



УДК 547.724.1:547.727:547.824:547.825

СИНТЕЗ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ НИКОТИНОНИТРИЛ-ФУРАНОВЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ГИБРИДОВ

© 2024 г. Д. А. Тильченко*, **, Е. Ю. Бибик*, **, В. В. Доценко***, ****, #,
С. Г. Кривоколыско*, *****, К. А. Фролов*, *****, Н. А. Аксенов****, И. В. Аксенова****

* Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки,
Россия, 91045 Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г

** Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия 308015, Белгород, ул. Победы, 85

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

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

***** Луганский государственный университет имени Владимира Даля,
Россия, 91034 Луганск, кв. Молодежный, 20А

Поступила в редакцию 28.08.2023 г.

После доработки 10.09.2023 г.

Принята к публикации 11.09.2023 г.

На основе цианотиоацетамида и фурфурола получены новые гибридные соединения, содержащие фрагменты 4-(2-фурил)-1,4-дигидроникотинонитрила и 4-(2-фурил)-1,4,5,6-тетрагидроникотинонитрила. Исследованы особенности гипогликемической активности полученных соединений *in vivo* при дексаметазоновом сахарном диабете у крыс в период выраженных старческих изменений. Обнаружены соединения, показавшие гипогликемическое действие, превосходящее таковое для препарата сравнения метформина.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, фурфурол, частично гидрированные никотинонитрилы, гипогликемическое действие, стероидный сахарный диабет

DOI: 10.31857/S0132342324020068, **EDN:** ONDZDA

ВВЕДЕНИЕ

Для разработки фармакологических препаратов повышенной эффективности в последние годы используется концепция молекулярной гибридизации – объединение двух или более фармакофорных скаффолдов в одной молекуле [1–3]. Концепция основана на предположении, что одна молекула проявляет структурные особенности двух (или более) “родительских” фармакофорных молекул, которые независимо действуют на две различные фармакологи-

ческие мишени. Наличие двух или более фармакофорных субъединиц в одной молекуле часто приводит к синергическому действию, превышающему сумму эффектов отдельных соединений [3]. Молекулярные гибриды активно используются в комбинированной терапии болезни Альцгеймера [4–7], паразитарных заболеваний [4, 5], онкологических заболеваний [5, 8], туберкулеза и грибковых заболеваний [9–11], нейродегенеративных процессов [12], малярии [13, 14], а также для лечения коинфекций ВИЧ + туберкулез [15] и др.

Сокращения: Мf – морфолин; NMM – N-метилморфолин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГКС – глюкокортикостероид; ДМСО – диметилсульфоксид; ДМФА – диметилформамид; СД – сахарный диабет; ЩЖ – щитовидная железа.

#Автор для связи: (эл. почта: victor_dotzenko_@mail.ru).

Известно, что производные 1,4-дигидро- и тетрагидроникотинонитрила обладают разнообразным биологическим действием. Так, 1,4-дигидропиридин-3-карбонитрилы (**I**, **II**) проявляют антиоксидантные и гепатопротекторные свойства [16, 17], соединения (**III**, **IV**) обладают противовирусной активностью [18] (рис. 1). Кроме того, у родственных пиридо-1,3,5-тиадиазинов (**4**) выявлен аналептический эффект [19], показано противовоспалительное [20], адаптогенное [21] и анальгетическое действие [22]. Сообщается [23], что соединение (**V**) обладает противовирусным действием, соединения (**VI**, **VII**) – сильные анальгетики [22], а соединение (**VIII**) ингибирует аутоаксин [24]. 1,4-Дигидропиридин-3-карбонитрилы, конъюгированные с остатками α -D-глюко- или галактопиранозы (структура (**IX**)), рис. 1), оказывают выраженное противоопухолевое действие [25]. Ряд селенсодержащих частично насыщенных никотинонитрилов активен в отношении вируса клещевого энцефалита в микромолярных концентрациях *in vitro* [26]. В целом следует отметить высокий потенциал производных никотинонитрила для поиска новых биологически активных субстанций (обзорные работы [27–35]).

В современной медицинской практике уже используется ряд молекулярных гибридов на основе

производных фурана. Среди них стоит отметить анальгетик мирфентанил, противомикробные препараты фуразолин, фурадонин, диуретик фуросемид, гипотензивный агент празозин и ряд других. Для многих производных фурана задокументирована биологическая активность [36, 37], а 2-фурильный фрагмент – известный фармакофорный остаток.

Из литературных данных известно, что гибридные молекулы общей структуры (**X**) (рис. 2), сочетающие 2-фурильный и 1,4-дигидроникотинонитрильный фрагменты, обладают активностью в отношении вируса омской геморрагической лихорадки [18], оказывают анальгетическое [38–43] и противовоспалительное [44] действие. Соединение (**XI**) [26, 45] проявляет умеренно выраженное противовирусное действие. По данным виртуального скрининга, соединение (**XII**) обладает сродством к аденозиновому рецептору A_{2A} [46]. Дигидропиридин (**XIII**) – селективный модулятор глюкокортикоидных рецепторов с потенциальной противовоспалительной эффективностью [47]. Согласно патентным данным [48], соединения (**XIV**) ингибируют тирозинкиназу c-Met. Соединение (**XV**) – сильный ингибитор ацетилхолинэстеразы, перспективный для терапии болезни Альцгеймера [49]. 1,4-Дигидроникотинонитрил (**XVI**) методом высокопроизводительного скрининга

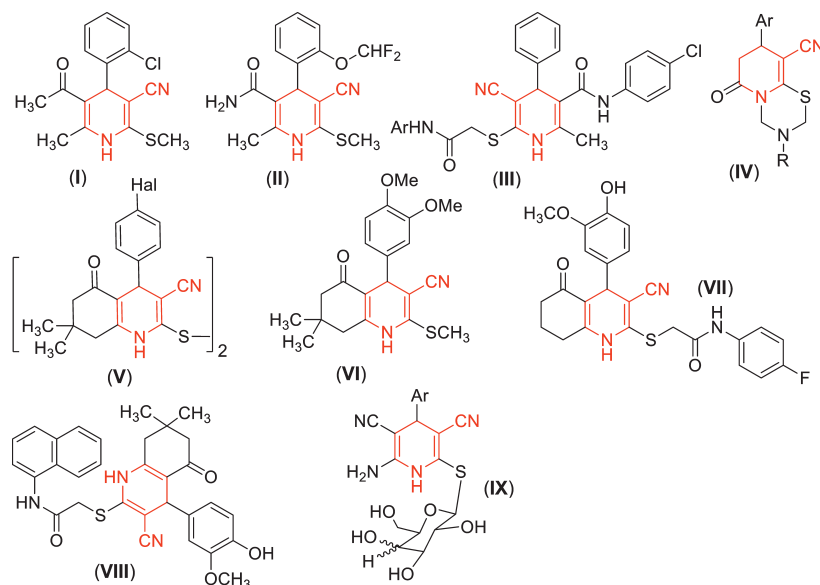


Рис. 1. Биологически активные 1,4-дигидроникотинонитрилы.

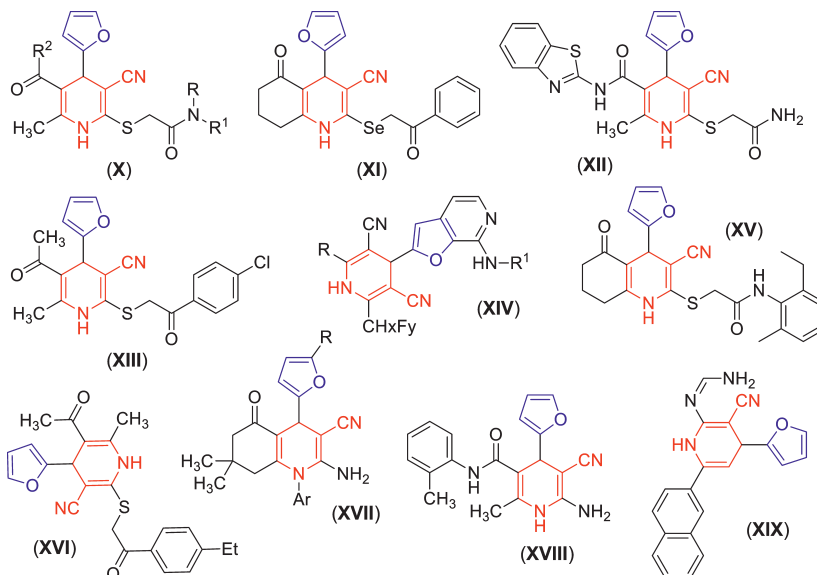


Рис. 2. Биологически активные гибридные молекулы с 2-фурильным и 1,4-дигидроникотинитрильным фрагментами.

идентифицирован как ингибитор AmpC β -лактамазы [50]. 4-(2-Фурил)хинолины (XVII) в опытах *in vitro* показали незначительную противоопухолевую активность [51, 52], тогда как 4-(2-фурил)-1,4-дигидроникотинитрилы (XVIII) [53] и (XIX) [54] проявили высокую цитотоксичность в отношении ряда линий раковых клеток. Данные о молекулярных гибридах, содержащих 2-фурильный и 1,4,5,6-тетрагидроникотинитрильный фрагменты, менее многочисленны. Так, в литературе упоминается противовирусное [26] и анальгетическое [38, 41] действие таких соединений.

Таким образом, создание гибридных молекул, сочетающих в себе остатки фуранового цикла и 1,4-дигидро- или 1,4,5,6-тетрагидроникотинитрила, представляется перспективным направлением поиска новых биологически активных соединений.

Цель настоящего исследования – синтез новых никотинитрил-фурановых гибридных молекул на основе цианотиоацетамида и изучение их гипогликемической активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез никотинитрил-фурановых гибридных молекул. Для исследования гипогликемического действия из синтезированной библиотеки

4-(2-фурил)никотинитрилов (>100 соединений) были отобраны четыре соединения (XX–XXIII) (схемы 1, 2). Для соединений (XX–XXIII) поиск протеиновых мишеней с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [55] на базе веб-сервера GalaxyWeb [56, 57], а также сервиса SwissTarget Prediction [58] показал сродство к следующим мишеням: 1) связанному с G-белком рецептором GPR119, отвечающим за регуляцию глюкозозависимой секреции инкретинов и инсулина [59]; 2) родопсиноподобному рецептору GPR142, стимулирующему секрецию инсулина [60, 61]; 3) ферменту киназа-3-гликогенсинтазе (GSK3B), ингибиторы которой снижают уровень глюкозы в крови [62]; 4) глюкокиназе (гексокиназе VI, GCK) [63–65]; 5) рецепторам, активируемым пероксисомными пролифераторами PPAR α , PPAR γ – связывание с этими рецепторами способствует снижению инсулинорезистентности, уменьшению уровня глюкозы в крови и нормализации липидного обмена [66, 67]; 6) рецепторам свободных жирных кислот FFAR1 (GPR40), регуляторам секреции инсулина [68, 69]. В целом для соединений (XX–XXIII), обладающих сродством к указанным мишеням, можно предполагать гипогликемический эффект *in vivo*.

Синтез соединений (XX) и (XXI) осуществляли по схеме 1. Цианотиоацетамид (XXIV) реагировал

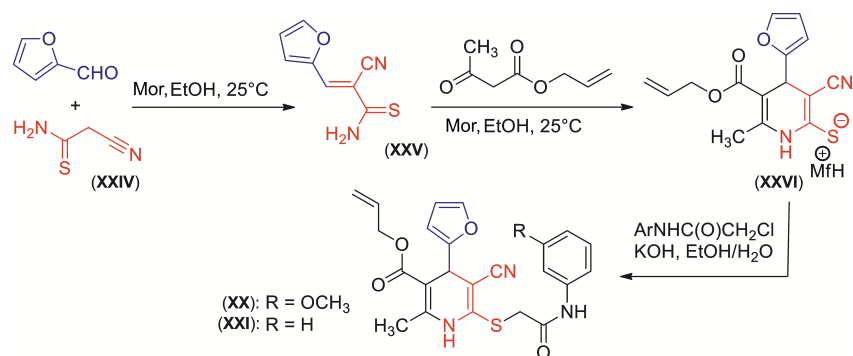


Схема 1. Синтез соединений (XX) и (XXI).

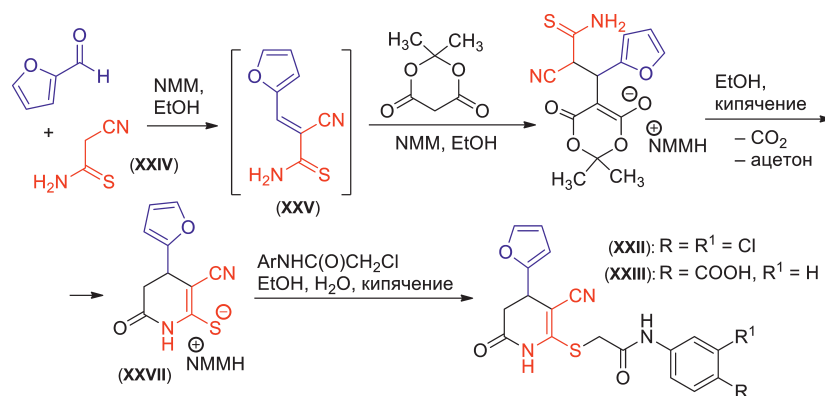


Схема 2. Синтез соединений (XXII) и (XXIII).

с фурфуролом в присутствии каталитического количества морфолина (Mor); продукт конденсации Кнёвенагеля (XXV) вводили далее в реакцию *in situ* с аллилацетатом и избытком морфолина. Полученный пиридин-2-тиолат (XXVI) подвергали *S*-алкилированию в присутствии щелочи соответствующими α -хлорацетанилидами.

Соединения (XXII) и (XXIII) также были синтезированы из цианотиоацетамида (XXIV). Так, реакцией тиоамида (XXIV) с фурфуролом и кислотой Мельдрума в присутствии избытка *N*-метилморфолина (NMM) известным [38, 70–72] способом был получен 6-оксо-4-(2-фурил)-3-цианотетрагидропиридин-2-тиолат *N*-метилморфолина (XXVII). Алкилированием тиолата (XXVII) замещенными α -хлорацетанилидами в водно-спиртовом растворе были получены целевые никотинитрилы (XXII) и (XXIII) (схема 2).

Соединения (XX–XXIII) представляют собой мелкокристаллические вещества белого или беже-

вого цвета, плохо растворимые в этаноле, умеренно растворимые в ацетоне, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО. Их строение подтверждено комплексом спектральных данных ^1H -, ^{13}C -ЯМР и Фурье-ИК-спектрофотометрии.

Гипогликемическое действие соединений (XX–XXIII) *in vivo*. Синтезированные гибридные соединения (XX–XXIII) исследовали на наличие гипогликемической активности (способности снижать уровень глюкозы в крови) в эксперименте по изучению течения дексаметазонового сахарного диабета (СД) у крыс в период выраженных старческих изменений.

Дексаметазон – фторированный глюкокортико-стероид (ГКС). Известно, что длительный прием ГКС за счет прямой стимуляции глюконеогенеза вызывает гипергликемию. Отмечено также прямое повреждающее действие на β -клетки поджелудочной железы. Высокие дозы ГКС нарушают секреторную функцию β -клеток и приводят к развитию

инсулинорезистентности. Механизм нарушения регуляции обмена углеводов и липидов связывают в основном с прямым влиянием ГКС на экспрессию транспортеров глюкозы GLUT1 и GLUT4, а также инактивацией митохондриальной FAD-глицерофосфатдегидрогеназы, что приводит к инсулинорезистентности, снижению утилизации глюкозы адипоцитами и нарушению индуцированной глюкозой секреции инсулина.

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах, которых разделили на семь групп: интактную, контрольную, референтную и четыре опытные группы (для каждого из исследуемых соединений (XX–XXIII)). Всем крысам, кроме животных интактной группы, для развития СД вводили дексаметазон (в дозировке 125 мкг/кг ежедневно в течение 13 сут) [73]. Далее проводили фармакокоррекцию СД в течение трех недель. В качестве препарата сравнения, которым проводили фармакокоррекцию СД в референтной группе, использовали гипогликемический агент метформин (1,1-диметилбигуанида гидрохлорид). Интервал применяемых доз, согласно утвержденной инструкции по применению препарата метформин, составляет 1000–3000 мг в сутки. Принимая во внимание среднюю массу тела человека для Евразийского континента – 70 кг, можно вычислить дозу в пересчете мг/кг массы тела для человека, она составляет 14.29–42.86 мг/кг. Используя предложенный в работе [74] метод экстраполяции доз, принимая во внимание коэффициент для лабораторной крысы (3.62) и коэффициент для человека (0.57) и, соответственно, перемножив эти коэффициенты, получаем общий коэффициент, на который следует умножить дозу метформина. Таким образом, доза метформина для использования его как референтного препарата (препарата сравнения) находится в диапазоне 90.74–272.16 мг/кг. Принимая во внимание относительную безопасность данного лекарственного средства и то, что в литературе встречаются данные об использовании дозы метформина в экспериментах на крысах до 400 мг/кг, нами было принято решение применять данное лекарственное средство в дозе, близкой к верхней границе нормы – 200 мг/кг. Исследуемые

новые гетероциклические соединения (XX–XXIII) вводили животным из расчета 1 мг/кг массы тела. Опытные соединения и препарат сравнения вводили *per os* в виде свежеприготовленной суспензии через атравматический зонд ежедневно в течение трех недель. Животным контрольной группы вводили плацебо (физиологический раствор). Динамика изменения массы тела во всех экспериментальных группах крыс представлена на рис. 3.

Рис. 3 отражает весь период эксперимента. Первый столбец – средняя начальная масса крыс (принята за 100%). Второй и третий столбцы – двухнедельный этап моделирования СД на первом этапе эксперимента. Два последних столбца – вес животных на этапе фармакокоррекции. Все время эксперимента животные интактной группы продолжали набирать массу тела согласно средним темпам, характерным для данной возрастной категории. Масса тела животных остальных групп на этапе моделирования СД стабильно снижалась. Однако начиная с третьей недели, когда животным было прекращено введение дексаметазона и начата фармакокоррекция соединениями (XX–XXIII) и метформином, масса крыс стала постепенно увеличиваться. Поскольку этот феномен наблюдался и в контрольной группе, вероятно, это связано с отменой дексаметазона. Набор веса наблюдался у животных всех групп, кроме интактной, но только в трех группах масса тела животных не достигла первоначальных значений – это группы, которые получали метформин (97.83%) и соединения (XX) и (XXII) (95.51 и 97.03% соответственно). Этот факт заставляет предположить способность метформина и соединений (XX) и (XXII) уменьшать интенсивность синдрома отмены ГКС. Следует отметить, что согласно данным виртуального скрининга *in silico*, среди потенциальных мишеней соединений (XX) и (XXII) отмечены рецепторы кортикотропин-рилизинг-гормона 1-го типа (CRHR1). Известно, что ген рецептора CRHR1 вовлечен в регуляцию эндогенного уровня кортикостероидов и может оказывать влияние на ответ на глюкокортикостероиды, назначаемые экзогенно [75, 76].

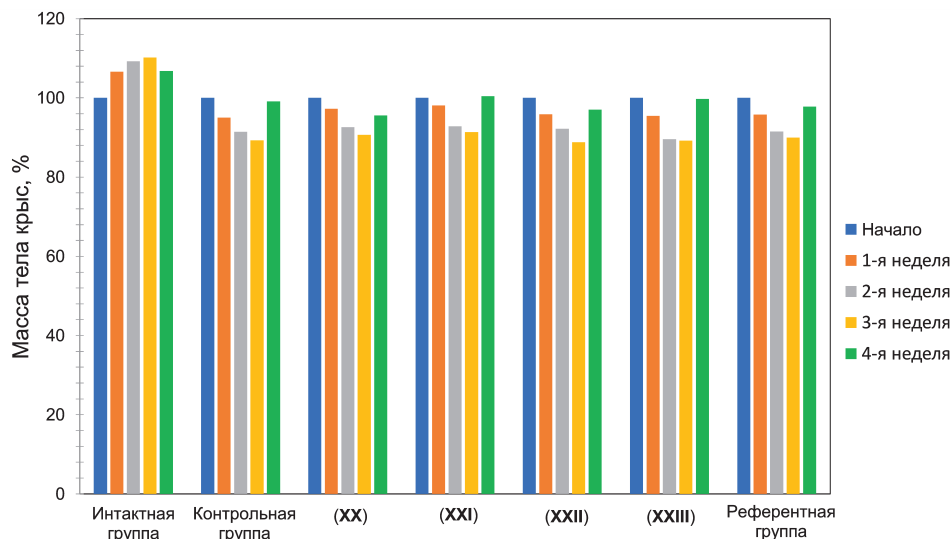


Рис. 3. Динамика изменения массы тела крыс на фоне моделирования дексаметазонового сахарного диабета с последующей фармакокоррекцией соединениями (XX–XXIII) и референтным препаратом метформином. Отличия значений в опытных, контрольной и референтной группах достоверны в сравнении с интактной группой ($p \leq 0.05$).

Согласно визуальным наблюдениям, у животных, получавших дексаметазон, отмечались изменения внешнего вида и поведенческих реакций, в соответствии с развитием ожидаемого СД. На протяжении эксперимента зафиксирована гибель 10 животных. Смерть наступила от осложнения СД, поскольку у погибших крыс были все признаки макроангиопатий (гангренозные изменения мордочки, хвоста и конечностей). Погибшие животные были в контрольной группе и опытных группах соединений (XXII) и (XXIII). В интактной и референтной группах, а также в опытных группах соединений (XX) и (XXI) погибших не было.

Данные замеров органомерических показателей щитовидной железы представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, высота и ширина щитовидной железы крыс в интактной и контрольной группах находятся в пределах статистической погрешности. Кроме того, у всех животных, получавших одно из соединений (XX–XXIII), высота щитовидной железы была больше, чем у животных интактной и контрольной групп. Относительно ширины органа отмечено, что у крыс интактной, контрольной групп и крыс опытной группы (XX) этот показатель был примерно одинаков (достоверность отличий

в пределах статистической ошибки). Показатель ширины щитовидной железы остальных опытных групп существенных изменений не претерпевал, но средняя величина этого показателя была ниже, чем в предыдущих трех группах.

Также после забоя крыс для измерения органомерических показателей из брюшной полости извлекали печень. Для дальнейшего сравнительного анализа производили замеры всех долей печени. Полученные данные представлены в табл. 2 и 3. Наиболее выраженные изменения на органомерическом уровне обнаружены у крыс контрольной группы. Как видно из табл. 2 и 3, измеренные линейные размеры долей печени крыс отличаются в разных группах. Так, в контрольной группе животных выявлены достоверные отличия в длине всех долей печени, кроме пятой. Анализируя полученные данные в опытных группах, следует отметить отсутствие достоверных отличий при сравнении с показателями в интактной группе по значениям длины долей печени у крыс, получавших соединение (XX). У крыс опытных групп, получавших фармакокоррекцию дексаметазонового СД соединениями (XXII) и (XXIII), зафиксированы достоверные увеличения длины первой, второй, пятой и шестой долей печени.

Таблица 1. Результаты замеров щитовидной железы крыс в модели дексаметазонового сахарного диабета после фармакокоррекции соединениями (XX–XXIII)

Показатель	Статистические параметры*	Группа животных						
		интактная	контрольная	(XX)	(XXI)	(XXII)	(XXIII)	референтная
Высота, см	M	1.63	1.61	2.00	1.84	1.88	1.96	1.93
	m	0.1	0.1	0.09	0.12	0.12	0.12	0.04
	σ^2	0.1242	0.0936	0.15	0.2386	0.1814	0.2176	0.0309
	σ	0.3525	0.3060	0.3872	0.4885	0.4259	0.4664	0.1759
	V	7.62	5.82	7.5	12.97	9.65	11.1	100.01
	n	12	9	17	17	14	13	17
Ширина, см	M	2.61	2.57	2.56	2.38	2.33	2.34	2.47
	m	0.28	0.22	0.17	0.13	0.19	0.24	0.06
	σ^2	0.9717	0.4400	0.4650	0.2994	0.4490	0.7709	0.0560
	σ	0.9858	0.6633	0.6819	0.5471	0.6701	0.8780	0.2366
	V	37.23	17.12	23.25	5.46	8.15	32.9	22.7
	n	12	9**	17	17	14**	13**	17

* Для каждого массива данных были вычислены среднее значение (M), стандартная ошибка (m), стандартное среднеквадратичное отклонение (σ), дисперсия значений (σ^2) и коэффициент вариации (V).

** В этих группах была зарегистрирована гибель крыс от осложнений СД.

Таблица 2. Длина долей печени крыс экспериментальных групп ($M \pm m$, $n = 9-17$)

Группа животных	Длина долей, см					
	первой	второй	третьей	четвертой	пятой	шестой
Интактная	4.09 ± 0.25	2.78 ± 0.18	2.55 ± 0.24	2.08 ± 0.19	1.92 ± 0.23	2.30 ± 0.13
Контрольная	$5.50 \pm 0.46^*$	$3.12 \pm 0.22^*$	$2.97 \pm 0.30^*$	$2.58 \pm 0.18^*$	1.93 ± 0.25	$2.71 \pm 0.20^*$
(XX)	4.68 ± 0.16	3.09 ± 0.16	2.52 ± 0.20	2.24 ± 0.19	2.14 ± 0.18	2.49 ± 0.16
(XXI)	4.40 ± 0.10	$3.35 \pm 0.13^*$	2.68 ± 0.16	2.36 ± 0.13	$2.44 \pm 0.13^*$	2.42 ± 0.15
(XXII)	$4.86 \pm 0.12^*$	$3.64 \pm 0.19^*$	2.24 ± 0.13	2.16 ± 0.12	$3.03 \pm 0.12^*$	$3.03 \pm 0.17^*$
(XXIII)	$4.74 \pm 0.19^*$	$3.37 \pm 0.24^*$	2.55 ± 0.16	2.28 ± 0.13	$2.43 \pm 0.24^*$	$2.89 \pm 0.12^*$
Референтная	$4.71 \pm 0.09^*$	$3.28 \pm 0.1^*$	2.50 ± 0.04	2.35 ± 0.06	$2.44 \pm 0.09^*$	2.51 ± 0.07

* Достоверные отличия по отношению к интактной группе ($p \leq 0.05$).

Таблица 3. Высота долей печени крыс экспериментальных групп ($M \pm m$, $n = 9-12$)

Группа животных	Высота долей, см					
	первой	второй	третьей	четвертой	пятой	шестой
Интактная	2.27 ± 0.06	1.75 ± 0.11	1.58 ± 0.19	1.20 ± 0.15	0.75 ± 0.07	1.74 ± 0.17
Контрольная	$2.53 \pm 0.18^*$	1.83 ± 0.17	$1.82 \pm 0.17^*$	$1.61 \pm 0.18^*$	0.89 ± 0.04	$2.31 \pm 0.09^*$
(XX)	2.39 ± 0.10	1.49 ± 0.16	1.04 ± 0.07	0.94 ± 0.06	0.97 ± 0.09	$2.46 \pm 0.18^*$
(XXI)	$2.52 \pm 0.10^*$	1.65 ± 0.13	1.65 ± 0.12	1.12 ± 0.07	1.00 ± 0.06	2.02 ± 0.13
(XXII)	$2.59 \pm 0.12^*$	$2.89 \pm 0.17^*$	1.26 ± 0.14	1.07 ± 0.06	0.95 ± 0.05	$2.65 \pm 0.16^*$
(XXIII)	$2.62 \pm 0.17^*$	$2.28 \pm 0.20^*$	1.75 ± 0.14	1.18 ± 0.08	1.04 ± 0.08	$2.229 \pm 0.09^*$
Референтная	2.49 ± 0.08	1.64 ± 0.06	1.39 ± 0.04	1.05 ± 0.06	0.92 ± 0.06	$2.28 \pm 0.08^*$

* Достоверные отличия по отношению к интактной группе ($p \leq 0.05$).

Наиболее выраженные изменения на органомерическом уровне по показателю высоты долей печени обнаружены в контрольной группе животных, получавших дексаметазон без фармакокоррекции. Как видно из табл. 3, высота первой, третьей,

четвертой и шестой долей печени в контрольной группе достоверно ($p \leq 0.05$) увеличилась по сравнению со значениями в интактной группе. Измерения высоты долей печени крыс опытных групп свидетельствуют об увеличении первой, второй

и шестой долей печени крыс, получавших соединения (XXII) и (XXIII) для фармакокоррекции дексаметазонового СД.

По результатам исследований морфологических показателей печени (изменения относительной и абсолютной массы, объема и плотности) наиболее выраженная гепатомегалия установлена у животных контрольной группы, у которых абсолютная масса печени составляла в среднем 16.43 г (3.4% от массы тела) при средних показателях у животных интактной группы 14.44 г (2.8% от массы тела) [77]. При этом средняя масса печени крыс, получавших соединение (XX), отличалась от показателей интактной группы лишь незначительно и составляла 12.90 г (2.74% от массы тела). Максимальное количество патологических изменений было зарегистрировано у животных контрольной группы, получавших дексаметазон без коррекции – 88.9%, причем в 77.8% случаев печень у крыс из контрольной группы имела белесо-серую окраску, что характерно для холестатического гепатита, вызываемого ГКС. Для оценки степени тяжести стероидного СД и эффективности фармакокоррекции соединениями (XX–XXIII) также проводили визуальный осмотр и наблюдение за

динамикой изменений состояния кожных покровов. Принимали во внимание наличие незаживающих ран и язв (а также динамика восстановления) и степень выраженности алопеции. Результаты представлены в табл. 4, 5.

Как видно из представленных в табл. 4 данных, животные опытных групп, получавшие соединения (XX–XXIII) для фармакокоррекции смоделированного СД, имели изменения кожных покровов. У крыс контрольной группы выявлено низкое число ран в стадии заживления. Обращает на себя внимание тот факт, что после применения в качестве корректора метаболических нарушений при сахарном диабете соединения (XXI) у 11 из 17 животных раны вообще отсутствовали.

В целом моделирование дексаметазонового СД привело к изменению внешнего вида шерстяного покрова. Как видно из представленных в табл. 5 данных, введение крысам на протяжении трех недель соединения (XXI) в 35% случаев предотвращало возникновение дексаметазоновой алопеции (облысения), а в остальных случаях существенно влияло на степень ее выраженности. В конт-

Таблица 4. Количественная характеристика крыс экспериментальных групп, имеющих раневые дефекты

Группа животных	Раны				Всего
	отсутствуют	гнойно-некротические	негнойные	в стадии заживления	
Интактная	11	0	0	1	12
Контрольная	4	0	3	2	9
(XX)	3	1	4	9	17
(XXI)	11	1	1	4	17
(XXII)	4	1	4	5	14
(XXIII)	4	1	3	5	13
Референтная	4	2	4	7	17

Таблица 5. Степень выраженности алопеции у крыс в экспериментальных группах

Группа животных	Степень выраженности алопеции				Всего
	отсутствует	слабо выраженная	средней выраженности	сильно выраженная	
Интактная	12	0	0	0	12
Контрольная	2	1	2	4	9
(XX)	3	1	12	1	17
(XXI)	6	4	5	2	17
(XXII)	1	4	5	4	14
(XXIII)	1	4	4	4	13
Референтная	5	4	6	2	17

Таблица 6. Результаты биохимического анализа крови крыс в эксперименте моделирования стероидного сахарного диабета с последующей фармакокоррекцией соединениями (XX–XXIII)

Группа		Глюкоза, mM	Билирубин, мкМ	АЛТ, мМ	АСТ, мМ	Тимол, ед.	Холестерин, mM	ТГР, mM
Интактная	M	5.53	10.98	1.45	1.62	1.28	2.48	2.05
	m	0.21	2.74	0.15	0.24	0.10	0.09	0.22
Контрольная	M	11.73	15.83	2.75	2.04	2.31	4.11	4.38
	m	0.27	2.48	0.29	0.21	0.64	0.60	1.42
(XX)	M	6.47	10.95	1.31	1.51	0.88	2.22	1.44
	m	0.48	1.58	0.16	0.15	0.10	0.08	0.10
(XXI)	M	5.59	16.32	1.46	1.95	1.11	2.49	2.10
	m	0.21	2.98	0.15	0.14	0.08	0.09	0.20
(XXII)	M	5.42	13.21	0.98	1.68	0.83	2.36	1.58
	m	0.20	1.91	0.11	0.16	0.08	0.07	0.11
(XXIII)	M	5.18	11.85	1.66	1.42	1.21	2.28	1.37
	m	0.32	2.62	0.17	0.19	0.11	0.14	0.08
Референтная	M	7.12	12.63	2.62	2.02	2.15	2.88	2.5
	m	0.26	0.93	0.12	0.12	0.18	0.14	0.25

M – среднее значение, m – стандартная ошибка, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ТГР – триглицериды.

рольной группе у семи крыс развивалась алопеция преимущественно сильной степени выраженности.

По окончании эксперимента был произведен отбор крови животных для определения биохимических показателей и печеночных маркеров. Результаты представлены в табл. 6. Как видно из табл. 6, максимальный уровень гликемии наблюдается у крыс контрольной группы (у животных, которые не получали фармакокоррекцию после воздействия дексаметазона). Хотя этот показатель был значительно ниже, чем после первого этапа моделирования СД, он все же был достаточно высок, чтобы диагностировать стероидный СД. Установлено, что все четыре соединения (XX–XXIII) обладают выраженной гипогликемической активностью. Значения показателей уровня глюкозы близки к значениям у интактных животных. Референтный препарат метформин оказался менее эффективным в сравнении с действием исследуемых соединений (XX–XXIII). Помимо гипергликемии у животных контрольной группы следует отметить и максимально высокие показатели других биохимических маркеров, за исключением показателя уровня билирубина.

В целом биохимические показатели крови крыс свидетельствуют о том, что все исследуемые соединения (XX–XXIII) проявили гипогликемическую активность. Концентрация глюкозы составила 6.47,

5.59, 5.42 и 5.18 mM для соединений (XX), (XXI), (XXII) и (XXIII) соответственно, что значительно ниже значений в контрольной и даже референтной группах (11.73 и 7.12 mM соответственно). Основные показатели печеночного метаболизма (уровень билирубина, активности ферментов АЛТ и АСТ), а также липидного обмена (уровень холестерина и ТГР) были максимальны у крыс контрольной группы. Исключением был показатель уровня билирубина в опытной группе после применения 1,4-дигидропиридина (XXI). Уровень билирубина был минимален в опытной группе на фоне введения дигидропиридина (XX) и был сопоставим с аналогичным показателем интактной группы (10.95 и 10.98 мкМ соответственно) против 15.83 мкМ в контрольной группе. Не выявлено достоверных отличий активности обеих изучаемых в эксперименте трансаминаз в крови крыс опытных групп, получавших соединения (XX–XXIII), и крыс интактной группы. Концентрация холестерина и триглицеридов в опытной группе крыс, получавших соединение (XX), также была ниже соответствующих показателей в группе интактных животных. Уровень холестерина и триглицеридов в крови крыс опытной группы на фоне применения 1,4-дигидропиридина (XXI) был на уровне аналогичных показателей животных интактной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры получали на спектрофотометре Vertex 70 (Bruker, Германия) с приставкой НПВО на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц – ^{13}C ; Bruker, Германия) в растворе DMSO- d_6 , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы DMSO (δ_{H} 2.49, δ_{C} 39.50 м.д.). Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинках Сорбфил-А (ООО “Имид”, Краснодар, Россия), элюент – ацетон–петролейный эфир (1 : 1) или этилацетат–гексан (1 : 1), проявитель – пары иода, УФ-детектор.

Синтез аллиловых эфиров 6-[(2-(ариламино-2-оксоэтил)тио)-2-метил-4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (XX, XXI) (общая методика). 5-((Аллилокси)карбонил)-6-метил-4-(2-фурил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолат морфолина (XXVI). К смеси свежеперегнанного фурфурола (3.0 мл, 36.2 ммоль) и цианотиоацетамида (XXIV) [78] (3.63 г, 36.2 ммоль) в EtOH (15 мл) при интенсивном перемешивании добавляли следовые количества морфолина (10 мкл) и перемешивали при 25°C до полной конверсии по ТСХ (при этом выпадал темно-желтый осадок продукта конденсации по Кнёвенагелю, 3-(2-фурил)-2-цианотиоакриламид (XXV)). Далее к суспензии тиоакриламида (XXV) при интенсивном перемешивании добавляли по каплям 5.1 мл (37 ммоль) аллилового эфира ацетоксусной кислоты и 4.3 мл (50 ммоль) морфолина. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, смесь выдерживали 24 ч, осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, высушивали при 60°C. Получили 12.1 г (83%) тиолата (26) в виде бежевого порошка с розовым оттенком.

Алкилирование тиолата (XXVI). Тиолат (XXVI) (1.5 г, 3.85 ммоль) суспендировали в 15 мл EtOH, добавляли при перемешивании 2.0 мл (3.86 ммоль) 10%-ного водного KOH и перемешивали до растворения. Полученный раствор через бумажный фильтр прикапывали к раствору 3.85 ммоль α -хлор-

ацетанилида либо *N*-(3-метоксифенил)- α -хлор-ацетамида в 10 мл EtOH. Смесь перемешивали 3 ч, осадок отфильтровывали, промывали водным EtOH и высушивали при 60°C.

Аллиловый эфир 6-[[2-(3-метоксифенил)амино-2-оксоэтил]тио]-2-метил-4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (XX). Белый порошок, выход 82%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300 ш, ср, 3180 ш, сл (N–H), 2204 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1675 ш, с (COOR, CONH). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 2.31 с (3H, Py-CH₃), 3.74 с (3H, OCH₃), 3.92 AB-паттерн (SCH₂, 2J 15.0), 4.48–4.56 м (2H, OCH₂CH=), 4.68 с (1H, C⁴H Py), 5.13–5.19 м (2H, наложение сигналов =CH₂), 5.83–5.92 м (1H, OCH₂CH=CH₂), 6.05 д (1H, H³ фурил, 3J 3.1), 6.31–6.33 м (1H, H⁴ фурил), 6.70 дд (1H, H⁴ 3-МеОС₆Н₄НН, 3J 8.2, 4J 2.1), 7.11 д (1H, H⁶ 3-МеОС₆Н₄НН, 3J 8.5), 7.22–7.25 м (2H, H², H⁵ 3-МеОС₆Н₄НН), 7.50–7.51 м (1H, H⁵ фурил), 9.96 с (1H, NH Py), 10.00 с (1H, C(O)NH). Спектр ^{13}C -ЯМР DEPTQ (101 МГц, DMSO- d_6), δ_{C} , м.д.: 18.5* (CH₃-Py), 35.6* (C⁴H Py), 36.9 (SCH₂), 55.0* (MeO), 64.0 (CH₂O), 85.5 (C⁵ Py), 97.3 (C³ Py), 105.4* (C²H 3-МеОС₆Н₄НН), 105.5* (C³H фурил), 109.3* (C⁴H 3-МеОС₆Н₄НН), 110.5* (C⁴H фурил), 111.9* (C⁶H 3-МеОС₆Н₄НН), 117.1 (=CH₂), 118.7 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 129.7* (C⁵H 3-МеОС₆Н₄НН), 132.9* (CH=CH₂), 139.5 (C¹ 3-МеОС₆Н₄НН), 142.4* (C⁵H фурил), 144.0 (C⁶ Py), 146.9 (C² Py), 155.9 (C¹ фурил), 159.5 (C³ 3-МеОС₆Н₄НН), 165.6 (COOR), 167.1 (C(O)NH). * Сигнал в противофазе. Найдено, %: C, 61.88; H, 5.08; N, 8.96. C₂₄H₂₃N₃O₅S (М 465.52). Вычислено, %: C, 61.92; H, 4.98; N, 9.03.

Аллиловый эфир 2-метил-6-[[2-(фениламино)-2-оксоэтил]тио]-4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (XXI). Белый порошок, выход 84%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3302 ш, ср, 3146 ш, сл (N–H), 2201 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1699 с, 1653 ср (2 C=O). Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.д.: 2.31 с (3H, Py-CH₃), 3.94 AB-кв (SCH₂, 2J 14.9), 4.48–4.56 м (2H, OCH₂CH=), 4.67 с (1H, C⁴H Py), 5.12–5.20 м (2H, наложение сигналов =CH₂), 5.83–5.92 м (1H, OCH₂CH=CH₂), 6.05 д (1H, H³ фурил, 3J 3.2), 6.32–6.33 м (1H, H⁴ фурил), 7.07–7.10 м (1H, H⁴ PhNH), 7.31–7.35 м (2H, H³ H⁵ PhNH),

7.51–7.52 м (1H, H⁵ фурил), 7.55 д (2H, H² H⁶ PhNH, ³J 7.6), 10.08 уш.с (1H, NH), 10.39 уш.с (1H, CONH). Спектр ¹³C-ЯМР DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ_C, м.д.: 18.5* (CH₃-Py), 35.5* (C⁴H Py), 36.7 (SCH₂), 64.1 (C₂H₂O), 85.2 (C⁵ Py), 97.4 (C³ Py), 105.5* (C³H фурил), 110.6* (C⁴H фурил), 117.1 (=CH₂), 118.9 (C≡N), 119.6* (2C, C²H C⁶H NHPH), 124.1* (C⁴H NHPH), 128.9* (2C, C³H C⁵H CH NHPH), 132.9* (CH=CH₂), 138.3 (C¹ NHPH), 142.5* (C⁵H фурил), 144.3 (C⁶ Py), 147.2 (C² Py), 156.0 (C¹ фурил), 165.6 (COOR), 167.0 (C(O)NHPH). * Сигнал в противофазе. Найдено, %: C, 63.40; H, 4.95; N, 9.60. C₂₃H₂₁N₃O₄S (М 435.50). Вычислено, %: C, 63.43; H, 4.86; N, 9.65.

Синтез 2-[[6-оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио]-*N*-(3,4-дихлорфенил)ацетамида (XXII). Навеску (1.00 г, 3.1 ммоль) 6-оксо-4-(2-фурил)-3-цианотетрагидропиридин-2-тиолата *N*-метилморфолина (XXVII) [70, 71] растворяли при нагревании в 12 мл 60%-ного EtOH. Полученный раствор через бумажный фильтр добавляли к горячему (50–60°C) раствору 2-хлор-*N*-(3,4-дихлорфенил)ацетамида (0.74 г, 3.1 ммоль) в 15 мл EtOH. Смесь при перемешивании доводили до кипения и отставляли на 24 ч. Выпавший осадок через 24 ч отфильтровывали, промывали 60%-ным EtOH и петролейным эфиром, высушивали при 60°C. Бежевый порошок, выход 76%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3302, 3113 ш, ср (N–H), 2212 с (C≡N), 1703 с, 1666 с (2 C=O). Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.65 дд (1H, *цис*-C⁵H, ²J 16.5, ³J 4.4), 2.91 дд (1H, *транс*-C⁵H, ²J 16.4, ³J 7.1), 3.97 уш.с (2H, SCH₂), 4.12 дд (1H, H⁴, ³J 4.4, ³J 7.1), 6.21 д (1H, H³ фурил, ³J 3.3), 6.39 дд (1H, H⁴ фурил, ³J 3.3, ³J 1.8), 7.45 дд (1H, C⁶H NHA_г, ³J 8.8, ⁴J 2.4), 7.59 д (1H, C⁵H NHA_г, ³J 8.8), 7.61 дд (1H, H⁵ фурил, ³J 1.8, ⁴J 0.7), 7.94 д (1H, C²H NHA_г, ⁴J 2.4), 10.64 с (1H, NH), 10.68 с (1H, NH). Спектр ¹³C-ЯМР DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ_C, м.д.: 33.3* (C⁴H), 34.6 (C⁵H₂), 36.0 (SCH₂), 89.8 (C³), 106.4* (C³ фурил), 110.5* (C⁴ фурил), 117.8 (C≡N), 119.5* (CH Ar), 120.6* (CH Ar), 125.4 (C–Cl), 130.9* (CH Ar), 131.1 (C–Cl), 138.6 (C¹ ArNH), 143.2* (C⁵ фурил), 147.4 (C²), 152.3 (C¹ фурил), 167.0 (C(O)NHA_г), 168.4 (CONH Py). * Сигнал в противофазе. Найдено, %: C, 51.16; H, 3.15;

N, 9.93. C₁₈H₁₃Cl₂N₃O₃S (М 422.29). Вычислено, %: C, 51.20; H, 3.10; N, 9.95.

Синтез 4-(2-[[6-оксо-4-(2-фурил)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил]тио]ацетамидо)бензойной кислоты (XXIII). Навеску (1.00 г, 3.1 ммоль) 6-оксо-4-(2-фурил)-3-цианотетрагидропиридин-2-тиолата *N*-метилморфолина (XXVII) [70, 71] растворяли при нагревании в 15 мл 60%-ного EtOH. Полученный раствор через бумажный фильтр добавляли к теплomu (40–50°C) раствору 0.72 г (3.1 ммоль) 4-(2-хлорацетамидо)бензойной кислоты, предварительно нейтрализованной добавлением эквимольного количества соды, в 60%-ном этаноле (15 мл). Смесь перемешивали 6 ч, оставляли на 24 ч. К образовавшейся суспензии при перемешивании по каплям добавляли 10%-ную HCl до достижения pH 3–4. Осадок через 6 ч отфильтровывали, промывали 60%-ным EtOH и петролейным эфиром, высушивали при 60°C. Бежевый порошок, выход 74%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3306, 3269, 3200, 3126 ш, ср (N–H, O–H), 2210 с (C≡N), 1688 ш, с, 1668 ш, с (3 C=O). Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 2.65 дд (1H, *цис*-C⁵H, ²J 16.3, ³J 3.7), 2.91 дд (1H, *транс*-C⁵H, ²J 16.3, ³J 6.9), 4.01 уш.с (2H, SCH₂), 4.11–4.14 м (1H, H⁴), 6.21–6.22 м (1H, H³ фурил), 6.38–6.39 м (1H, H⁴ фурил), 7.61–7.62 м (1H, H⁵ фурил), 7.68 д (2H, CH NHA_г, ³J 8.2), 7.91 д (2H, CH NHA_г, ³J 8.2), 10.66 с (1H, NH), 10.71 уш.с (1H, NH), 12.78 уш.с (1H, COOH). Спектр ¹³C-ЯМР DEPTQ (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ_C, м.д.: 33.3* (C⁴H), 34.7 (C⁵H₂), 36.1 (SCH₂), 89.5 (C³), 106.4* (C³ фурил), 110.6* (C⁴ фурил), 117.9 (C≡N), 118.8* (2 CH Ar), 125.8 (C⁴ Ar), 130.6* (2 CH Ar), 142.5 (C¹ ArNH), 143.2* (C⁵ фурил), 147.6 (C²), 152.3 (C¹ фурил), 166.9 (C(O)NHA_г), 167.1 (COOH), 168.4 (CONH Py). * Сигнал в противофазе. Найдено, %: C, 57.36; H, 3.88; N, 10.55. C₁₉H₁₅N₃O₅S (М 397.40). Вычислено, %: C, 57.42; H, 3.80; N, 10.57.

Гипогликемическое действие соединений (XX–XXIII). Эксперимент проводили на базе кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки в осенне-зимний период, чтобы исключить влияние сезон-

ных ритмов. Полученные из вивария белые беспородные крысы случайно (методом “конвертов”) были распределены на группы, состоящие из 10 крыс. До начала эксперимента все лабораторные животные проходили двухнедельный карантин. На протяжении эксперимента всех животных содержали в виварии при одинаковых условиях: при естественном освещении, температуре воздуха 22–24°C, относительной влажности воздуха 40–50%, в пластиковых клетках до шести особей. Ограничения по количеству стандартного корма и воды не применялись. На протяжении всего эксперимента проводили еженедельное взвешивание животных с целью изучения динамики изменения массы тела крыс. Также ежедневно наблюдали за внешним видом и поведенческими реакциями животных.

Согласно дизайну исследования, эксперимент проводили на 114 крысах-самцах (возраст 18 месяцев), которых разделили на семь групп: интактную (12 особей), контрольную (17 крыс), опытные (четыре группы по 17 крыс) и референтную (17 крыс).

У всех крыс, кроме интактной группы, моделировали стероидный СД введением глюкокортико-стероидного препарата дексаметазона (АО “КРКА, д.д., Ново место”, Словения) ежедневно в утренние часы посредством внутримышечной инъекции в течение 13 сут из расчета 125 мкг/кг массы тела [73]. Еженедельно проводили контрольное взвешивание животных с целью наблюдения за динамикой массы тела.

По истечении 13 сут крысам с экспериментальным диабетом проводили фармакокоррекцию: в опытных группах животным вводили соединения (XX–XXIII), в референтной группе – препарат сравнения метформин в объеме 2 мл. Крысам контрольной группы вводили плацебо (физиологический раствор) в объеме 2 мл. Исследуемые соединения (XX–XXIII), препарат сравнения и физиологический раствор вводили *per os* через атравматический зонд ежедневно на протяжении трех недель. Животные опытных групп получали одно из соединений (XX–XXIII) из расчета 1 мг/кг веса, поскольку в ранее проведенных на кафедре многочисленных исследованиях другие производные

цианотиоацетамида на разнообразных моделях проявили биологическую активность. Животные референтной группы получали метформин из расчета 200 мг/кг. Доза препарата была выбрана согласно расчетному методу экстраполяции доз [74].

Раневые эффекты, алопеции наблюдали визуально и регистрировали в конце эксперимента.

По окончании эксперимента для оценки тяжести течения СД, а также результатов фармакокоррекции после применения соединений (XX–XXIII) и препарата сравнения метформина анализировали кровь, взятую во время забоя из бедренной вены крыс всех экспериментальных групп. Также после забоя крыс для измерения органомерических показателей из брюшной полости извлекали печень и щитовидную железу. Вскрытие проводили сразу же после забоя, чтобы исключить возможный автолиз тканей и клеток внутриклеточными ферментами.

На спектрофотометре SOLAR PM 2111 (ЗАО “СОЛАР”, Республика Беларусь) при применении стандартных методик определяли уровень глюкозы, общего билирубина, триглицеридов, холестерина, активность аминотрансфераз АЛТ и АСТ. Также проводили тимоловую пробу (пробу тимолового помутнения). Биохимические исследования осуществляли в лаборатории Луганской республиканской клинической психоневрологической больницы.

Статистическую обработку полученных результатов производили стандартными методами математической статистики, характеризующими количественную изменчивость. Для полученных данных вычисляли среднее значение (M), стандартную ошибку (m), стандартное среднеквадратичное отклонение σ , дисперсию значений σ^2 и коэффициент вариации V . Расчеты проводили с помощью программы Microsoft Excel 6.0. Для оценки статистической значимости использовали критерий Стьюдента ($p < 0.05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описан синтез четырех новых гибридных молекул, содержащих фрагменты 4-(2-фурил)-1,4-дигидроникотинонитрила и 4-(2-фурил)-1,4,5,6-тетрагидроникотинонитрила. Строение полученных сое-

динений подтверждено спектральными методами. На модели дексаметазонового сахарного диабета у крыс в период выраженных старческих изменений показано наличие заметного гипогликемического действия у всех четырех исследуемых соединений. По результатам визуального осмотра и анализа органомерических показателей щитовидной железы и печени, а также биохимических показателей крови и печеночных маркеров установлено, что фармакокоррекция 1,4-дигидропиридином (XX) показывает наилучшие метаболические и соматические изменения у крыс с дексаметазоновым сахарным диабетом. Гипогликемическое действие соединения (XX) превышает таковое у референтного препарата метформина. В то же время гибридные соединения с фрагментом 4-(2-фурил)-1,4,5,6-тетрагидро-никотинонитрила (структуры (XXII) и (XXIII)) обладают заметным гипогликемическим действием, но при этом не оказывают гепатопротекторного действия.

Проведенные исследования показывают перспективность дальнейшего изучения гибридных молекул – производных никотинонитрила. Соединение (XX) показало наилучший гипогликемический эффект при отсутствии выраженной гепатотоксичности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра “Диагностика структуры и свойств наноматериалов” и оборудования центра коллективного пользования “Эколого-аналитический центр” Кубанского государственного университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все манипуляции с животными осуществляли в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP), требованиями ФЗ РФ от 14.05.1993 № 4979-1 “О ветеринарии” (с изменениями от 02.07.2021), директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета

Европейского Союза “О защите животных, используемых в научных целях”.

Исследование одобрено комиссией по биоэтике Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки Министерства здравоохранения Луганской народной республики (протокол № 6 от 01.11.2021 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bérubé G.* // *Expert Opin. Drug Discov.* 2016. V. 11. P. 281–305.
<https://doi.org/10.1517/17460441.2016.1135125>
2. *Soltan O.M., Shoman M.E., Abdel-Aziz S.A., Narumi A., Konno H., Abdel-Aziz M.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. V. 225. P. 113768.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113768>
3. *Singh A.K., Kumar A., Singh H., Sonawane P., Paliwal H., Thareja S., Pathak P., Grishina M., Jaremko M., Emwas A.H., Yadav J.P., Verma A., Khalilullah H., Kumar P.* // *Pharmaceuticals.* 2022. V. 15. P. 1071.
<https://doi.org/10.3390/ph15091071>
4. *Ivasiv V., Albertini C., Gonçalves A.E., Rossi M., Bolognesi M.L.* // *Curr. Top. Med. Chem.* 2019. V. 19. P. 1694–1711.
<https://doi.org/10.2174/1568026619666190619115735>
5. *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. V. 81. P. 837–858.
<https://doi.org/10.1002/ddr.21704>
6. *Alarcón-Espósito J., Mallea M., Rodríguez-Lavado J.* // *Curr. Neuropharmacol.* 2021. V. 19. P. 832–867.
<https://doi.org/10.2174/1570159X18666200914155951>
7. *González J.F., Alcántara A.R., Doadrio A.L., Sánchez-Montero J.M.* // *Exp. Opin. Drug Discov.* 2019. V. 14. P. 879–891.
<https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1623201>

8. Auti P.S., George G., Paul A.T. // RSC Adv. 2020. V. 10. P. 41353–41392.
<https://doi.org/10.1039/d0ra06642g>
9. Shaveta, Mishra S., Singh P. // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 124. P. 500–536.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>
10. Anusionwu C.G., Aderibigbe B.A., Mbianda X.Y. // Mini Rev. Med. Chem. 2019. V. 19. P. 450–464.
<https://doi.org/10.2174/1389557519666181210162003>
11. Mehta K., Khambete M., Abhyankar A., Omri A. // Pharmaceuticals. 2023. V. 16. P. 377.
<https://doi.org/10.3390/ph16030377>
12. Design of hybrid molecules for drug development / Ed. Decker M. Amsterdam: Elsevier, 2017. 338 pp.
13. Oliveira R., Miranda D., Magalhães J., Capela R., Perry M.J., O'Neill P.M., Moreira R., Lopes F. // Bioorg. Med. Chem. 2015. V. 23. P. 5120–5130.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.017>
14. Chauhan S.S., Sharma M., Chauhan P.M.S. // Drug News Perspect. 2010. V. 23. P. 632–646.
<https://doi.org/10.1358/dnp.2010.23.10.1468390>
15. Leite D.I., de Castro Bazan Moura S., da Conceição Avelino Dias M., Costa C.C.P., Machado G.P., Pimentel L.C.F., Branco F.S.C., Moreira R., Bastos M.M., Boechat N. // Molecules. 2023. V. 28. P. 3342.
<https://doi.org/10.3390/molecules28083342>
16. Краузе А.А., Одынец А.Г., Веррева А.А., Германе С.К., Кожухов А.Н., Дубур Г.Я. // Хим.-фарм. журн. 1991. Т. 25. С. 40–43. [Krauze A.A., Odynets A.G., Verreva A.A., Germane S.K., Kozhukhov A.N., Dubur G.Ya. // Pharm. Chem. J. 1991. V. 25. P. 477–481.]
<https://doi.org/10.1007/BF00772003>
17. Fernandes M.A., Santos M.S., Moreno A.J., Chernova L., Krauze A., Duburs G., Vicente J.A. // Toxicol. In Vitro. 2009. V. 23. P. 1333–1341.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.07.002>
18. 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. V. 4. P. 869–874.
<https://doi.org/10.1021/ml400226s>
19. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Res. Results Pharmacol. 2017. V. 3. P. 20–25.
<https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25>
20. Биби́к Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девд́ера А.В., Де́менко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., До́ценко В.В., Кривоко́лыско С.Г. // Хим.-фарм. журн. 2017. Т. 51. С. 16–19. [Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Pharm. Chem. J. 2017. V. 51. P. 648–651.]
<https://doi.org/10.1007/s11094-017-1669-1>
21. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Де́менко А.В., Фролов К.А., До́ценко В.В., Кривоко́лыско С.Г. // Бюлл. сиб. мед. 2019. Т. 18. С. 21–28. [Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Bull. Sib. Med. 2019. V. 18. P. 21–28.]
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-21-28>
22. Биби́к И.В., Биби́к Е.Ю., До́ценко В.В., Фролов К.А., Кривоко́лыско С.Г., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербаков С.В., Овчаров С.Н. // ЖОХ. 2021. Т. 91. С. 190–204. [Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Ak-senova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. V. 91. P. 154–166.]
<https://doi.org/10.1134/S107036322102002X>
23. 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. V. 39. P. 3606–3616.
<https://doi.org/10.1021/jm960375o>
24. Norman D.D., Ibezim A., Scott W.E., White S., Parrill A.L., Baker D.L. // Bioorg. Med. Chem. 2013. V. 21. P. 5548–5560.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.05.061>
25. Abbas H.A., El Sayed W.A., Fathy N.M. // Eur. J. Med. Chem. 2010. V. 45. P. 973–982.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.039>
26. Orlov A.A., Eletskaia A.A., Frolov K.A., Golinet A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I. // Arch. Pharm. 2018. V. 351. P. e1700353.
<https://doi.org/10.1002/ardp.201700353>

27. Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11. С. 2123–2141. [Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1998. V. 47. P. 2053–2073.]
<https://doi.org/10.1007/BF02494257>
28. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // Химия гетероциклич. соед. 1999. № 5. С. 579–609. [Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. V. 35. P. 509–540.]
<https://doi.org/10.1007/BF02324634>
29. Литвинов В.П. // Усп. химии. 2006. Т. 75. № 7. С. 645–668. [Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2006. V. 75. P. 577–599.]
<https://doi.org/10.1070/RC2006v075n07ABEH003619>
30. Gouda M.A., Berghot M.A., Abd El Ghani G.E., Khalil A.E.G.M. // Synth. Commun. 2014. V. 44. P. 297–330.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2013.823549>
31. Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. // Synth. Commun. 2018. V. 48. P. 345–374.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1394468>
32. Gouda M.A., Hussein B.H., Helal M.H., Salem M.A. // J. Heterocycl. Chem. 2018. V. 55. P. 1524–1553.
<https://doi.org/10.1002/jhet.3188>
33. Gouda M.A., Attia E., Helal M.H., Salem M.A. // J. Heterocycl. Chem. 2018. V. 55. P. 2224–2250.
<https://doi.org/10.1002/jhet.3298>
34. Shamroukh A.H., Kotb E.R., Anwar M.M., Sharaf M. // Egypt. J. Chem. 2021. V. 64. P. 4509–4529.
<https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2021.64971.3392>
35. Hassan H., Hisham M., Osman M., Hayallah A. // J. Adv. Biomed. Pharm. Sci. 2023. V. 6. P. 1–11.
<https://doi.org/10.21608/jabps.2022.162396.1166>
36. Лукевиц Э., Демичева Л. // Химия гетероциклич. соед. 1993. С. 291–321. [Lukevits É, Demicheva L. // Chem. Heterocycl. Compds. 1993. V. 29. P. 243–267.]
<https://doi.org/10.1007/BF00531499>
37. Alizadeh M., Jalal M., Khodaei Hamed A.S., Kheirouri S., Tabrizi F.P.F., Kamari N. // J. Inflam. Res. 2020. V. 13. P. 451–463.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S262132>
38. 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. С. 1359–1374. [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. V. 91. P. 1646–1660.]
<https://doi.org/10.1134/S1070363221090073>
39. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Бюлл. мед. науки. 2023. № 1 (29). С. 5–15. [Bibik I.V., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Bull. Med. Sci. 2023. № 1 (29). P. 5–15.]
<https://doi.org/10.31684/25418475-2023-1-5>
40. Бибик Е.Ю., Олейник И.С., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Кубан. науч. мед. вестн. 2023. Т. 30. С. 64–75.
<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-64-75>
41. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Самокиш А.А., Вендиктова Ю.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // Биоорг. хим. 2022. Т. 48. С. 486–494. [Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2022. V. 48. P. 628–635.]
<https://doi.org/10.1134/S1068162022030104>
42. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Мязина А.В., Кривоколыско С.Г., Василин В.К., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2022. Т. 92. С. 72–91. [Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Myazina A.V., Krivokolysko S.G., Vasilin V.K., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. V. 91. P. 2588–2605.]
<https://doi.org/10.1134/S1070363221120306>
43. Bibik E.Yu., Kurbanov L.I., Grygoryan S.A., Krivokolysko D.S., Kudrina M.A., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // J. Siber. Med. Sci. 2021. № 3. P. 45–55.
<https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-3-45-55>

44. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Батищева Г.А., Самокиш А.А., Венидиктова Ю.С., Мязина А.В., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Кубан. науч. мед. вестн. 2022. Т. 29. С. 77–95.
<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-77-95>
45. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Химия гетероциклич. соед. 2013. № 8. С. 1232–1236. [Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. V. 49. P. 1146–1150.]
<https://doi.org/10.1007/s10593-013-1356-4>
46. 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. V. 55. P. 5311–5325.
<https://doi.org/10.1021/jm300280e>
47. Pang J.P., Hu X.P., Wang Y.X., Liao J.N., Chai X., Wang X.W., Shen C., Wang J.J., Zhang L.L., Wang X.Y., Zhu F., Weng Q.J., Xu L., Hou T.J., Li D. // Acta Pharmacol. Sin. 2022. V. 43. P. 2429–2438.
<https://doi.org/10.1038/s41401-021-00855-6>
48. Michels M., Briem H., Vakalopoulos A., Zimmermann K., Teusch N. // Patent WO2011061157A1, published 26.05.2011.
<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/043619076/publication/WO2011061157A1?q=pn%3DWO2011061157>
49. Zhang Y., Zhang S., Xu G., Yan H., Pu Y., Zuo Z. // Mol. Biosyst. 2016. V. 12. P. 3734–3742.
<https://doi.org/10.1039/c6mb00661b>
50. Jadhav A., Ferreira R.S., Klumpp C., Mott B.T., Austin C.P., Inglese J., Thomas C.J., Maloney D.J., Shoichet B.K., Simeonov A. // J. Med. Chem. 2010. V. 53. P. 37–51.
<https://doi.org/10.1021/jm901070c>
51. Alqasoumi S.I., Al-Taweel A.M., Alafeefy A.M., Ghorab M.M., Noaman E. // Eur. J. Med. Chem. 2010. V. 45. P. 1849–1853.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.022>
52. Alqasoumi S.I., Al-Taweel A.M., Alafeefy A.M., Hamed M.M., Noaman E., Ghorab M.M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V. 19. P. 6939–6942.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.10.065>
53. Azzam R.A., Mohareb R.M. // Chem. Pharm. Bull. 2015. V. 63. P. 1055–1064.
<https://doi.org/10.1248/cpb.c15-00685>
54. Ahmed M.H., El-Hashash M.A., Marzouk M.I., El-Naggar A.M. // J. Heterocycl. Chem. 2019. V. 56. P. 114–123.
<https://doi.org/10.1002/jhet.3380>
55. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. V. 60. P. 3246–3254.
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00104>
56. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods // Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea.
<https://galaxy.seoklab.org/index.html>
57. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. V. 40. Iss. W1. P. W294–W297.
<https://doi.org/10.1093/nar/gks493>
58. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Nucleic Acids Res. 2019. V. 47. Iss. W1. P. W357–W364.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
59. Тюреньков И.Н., Озеров А.А., Куркин Д.В., Логвинова Е.О., Бакулин Д.А., Волотова Е.В., Бородин Д.Д. // Усп. химии. 2018. Т. 87. С. 151–166. [Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Kurkin D.V., Logvinova E.O., Bakulin D.A., Volotova E.V., Borodin D.D. // Russ. Chem. Rev. 2018. V. 87. P. 151–166.]
<https://doi.org/10.1070/rcr4737>
60. Lin H.V., Efanov A.M., Fang X., Beavers L.S., Wang X., Wang J., Gonzalez Valcarcel I.C., Ma T. // PLoS One. 2016. V. 11. P. e0157298.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157298>
61. Ueda Y., Iwakura H., Bando M., Doi A., Ariyasu H., Inaba H., Morita S., Akamizu T. // PLoS One. 2018. V. 13. P. e0198762.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198762>

62. *Cohen P., Goedert M.* // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2003. V. 3. P. 479–487.
<https://doi.org/10.1038/nrd1415>
63. *Спасов А.А., Косолапов В.А., Бабков Д.А., Майка О.Ю.* // Пробл. эндокринол. 2018. Т. 64. С. 180–187.
<https://doi.org/10.14341/probl8747>
64. *Matschinsky F.M., Wilson D.F.* // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 148.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00148>
65. *Ashcroft F.M., Lloyd M., Haythorne E.A.* // *Trends Endocrinol. Metab.* 2023. V. 34. P. 119–130.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.12.007>
66. *Jay M.A., Ren J.* // *Curr. Diabetes Rev.* 2007. V. 3. P. 33–39.
<https://doi.org/10.2174/157339907779802067>
67. *Chandra A., Kaur P., Sahu S.K., Mittal A.* // *Chem. Biol. Drug Design.* 2022. V. 100. P. 947–967.
<https://doi.org/10.1111/cbdd.14020>
68. *Sharma N., Bhagat S., Singh Chundawat T.* // *Mini Rev. Med. Chem.* 2017. V. 17. P. 947–958.
<https://doi.org/10.2174/1389557517666170120152917>
69. *Li Z., Xu X., Huang W., Qian H.* // *Med. Res. Rev.* 2018. V. 38. P. 381–425.
<https://doi.org/10.1002/med.21441>
70. *Доценко В.В., Лебедева И.А., Кривоколыско С.Г., Повстяной М.В., Повстяной В.М., Костырко Е.О.* // Химия гетероциклич. соед. 2012. Т. 48. С. 492–499. [*Dotsenko V.V., Lebedeva I.A., Krivokolysko S.G., Povstyanoi M.V., Povstyanoi V.M., Kostyrko E.O.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. V. 48. P. 462–469.]
71. *Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Papayanina O.S., Suikov S.Yu., Krivokolysko S.G.* // *ACS Comb. Sci.* 2014. V. 16. P. 543–550.
<https://doi.org/10.1021/co5000807>
72. *Dotsenko V.V., Bushmarinov I.S., Goloveshkin A.S., Chigorina E.A., Frolov K.A., Krivokolysko S.G.* // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2017. V. 192. P. 47–52.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1224877>
73. *Чуканова Г.Н., Дворацк М., Искаков С.С., Курмамбаев Е.Ж.* // Наука и здравоохранение. 2014. № 4. С. 4–8.
74. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С.* // Докл. АН СССР. 1979. Т. 247. С. 1513–1516.
75. *Song Q.Q., Xie W.Y., Tang Y.J., Zhang J., Liu J.* // *Pharmacogenomics.* 2017. V. 18. P. 293–316.
<https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0151>
76. *García-Menaya J.M., Cordobés-Durán C., García-Martín E., Agúndez J.A.* // *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10. P. 520.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00520>
77. *Тильченко Д.А., Бирик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Батищева Г.А., Кетова Е.С.* // *J. Siber. Med. Sci.* 2023. Т. 7. С. 118–131.
<https://doi.org/10.31549/2542-1174-2023-7-1-118-131>
78. *Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.* // Усп. химии. 2018. Т. 87. С. 1–27.
<https://doi.org/10.1070/RCR4760>

Synthesis and Hypoglycemic Activity of New Nicotinonitrile-Furan Molecular Hybrids

D. A. Tilchenko^{*, **}, E. Yu. Bibik^{*, **}, V. V. Dotsenko^{***, ****, #}, S. G. Krivokolysko^{*, ****},
K. A. Frolov^{*, ****}, N. A. Aksenov^{****}, and I. V. Aksenova^{****}

[#]E-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

^{*}Lugansk State Medical University named after St. Luke,
kv. 50 let Oborony Luganska 1g, Lugansk, 91045 Russia

^{**}Belgorod State National Research University, ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015 Russia

^{***}Kuban State University, ul. Stavropolskaya 149, Krasnodar, 350040 Russia

^{****}North Caucasus Federal University, ul. Pushkina 1, Stavropol, 355009 Russia

^{*****}Vladimir Dahl Lugansk State University, kv. Molodezhny 20A, Lugansk, 91034 Russia

New hybrid molecules bearing 4-(2-furyl)-1,4-dihydronicotinonitrile and 4-(2-furyl)-1,4,5,6-tetrahydronicotinonitrile fragments were prepared starting from cyanothioacetamide and furfural. The hypoglycemic activity in dexamethasone-induced diabetes mellitus was investigated *in vivo* in senile rats. Some compounds revealed hypoglycemic effects superior to that of the reference drug (metformin).

Keywords: cyanothioacetamide, furfural, partially saturated nicotinonitriles, hypoglycemic effects, steroid-induced diabetes mellitus