

СИНТЕЗ, АНТИЭКССУДАТИВНЫЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ 2-МЕТИЛ-4-(2-ФУРИЛ)-N-(2,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)-5-ЦИАНО-1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОКСАМИДОВ

И.С. Олейник¹, Е.Ю. Бибик¹, В.В. Доценко^{2,3}, В.Д. Стрелков², Д.Ю. Лукина², К.А. Фролов^{1,3}, С.Г. Кривоколыско^{1,3}, В.К. Василин⁴

¹ Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, г. Луганск, Россия

² Кубанский государственный университет, г. Краснодар, Россия

³ Луганский государственный университет имени Владимира Даля, г. Луганск, Россия

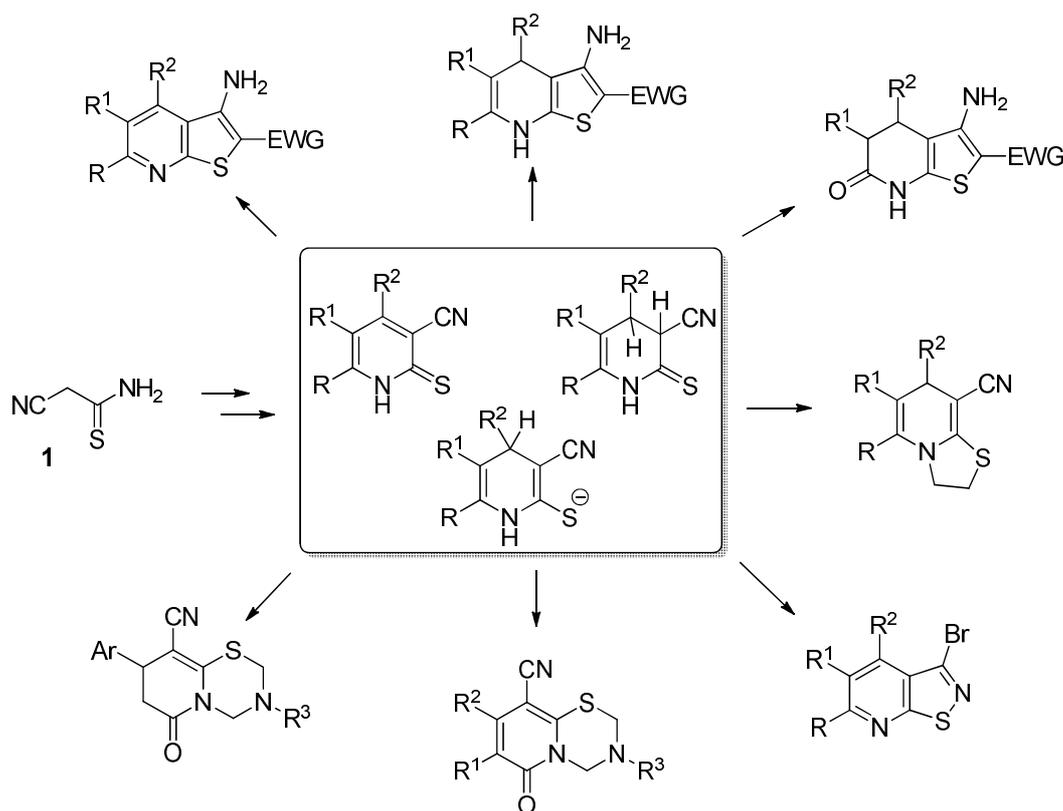
⁴ Кубанский государственный технологический университет, г. Краснодар, Россия

Однореакторное взаимодействие цианотиоацетамида, N-(2,4-дихлорфенил)ацетонамида и фурфурола в присутствии избытка N-метилморфолина в этаноле при 25 °С приводит к образованию 6-метил-4-(2-фурил)-5-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат N-метилморфолина с выходом 82 %. Последующее алкилирование полученного тиолата N-замещенными α-хлорацетамидами протекает региоспецифично по атому серы и приводит к образованию 2-метил-6-[(2-оксо-2-{замещенный арил}амино)этил]сульфанил]-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидов **10–17**. Соединения **10–17** идентифицированы методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа. Синтезированные соединения **10–17** были исследованы на наличие антиэкссудативной и противовоспалительной активности. Белые лабораторные крысы в количестве 112 особей были поделены на контрольную («острый формалиновый отек лапы») и интактную группы, 4 группы сравнения (ацетилсалициловая кислота, индометацин, нимесулид и парацетамол) и 8 опытных групп, по количеству исследуемых производных 1,4-дигидропиридина. Эффективность противовоспалительной активности образцов оценивалась на модели «острого формалинового отека лапы» крыс, которую смоделировали введением в апоневроз правой задней конечности 0,1 мл 2%-ного раствора формалина. Исследуемые вещества вводили внутриастрально в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции воспалительного процесса. Онкометрические изменения оценивались количественно по обхвату конечностей. Показано, что максимально выраженной противовоспалительной активностью обладают: 2-метил-6-[(2-оксо-2-{3-(трифторметил)-фенил}амино)этил]сульфанил]-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид **12** (эффективнее препаратов сравнения в 1,09–1,81 раза); 6-[(2-анилино-2-оксоэтил)сульфанил]-2-метил-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид **16**, уменьшающий отек индуцированной лапы на 42,91 % в сравнении с контролем; 2-метил-6-({2-[(3-метилфенил)амино]-2-оксоэтил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид **14** (обнаруживает противовоспалительную активность на 18-часовом интервале эксперимента в 1,65–2,85 раз выше, чем у препаратов сравнения). Наиболее активным оказался 2-метил-6-({2-[(3,5-диметилфенил)амино]-2-оксоэтил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид **11**, уменьшающий отек лапы в 2,9 раза эффективнее нимесулида.

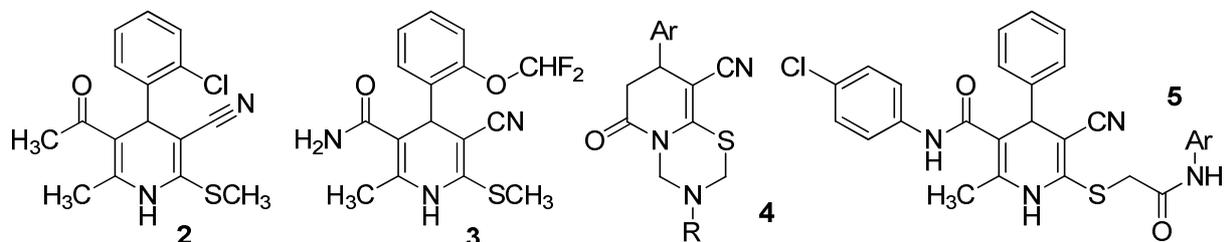
Ключевые слова: цианотиоацетамид, присоединение по Михаэлю, 1,4-дигидропиримидины, виртуальный биоскрининг, антиэкссудативная активность, формалиновый отек, противовоспалительное действие

Введение

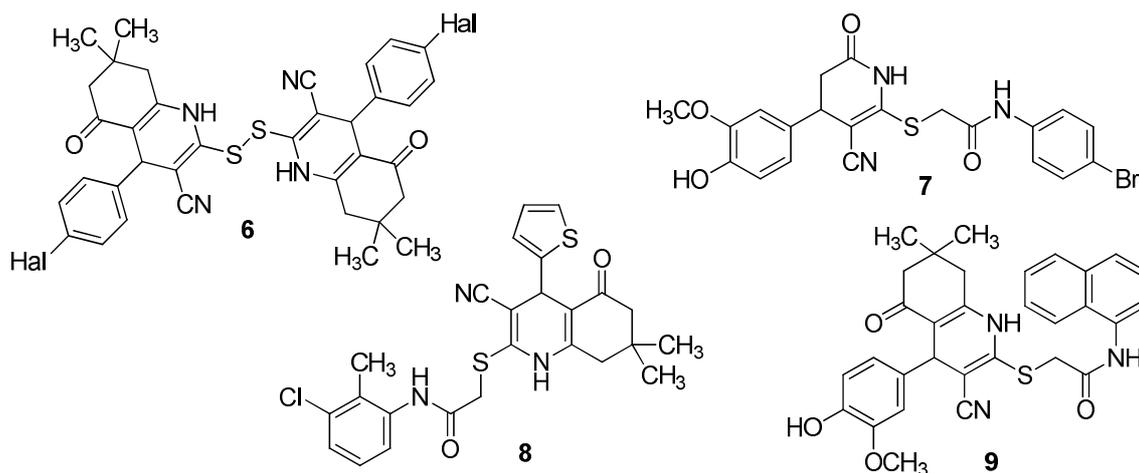
Цианоацетамид **1** является доступным реагентом, зарекомендовавшим себя в качестве незаменимого строительного блока при получении широкого круга серо- и азотсодержащих гетероциклических соединений [1–4]. В первую очередь цианоацетамид **1** нашел применение в синтезе важных полупродуктов тонкого органического синтеза – 2-меркапто(2-тиоксо)никотинонитрилов и родственных им 3-циано-2-тиолатов [5–12]. Такие соединения, в свою очередь, активно используются в дальнейших гетероциклизациях в производные тиено[2,3-*b*]пиридина [13–21], тиазоло[3,2-*a*]пиридина [22–30], изотиазоло[5,4-*b*]пиридина [31–34], пиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина [35–39] и ряда других гетероциклических структур.



Из литературных данных следует, что частично насыщенные производные никотинонитрила обладают разнообразным биологическим действием. Например, 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрилы **2**, **3** являются гепатопротекторами [40], пиридо-1,3,5-тиадиазины **4** обладают противовирусным действием в отношении вируса Повассан и вируса клещевого энцефалита [41], а также демонстрируют аналептический эффект [42], противовоспалительное [43] и адаптогенное действие [44]. 1,4-Дигидропиридин-3-карбонитрилы **5** активны в отношении вируса клещевого энцефалита [41]:



Известно, что производные гексагидрохинолина **6** активны в отношении ВИЧ [45]. По данным работы [46], насыщенные никотинонитрилы **7** и **8** обнаруживают ингибирующее действие в отношении аутоаксина. Гибридная молекула **9**, сочетающая тиофеновый и гексагидрохинолиновый фрагменты, ингибирует образование β -амилоидного пептида, и таким образом препятствует образованию амилоидных бляшек – фактору, сопутствующему ряду тяжелых заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, гемодиализный амилоидоз, лизоцимовый амилоидоз [47].



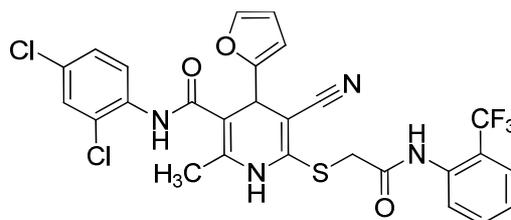
В последнее время в фокусе интересов нашей исследовательской группы находятся гибридные молекулы (молекулярные гибриды), сочетающие фармакофорные фурановый и частично насыщенный никотинонитрильный фрагменты [48–51]. Молекулярные гибриды – это относительно новая концепция в дизайне лекарственных средств. Гибридные (иначе мультимодальные) молекулы содержат два или более ковалентно связанных остатка фармакофорных субъединиц. Принято считать, что при этом достигается синергия в действии через возможность взаимодействовать (одновременно или последовательно) с несколькими протеиновыми мишенями. Такая комбинированная терапия позволяет обойтись использованием единственного гибридного препарата вместо нескольких (недавние обзорные работы по химии молекулярных гибридов и их применению в терапии [52–62]). Следует отметить, что в медицинской практике уже используется ряд молекулярных гибридов – производных фурана: анальгетик мирфентанил, антиаритмический препарат азимилид, противомикробные препараты фуразолин, фурадонин, нифуртимокс, противоязвенный агент лупитидин, гипотензивный α -адреноблокатор празозин и ряд других. 2-Фурильный фрагмент является известным фармакофорным остатком, для многих производных фурана задокументирована биологическая активность [63, 64].

Таким образом, создание гибридных молекул, сочетающих в себе остатки фуранового цикла и 1,4-дигидроникотинонитрила, представляется перспективным направлением поиска новых биологически активных соединений. Целью настоящего исследования работы являлся поиск и синтез новых гибридных молекул и изучение их антиэкссудативной и противовоспалительной активности *in vivo* на модели «острого формалинового отека лапы».

Экспериментальная часть

N-(2,4-Дихлорфенил)ацетоацетамид и 6-метил-4-(2-фурил)-5-((2,4-дихлорфенил)карбамоил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат *N*-метилморфолина синтезировали по методикам, описанным в работе [49]. *N*-Арил- α -хлорацетамиды синтезировали взаимодействием 1,05 экв. хлор-ацетилхлорида с первичными ароматическими аминами (1,0 экв) в абсолютном толуоле при кипячении до прекращения выделения HCl с последующим удалением растворителя на ротационном испарителе. Выходы количественные.

2-Метил-6-[(2-оксо-2-{2-(трифторметил)фенил}амино)этил]сульфанил]-4-(2-фурил)-*N*-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (10).



Исходный 6-метил-4-(2-фурил)-5-((2,4-дихлорфенил)карбамоил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат *N*-метилморфолина (1,2 г, 2,36 ммоль) суспендируют в 10 мл EtOH, добавляют при перемешивании 1,3 мл (2,5 ммоль) 10%-ного водного KOH. Полученный раствор через

бумажный фильтр прикапывают к теплomu (50 °С) раствору N-[(2-трифторметил)фенил]- α -хлорацетамида (0,56 г, 2,36 ммоль) в 7 мл EtOH. Перемешивание смеси в течение 30 мин приводит к образованию осадка, который через 24 ч отфильтровывают, промывают водным EtOH и высушивают при 60 °С. Белый мелкокристаллический порошок, выход 73 %. Для получения аналитически чистого образца продукт перекристаллизовывают из большого объема ацетона и высушивают при 60 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3298, 3219, 3147 (N–H), 2201 (C \equiv N), 1674 (C=O).

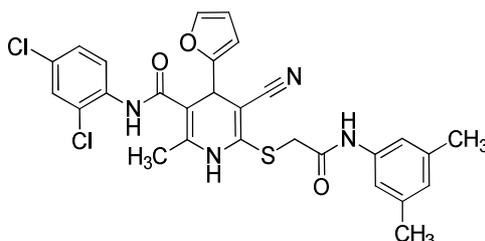
Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д.: 2,16 с (3H, CH₃), 4,03 уш.с (SCH₂), 4,93 с (1H, C⁴H Py), 6,19 д (1H, H³ фурил, ³J 3,2 Гц), 6,37 дд (1H, H⁴ фурил, ³J 3,1 Гц, ³J 3,2 Гц), 7,37 дд (1H, H⁵ 2,4-Cl₂C₆H₃, ³J 8,6 Гц, ⁴J 2,3 Гц), 7,47–7,52 м (3H, H-Ar, H⁵ фурил), 7,57–7,58 м (1H, H-Ar), 7,61 д (1H, H³ 2,4-Cl₂C₆H₃, ⁴J 2,3 Гц), 7,68–7,72 м (1H, H-Ar), 7,76 д (1H, H-Ar, ³J 7,8 Гц), 9,35 с (1H, NHCO), 9,66 с (1H, NH_{эндоцикл}), 10,14 (1H, CH₂C(O)NH).

Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д.: 17,5* (CH₃-Py), 35,5 (SCH₂), 36,4* (C⁴H Py), 82,9 (C⁵ Py), 103,1 (C³ Py), 106,1* (C³ фурил), 110,5* (C⁴ фурил), 119,2 (C \equiv N), 123,4 кв (CF₃, ¹J_{C-F} 273,3 Гц), 124,9 кв (C–CF₃, ²J_{C-F} 29,3 Гц), 126,4* кв (CH Ar, ³J_{C-F} 5,0 Гц), 127,3* (CH Ar), 127,4* (CH Ar), 128,1* (CH Ar), 128,8* (CH Ar), 129,7 (C Ar), 130,0* (CH Ar), 133,2* (CH Ar), 134,3 (C¹ Ar), 134,6 кв (C Ar, ³J_{C-F} 1,8 Гц), 139,7 (C² Py), 142,8* (C⁵ фурил), 144,8 (C⁶ Py), 155,5 (C² фурил), 166,0 (C(O)NHAr), 168,3 (SCH₂C(O)NH). *Сигналы в противофазе.

Найдено, %: С 53,26; Н 3,26; N 9,18. C₂₇H₁₉Cl₂F₃N₄O₃S (М 607,43). Вычислено, %: С 53,39; Н 3,15; N 9,22.

Аналогично синтезировали соединения 11–17.

2-Метил-6-({2-[(3,5-диметилфенил)амино]-2-оксоэтил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (11).



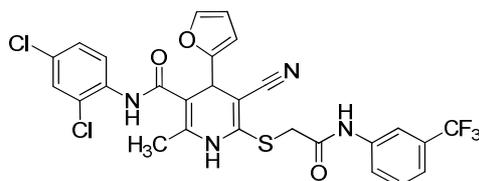
Белый мелкокристаллический порошок, выход 83 %. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3298, 3215 (N–H), 2204 (C \equiv N), 1651 (C=O).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д.: 2,19 с (3H, CH₃ Py), 2,23 с (6H, 2 CH₃), 3,97 уш.с (2H, SCH₂), 4,92 с (1H, C⁴H Py), 6,19 д (1H, H³ фурил, ³J 3,2 Гц), 6,35 дд (1H, H⁴ фурил, ³J 1,8 Гц, ³J 3,2 Гц), 6,73 уш.с (1H, C⁴H 3,5-C₆H₃NH), 7,21 уш.с (2H, C²H C⁶H 3,5-C₆H₃NH), 7,38 дд (1H, H⁵ 2,4-Cl₂C₆H₃, ³J 8,7 Гц, ⁴J 2,4 Гц), 7,52 д (1H, H⁶ 2,4-Cl₂C₆H₃, ³J 8,7 Гц), 7,57 дд (1H, H⁵ фурил, ³J 1,8 Гц, ⁴J 0,8 Гц), 7,62 д (1H, H³ 2,4-Cl₂C₆H₃, ⁴J 2,4 Гц), 9,35 с (1H, NHCO), 9,75 с (1H, NH_{эндоцикл}), 10,37 (1H, CH₂C(O)NH).

Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d₆), δ , м. д.: 17,6* (CH₃-Py), 21,1* (2 CH₃-Ar), 35,2 (SCH₂), 36,4* (C⁴H Py), 82,4 (C⁵ Py), 103,1 (C³ Py), 106,1* (C³ фурил), 110,5* (C⁴ фурил), 117,2* (2 CH Ar), 119,3 (C \equiv N), 125,5* (CH Ar), 127,4* (CH Ar), 128,0* (CH Ar), 128,81 (C Ar), 128,83* (CH Ar), 129,7 (C Ar), 134,4 (C¹ Ar), 137,8 (C Ar), 138,3 (C¹ Ar), 139,8 (C² Py), 142,7* (C⁵ фурил), 145,1 (C⁶ Py), 155,6 (C² фурил), 166,0 (C(O)NHAr), 167,0 (SCH₂C(O)NH). *Сигналы в противофазе.

Найдено, %: С 59,11; Н 4,35; N 9,78. C₂₈H₂₄Cl₂N₄O₃S (М 567,49). Вычислено, %: С, 59,26; Н, 4,26; N, 9,87.

2-Метил-6-[(2-оксо-2-{{3-(трифторметил)фенил}амино}этил)сульфанил]-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (12).



Белый мелкокристаллический порошок, выход 81 %. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3292, 3267, 3217, 3146 (N–H), 2202 (C \equiv N), 1662 (C=O).

Органическая химия

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 2,18 с (3H, CH₃), 4,04 AB-кв (2H, SCH₂, 2J 15,3 Гц), 4,91 с (1H, C⁴H Py), 6,18 д (1H, H³ фурил, 3J 2,9 Гц), 6,34 дд (1H, H⁴ фурил, 3J 2,9 Гц, 3J 2,0 Гц), 7,38 дд (1H, H⁵ 2,4-Cl₂C₆H₃, 3J 8,7 Гц, 4J 2,3 Гц), 7,44 д (1H, H Ar, 3J 7,6 Гц), 7,51 д (1H, H⁶ 2,4-Cl₂C₆H₃, 3J 8,7 Гц), 7,55–7,59 м (2H, наложение сигналов H⁵ фурил и H Ar), 7,62 д (1H, H³ 2,4-Cl₂C₆H₃, 4J 2,3 Гц), 7,81 д (1H, H Ar, 3J 8,2 Гц), 8,07 уш.с (1H, H² 3-CF₃C₆H₄NH), 9,38 с (1H, NHCO), 9,65 с (1H, NH_{эндоцикл}), 10,98 (1H, CH₂C(O)NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д.: 17,6 (CH₃-Py), 36,5 (SCH₂), 36,7 (C⁴H Py), 83,3 (C⁵ Py), 103,1 (C³ Py), 106,1 (C³ фурил), 110,5 (C⁴ фурил), 115,4 кв (C²H 3-CF₃C₆H₄NH, $^3J_{\text{C-F}}$ 3,6 Гц), 119,3 (C \equiv N), 120,2 кв (C⁴H 3-CF₃C₆H₄NH, $^3J_{\text{C-F}}$ 3,6 Гц), 123,0 (C⁶H 3-CF₃C₆H₄NH), 124,1 кв (CF₃, $^1J_{\text{C-F}}$ 272,5 Гц), 127,5 (C⁵H 2,4-Cl₂C₆H₃), 128,1 (C⁶H 2,4-Cl₂C₆H₃), 128,9 (C³H 2,4-Cl₂C₆H₃), 129,5 кв (C³H 3-CF₃C₆H₄NH, $^2J_{\text{C-F}}$ 31,7 Гц), 129,7 (C⁵H 3-CF₃C₆H₄NH), 130,2 (C-Cl), 134,4 (2C, C¹ C² 2,4-Cl₂C₆H₃), 139,4 (C² Py), 139,8 (C¹ 3-CF₃C₆H₄NH), 142,8 (C⁵ фурил), 144,7 (C⁶ Py), 155,6 (C² фурил), 166,1 (C(O)NHAr), 167,3 (SCH₂C(O)NH).

Найдено, %: C 53,29; H 3,22; N 9,14. C₂₇H₁₉Cl₂F₃N₄O₃S (M 607,43). Вычислено, %: C, 53,39; H, 3,15; N, 9,22. Основные корреляции в спектрах ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC соединения **12** приведены в табл. 1. Химические сдвиги ядер ^1H показаны на рис. 1а, ядер ^{13}C – на рис. 1б.

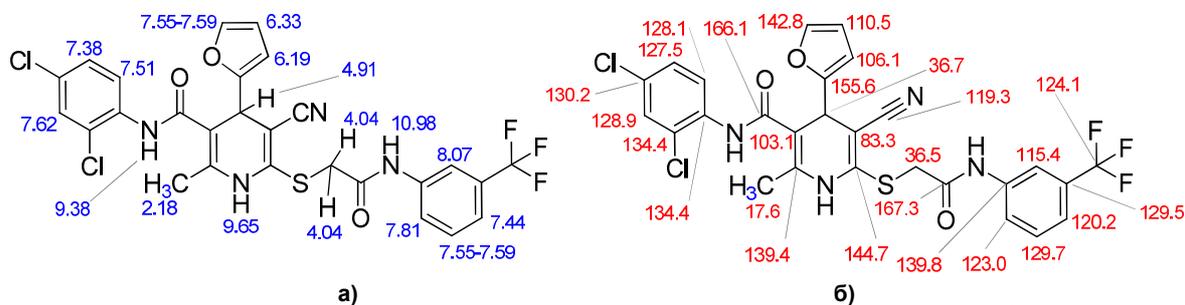


Рис. 1. Химические сдвиги в спектрах ЯМР соединения **12**: ядер ^1H (а) и ядер ^{13}C (б)

Таблица 1

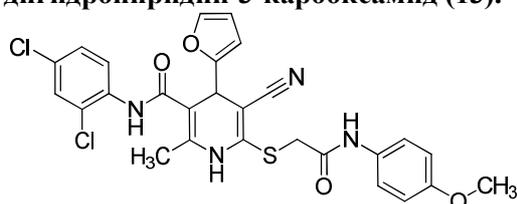
Основные корреляции в спектрах ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC соединения **12**

δ_{H} , м. д.	Корреляции в HSQC спектре, δ , м. д.	Корреляции в HMBC спектре, δ , м. д.
2,18 с (3H, CH ₃)	17,6 (CH ₃ -Py)	83,3 (C ⁵ Py), 103,1 (C ³ Py), 139,4 (C ² Py)
4,04 AB-кв (2H, SCH ₂ , 2J 15,3 Гц)	36,5 (SCH ₂)	144,7 (C ⁶ Py), 167,3 (SCH ₂ C(O)NH)
4,91 с (1H, C ⁴ H Py)	36,7 (C ⁴ H Py)	83,3 (C ⁵ Py), 103,1 (C ³ Py), 106,1 (C ³ фурил), 119,3 слаб. (C \equiv N), 139,4 (C ² Py), 144,7 (C ⁶ Py), 155,6 (C ² фурил), 166,1 (C(O)NHAr)
6,18 д (1H, H ³ фурил, 3J 2,9 Гц)	106,1 (C ³ фурил)	110,5 (C ⁴ фурил), 142,8 (C ⁵ фурил), 155,6 (C ² фурил)
6,34 дд (1H, H ⁴ фурил, 3J 2,9 Гц, 3J 2,0 Гц)	110,5 (C ⁴ фурил)	106,1 (C ³ фурил), 142,8 (C ⁵ фурил), 155,6 (C ² фурил)
7,38 дд (1H, H ⁵ 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ , 3J 8,7 Гц, 4J 2,3 Гц)	127,5 (C ⁵ H 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	128,9 (C ³ H 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃), 134,4 (2C, C ¹ C ² 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)
7,44 д (1H, H Ar, 3J 7,6 Гц)	120,2 кв (C ⁴ H 3-CF ₃ C ₆ H ₄ NH, $^3J_{\text{C-F}}$ 3,6 Гц)	115,4 кв (C ² H 3-CF ₃ C ₆ H ₄ NH, $^3J_{\text{C-F}}$ 3,6 Гц), 123,0 (C ⁶ H 3-CF ₃ C ₆ H ₄ NH), 129,5 кв (C ³ H 3-CF ₃ C ₆ H ₄ NH, $^2J_{\text{C-F}}$ 31,7 Гц)
7,51 д (1H, H ⁶ 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ , 3J 8,7 Гц)	128,1 (C ⁶ H 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	128,9 слаб. (C ³ H 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)
7,55–7,59 м (2H, наложение сигналов H ⁵ фурил и H Ar)	129,7 (C ⁵ H 3-CF ₃ C ₆ H ₄ NH) 142,8 (C ⁵ фурил)	106,1 (C ³ фурил), 123,0 (C ⁶ H 3-CF ₃ C ₆ H ₄ NH), 129,5 кв (C ³ H 3-CF ₃ C ₆ H ₄ NH, $^2J_{\text{C-F}}$ 31,7 Гц), 139,8 (C ¹ 3-CF ₃ C ₆ H ₄ NH), 155,6 (C ² фурил)
7,62 д (1H, H ³ 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ , 4J 2,3 Гц)	128,9 (C ³ H 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	127,5 (C ⁵ H 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃), 130,2 (C-Cl), 134,4 (2C, C ¹ C ² 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃),

Окончание табл. 1

δ_{H} , м. д.	Корреляции в HSQC спектре, δ , м. д.	Корреляции в HMBC спектре, δ , м. д.
7,81 д (1H, H Ar, 3J 8, 2 Гц)	123,0 (C^6H 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$)	115,4 кв (C^2H 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $^3J_{\text{C-F}}$ 3,6 Гц), 120,2 кв (C^4H 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $^3J_{\text{C-F}}$ 3,6 Гц), 129,5 слаб., кв (C^3H 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $^2J_{\text{C-F}}$ 31,7 Гц), 139,8 (C^1 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$)
8,07 уш.с (1H, H^2 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$)	115,4 кв (C^2H 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $^3J_{\text{C-F}}$ 3,6 Гц)	120,2 кв (C^4H 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $^3J_{\text{C-F}}$ 3,6 Гц), 123,0 (C^6H 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 139,8 (C^1 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$)
9,38 с (1H, NHCO)	–	128,1 (C^6H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 134,4 (2C, C^1 C^2 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 166,1 ($\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$)
9,65 с (1H, $\text{NH}_{\text{эндцикл}}$)	–	17,6 ($\text{CH}_3\text{-Py}$), 83,3 (C^5Py), 103,1 (C^3Py), 119,3 слаб. ($\text{C}\equiv\text{N}$), 139,4 (C^2Py)
10,98 (1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$)	–	115,4 кв (C^2H 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, $^3J_{\text{C-F}}$ 3,6 Гц), 123,0 (C^6H 3- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$), 167,3 ($\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$)

2-Метил-6-({2-[(4-метоксифенил)амино]-2-оксоэтил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (13).



Белый мелкокристаллический порошок, выход 90 %. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3369, 3303, 3146 (N–H), 2195 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1680, 1655 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 2,19 с (3H, CH_3Py), 3,72 с (3H, OCH_3), 3,96 AB-кв (2H, SCH_2 , 2J 14,8 Гц), 4,92 с (1H, $\text{C}^4\text{H Py}$), 6,19 д (1H, H^3 фурил, 3J 3,2 Гц), 6,36 дд (1H, H^4 фурил, 3J 1,8 Гц, 3J 3,2 Гц), 6,91 д (2H, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H}$ 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{NH}$, 3J 9,1 Гц), 7,38 дд (1H, H^5 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3J 8,7 Гц, 4J 2,3 Гц), 7,49–7,53 м (3H, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H}$ 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{NH}$ и H^6 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 7,56–7,57 м (1H, H^5 фурил), 7,62 д (1H, H^3 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 4J 2,3 Гц), 9,35 с (1H, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 9,87 с (1H, $\text{NH}_{\text{эндцикл}}$), 10,47 (1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d_6), δ_{C} , м. д.: 17,6* ($\text{CH}_3\text{-Py}$), 36,3 (SCH_2), 36,4* ($\text{C}^4\text{H Py}$), 55,2* (OCH_3), 82,2 (C^5Py), 103,1 (C^3Py), 106,1* (C^3 фурил), 110,5* (C^4 фурил), 114,0* (2C, $\text{C}^3\text{H C}^5\text{H}$ 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 119,3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121,1* (2C, $\text{C}^2\text{H C}^6\text{H}$ 4- MeOC_6H_4), 127,4* (C^5H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,0* (C^6H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,8* (C^3H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 129,7 (C^4 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 131,4 (C^1 4- MeOC_6H_4), 134,3 (2C, C^1 C^2 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 139,8 (C^2Py), 142,7* (C^5 фурил), 145,2 (C^6Py), 155,6 (C^2 фурил), 155,7 (C^4 4- MeOC_6H_4), 166,0 ($\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$), 166,8 ($\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$). *Сигналы в противофазе.

Найдено, %: С 56,89; Н 4,02; N 9,77. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (М 569,46). Вычислено, %: С 56,95; Н 3,89; N 9,84.

Основные корреляции в спектрах ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC соединения **13** приведены в табл. 2. Химические сдвиги ядер ^1H показаны на рис. 2а, ядер ^{13}C – на рис. 2б. Двумерные спектры соединения **13** показаны на рис. 3–5.

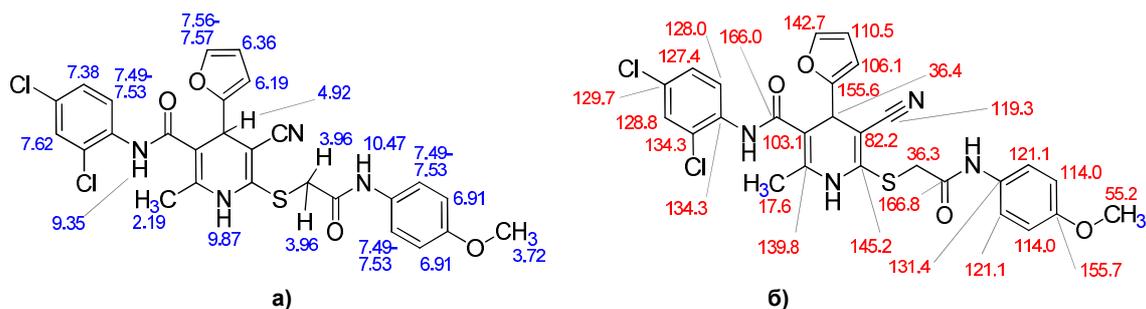


Рис. 2. Химические сдвиги в спектрах ЯМР соединения **13**: ядер ^1H (а) и ядер ^{13}C (б)

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

δ_{H} , м. д.	Корреляции в HSQC спектре, δ , м. д.	Корреляции в HMBC спектре, δ , м. д.
2,19 с (3H, CH ₃ Py)	17,6* (CH ₃ -Py)	103,1 (C ³ Py), 139,8 (C ² Py), 155,6 слаб. (C ² фурил), 166,0 слаб. (C=O)
3,72 с (3H, OCH ₃)	55,2* (OCH ₃)	155,7 (C ⁴ 4-МеОС ₆ Н ₄)
3,96 AB-кв (2H, SCH ₂ , ² J 14,8 Гц)	36,3 (SCH ₂)	145,2 (C ⁶ Py), 166,8 (C=O).
4,92 с (1H, C ⁴ H Py)	36,4* (C ⁴ H Py)	82,2 (C ⁵ Py), 103,1 (C ³ Py), 119,3 (C≡N), 139,8 (C ² Py), 145,2 (C ⁶ Py), 155,6 (C ² фурил), 166,0 (C=O)
6,19 д (1H, H ³ фурил, ³ J 3,2 Гц)	106,1* (C ³ фурил)	110,5* (C ⁴ фурил), 142,7* (C ⁵ фурил), 155,6 (C ² фурил)
6,36 дд (1H, H ⁴ фурил, ³ J 1,8 Гц, ³ J 3,2 Гц)	110,5* (C ⁴ фурил)	106,1* (C ³ фурил), 142,7* (C ⁵ фурил), 155,6 (C ² фурил)
6,91 д (2H, C ³ H C ⁵ H 4-МеОС ₆ Н ₄ NH, ³ J 9,1 Гц)	114,0* (2C, C ³ H C ⁵ H 4-МеОС ₆ Н ₄ NH)	114,0* (2C, C ³ H C ⁵ H 4-МеОС ₆ Н ₄ NH), 121,1* (2C, C ² H C ⁶ H 4-МеОС ₆ Н ₄), 131,4 (C ¹ 4-МеОС ₆ Н ₄), 155,7 (C ⁴ 4-МеОС ₆ Н ₄)
7,38 дд (1H, H ⁵ 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃ , ³ J 8,7 Гц, ⁴ J 2,3 Гц)	127,4* (C ⁵ H 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃)	128,8* (C ³ H 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃), 134,3 (2C, C ¹ C ² 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃)
7,49–7,53 м (3H, C ² H C ⁶ H 4-МеОС ₆ Н ₄ NH и H ⁶ 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃)	121,1* (2C, C ² H C ⁶ H 4-МеОС ₆ Н ₄), 128,0* (C ⁶ H 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃)	114,0* (2C, C ³ H C ⁵ H 4-МеОС ₆ Н ₄ NH), 121,1* (2C, C ² H C ⁶ H 4-МеОС ₆ Н ₄), 129,7 (C ⁴ 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃), 134,3 (2C, C ¹ C ² 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃), 155,7 (C ⁴ 4-МеОС ₆ Н ₄)
7,56–7,57 м (1H, H ⁵ фурил)	142,7* (C ⁵ фурил)	106,1* (C ³ фурил), 110,5* (C ⁴ фурил), 155,6 (C ² фурил)
7,62 д (1H, H ³ 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃ , ⁴ J 2,3 Гц)	128,8* (C ³ H 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃)	127,4* (C ⁵ H 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃), 129,7 (C ⁴ 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃), 134,3 (2C, C ¹ C ² 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃)
9,35 с (1H, C(O)NH)	–	127,4* (C ⁵ H 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃), 128,8* (C ³ H 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃), 134,3 (2C, C ¹ C ² 2,4-Cl ₂ C ₆ Н ₃)
9,87 с (1H, NH _{эндцикл})	–	17,6* (CH ₃ -Py), 82,2 (C ⁵ Py), 103,1 (C ³ Py), 119,3 слаб. (C≡N), 139,8 (C ² Py), 166,0 (C=O)
10,47 (1H, CH ₂ C(O)NH)	–	121,1* (2C, C ² H C ⁶ H 4-МеОС ₆ Н ₄), 131,4 слаб. (C ¹ 4-МеОС ₆ Н ₄), 166,8 (C=O)

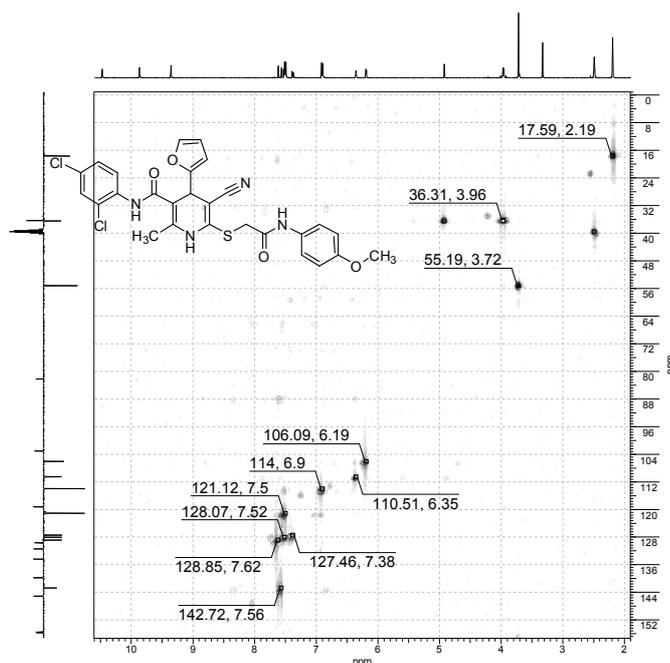


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC соединения 13

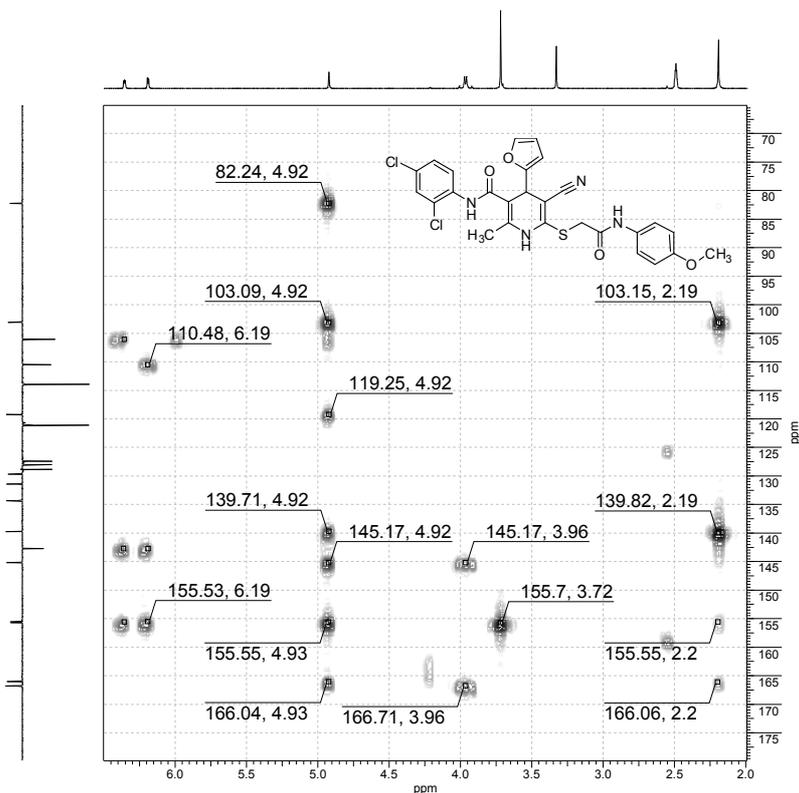


Рис. 4. Фрагмент № 1 спектра ЯМР ^1H - ^{13}C HMBC соединения 13

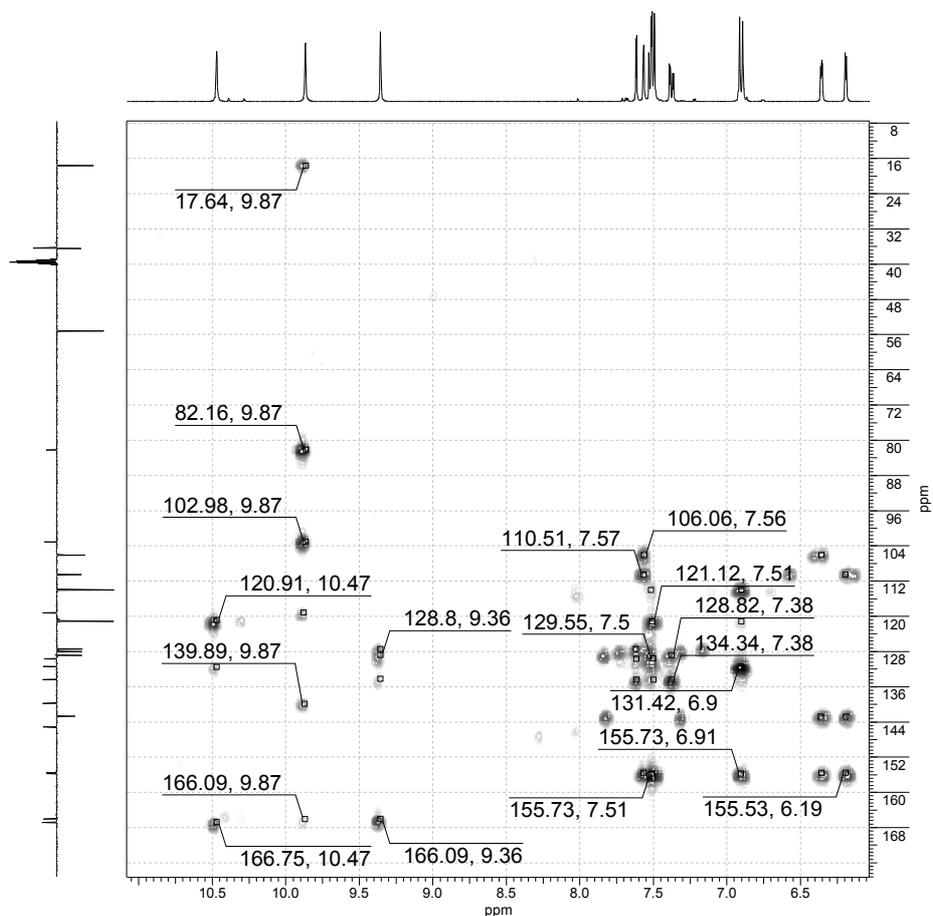
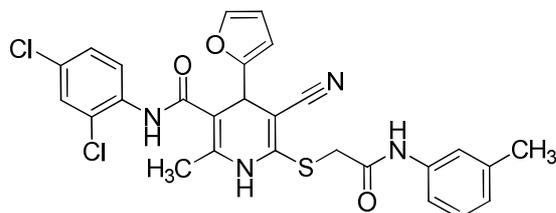


Рис. 5. Фрагмент № 2 спектра ЯМР ^1H - ^{13}C HMBC соединения 13

2-Метил-6-({2-[(3-метилфенил)амино]-2-оксоэтил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (14).

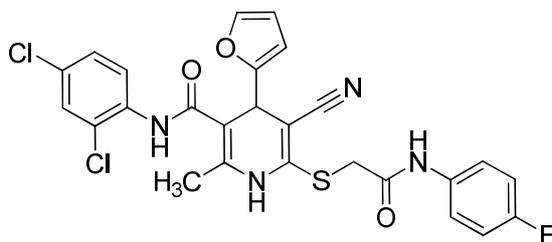


Белый мелкокристаллический порошок, выход 83 %. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300, 3213, 3155 (N–H), 2204 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1651 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 2,19 с (3H, CH_3 Py), 2,28 с (3H, Ar CH_3), 3,97 AB-кв (2H, SCH_2 , 2J 15,1 Гц), 4,92 с (1H, C^4H Py), 6,19 д (1H, H^3 фурил, 3J 2,9 Гц), 6,35–6,36 м (1H, H^4 фурил), 6,91 д (1H, H^6 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$, 3J 7,5 Гц), 7,19–7,23 м (1H, H^5 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 7,35–7,42 м (3H, 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$ и H^5 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 7,53 д (1H, H^6 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3J 8,7 Гц), 7,55–7,57 м (1H, H^5 фурил), 7,62 д (1H, H^3 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 4J 2,2 Гц), 9,35 с (1H, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 9,74 с (1H, $\text{NH}_{\text{эндоцикл}}$), 10,42 (1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d_6), δ_{C} , м. д.: 17,6* (CH_3 -Py), 21,2* (CH_3 -Ar), 36,4* (C^4H Py), 36,5 (SCH_2), 82,5 (C^5 Py), 103,1 (C^3 Py), 106,1* (C^3 фурил), 110,5* (C^4 фурил), 116,7* (CH 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 119,2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 120,0* (CH 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 124,7* (CH 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 127,4* (C^5H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,0* (C^6H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,7* (CH 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 128,80 (C Ar), 128,83* (C^3H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 129,7 (C^4 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 134,3 (C 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 138,1 (C Ar), 138,3 (C Ar), 139,8 (C^2 Py), 142,7* (C^5 фурил), 145,0 (C^6 Py), 155,5 (C^2 фурил), 166,0 ($\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$), 167,0 ($\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$). *Сигналы в противофазе. Найдено, %: C 58,49; H 4,13; N 10,07. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (M 553,46). Вычислено, %: C, 58,59; H, 4,01; N, 10,12.

2-Метил-6-({2-оксо-[(4-фторфенил)амино]этил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (15).



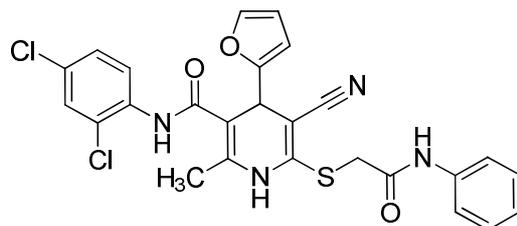
Белый мелкокристаллический порошок, выход 86 %. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3288, 3207, 3159 (N–H), 2201 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1659 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 2,19 с (3H, CH_3 Py), 4,01 уш.с (SCH_2), 4,92 с (1H, C^4H Py), 6,19 д (1H, H^3 фурил, 3J 2,9 Гц), 6,35–6,36 м (1H, H^4 фурил), 7,15–7,19 м (2H, H^3 H^5 4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 7,38 дд (1H, H^5 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3J 8,5 Гц, 4J 2,2 Гц), 7,52 д (1H, H^6 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3J 8,5 Гц), 7,55–7,57 м (1H, H^5 фурил), 7,61–7,64 м (3H, наложение сигналов H^3 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ и H^2 H^6 4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NH}$), 9,37 с (1H, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 9,77 с (1H, $\text{NH}_{\text{эндоцикл}}$), 10,71 (1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO-d_6), δ_{C} , м. д.: 17,6 (CH_3 -Py), 36,4 (C^4H Py), 36,5 (SCH_2), 82,7 (C^5 Py), 103,1 (C^3 Py), 106,1 (C^3 фурил), 110,5 (C^4 фурил), 115,4 д (C^3H C^5H 4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NH}$, 2J 22,3 Гц), 119,2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121,3 д (C^2H C^6H 4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NH}$, 3J 7,9 Гц), 127,4 (C^5H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,0 (C^6H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,81 (C–Cl), 128,83 (C^3H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 129,7 (C^4 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 134,3 (C 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 134,8 д (C^1 4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NH}$, 4J 2,2 Гц), 139,8 (C^2 Py), 142,7 (C^5 фурил), 144,9 (C^6 Py), 155,5 (C^2 фурил), 158,3 д (C^4 4- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{NH}$, 1J -241,1 Гц), 166,0 ($\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$), 167,0 ($\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Найдено, %: C 55,94; H 3,57; N 10,01. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ (M 557,42). Вычислено, %: C 56,02; H 3,44; N 10,05.

2-Метил-6-({2-[фениламино]-2-оксоэтил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (16).



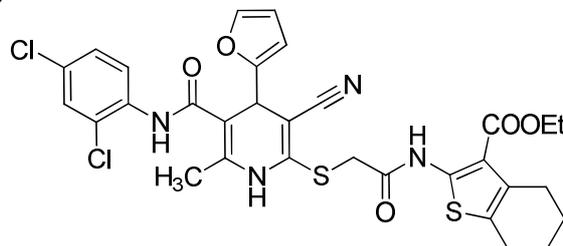
Белый мелкокристаллический порошок, выход 82 %. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3298, 3219, 3147 (N–H), 2197 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1678, 1657 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 2,20 с (3H, CH_3 Py), 4,02 уш.с (2H, SCH_2), 4,92 с (1H, C^4H Py), 6,19 д (1H, H^3 фурил, 3J 3,2 Гц), 6,35 дд (1H, H^4 фурил, 3J 1,8 Гц, 3J 3,2 Гц), 7,07–7,11 м (1H, H^4 PhNH), 7,31–7,35 м (1H, H^3 H^5 PhNH), 7,38 дд (1H, H^5 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3J 8,7 Гц, 4J 2,4 Гц), 7,52 д (1H, H^6 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3J 8,7 Гц), 7,56–7,57 м (1H, H^5 фурил), 7,59–7,62 м (3H, H Ar), 9,36 с (1H, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 9,78 с (1H, $\text{NH}_{\text{эндоцикл}}$), 10,61 (1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d_6), δ_{C} , м. д.: 17,6* (CH_3 -Py), 36,4* (C^4H Py), 36,5 (SCH_2), 82,5 (C^5 Py), 103,1 (C^3 Py), 106,1* (C^3 фурил), 110,5* (C^4 фурил), 119,3 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 119,5* (2C, C^2H C^6H PhNH), 123,9* (C^4H PhNH), 127,4* (C^5H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,0* (C^6H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,8* (3C, C^3H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ и C^3H C^5H PhNH), 129,7 (C^4 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 134,3 (C Ar), 138,4 (C Ar), 139,8 (C^2 Py), 142,7* (C^5 фурил), 145,0 (C^6 Py), 155,5 (C^2 фурил), 166,0 ($\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$), 167,1 ($\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$). *Сигналы в противофазе.

Найдено, %: C 57,78; H 3,87; N 10,35. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (M 539,43). Вычислено, %: C 57,89; H 3,74; N 10,39.

Этиловый эфир 2-(2-{{6-метил-5-((2,4-дихлорфенил)карбамоил)-4-(2-фурил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-ил}сульфанил}ацетамидо)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты (17).



Бежевый мелкокристаллический порошок, выход 76 %. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3369, 3225 (N–H), 2199 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1686, 1664, 1653 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. д.: 1,30 т (3H, OCH_2CH_3 , 3J 7,1 Гц), 1,70–1,75 м (4H, CH_2CH_2), 2,16 с (3H, CH_3 Py), 2,58–2,62 м (2H, CH_2), 2,67–2,72 м (2H, CH_2), 4,20 АВ-кв (2H, SCH_2 , 2J 15,2 Гц), 4,27 кв (2H, OCH_2CH_3 , 3J 7,1 Гц), 4,89 с (1H, C^4H Py), 6,15 д (1H, H^3 фурил, 3J 3,2 Гц), 6,33 дд (1H, H^4 фурил, 3J 1,8 Гц, 3J 3,2 Гц), 7,37 дд (1H, H^5 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3J 8,7 Гц, 4J 2,4 Гц), 7,49–7,52 м (2H, H^5 фурил, H^6 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 7,61 д (1H, H^3 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 4J 2,4 Гц), 9,33 с (1H, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$), 9,49 с (1H, $\text{NH}_{\text{эндоцикл}}$), 11,30 (1H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$).

Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, DMSO-d_6), δ_{C} , м. д.: 14,1* (OCH_2CH_3), 17,4* (CH_3 -Py), 22,3 (CH_2), 22,4 (CH_2), 23,7 (CH_2), 25,8 (CH_2), 35,6 (SCH_2), 36,5* (C^4H Py), 60,4 (OCH_2CH_3), 84,0 (C^5 Py), 103,2 (C^3 Py), 106,1* (C^3 фурил), 110,4* (C^4 фурил), 112,2 (C тиофен), 118,9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 126,7 (C тиофен), 127,4* (C^5H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,0* (C^6H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 128,76 (C тиофен), 128,8* (C^3H 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 129,7 (C^4 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 130,6 (C тиофен), 134,3 (C 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$), 139,8 (C^2 Py), 142,7* (C^5 фурил), 143,6 (C Ar), 145,2 (C^6 Py), 155,4 (C^2 фурил), 164,7 (COOEt), 165,3 ($\text{C}(\text{O})\text{NHAr}$), 166,0 ($\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$). *Сигналы в противофазе.

Найдено, %: C 55,28; H 4,32; N 8,35. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ (M 671,61). Вычислено, %: C, 55,44; H, 4,20; N, 8,34.

ИК-спектры соединений 10–17 записывали на ИК-спектрометре Bruker Vertex 70 в режиме НПВО на кристалле алмаза в области 4000–400 см^{-1} .

Элементный анализ на С, Н, N проведен на анализаторе Carlo-Erba Strumentazione 1106.

ЯМР-спектры соединений **10**, **11**, **13**, **14**, **16**, **17** записывали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400 МГц на ядрах ^1H , 101 МГц на ядрах ^{13}C) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя; спектры соединений **12**, **15** – на приборе Agilent 400/MR (400 МГц на ядрах ^1H , 101 МГц на ядрах ^{13}C) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя.

Исследования антиэкссудативного и противовоспалительного действия. Эксперимент реализован на 112 белых беспородных крысах-самцах массой 250–270 г. Лабораторные животные были получены из вивария Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки в осенний период для лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ЛГМУ. В течение всего периода исследований животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище (соответствие ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст, от 20 ноября 2014 г.). Эксперимент одобрен комиссией по биоэтике Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики (г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1-Г), протокол № 6 от 1.11.2021 г.

Исследование проведено в соответствии с правилами качественной лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н), а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997).

Условия содержания крыс были одинаковыми для всех экспериментальных групп: температура окружающей среды – 22–24 °С, режим освещения – естественный, относительная влажность воздуха – 40–50 %.

Экспериментальные группы формировались с помощью метода случайной выборки. Перед началом эксперимента все лабораторные животные были тщательно осмотрены, учитывались их масса, возраст, двигательная активность, состояние шерстяного покрова.

Лабораторные животные были поделены на группы в количестве по 8 животных: интактную, контрольную («острый формалиновый отек» без фармакокоррекции), четыре группы сравнения (ацетилсалициловая кислота ОАО «Уралбиофарм», парацетамол ЗАО «Медисорб», нимесулид ЗАО «Березовский фармацевтический завод», индометацин ПАО «Биосинтез») и восемь опытных групп соответственно числу исследуемых производных 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила **10–17**.

Антиэкссудативная активность исследуемых образцов оценивалась на модели «острого формалинового отека» лапы крыс. Модель исследования основана на воспроизведении острой воспалительной реакции субплантарным введением в правую заднюю конечность 0,1 мл 2%-ного раствора формалина. За 1,5 часа до индукции отека вводили внутривентрикулярно препараты в дозах: ацетилсалициловая кислота и парацетамол по 50 мг/кг, индометацин 7 мг/кг, нимесулид 5 мг/кг. Исследуемые образцы **10–17** вводили в дозе 5 мг/кг.

Антиэкссудативный и противовоспалительный эффект оценивался онкометрически по изменению обхвата инъекционной конечности через 18 и 36 часов после индукции воспаления. Статистическая обработка полученных нами результатов производилась по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определялись: среднее арифметическое обхвата конечности a_{cp} ; дисперсия значений σ^2 вокруг среднего арифметического и среднее квадратическое (стандартное) отклонение σ в онлайн-ресурсе [Среднее арифметическое, дисперсия, вариация – Режим доступа: <https://allcalc.ru/node/89>]; разность, δ (в см и %) отдельных групп, а также средние значения разности групп сравнения и исследуемых образцов. В связи с индивидуальными характеристиками экспериментальных животных, однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации V в указанном онлайн-ресурсе. Чем больше значение коэффициента вариации, тем больший разброс и меньшая выравненность исследуемых значений. Если коэффициент вариации составляет менее 10 %, то изменчивость ряда данных принято считать незначительной, от 10 до 20 % относится к средней, более 20 % и менее 33 % – к значительной изменчивости.

Обсуждение результатов

Изначально нами была синтезирована библиотека из 115 новых производных 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила. Путем оценки *in silico* параметров биодоступности и потенциальных мишеней с использованием открытых программных пакетов OSIRIS Property Explorer [65], SwissADME [66], SwissTargetPrediction [67] и admetSAR [68] отобрано 8 соединений (**10–17**) для определения наиболее перспективных производных с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции воспалительных реакций (структуры соединений **10–17** представлены на рис. 6).

Синтез соединений **10–17** представлен ниже. Изначально diketen вводился в реакцию с 2,4-дихлоранилином, при этом с количественным выходом получен N-(2,4-дихлорфенил)ацетоацетамид. Последовательное взаимодействие цианотиоацетамида **1** [69] с фурфуролом и N-(2,4-дихлорфенил)ацетоацетамидом в присутствии избытка N-метилморфолина приводит к 6-метил-4-(2-фурил)-5-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолату N-метилморфолина. Реакция протекает как каскад процессов конденсации по Кнёвенагелю, присоединения по Михаэлю с последующей гетероциклизацией.

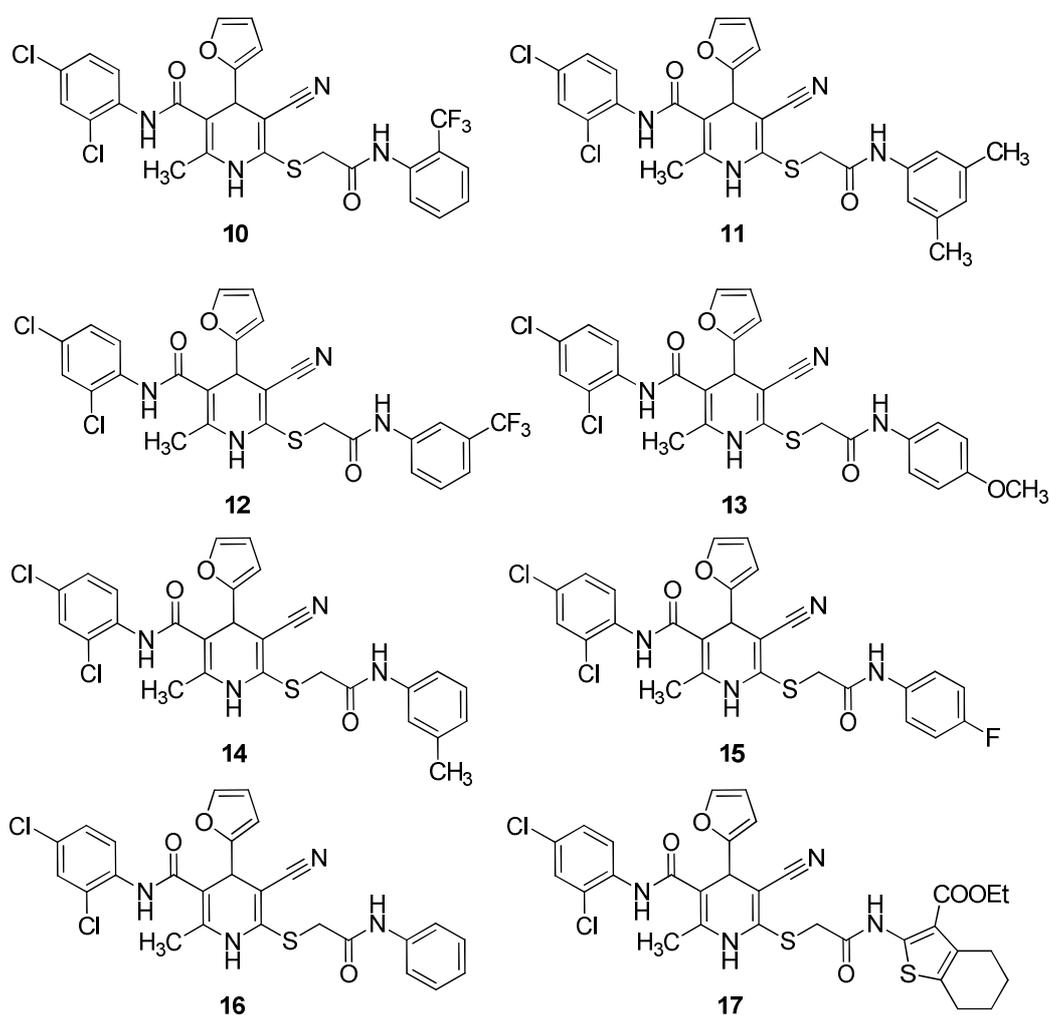
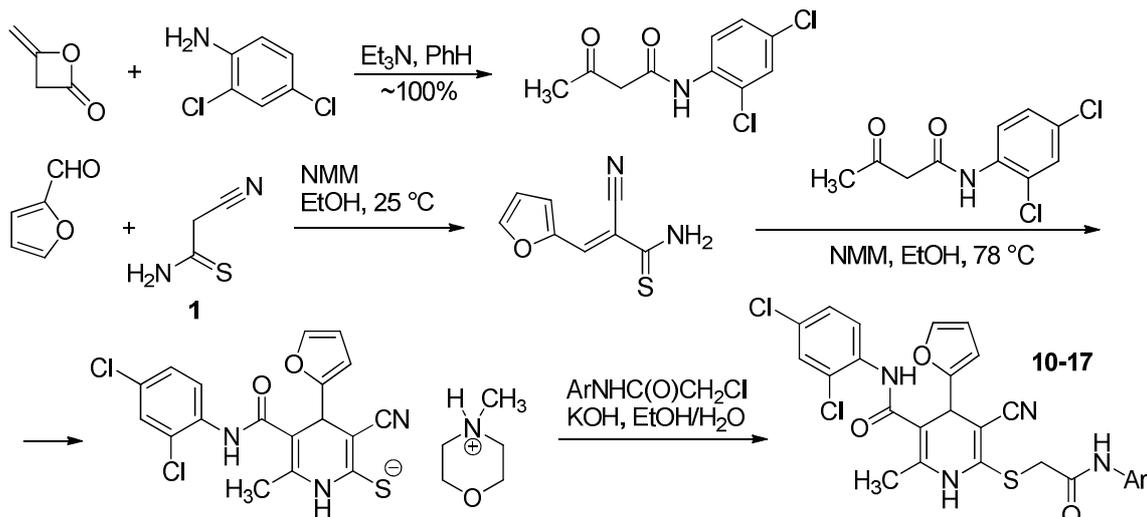


Рис. 6. Структуры соединений **10–17**

S-Алкилирование полученного 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолата продуктами хлорацетилирования первичных ароматических аминов, N-замещенными α -хлорацетамидами, протекает по обычному механизму нуклеофильного замещения S_N2 и дает ожидаемые целевые продукты, 2-метил-6-[(2-оксо-2-(ариламино)этил)сульфанил]-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамиды **10–17**:



Соединения **10–17** представляют собой мелкокристаллические вещества белого или бежевого цвета, стабильные при хранении на воздухе в сухом виде, нерастворимые в EtOH, умеренно растворимые в ацетоне и этилацетате, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО при нагревании. Строение соединений **10–17** подтверждено комплексом спектральных данных ЯМР ^1H , ^{13}C и Фурье-ИК-спектрофотометрии.

В ИК-спектрах наблюдается узкая и интенсивная полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям сопряженной цианогруппы (ν 2195–2204 cm^{-1}) и полосы поглощения C=O амидных фрагментов (ν 1651–1680 cm^{-1}). В ^1H ЯМР спектрах соединений **10–17** обнаруживаются характерные сигналы протонов CH_3 в виде синглета при δ 2,16–2,20 м. д., уширенный синглет (либо АВ-квартет) протонов SCH_2 (δ 3,96–4,20 м. д.), синглет протона H^4 (δ 4,89–4,93 м. д.), сигналы 2-фурильного заместителя (дублет H^3 при δ 6,15–6,19 м. д. ($^3J = 2,9\text{--}3,2$ Гц), дд или мультиплет H^4 при δ 6,33–6,37 м. д., дублет H^5 при δ 7,49–7,59 м. д.), характерные наборы сигналов ароматических заместителей. Протоны CONHAr резонируют при δ 9,33–9,38 м. д., эндоциклического NH – при δ 9,49–9,87 м. д., $\text{SCH}_2\text{C(O)NH}$ – при δ 10,14–11,30 м. д. В ^{13}C ЯМР спектре наблюдаются сигналы углеродов CH_3 (δ 17,4–17,6 м. д.), SCH_2 (δ 35,2–36,5 м. д.), $\text{C}\equiv\text{N}$ (δ 118,9–119,3 м. д.), карбонильных атомов углерода CONHAr (δ 165,3–166,1 м. д.) и $\text{CH}_2\text{C(O)NH}$ (δ 166,0–168,3 м. д.). Сигналы углеродов 2-фурильного заместителя имеют характерные значения (C^2 δ 155,4–155,6 м. д., C^3 δ 106,1 м. д., C^4 δ 110,4–110,5 м. д., C^5 δ 142,7–142,8 м. д.). Сигналы углеродов 1,4-дигидропиридиновой системы наблюдаются в следующих интервалах: C^2 δ 139,4–139,8 м. д., C^3 δ 103,1–103,2 м. д., C^4H δ 36,4–36,7 м. д., $\text{C}^5(\text{CN})$ δ 82,2–84,0 м. д., C^6 δ 144,7–145,2 м. д.).

Образцы **10–17** были исследованы на наличие антиэкссудативного и противовоспалительного действия. Известно, что частота встречаемости нозологий, которые сопровождаются воспалительными реакциями и требуют применения противовоспалительных лекарственных средств, в современном мире постоянно возрастает. В настоящее время одним из важнейших направлений медицины в целом и экспериментальной фармакологии в частности является поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов, обладающих антиэкссудативной активностью и имеющих низкий уровень токсичности [70, 71]. Входящие в состав нестероидных противовоспалительных средств компоненты относятся к различным химическим классам, что характеризует их главнейшие фармакокинетические и фармакодинамические отличия. Наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами, обладающими антиэкссудативной активностью, являются ацетилсалициловая кислота, нимесулид и индометацин. Однако на фоне их длительного применения возникает ряд побочных эффектов, обусловленных их нефротоксичностью, гастротоксичностью, а также гепатотоксичностью [72, 73]. Поэтому актуальной темой на сегодняшний день является поиск, разработка, фармакологические исследования и внедрение новых более высокоэффективных антиэкссудативных средств с минимальным спектром неблагоприятных действий.

Результаты статистической обработки полученных нами данных для препаратов сравнения и исследуемых новых образцов через 18 и 36 часов после индукции воспалительного процесса

представлены в табл. 3 и 4 соответственно. После введения альгогена (2%-ного раствора формалина) наблюдалась воспалительная реакция, характеризующаяся отеком, выраженной гиперемией, болезненностью и дисфункцией инъецированной лапки. Итоги эксперимента по показателям в интактной группе отражают практически полное отсутствие разницы в размере левой и правой задних конечностей.

В ходе исследования нами наблюдался выраженный отек правых задних конечностей контрольной группы. Обхват правой задней лапки через 18 часов после введения альгогена был больше обхвата левой на 162 %. Спустя 36 часов после индукции воспаления обхват правой конечности крыс контрольной группы был больше, чем таковые значения левой конечности на 154 %.

Исследуемые препараты сравнения и новые производные 1,4-дигидропиридина в различной степени проявили антиэкссудативную активность. Из препаратов сравнения наименее выраженными противовоспалительными свойствами обладает ацетилсалициловая кислота. В данном случае через 18 часов после индукции воспаления обхват правой задней конечности увеличился на 123 %. Спустя 36 часов объем правой лапки уменьшился всего на 3 %.

Таблица 3

Изменение обхвата конечностей крыс после формалинового отека
через 18 часов после индукции воспаления

Группа животных	Обхват конечности, см		Разность, δ	
	левой	правой	см	%
Интактная	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,0055;$ $\sigma = 0,0744; V = 2,62 \%$	$a = 2,85; \sigma^2 = 0,0085; \sigma = 0,0925;$ $V = 3,25 \%$	–	–
Контрольная (формалиновый отек)	$a = 2,65; \sigma^2 = 0,06;$ $\sigma = 0,244; V = 9,24 \%$	$a = 4,28; \sigma^2 = 0,132; \sigma = 0,364;$ $V = 11,08 \%$	1,63	61,5
Препараты сравнения				
Ацетилсалициловая кислота	$a = 2,45; \sigma^2 = 0,117;$ $\sigma = 0,342; V = 13,97 \%$	$a = 3,02; \sigma^2 = 0,153; \sigma = 0,391;$ $V = 12,95 \%$	0,57	23,2
Индометацин	$a = 3,07; \sigma^2 = 0,053;$ $\sigma = 0,231; V = 7,53 \%$	$a = 3,55; \sigma^2 = 0,102; \sigma = 0,32;$ $V = 9,03 \%$	0,47	15,25
Нимесулид	$a = 2,55; \sigma^2 = 0,122;$ $\sigma = 0,35; V = 13,75 \%$	$a = 2,88; \sigma^2 = 0,135; \sigma = 0,368;$ $V = 12,75 \%$	0,33	12,94
Парацетамол	$a = 2,57; \sigma^2 = 0,093;$ $\sigma = 0,305; V = 11,88 \%$	$a = 3,06; \sigma^2 = 0,079; \sigma = 0,282;$ $V = 9,23 \%$	0,49	19,06
Среднее значение			0,46	17,61
Исследуемые синтезированные соединения				
11	$a = 2,92; \sigma^2 = 0,01;$ $\sigma = 0,103; V = 3,54 \%$	$a = 3,12; \sigma^2 = 0,039; \sigma = 0,198;$ $V = 6,34 \%$	0,2	6,84
13	$a = 2,62; \sigma^2 = 0,093;$ $\sigma = 0,305; V = 11,65 \%$	$a = 3,06; \sigma^2 = 0,334; \sigma = 0,578;$ $V = 18,87 \%$	0,44	16,79
17	$a = 2,58; \sigma^2 = 0,089;$ $\sigma = 0,299; V = 11,58 \%$	$a = 3,26; \sigma^2 = 0,282; \sigma = 0,531;$ $V = 16,3 \%$	0,68	26,35
15	$a = 3,01; \sigma^2 = 0,049;$ $\sigma = 0,223; V = 7,41 \%$	$a = 3,37; \sigma^2 = 0,242; \sigma = 0,492;$ $V = 14,58 \%$	0,36	11,96
12	$a = 2,72; \sigma^2 = 0,187;$ $\sigma = 0,433; V = 15,91 \%$	$a = 3,11; \sigma^2 = 0,324; \sigma = 0,569;$ $V = 18,29 \%$	0,39	14,33
10	$a = 2,47; \sigma^2 = 0,027;$ $\sigma = 0,166; V = 6,74 \%$	$a = 3,03; \sigma^2 = 0,216; \sigma = 0,465;$ $V = 15,33 \%$	0,56	22,67
16	$a = 2,53; \sigma^2 = 0,051;$ $\sigma = 0,226; V = 8,92 \%$	$a = 2,86; \sigma^2 = 0,139; \sigma = 0,373;$ $V = 13,06 \%$	0,33	13,04
14	$a = 2,85; \sigma^2 = 0,128;$ $\sigma = 0,358; V = 12,58 \%$	$a = 3,05; \sigma^2 = 0,237; \sigma = 0,486;$ $V = 15,97 \%$	0,2	7,01
Среднее значение			0,39	14,87

Вводимый с профилактической целью парацетамол показал умеренную антиэкссудативную активность. Так, через 18 часов после введения альгогена обхват правой конечности увеличился на 119 %. Через 36 часов отечность уменьшается, на что указывает разность в обхвате лапок крыс данной группы, которая равняется 16,73 %. Лидерами среди препаратов сравнения являются нимесулид и индометацин. Через 18 часов разность в обхвате конечностей составляла 12,94 и 15,25 %, а спустя 36 часов эксперимента после их разового введения – 12,54 и 12,05 %. Стоит отметить, что противовоспалительная активность индометацина спустя 36 часов увеличилась на 27 %.

Восемь новых 2-метил-6-[(2-оксо-2-{[замещенный арил]амино}этил)сульфанил]-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидов **10–17** могут приводить в разной степени к уменьшению формалинового отека, проявляя тем самым антиэкссудативные свойства. При этом семь из восьми образцов, кроме **17**, были более эффективными на 18 и 36 часах эксперимента в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. В результате внутригастрального введения за 1,5 часа производных дигидропиридина **10** и **13** до инъекции формалина установлено, что спустя 18 часов наблюдается уменьшение отечности конечности в сравнении с аналогичным показателем крыс контрольной группы на 38,83–44,71 %. Однако через 36 часов их активность снижается на 4,68–13,64 % соответственно.

Таблица 4

Изменение обхвата конечностей крыс после формалинового отека через 36 часов после индукции воспаления

Группа животных	Обхват конечности, см		Разность, δ	
	левой	правой	см	%
Интактная	$a = 2,84; \sigma^2 = 0,0055; \sigma = 0,0744; V = 2,62\%$	$a = 2,85; \sigma^2 = 0,0085; \sigma = 0,0925; V = 3,25\%$	–	–
Контрольная (формалиновый отек)	$a = 2,65; \sigma^2 = 0,06; \sigma = 0,244; V = 9,24\%$	$a = 4,07; \sigma^2 = 0,053; \sigma = 0,231; V = 5,68\%$	1,42	53,58
Препараты сравнения				
Ацетилсалициловая кислота	$a = 2,45; \sigma^2 = 0,117; \sigma = 0,342; V = 13,97\%$	$a = 2,94; \sigma^2 = 0,153; \sigma = 0,391; V = 12,95\%$	0,49	20,0
Индометацин	$a = 3,07; \sigma^2 = 0,053; \sigma = 0,231; V = 7,53\%$	$a = 3,44; \sigma^2 = 0,039; \sigma = 0,199; V = 5,81\%$	0,37	12,05
Нимесулид	$a = 2,55; \sigma^2 = 0,122; \sigma = 0,35; V = 13,75\%$	$a = 2,87; \sigma^2 = 0,093; \sigma = 0,305; V = 10,64\%$	0,32	12,54
Парацетамол	$a = 2,57; \sigma^2 = 0,093; \sigma = 0,305; V = 11,88\%$	$a = 3,00; \sigma^2 = 0,014; \sigma = 0,119; V = 3,98\%$	0,43	16,73
Среднее значение			0,40	15,33
Исследуемые синтезированные соединения				
11	$a = 2,92; \sigma^2 = 0,01; \sigma = 0,103; V = 3,54\%$	$a = 3,03; \sigma^2 = 0,022; \sigma = 0,15; V = 4,96\%$	0,11	3,76
13	$a = 2,62; \sigma^2 = 0,093; \sigma = 0,305; V = 11,65\%$	$a = 3,21; \sigma^2 = 0,032; \sigma = 0,18; V = 5,63\%$	0,59	22,51
17	$a = 2,58; \sigma^2 = 0,089; \sigma = 0,299; V = 11,58\%$	$a = 3,28; \sigma^2 = 0,058; \sigma = 0,241; V = 7,35\%$	0,7	27,13
15	$a = 3,01; \sigma^2 = 0,049; \sigma = 0,223; V = 7,41\%$	$a = 3,57; \sigma^2 = 0,113; \sigma = 0,337; V = 9,43\%$	0,56	18,6
12	$a = 2,72; \sigma^2 = 0,187; \sigma = 0,433; V = 15,91\%$	$a = 3,02; \sigma^2 = 0,142; \sigma = 0,377; V = 12,46\%$	0,3	11,02
10	$a = 2,47; \sigma^2 = 0,027; \sigma = 0,166; V = 6,74\%$	$a = 2,95; \sigma^2 = 0,105; \sigma = 0,325; V = 11,02\%$	0,48	19,43
16	$a = 2,53; \sigma^2 = 0,051; \sigma = 0,226; V = 8,92\%$	$a = 2,8; \sigma^2 = 0,062; \sigma = 0,25; V = 8,95\%$	0,27	10,67
14	$a = 2,85; \sigma^2 = 0,128; \sigma = 0,358; V = 12,58\%$	$a = 3,18; \sigma^2 = 0,126; \sigma = 0,356; V = 11,18\%$	0,33	11,57
Среднее значение			0,41	15,58

Антиэкссудативными свойствами также обладает соединение **15**. На 18-часовой отметке исследования разность в обхвате конечностей для этого образца составляет 11,96 %, однако на 36-часовой отметке данный показатель увеличивается до 18,6 %, что отражает снижение противовоспалительной активности.

Схожие по активности с индометацином и нимесулидом антиэкссудативные свойства нами выявлены у новых 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрилов **12** и **16**. Так, введенные внутриастрально в дозе 5 мг/кг веса крысы соединения **12** и **16** способствовали снижению разницы в обхвате конечностей крыс по сравнению с показателями контрольной группы на 47,17–58,46 % на 18-часовой срок эксперимента. Через 36 часов после начала проведения эксперимента наблюдается повышение эффективности данных образцов: соединение **12** эффективнее индометацина и нимесулида на 1,03 и 1,52 %, а дигидропиридин **16** на 1,38 и 1,87 % соответственно.

При сравнении полученных данных относительно образца **14**, выявлено, что спустя 18 часов соединение **14** эффективнее препаратов групп сравнения в 1,65–2,85 раза. Однако на 36-часовом интервале антиэкссудативная активность снижается в 1,48–1,12 раза в сравнении с ацетилсалициловой кислотой, парацетамолом и индометацином. Эффективность нимесулида на данном этапе выше, чем у **14** всего в 1,03 раза, поэтому можно судить о схожей противовоспалительной активности с данным препаратом.

Наилучший результат в нашем исследовании показал образец **11**. Его однократное введение через желудочный зонд привело к появлению разности в обхвате инъектированной и неинъектированной лапок крыс через 18 часов всего на 6,84 %, что превосходит полученные данные по антиэкссудативной активности ацетилсалициловой кислоты в 3,39 раза, парацетамолу в 2,79 раза, индометацину в 2,23 раза и нимесулиду в 1,89 раза. Спустя 36 часов противовоспалительная эффективность образца **11** увеличивается в 3,2–5,32 раза в сравнении с препаратами референтных групп. Исходя из данных виртуального биоскрининга, наиболее вероятными потенциальными мишенями для всех новых производных 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила являются аденозиновые и каннабиноидные рецепторы, коагуляционный фактор X, простагландинные рецепторы, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2).

Выводы

Таким образом, реакцией 6-метил-4-(2-фурил)-5-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатата N-метилморфолина с выходом 82 % с N-замещенными α-хлорацетамидами были синтезированы новые гибридные молекулы, сочетающие в своей структуре 2-фурильный и 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрильный фрагменты. Полученные соединения имеют строение 2-метил-6-[(2-оксо-2-{замещенный арил}амино)этил]сульфанил]-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидов. Новые соединения идентифицированы методами ИК- и ЯМР-спектроскопии (включая методы двумерной ЯМР спектроскопии), а также элементного анализа. Исходя из результатов скрининговых исследований, проведенных нами *in vivo* для восьми новых производных 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила **10–17**, установлено наличие максимально выраженной антиэкссудативной активности в дозе 5 мг/кг у четырех соединений (перечислены в порядке усиления биологической активности): 2-метил-6-[(2-оксо-2-{3-(трифторметил)фенил}амино)этил]сульфанил]-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид **12**; 2-метил-6-({2-[фениламино]-2-оксоэтил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид **16**; 2-метил-6-({2-[(3-метилфенил)амино]-2-оксоэтил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид **14**; 2-метил-6-({2-[(3,5-диметилфенил)амино]-2-оксоэтил}сульфанил)-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид **11**.

Перспективами наших дальнейших исследований является реализация экспериментов по подтверждению антиэкссудативной и противовоспалительной активности других производных цианотиоацетамида, 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрила и родственных гибридных молекул в других классических тестах, а также выявление антиноцицептивных свойств у соединений **10–17**, а также изучение их острой пероральной токсичности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45).

Список источников

1. *Abdel-Galil F.M., Sherif S.M., Elnagdi M.H.* // *Heterocycles*. 1986. V. 24, No. 7. P. 2023. DOI: 10.3987/R-1986-07-2023.
2. *Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.* // *Успехи химии*. 2018. Т. 87, № 9. С. 1. DOI: 10.1070/RCR4760?locatt=label:RUSSIAN.
3. *Литвинов В.П.* // *Успехи химии*. 1999. Т. 68, № 9. С. 817; *Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Rev.* 1999. V. 68. No. 9. P. 737. DOI: 10.1070/RC1999v068n09ABEH000533.
4. *Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д. и др.* α -Цианотиоацетамид. М.: Техносфера, 2018. 224 с.
5. *Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A. et al.* // *J. Sulfur Chem.* 1992. V. 13, No. 1. P. 1. DOI: 10.1080/01961779208048951.
6. *Litvinov V.P.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 1993. V. 74, No 1. P. 139. DOI: 10.1080/10426509308038105.
7. *Литвинов В.П.* // *Изв. АН. Сер. Хим.* 1998. № 11. С. 2123; *Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Bull.* 1998. V. 47. No. 11. P. 2053. DOI: 10.1007/BF02494257.
8. *Литвинов В.П.* // *Успехи химии*. 2006. Т. 75, № 7. С. 645; *Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Rev.* 2006. V. 75. No. 7. P. 577. DOI: 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619.
9. *Литвинов В.П., Промоненков В.К., Шаранин Ю.А. и др.* 3-Циано-2(1H)-пиридинтионы и -селеноны. В кн. *Итоги науки и техники. Серия Органическая химия / под ред. М.И. Кабачника*. М.: ВИНТИ, 1989. Т. 17. С. 72.
10. *El-Sayed H.A., Moustafa A.H., Said S.A. et al.* // *Synth. Commun.* 2018. V. 48, No. 20. P. 2615. DOI: 10.1080/00397911.2018.1496262.
11. *Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A. et al.* // *Synth. Commun.* 2018. V. 48, No. 4. P. 345. DOI: 10.1080/00397911.2017.1394468.
12. *Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д.* // *ХГС*. 1999. № 5. С. 579.
13. *Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu. et al.* // *Russ. Chem. Bull.* 2020. V. 69, No. 10. P. 1829. DOI: 10.1007/s11172-020-2969-2.
14. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Krivokolysko B.S. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88, No. 4. P. 682. DOI: 10.1134/S1070363218040114.
15. *Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89, No. 9. P. 1744. DOI: 10.1134/S1070363219090032.
16. *Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89, No. 8. P. 1575. DOI: 10.1134/S1070363219080061.
17. *Chigorina E.A., Bepalov A.V., Dotsenko V.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89, N 10. P. 2018. DOI: 10.1134/S1070363219100062.
18. *Buryi D.S., Dotsenko V.V., Levashov A.S. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89, No. 5. P. 886. DOI: 10.1134/S1070363219050050.
19. *Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu. et al.* // *Monatsh. Chem.* 2019. V. 150, No. 11. P. 1973. DOI: 10.1007/s00706-019-02505-4.
20. *Stroganova T.A., Vasilin V.K., Dotsenko V.V. et al.* // *Tetrahedron Lett.* 2019. V. 60. P. 997. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.03.012.
21. *Dotsenko V.V., Muraviev V.S., Lukina D.Yu. et al.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. V. 90, No. 6. P. 948. DOI: 10.1134/S1070363220060043.
22. *Kažoka H., Krauze A., Viļums M. et al.* // *Chem. Heterocycl. Compds.* 2007. V. 43, No. 1. P. 50. DOI: 10.1007/s10593-007-0007-z.
23. *Kalashnik I.N., Dyachenko V.D.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. V. 90, No. 3. P. 357. DOI: 10.1134/S1070363220030068.
24. *Dyachenko V.D., Matusov I.O., Dyachenko I.V. et al.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. V. 54, No. 12. P. 1777. DOI: 10.1134/S1070428018120060.
25. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. et al.* // *Chem. Heterocycl. Compds.* 2007. V. 43, No. 5. P. 599. DOI: 10.1007/s10593-007-0094-x.
26. *Krauze A., Duburs G.* // *Chem. Heterocycl. Compds.* 1996. V. 32, No. 8. P. 986. DOI: 10.1007/BF01176979.

27. Dyachenko V.D. // Russ. J. Org. Chem. 2007. V. 43, No. 2. P. 271. DOI: 10.1134/S1070428007020194.
28. Shestopalov A.M., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A. et al. // J. Gen. Chem. USSR. 1988. V. 58, No. 4. P. 745.
29. Rodinovskaya L.A., Belukhina E.V., Shestopalov A.M. et al. // Russ. Chem. Bull. 1994. V. 43, No. 3. P. 449. DOI: 10.1007/BF01169725.
30. Sharanin Yu.A., Goncharenko M.P., Shestopalov A.M. et al. // J. Org. Chem. USSR. 1991. V. 27, No. 9.2. P. 1767.
31. Gewald K., Schäfer H., Schlegel U. // J. Prakt. Chem. 1976. V. 318, No. 5. P. 779. DOI: 10.1002/prac.19763180509.
32. Krauze A.A., Bomika Z.A., Pelcher Y.É. et al. // Chem. Heterocycl. Compds. 1982. V. 18, No. 4. P. 385. DOI: 10.1007/BF00503559.
33. Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Dzhagatspanyan I.A. et al. // Pharm. Chem. J. 2002. V. 36, No. 9. P. 465. DOI: 10.1023/A:1021836504036.
34. Moryashova S.I., Salamandra L.K., Fedorov A.E. et al. // Russ. Chem. Bull. 1998. V. 47, No. 2. P. 357. DOI: 10.1007/BF02498968.
35. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2012. V. 61, No. 1. P. 131. DOI: 10.1007/s11172-012-0018-5
36. Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. et al. // Chem. Heterocycl. Compds. 2012. V. 48, No. 7. P. 1117. DOI: 10.1007/s10593-012-1109-9.
37. Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compds. 2015. V. 51, No. 2. P. 109. DOI: 10.1007/s10593-015-1668-7.
38. Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A. et al. // Russ. Chem. Bull. 2019. V. 68, No. 4. P. 691. DOI: 10.1007/s11172-019-2476-5.
39. Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Papaianina E.S. et al. // Macrocyclics. 2015. V. 8, No. 3. P. 310. DOI: 10.6060/mhc150870d.
40. Krauze A.A., Odynets A.G., Verreva A.A. et al. // Pharm. Chem. J. 1991. V. 25, No. 7. P. 477. DOI: 10.1007/BF00772003.
41. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V. et al. // ACS Med. Chem. Lett. 2013. V. 4, No. 9. P. 869. DOI: 10.1021/ml400226s.
42. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V. et al. // Res. Results Pharmacol. 2017. V. 3, No. 4. P. 20. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25.
43. Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V. et al. // Pharm. Chem. J. 2017. V. 51, No. 8. P. 648. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1.
44. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В. и др. // Бюлл. Сиб. Мед. 2019. Т. 18, № 3, с. 21. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28.
45. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A. et al. // J. Med. Chem. 1996. V. 39, No. 19. P. 3606. DOI: 10.1021/jm960375o.
46. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2013. V. 21, No. 17. P. 5548. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.05.061.
47. Mullan M.J., Paris D., Bakshi P. Pat. WO2008070875 (2008). Avail. URL: <https://worldwide.espacenet.com/>.
48. Bibik E.Yu., Kurbanov L.I., Grygoryan S.A. et al. // J. Siber. Med. Sci. 2021. V. 3. P. 45. DOI: 10.31549/2542-1174-2021-3-45-55.
49. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю. и др. // ЖОХ. 2021. Т. 91, № 9. С. 1359. DOI: 10.31857/S0044460X21090079.
50. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю. и др. // ЖОХ. 2022. Т. 92, № 1, С. 72. DOI: 10.31857/S0044460X22010097.
51. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю. и др. // Биоорг. хим. 2022. Т. 48, № 4. С. 486. DOI: 10.31857/S0132342322030101.
52. Ivasiv V., Albertini C., Gonçalves A.E. et al. // Curr. Top. Med. Chem. 2019. V. 19, No. 19. P. 1694–1711. DOI: 10.2174/1568026619666190619115735.
53. Prasher P., Sharma M., Aljabali A.A.A. et al. // Drug Dev. Res. 2020. V. 81, No. 7. P. 837. DOI: 10.1002/ddr.21704.

54. *Auti P.S., George G., Paul A.T.* // RSC Adv. 2020. V. 10, No. 68. P. 41353. DOI: 10.1039/d0ra06642g.
55. *Decker M.* // Mini Rev. Med. Chem. 2007. V. 7, No. 3. P. 221. DOI: 10.2174/138955707780059817.
56. *Mishra S., Singh P.* // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 124. P. 500. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.08.039.
57. *Oliveira R., Miranda D., Magalhães J. et al.* // Bioorg. Med. Chem. 2015. V. 23, No. 16. P. 5120. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.04.017.
58. *Anusionwu C.G., Aderibigbe B.A., Mbianda X.Y.* // Mini Rev. Med. Chem. 2019. V. 19, No. 6. P. 450. DOI: 10.2174/1389557519666181210162003.
59. Design of hybrid molecules for drug development. *Decker M.* (ed.). Amsterdam: Elsevier, 2017. 338 pp.
60. *Panda P., Chakroborty S.* // ChemistrySelect. 2020. V. 5, No. 33. P. 10187. DOI: 10.1002/slct.202002790.
61. *Shiri P.* // Mini Rev. Med. Chem. 2021. V. 21, No. 5. P. 536. DOI: 10.2174/1389557520666201027160436.
62. *Upadhyay H.C.* // Curr. Top. Med. Chem. 2021. V. 21, No. 8. P. 737. DOI: 10.2174/1568026621666210303145759.
63. *Lukevits É., Demicheva L.* // Chem. Heterocycl. Compds. 1993. V. 29, No. 3. P. 243. DOI: 10.1007/BF00531499.
64. *Alizadeh M., Jalal M., Khodaei Hamed A.S. et al.* // J. Inflam. Res. 2020. V. 13. P. 451. DOI: 10.2147/JIR.S262132.
65. *Sander T.* OSIRIS Property Explorer. Available URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.
66. *Daina A., Michielin O., Zoete V.* // Sci. Reports. 2017. V. 7. Article No. 42717. DOI: 10.1038/srep42717.
67. *Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M. et al.* // Nucl. acids Res. 2014. V. 42, No. W1. P. W32. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>.
68. *Cheng F., Li W., Zhou Y. et al.* // J. Chem. Inf. Model. 2012. V. 52, No. 11. P. 3099. DOI: 10.1021/ci300367a.
69. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V. et al.* // Chem. Heterocycl. Compds. 2012. V. 48. P. 309. DOI: 10.1007/s10593-012-0991-5.
70. *Наркевич А.Н., Виноградов К.А.* // Социальные аспекты здоровья населения. 2019. Т. 65, № 6. С. 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10.
71. Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское кардиологическое общество, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация междисциплинарной медицины, Российская ассоциация паллиативной медицины // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 4. С. 70. DOI: 10.17116/jnevro20151154170-82.
72. *Дядык А.И., Куглер Т.Е.* // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 12. С. 94–99. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.94-99.
73. *Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б. и др.* // Трудный пациент. 2019. Т. 176 № 10. С. 31. DOI: 10.24411/2074-1995-201910072.

Олейник Ирина Сергеевна – ассистент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки (Луганск). E-mail: irina.oleynik.0511@gmail.com

Бибик Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки (Луганск). E-mail: helen_bibik@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7470-608X

Доценко Виктор Викторович – доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии и технологий, Кубанский государственный университет (Краснодар); Лаборатория «ХимЭкс», Луганский государственный университет имени Владимира Даля (Луганск). E-mail: victor_dotsenko@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7163-0497

Стрелков Владимир Денисович – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии и технологий, Кубанский государственный университет (Краснодар). E-mail: vladstrelkov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0682-4815

Лукина Дарья Юрьевна – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии и технологий, Кубанский государственный университет (Краснодар). E-mail: dashakosylina@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-7685-1448

Фролов Константин Александрович – кандидат химических наук, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки (Луганск); доцент кафедры химии и инновационных химических технологий, Луганский государственный университет им. Владимира Даля (Луганск). E-mail: ka.frolov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8045-7582

Кривоколыско Сергей Геннадиевич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки (Луганск); заведующий научно-исследовательской лабораторией «ХимЭкс», Луганский государственный университет им. Владимира Даля (Луганск). E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9879-921

Василин Владимир Константинович – кандидат химических наук, доцент кафедры биоорганической химии и технической микробиологии, Кубанский государственный технологический университет (Краснодар). E-mail: vasvk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3707-9173

Поступила в редакцию 28 февраля 2023 г.

DOI: 10.14529/chem230306

SYNTHESIS, ANTI-EXUDATIVE AND ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF SUBSTITUTED N-(2,4-DICHLOROPHENYL)-5-CYANO-4-(2-FURYL)-2-METHYL-1,4-DIHYDROPYRIDIN-3-CARBOXAMIDES

I.S. Oleinik¹, irina.oleynik.0511@gmail.com

E.Yu. Bibik¹, helen_bibik@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7470-608X

V.V. Dotsenko^{2,3}, victor_dotsenko@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7163-0497

V.D. Strelkov², vladstrelkov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0682-4815

D.Yu. Lukina², dashakosylina@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-7685-1448

K.A. Frolov^{1,3}, ka.frolov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8045-7582

S.G. Krivokolysko^{1,3}, ksg-group-lugansk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9879-921

V.K. Vasilin⁴, vasvk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3707-9173

¹ St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russian Federation

² Kuban State University, Krasnodar, Russian Federation

³ Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russian Federation

⁴ Kuban State Technological University, Krasnodar, Russian Federation

One-pot reaction of cyanothioacetamide, N-(2,4-dichlorophenyl)acetamide and furfural in the presence of excessive N-methylmorpholine in EtOH at 25 °C gives N-methylmorpholinium 5-[(2,4-dichlorophenyl)carbamoyl]-3-cyano-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-thiolate, yielding 82%. Subsequent S-alkylation of the prepared thiolate with N-substituted α -chloroacetamides occurs in a regiospecific way to form N-(2,4-dichlorophenyl)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-oxo-2-([substituted aryl]amino)ethyl)sulfanyl]-1,4-dihydropyridin-3-carboxamides **10–17**. Compounds **10–17** were identified by means of IR and NMR spectroscopy, as well as by elemental analysis. Synthesized compounds **10–17** were examined for anti-exudative and anti-inflammatory activity. White laboratory rats numbering 112 individuals were divided into control (“acute formalin-induced paw edema”) and intact groups, 4 reference groups (acetylsalicylic acid, indomethacin, nimesulide, and paracetamol) and 8 experimental groups, ac-

According to the number of tested 1,4-dihydropyridine derivatives. The efficacy of the anti-inflammatory activity of the samples was evaluated in the model of “acute formalin paw edema” in rats, which was simulated by injecting 0.1 mL of 2% formalin solution into the aponeurosis of the right hind limb. The studied compounds were given intragastrically at a dose of 5 mg/kg 1.5 hours before the induction of the inflammatory process. Oncometric changes were measured quantitatively by limb girth. It was shown that the most pronounced anti-inflammatory activity was possessed by: N-(2,4-dichlorophenyl)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-oxo-2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]ethyl)sulfanyl]-1,4-dihydropyridin-3-carboxamide **12** (1.09–1.81 times more effective than the reference drugs); 6-[(2-anilino-2-oxoethyl)sulfanyl]-N-(2,4-dichlorophenyl)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamide **16**, which reduced the induced paw edema by 42.91% compared to control; N-(2,4-dichlorophenyl)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-6-({2-[(3-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl}sulfanyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamide **14** (1.65–2.85 times higher anti-inflammatory activity compared to the reference drugs in 18-hour experiments). N-(2,4-Dichlorophenyl)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-6-({2-[(3,5-dimethylphenyl)amino]-2-oxoethyl}sulfanyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamide **11** was found to be the most active, reducing paw edema 2.9 times more effectively than nimesulide.

Keywords: cyanothioacetamide, Michael addition, 1,4-dihydrnicotinamides, virtual bioscreening, anti-exudative activity, formalin induced edema, anti-inflammatory effect

Received 28 February 2023

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Синтез, антиэкссудативные и противовоспалительные свойства замещенных 2-метил-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидов / И.С. Олейник, Е.Ю. Бибик, В.В. Доценко и др. // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2023. Т. 15, № 3. С. 118–138. DOI: 10.14529/chem230306

FOR CITATION

Oleinik I.S., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Strelkov V.D., Lukina D.Yu., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Vasilin V.K. Synthesis, anti-exudative and anti-inflammatory properties of substituted N-(2,4-dichlorophenyl)-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamides. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chemistry*. 2023;15(3):118–138. (In Russ.). DOI: 10.14529/chem230306