекулярный докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatibility prediction и Re-ranking using docking. В табл. S5–S11 (Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по каждому из соединений **17г-е, о, р, ц, ш** для 200 комплексов протеин–лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей

итоговой оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Общими мишенями для соединений **17г-е, о, р, ц, ш** являются: протеин Keap1 (PDB ID 4xmb), репрессор фактора транскрипции Nrf2, осуществляющего регуляцию экспрессии цитопротекторных энзимов [72]; E3-убиквитин лигаза (MDM2) (PDB ID 4ode) [73] и протеин Bcl-X_L (PDB ID 4tuh) [74], являющиеся регуляторами опухолевого супрессора p53; фактор свертывания крови XIa (PDB ID 4x6o, 5q0d); ядерный рецептор ROR γ t (PDB ID 5vb5), играющий ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [75]; регулятор апоптоза Bcl-2 (PDB ID 2o22) [76]. На рис. 1–3 и S5–S8 (Дополнительные материалы) представлены 3D-визуализации ряда протеин-лигандных для соединений **17г-е, о, р, ц, ш**. Молекулярная графика обработана и визуализирована с использованием программного комплекса UCSF Chimera [77, 78].

В целом, помимо анальгетического действия, соединения **17г-е, о, р, ц, ш** перспективны для дальнейшего скрининга с целью поиска противоопухолевых и антитромботических агентов, а также средств для лечения аутоиммунных заболеваний.

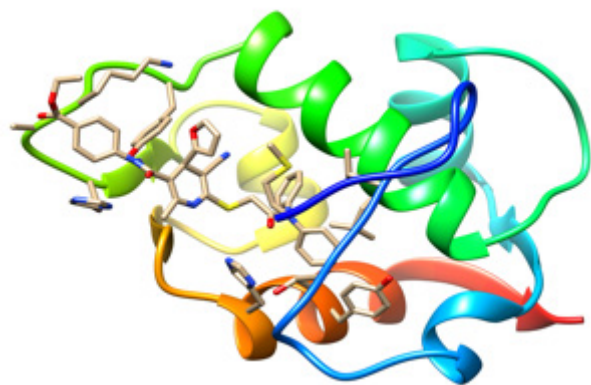


Рис. 3. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса 1,4-дигидропиридина **17ш** и E3-убиквитин лигазой (MDM2) (PDB ID 4ode).

Резюмируя вышесказанное, реакцией α -циано-тиоацетамида с фурфуролом и этиловым эфиром 4-(3-оксобутанамидо)бензойной кислоты, полученным из дикетена и этил-4-аминобензоата, в присутствии N-метилморфолина получен соответствующий 4-(2-фурил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина, содержащий в положении 5 остаток анестезина, соединенный с пиридиновым ядром через карбонильный спейсер. S-Алкилированием полученного тиолата была синтезирована библиотека из 24 дигидроникотинитрилов, из которых через *in silico* анализ параметров биодоступности, токсичности, липофильности и потенциальных мишеней для дальнейших исследований *in vivo* было отобрано 7 соединений.

Определение анальгетической активности соединений проводилось по двум классическим экспериментальным методам – в тесте орофациальной тригеминальной боли и тесте уксуснокислых корчей. Для всех 7 соединений выявлено анальгетическое действие, превосходящее таковое для препарата сравнения – аналгина. Результаты *in vivo* экспериментов согласуются с данными молекулярного докинга, показывающими сродство синтезированных соединений к активным сайтами циклооксигеназ COX-1 и COX-2. Слепой докинг с использованием протокола GalaxySagittarius указывает на перспективность дальнейшего изучения полученных соединений в качестве антитромботических и противоопухолевых агентов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные эксперименты (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) для соединений **17г**, **е**, **р** регистрировали на приборе Agilent 400/MR (400 МГц для ядер ^1H и 101 МГц для ядер ^{13}C) в растворе ДМСО- d_6 . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C DEPTQ соединений **17д**, **о**, **ц**, **ш** записывали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400 МГц для ядер ^1H и 101 МГц для ядер ^{13}C) в растворе ДМСО- d_6 . В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Elementar vario Micro cube. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV254, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Бензол абсолютировали перегонкой и последующим кипячением с металлическим натрием. Цианотиоацетамид **15** был получен пропусканием сероводорода в этанольный раствор малонитрила в присутствии каталитических количеств Et_3N [79]. Дикетен и анестезин являются коммерчески доступными реагентами.

Этиловый эфир 4-(3-оксобутанамидо)бензойной кислоты (14). К раствору 10.78 г (65.26 ммоль) анестезина (этилового эфира 4-аминобензойной кислоты) в 40 мл абсолютного бензола добавляли 6 капель безводного триэтиламина, затем при перемешивании добавляли по каплям 5.0 мл (5.49 г, 65.24 ммоль) дикетена. Реакционную смесь при перемешивании доводили до кипения, кипятили 2 мин и оставляли для остывания до комнатной температуры. Через 24 ч бензол удаляли в вакууме, закристаллизовавшийся остаток промывали петролейным эфиром и сушили при 50°C . Выход 15.80 г (97%), бледно-желтый мелкокристаллический порошок. Продукт использовали далее без дополнительной очистки.

6-Метил-4-(2-фурил)-3-циано-5-{[4-(этоксикарбонил)фенил]карбамоил}-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина (16). К смеси свежеперегнанного фурфурола (5.3 мл, 63.4 ммоль) и цианотиоацетамида **15** (6.35 г, 63.4 ммоль) в

20 мл EtOH при интенсивном перемешивании добавляли 1 каплю N-метилморфолина и перемешивали при 25°C до полной конверсии по ТСХ. При этом наблюдалось образование темно-желтого осадка продукта конденсации по Кнёвенагелю – 3-(2-фурил)-2-цианотиоакриламида. Через 5 мин к образовавшейся суспензии добавляли теплый раствор 15.80 г (63.4 ммоль) ацетоацетанилида **14** в 50 мл EtOH и 10.5 мл (95.4 ммоль) N-метилморфолина. Смесь перемешивали при легком нагревании (40–50°C) до полного растворения, из образовавшегося раствора через ~8–10 мин наблюдалось образование осадка во всем объеме реакционной массы. Суспензию перемешивали 4 ч, выдерживали 48 ч при 20°C. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили при 60°C. Выход 29.07 г (89.8%), бежевый порошок. Продукт использовался далее без дополнительной очистки.

Общая методика синтеза этиловых эфиров 6-[(2-R-2-оксоэтил)тио]-4-[[4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-ил]карбоксамидо]-бензойных кислот 17а–ш. К суспензии 1,4-дигидропиридин-2-тиолата **16** (1.20 г, 2.35 ммоль) в 15 мл EtOH добавляли при перемешивании 1.3 мл (2.5 ммоль) 10%-ного водного KOH. Смесь подогрели до полного растворения, полученный раствор калиевой соли тиолата через бумажный фильтр прибавляли по каплям к теплomu (40–50°C) раствору соответствующего алкилирующего агента (2.35 ммоль) в 5–15 мл EtOH. Перемешивание смеси в течение 10–15 мин или 24 ч (в случае соединений **17к–м, т, ш**) приводило к образованию осадка, который через 24 ч отфильтровывали, промывают 50%-ным водным EtOH и сушили при 100–110°C. Получали 1,4-дигидроникотинонитрилы **17а–ш** в аналитически чистом виде.

Этиловый эфир 4-[2-метил-4-фур-2-ил-6-({2-[(3,5-дихлорфенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо]-бензойной кислоты (17г). Выход 83%, белый порошок, т. пл. 294–296°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3284, 3245, 3182, 3120 ш, сл (N–H), 2208 с (C≡N), 1709 с (CO₂Et), 1666 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.1 Гц), 2.10 с (3H, Py-CH₃), 3.96 с (2H, SCH₂), 4.28 к (2H, OCH₂CH₃, ³J 7.1 Гц), 4.96 с (1H, H⁴-Py), 6.13 д (1H, H³-фурил, ³J 3.1 Гц), 6.30 д (1H, H⁴-фурил, ³J 3.1, 1.9 Гц), 7.29–7.31 м (1H, H⁴-3,5-Cl₂C₆H₃), 7.50–7.51 м (1H, H⁵-фурил),

7.62 д (2H, H², H⁶-3,5-Cl₂C₆H₃, ⁴J 1.7 Гц), 7.72 д (2H, H³, H⁵, Ar, ³J 8.7 Гц), 7.87 д (2H, H², H⁶, Ar, ³J 8.7 Гц), 9.46 с (1H, NH-Py), 9.99 с [1H, C(O)NHAr], 10.64 с [1H, SCH₂C(O)NHAr]. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.2 (SCH₂CH₂O), 17.3 (CH₃-Py), 36.5 (C⁴-Py), 36.9 (SCH₂), 60.3 (CH₃CH₂O), 83.8 (C⁵-Py), 104.1 (C³-Py), 105.9 (C³-фурил), 110.4 (C⁴-фурил), 117.5 (C², C⁶, 3,5-Cl₂C₆H₃), 118.9 (C³, C⁵, Ar), 119.2 (C≡N), 123.0 (C⁴, 3,5-Cl₂C₆H₃), 124.1 (C¹, Ar), 130.0 (C², C⁶, Ar), 134.1 (C³, C⁵, 3,5-Cl₂C₆H₃), 138.8 (C²-Py), 140.8 (C¹, 3,5-Cl₂C₆H₃), 142.6 (C⁵-фурил), 143.6 (C⁴, Ar), 144.4 (C⁶-Py), 155.6 (C¹-фурил), 165.3 (CO₂Et), 166.4 (CONH), 167.1 (SCH₂CONH). Найдено, %: C 56.87; H 4.03; N 9.11. C₂₉H₂₄Cl₂N₄O₅S. Вычислено, %: C 56.96; H 3.96; N 9.16. M 611.50.

Этиловый эфир 2-[[2-(6-метил-4-фур-2-ил-3-циано-5-[[4-(этоксикарбонил)фенил]карбамоил]-1,4-дигидропиридин-2-ил)тио]ацетамидо]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (17д). Выход 72%, бежевый порошок, т. пл. 192–194°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3279 ш, с (N–H), 2199 с (C≡N), 1715 с (CO₂Et), 1662 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.26–1.30 м (6H, OCH₂CH₃, наложение сигналов), 1.67–1.73 м [4H, (CH₂)₂], 2.09 с (3H, CH₃-Py), 2.58–2.63 м (2H, CH₂), 2.67–2.73 м (2H, CH₂), 4.11–4.29 м (6H, SCH₂ + 2OCH₂CH₃), 4.94 с (1H, H⁴-Py), 6.08 д (1H, H³-фурил, ³J 2.7 Гц), 6.28–6.30 м (1H, H⁴-фурил), 7.48–7.50 м (1H, H⁵-фурил), 7.72 д (2H, H³, H⁵, Ar, ³J 8.5 Гц), 7.86 д (2H, H², H⁶, Ar, ³J 8.5 Гц), 9.38 с (1H, NH-Py), 9.99 с [1H, C(O)NHAr], 11.31 с [1H, SCH₂C(O)NHAr]. Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ , м. д.: 14.0* (SCH₂CH₂O), 14.2* (SCH₂CH₂O), 17.2* (CH₃-Py), 22.2, 22.4, 23.7 и 25.8 [(CH₂)₄], 35.6 (SCH₂), 36.5* (C⁴-Py), 60.4 (2CH₃CH₂O), 84.0 (C³-Py), 104.1 (C⁵-Py), 105.9* (C³-фурил), 110.4* (C⁴-фурил), 112.2 (тиенил), 118.8* (C³, C⁵, Ar), 118.9 (C≡N), 124.1 (C¹, Ar), 126.7 (тиенил), 130.0* (C², C⁶, Ar), 130.6 (тиенил), 138.9 (C⁶-Py), 142.7* (C⁵-фурил), 143.6 (C⁴, Ar), 145.2 (C²-Py), 155.5 (C¹-фурил), 164.3 (CO₂Et, тиенил), 165.26 (CO₂Et), 165.30 (SCH₂CONH), 166.4 (CONH). Здесь и далее звездочкой отмечены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 60.54; H 5.16; N 8.18. C₃₄H₃₄N₄O₇S₂. Вычислено, %: C 60.52; H 5.08; N 8.30. M 674.79.

Этиловый эфир 4-[6-({2-[(4-бутилфенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-2-метил-4-фур-2-ил-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо]-

бензойной кислоты (17e). Выход 67%, белый порошок, т. пл. 161–162°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3295 ш, с, 3198 ш, сл, 3138 ш, сл, 3074 ш, сл (N–H), 2208 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1716 с (CO_2Et), 1657 с [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.86 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 3J 7.3 Гц), 1.23–1.30 м (5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, OCH_2CH_3), 1.46–1.54 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.12 с (3H, CH_3 -Py), 2.49–2.53 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, частичное наложение с сигналом ДМСО), 3.94 АВ-система (2H, SCH_2 , 2J 14.9 Гц), 4.26 к (2H, OCH_2CH_3 , 3J 7.2 Гц), 4.98 с (1H, H^4 -Py), 6.13 д (1H, H^3 -фурил, 3J 2.7 Гц), 6.30–6.31 м (1H, H^4 -фурил), 7.14 д (2H, H^3 , H^5 , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, 3J 8.2 Гц), 7.47 д (2H, H^2 , H^6 , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, 3J 8.2 Гц), 7.51–7.52 м (1H, H^5 -фурил), 7.74 д (2H, H^3 , H^5 , Ar, 3J 8.7 Гц), 7.88 д (2H, H^2 , H^6 , Ar, 3J 8.7 Гц), 9.72 с (1H, NH-Py), 10.01 с [1H, $\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$], 10.31 с [1H, $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 17.4 (CH_3 -Py), 21.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 36.5 (C^4 -Py), 36.6 (SCH_2), 60.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 82.5 (C^5 -Py), 104.1 (C^3 -Py), 105.9 (C^3 -фурил), 110.5 (C^4 -фурил), 118.9 (C^3 , C^5 , Ar), 119.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 119.6 (C^2 , C^6 , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 124.2 (C^1 , Ar), 128.6 (C^3 , C^5 , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 130.0 (C^2 , C^6 , Ar), 136.0 (C^1 , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 138.1 (C^4 , 4-Bu $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 138.8 (C^2 -Py), 142.6 (C^5 -фурил), 143.6 (C^4 , Ar), 145.2 (C^6 -Py), 155.7 (C^1 -фурил), 165.3 (CO_2Et), 166.4 (CONH), 166.9 (SCH_2CONH). Найдено, %: C 66.16; H 5.86; N 9.33. $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 66.20; H 5.72; N 9.36. *M* 598.71.

Этиловый эфир 2-{2-[(6-метил-4-фур-2-ил-3-циано-5-{4-(этоксикарбонил)фенил}карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-ил]тио]ацетамидо}-бензойной кислоты (17o). Выход 70%, белый порошок, т. пл. 279–281°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290 ш, с, 3267 ш, с, 3200 ш, сл, 3136 ш, сл, 3076 ш, сл (N–H), 2212 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1724 с (CO_2Et), 1716 с (CO_2Et), 1664 с [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27–1.31 м (6H, OCH_2CH_3 , наложение сигналов), 2.10 с (3H, CH_3 -Py), 3.96–4.04 м (2H, SCH_2), 4.24–4.30 м (4H, OCH_2CH_3 , наложение сигналов), 4.96 с (1H, H^4 -Py), 6.12 д (1H, H^3 -фурил, 3J 3.2 Гц), 6.31 д. д (1H, H^4 -фурил, 3J 1.8, 3.2 Гц), 7.51–7.52 м (1H, H^5 -фурил), 7.70–7.74 м (4H, Ar, наложение двух дублетов), 7.87 д (2H, Ar, 3J 8.8 Гц), 7.94 д (2H, Ar, 3J 8.7 Гц), 9.56 с (1H, NH-Py), 10.02 с [1H, $\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$], 10.72 с [1H, $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$]. Спектр

ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 14.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 17.3 (CH_3 -Py), 36.5 (C^4 -Py), 36.8* (SCH_2), 60.4* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 60.5* ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 83.2* (C^3 -Py), 104.1* (C^5 -Py), 105.9 (C^3 -фурил), 110.5 (C^4 -фурил), 118.8 (C^3 , C^5 , Ar), 118.9 (C^3 , C^5 , Ar), 119.2* ($\text{C}\equiv\text{N}$), 124.1* (C^1 , Ar), 124.8* (C^1 , Ar), 130.0 (C^2 , C^6 , Ar), 130.3 (C^2 , C^6 , Ar), 138.8* (C^6 -Py), 142.7 (C^5 -фурил), 142.8* (C^4 , Ar), 143.7* (C^4 , Ar), 144.8* (C^2 -Py), 155.7* (C^1 -фурил), 165.2* (CO_2Et), 165.3* (CO_2Et), 166.5* (CONH), 167.2* (SCH_2CONH). Найдено, %: C 62.46; H 5.04; N 9.04. $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 62.53; H 4.92; N 9.11. *M* 614.67.

Этиловый эфир 4-[2-метил-6-({2-[(3-метокси-фенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-4-фур-2-ил-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо]бензойной кислоты (17p). Выход 76%, белый порошок, т. пл. 269–270°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296 ш, с, 3200 ш, сл, 3153 ш, сл, 3070 ш, сл (N–H), 2201 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1705 с (CO_2Et), 1655 с [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 7.0 Гц), 2.12 с (3H, CH_3 -Py), 3.73 с (3H, MeO), 3.95 АВ-система (2H, SCH_2 , 2J 14.9 Гц), 4.27 к (2H, OCH_2CH_3 , 3J 7.0 Гц), 4.97 с (1H, H^4 -Py), 6.14 д (1H, H^3 -фурил, 3J 3.4 Гц), 6.32 д. д (1H, H^4 -фурил, 3J 3.4, 1.7 Гц), 6.68 д. д (1H, H^4 , 3-MeOC $_6\text{H}_4$, 3J 8.2, 4J 2.1 Гц), 7.12 д (1H, H^6 , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$, 3J 8.6 Гц), 7.22–7.26 м (2H, H^2 , H^5 , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$), 7.52 д (1H, H^5 -фурил, 3J 1.7 Гц), 7.74 д (2H, H^3 , H^5 , Ar, 3J 8.7 Гц), 7.88 д (2H, H^2 , H^6 , Ar, 3J 8.7 Гц), 9.63 с (1H, NH-Py), 10.01 с [1H, $\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$], 10.35 с [1H, $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.2 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 17.4 (CH_3 -Py), 36.5 (C^4 -Py), 36.8 (SCH_2), 55.0 (MeO), 60.4 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 82.8 (C^5 -Py), 104.1 (C^3 -Py), 105.4 (C^2 , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$), 105.9 (C^3 -фурил), 109.3 (C^4 , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$), 110.5 (C^4 -фурил), 111.8 (C^6 , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$), 118.9 (C^3 , C^5 , Ar), 119.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 124.1 (C^1 , Ar), 129.7 (C^5 , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$), 130.0 (C^2 , C^6 , Ar), 138.7 (C^2 -Py), 139.5 (C^1 , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$), 142.6 (C^5 -фурил), 143.6 (C^4 , Ar), 145.1 (C^6 -Py), 155.6 (C^1 -фурил), 159.5 (C^3 , 3-MeOC $_6\text{H}_4\text{NH}$), 165.3 (CO_2Et), 166.4 (CONH), 166.9 (SCH_2CONH). Найдено, %: C 62.85; H 4.98; N 9.76. $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 62.92; H 4.93; N 9.78. *M* 572.63.

Этиловый эфир 4-(2-метил-6-{2-(4-метокси-фенил)-2-оксоэтил}тио)-4-фур-2-ил-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (17ц). Выход 77%, бежевый порошок, т. пл. 183–185°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3277

ш, с, 3201 ш, сл, 3084 ш, сл (N–H), 2197 с (C≡N), 1716 ш, с (C(O)Ar, CO₂Et), 1651 с [C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.1 Гц), 2.08 с (3H, CH₃-Py), 3.85 с (3H, MeO), 4.27 к (2H, OCH₂CH₃, ³J 7.0 Гц), 4.71 уш. с (2H, SCH₂), 4.93 с (1H, H⁴-Py), 6.11 д (1H, H³-фурил, ³J 2.9 Гц), 6.33–6.34 м (1H, H⁴-фурил), 7.07 д (2H, H³, H⁵, 4-MeOC₆H₄, ³J 8.8 Гц), 7.53–7.54 м (1H, H⁵-фурил), 7.73 д (2H, H³ H⁵, Ar, ³J 8.7 Гц), 7.87 д (2H, H², H⁶, Ar, ³J 8.7 Гц), 7.97 д (2H, H², H⁶, 4-MeOC₆H₄, ³J 8.8 Гц), 9.26 с (1H, NH-Py), 10.00 с [1H, C(O)NHAr]. Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.2 (CH₃CH₂O), 17.3 (CH₃-Py), 36.6 (C⁴-Py), 39.0* (SCH₂), 55.6 (MeO), 60.4* (CH₃CH₂O), 83.7* (C⁵-Py), 104.1* (C³-Py), 105.9 (C³-фурил), 110.5 (C⁴-фурил), 114.1 (C³, C⁵, 4-MeOC₆H₄), 118.9 (C³, C⁵, Ar), 119.2* (C≡N), 124.1* (C¹, Ar), 127.9* (C¹, 4-MeOC₆H₄), 130.0 (C², C⁶, Ar), 130.9 (C², C⁶, 4-MeOC₆H₄), 138.8* (C²-Py), 142.7 (C⁵-фурил), 143.7* (C⁴, Ar), 144.6* (C⁶-Py), 155.7* (C¹-фурил), 163.7* (C⁴, 3-MeOC₆H₄NH), 165.3* (CO₂Et), 166.5* (CONH), 192.1* (COAr). Найдено, %: C 64.57; H 4.96; N 7.58. C₃₀H₂₇N₃O₆S. Вычислено, %: C 64.62; H 4.88; N 7.54. M 557.62

Этиловый эфир 4-(2-метил-6-[[2-(дифениламино)-2-оксоэтил]тио]-4-фур-2-ил-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (17ш). Выход 63%, бежевый порошок, т. пл. 248–250°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3389 ш, сл, 3348 ш, с (N–H), 2195 с (C≡N), 1716 ш, с [C(O)Ar, CO₂Et], 1670 ш, с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, ³J 7.1 Гц), 2.01 с (3H, CH₃-Py), 3.85 АВ-система (2H, SCH₂, ²J 15.1 Гц), 4.26 к (2H, OCH₂CH₃, ³J 7.1 Гц), 4.97 с (1H, H⁴-Py), 6.11 д (1H, H³-фурил, ³J 3.1 Гц), 6.33 д. д (1H, H⁴-фурил, ³J 3.1, 1.8 Гц), 7.25–7.50 м (10H, Ph), 7.53–7.54 м (1H, H⁵-фурил), 7.73 д (2H, H³, H⁵, Ar, ³J 8.7 Гц), 7.87 д (2H, H², H⁶, Ar, ³J 8.7 Гц), 9.38 с (1H, NH-Py), 10.00 с [1H, C(O)NAr]. Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C, м. д.: 14.2* (CH₃CH₂O), 17.3* (CH₃-Py), 36.2 (SCH₂), 36.6* (C⁴-Py), 60.4 (CH₃CH₂O), 84.3 (C⁵-Py), 104.0 (C³-Py), 105.9* (C³-фурил), 110.5* (C⁴-фурил), 118.9* (C³, C⁵, Ar), 119.3 (C≡N), 124.1 (C¹, Ar), 126.7* (CH, Ph), 128.4* (CH, Ph), 128.7* (CH, Ph), 129.0* (CH, Ph), 130.0* (C², C⁶, Ar), 138.7 (C²-Py), 141.9 (C¹, Ph), 142.5 (C¹, Ph), 142.7* (C⁵-фурил), 143.6 (C⁴, Ar), 144.3 (C⁶-Py), 155.6 (C¹-фурил), 165.3 (CO₂Et), 166.5 (CONH), 167.3 (CONPh₂). Найдено, %: C 67.88; H 4.94; N

9.05. C₃₅H₃₀N₄O₅S. Вычислено, %: C 67.94; H 4.89; N 9.06. M 618.70.

Исследование анальгетической активности.

Эксперименты по каждому из тестов (орофациальной тригеминальной боли и укуснокислых корчей) 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 90 особей, согласно расчетам по описанным в литературе рекомендациям [80, 81]. Исследования проведены в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г., №199н), 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 или перитовисцеральной болью), референтную [группа сравнения, анальгин (метамизол натрия)] и семь опытных групп по количеству исследуемых соединений 17.

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 формалина в область вибрисс у лабораторных крыс, согласно [80]. В качестве препарата сравнения для референтной группы крыс использован анальгин производства ОАО Фармстандарт в дозе 7 мг/кг. Семь образцов соединений 17г–е, о, р, ц, ш вводили внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг за 1.5 ч до введения используемого альгогена (5%-ного раствора НСНО). Количественной экспериментальной характеристикой в тесте орофациальной тригеминальной боли принято число чесательных движе-

ний передними лапами орорфациальной области за минуту, которое подсчитывали через 10, 15- и 20-минутные интервалы времени после введения альгогена. Количественной характеристикой в тесте укуснокислых корчей принято число корчей за 15-минутный интервал через 20 мин после введения 1 мл 7%-ного водного раствора укусной кислоты внутривенно.

Статистическую обработку полученных результатов производили стандартными методами математической статистики, характеризующими количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определяли: среднее арифметическое числа чесательных движений/корчей a ; дисперсию значений σ^2 вокруг среднего арифметического; среднеквадратическое отклонение σ ; коэффициент вариации V . Достоверность различий между референтной и опытными группами оценивали в сравнении с контрольной группой по Т-тесту (Стьюдента).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Мязина Анна Вадимовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5736-2385>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, ORCID: <https://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: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и оборудования центра коллективного

пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета. Часть исследования выполнена с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Научно-исследовательского центра «Курчатовский институт»–ИРЕА.

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/S0044460X22010097 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Multi-Target Drug Design Using Chem-Bioinformatic Approaches / Ed. K. Roy. New York: Humana Press, 2019. P. 51. doi 10.1007/978-1-4939-8733-7
2. Chandran U., Mehendale N., Patil S., Chaguturu R., Patwardhan B. Network Pharmacology. In Innovative Approaches in Drug Discovery. Ethnopharmacology, Systems Biology and Holistic Targeting. Amsterdam: Academic Press, 2017. P. 127. doi 10.1016/B978-0-12-801814-9.00005-2
3. Makhoba X.H., Viegas C., Jr., Mosa R.A., Viegas F.P.D., Poee O.J. // Drug Des. Devel. Ther. 2020. Vol. 14. P. 3235. doi 10.2147/DDDT.S257494
4. Méndez-Lucio O., Jesús Naveja J., Vite-Caritino H., Prieto-Martínez F.D., Medina-Franco J.L. // J. Mex. Chem. Soc. 2016. Vol. 60. N 3. P. 168.

5. Ravikumar B., Aittokallio T. // *Exp. Opin. Drug Discov.* 2018. Vol. 13. N 2. P. 179. doi 10.1080/17460441.2018.1413089
6. Bolognesi M.L. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 10. N 3. P. 273. doi 10.1021/acsmchemlett.9b00039
7. 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.
8. 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.
9. Alarcón-Espósito J., Mallea M., Rodríguez-Lavado J. // *Curr. Neuropharmacol.* 2021. Vol. 19. N 6. P. 832. doi 10.2174/1570159X18666200914155951
10. González J.F., Alcántara A.R., Doadrio A.L., Sánchez-Montero J.M. // *Exp. Opin. Drug Discov.* 2019. Vol. 14. N 9. P. 879. doi 10.1080/17460441.2019.1623201
11. Auti P.S., George G., Paul A.T. // *RSC Adv.* 2020. Vol. 10. N 68. P. 41353. doi 10.1039/d0ra06642g.
12. Shaveta, Mishra S., Singh P. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 124. P. 500. doi 10.1016/j.ejmech.2016.08.039.
13. Anusionwu C.G., Aderibigbe B.A., Mbianda X.Y. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2019. Vol. 19. N 6. P. 450. doi 10.2174/1389557519666181210162003.
14. 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.
15. Chauhan S.S., Sharma M., Chauhan P.M.S. // *Drug News Perspect.* 2010. Vol. 23. N 10. P. 632. doi 10.1358/dnp.2010.23.10.1468390
16. Design of hybrid molecules for drug development / Ed. M. Decker. Amsterdam: Elsevier, 2017. 338 p.
17. Upadhyay H.C. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. N 8. P. 737. doi 10.2174/1568026621666210303145759
18. Starnowska-Sokół J., Piotrowska A., Bogacka J., Makuch W., Mika J., Witkowska E., Godlewska M., Osiejuk J., Gątarz S., Misicka A., Przewłocka B. // *Neuropharmacology.* 2020. Vol. 178. Paper No. 108232. doi 10.1016/j.neuropharm.2020.108232
19. Piotrowska A., Starnowska-Sokół J., Makuch W., Mika J., Witkowska E., Tymecka D., Ignaczak A., Wilenska B., Przewłocka B. // *Pain.* 2021. Vol. 162. N 2. P. 432. doi 10.1097/j.pain.0000000000002045
20. Wtorek K., Adamska-Bartłomieczyk A., Pieknielna-Ciesielska J., Ferrari F., Ruzza C., Kluczyk A., Piasecka-Zelga J., Calo' G., Janecka A. // *Molecules.* 2019. Vol. 24. N 24. P. 4460. doi 10.3390/molecules24244460
21. Dumitrascuta M., Bermudez M., Trovato O., De Neve J., Ballet S., Wolber G., Spetea M. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. N 11. P. 3267. doi 10.3390/molecules26113267
22. Rapacz A., Gluch-Lutwin M., Mordyl B., Filipek B., Abram M., Kamiński K. // *Epilepsy Res.* 2018. Vol. 143. P. 11. doi 10.1016/j.eplepsyres.2018.03.024
23. Marchev S., Andreeva-Gateva P., Tzoneva R., Surcheva S., Tzonev A., Kamenova K., Angelova V.T., Tchekalarova J., Vlaskovska M. // *Biotech. Biotech. Equip.* 2019. Vol. 33. N 1. P. 98. doi 10.1080/13102818.2018.1555009
24. Welsch M.E., Snyder S.A., Stockwell B.R. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2010. Vol. 14. N 3. P. 347. doi 10.1016/j.cbpa.2010.02.018
25. Yet L. *Privileged structures in drug discovery: medicinal chemistry and synthesis.* Hoboken: Wiley, 2018. P. 59.
26. Evdokimov N.M., Kireev A.S., Yakovenko A.A., Antipin M.Y., Magedov I.V., Kornienko A. // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. N 9. P. 3443. doi 10.1021/jo070114u
27. Triggle D.J. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2003. Vol. 3. N 3. P. 215. doi 10.2174/1389557033488141
28. Triggle D.J. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2003. Vol. 23. N 3. P. 293. doi 10.1023/A:1023632419813
29. Sepehri S., Sanchez H. P., Fassihi A. // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 18. N 1. P. 1. doi 10.18433/J3Q01V
30. 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
31. 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
32. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. N 2. P. 135. doi 10.2174/1389557520666200807130215
33. Mishra A.P., Bajpai A., Rai A.K. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2019. Vol. 19. N 15. P. 1219. doi 10.2174/1389557519666190425184749
34. Rucins M., Plotniece A., Bernotiene E., Tsai W.-B., Sobolev A. // *Catalysts.* 2020. Vol. 10. N 9. P. 1019. doi 10.3390/catal10091019
35. Ling Y., Hao Z.Y., Liang D., Zhang C.L., Liu Y.F., Wang Y. // *Drug Des. Devel. Ther.* 2021. Vol. 15. P. 4289. doi 10.2147/DDDT.S329547
36. 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
37. 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
38. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. N 48. P. 42045. doi 10.1039/c6ra06767k

39. 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
40. 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
41. 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
42. Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. № 10. С. 1829; Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2
43. 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
44. 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
45. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G. // *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39. N 19. P. 3606. doi 10.1021/jm960375o
46. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. N 17. P. 5548. doi 10.1016/j.bmc.2013.05.061
47. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербakov С.В., Овчаров С.Н. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 2. С. 190; Bibik I.V., Bibik E.Y., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov, S.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 2. P. 154. doi 10.1134/S107036322102002X
48. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Самокиш А.А., Вендиктова Ю.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Василин В.К., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 9. С. 1359; Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Vasilin V.K., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 9. P. 1646. doi 10.1134/S1070363221090073
49. 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
50. 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
51. Kaji I., Akiba Y., Furuyama T., Adelson D.W., Iwamoto K., Watanabe M., Kuwahara A., Kaunitz J.D. // *Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 30. N 1. Paper No e13157. doi 10.1111/nmo.13157
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. Loev B., Goodman M.M., Snader K.M., Tedeschi R., Macko E. // *J. Med. Chem.* 1974. Vol. 17. N 9. P. 956. doi 10.1021/jm00255a010
57. Catterall W.A., Mackie K. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / Eds L.L. Brunton, R. Hilal-Dandan, B.C. Knollmann. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2017. P. 405.
58. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 г. № 2738-р.
59. Kluczyk A., Popek T., Kiyota T., de Macedo P., Stefanowicz P., Lazar C., Konishi Y. // *Curr. Med. Chem.* 2002. Vol. 9. N 21. P. 1871. doi 10.2174/0929867023368872
60. Nisa Z.U., Akhtar T. // *Mini Rev. Org. Chem.* 2020. Vol. 17. N 6. P. 686. doi 10.2174/1570193X16666190828201234
61. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>.
62. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717

63. 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
64. 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
65. Collier H.O.J., Dinneen L.C., Johnson C.A., Schneider C. // Br. J. Pharmacol. Chemother. 1968. Vol. 32. P. 295. doi 10.1111/j.1476-5381.1968.tb00973.x
66. Fitzpatrick F.A. // Curr. Pharm. Design. 2004. Vol. 10. N 6. P. 577. doi 10.2174/1381612043453144
67. Grosser T., Theken K.N., FitzGerald G.A. // Clin. Pharmacol. Therap. 2017. Vol. 102. N 4. P. 611. doi 10.1002/cpt.794
68. Kochnev Y., Hellemann E., Cassidy K.C., Durrant J.D. // Bioinformatics. 2020. Vol. 36. N 16. P. 4513. doi 10.1093/bioinformatics/btaa579
69. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
70. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
71. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucl. Acids Res. 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493.
72. Jain A.D., Potteti H., Richardson B.G., Kingsley L., Luciano J.P., Ryuzoji A.F., Lee H., Kronic A., Mesecar A.D., Reddy S.P., Moore T.W. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 103. P. 252. doi 10.1016/j.ejmech.2015.08.049.
73. Ebrahim M., Mulay S.R., Anders H.J., Thomasova D. // Histo. Histopathol. 2015. Vol. 30. P. 1271. doi 10.14670/HH-11-636
74. Lessene G., Czabotar P.E., Colman P.M. // Nat. Rev. Drug Discov. 2008. Vol. 7. P. 989. doi 10.1038/nrd2658
75. Li X., Anderson M., Collin D., Muegge I., Wan J., Brennan D., Kugler S., Terenzio D., Kennedy C., Lin S., Labadia M.E., Cook B., Hughes R., Farrow N.A. // J. Biol. Chem. 2017. Vol. 292. P. 11618. doi 10.1074/jbc.M117.789024
76. Kale J., Osterlund E.J., Andrews D.W. // Cell Death Differentiation. 2018. Vol. 25. N 1. P. 65. doi 10.1038/cdd.2017.186
77. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // J. Comput. Chem. 2004. V. 25. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
78. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>
79. 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
80. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. // Соц. аспекты здоровья насел. 2019. Т. 65. № 6. Статья № 10.
81. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 941 с.

Synthesis, Structure, and Analgesic Activity of 4-[(4-Fur-2-yl-5-cyano-1,4-dihydropyridin-3-yl)carboxamido]- benzoic Acids Ethyl Esters

D. S. Krivokolysko^a, V. V. Dotsenko^{b,c,*}, E. Yu. Bibik^a, A. V. Myazina^a, 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 November 8, 2021; revised December 16, 2021; accepted December 19, 2021

A series of new hybrid molecules containing fragments of anesthesine and 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridin-3-yl nitrile was obtained based on diketene, ethyl ester of 4-aminobenzoic acid, cyanothioacetamide and furfural. The obtained compounds were investigated for the presence of analgesic activity *in vivo* (rats) in tests of orofacial trigeminal pain and acetic acid induced writhing. Compounds that showed an analgesic effect superior to that of the reference drug (metamizole sodium) were revealed. Molecular docking was performed for all compounds with respect to a wide range of protein targets, including cyclooxygenases COX-1 and COX-2.

Keywords: cyanothioacetamide, nicotinonitriles, 1,4-dihydropyridines, anesthesine, analgesic activity