

УДК 615.214.22:616-092.4  
DOI 10.31684/25418475-2023-1-5

## АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНОТИАЕНО[2,3-В]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск  
91045, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г

<sup>2</sup>Научно-исследовательская лаборатория «ХимЭкс», Луганский государственный университет  
им. Владимира Даля, г. Луганск  
91034, г. Луганск, кв. Молодежный, д. 20а, корп. 7

<sup>3</sup>Кубанский государственный университет, г. Краснодар  
350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149

Бибик И.В.<sup>1</sup>, Бибик Е.Ю.<sup>1</sup>, Фролов К.А.<sup>1,2</sup>, Доценко В.В.<sup>3</sup>, Кривоколыско С.Г.<sup>1,2</sup>

### Резюме

**Введение.** В настоящее время поиск новых высокоэффективных и безопасных болеутоляющих средств является актуальным направлением современных фармакологических исследований.

**Цель исследования.** Изучить антиноцицептивную активность десяти образцов новых производных конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридина в классическом тесте горячей пластины.

**Методы.** Синтезированные нами на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля 340 новых производных цианотиоацетамида были подвергнуты виртуальному биоскринингу с использованием комплекса программного обеспечения Swiss Target Prediction. Проведены скрининговые исследования *in vivo* на белых крысах 10 образцов в классическом тесте горячей пластины в сравнении с препаратом референтом – метамизолом натрия. Соединения вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до помещения крыс на горячую пластину.

**Результаты.** Установлено, что отчетливо выраженную анальгетическую активность проявили три образца-лидера в плане наличия антиноцицептивных свойств: соединения с шифрами AZ023, AZ331 и AZ383. Причем время пребывания на разогретой пластине крыс экспериментальных групп, получавших с профилактической целью AZ331 и AZ383, составило 158,8 секунд и 164,9 секунд в среднем по группам. Это в 9,56 и в 9,93 раза больше аналогичного показателя в референтной группе соответственно. Животные, получавшие конденсированный тиенопиридин с шифром AZ023, характеризовались увеличением латентного времени реакции до 241,2 секунд, что выше такового в 14,53 раза у крыс, которым вводили метамизол натрия.

**Заключение.** Обнаружены 6 новых производных цианотиоацетамида с высокой анальгетической активностью, перспективных для дальнейших доклинических исследований.

**Ключевые слова:** конденсированные тиенопиридины, 1,4-дигидропиридины, антиноцицептивные свойства.

## ANTINOCICEPTIVE PROPERTIES OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-B] PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES IN EXPERIMENT

<sup>1</sup>Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk  
91045, Lugansk, 50 Years of Defense of Lugansk Quarter., 1g.

<sup>2</sup>Scientific Research Laboratory «ChemEx», Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk  
91034, Lugansk, Molodezhny Quarter, 20a, bldg. 7

<sup>3</sup>Kuban State University, Krasnodar  
350040, Krasnodar, Stavropolskaya Str., 149

Bibik I.V.<sup>1</sup>, Bibik E.Yu.<sup>1</sup>, Frolov K.A.<sup>1,2</sup>, Dotsenko V.V.<sup>3</sup>, Krivokolysko S.G.<sup>1,2</sup>

### Abstract

**Introduction.** The search for highly effective and safe painkillers is a crucial area of modern pharmacological research. This study aimed to investigate the antinociceptive activity of ten novel-condensed thienopyridine and 1,4-dihydrothiopyridine derivatives using the classic hot plate test.

**Methods.** 340 new cyanothioacetamide derivatives synthesized by the research laboratory «ChemEx» of the Lugansk

State University were virtually screened using the Swiss Target Prediction software package. *In vivo* screening studies on white rats were conducted on 10 selected samples in the classic hot plate test, with a reference drug metamizole sodium. The compounds were administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg, 1.5 hours before placing the rats on the hot plate.

**Results.** Three compounds, coded as AZ023, AZ331, and AZ383, showed a pronounced analgesic activity, and their antinociceptive properties were higher than those of the reference drug. The residence time of rats treated with AZ331 and AZ383 was 158.8 seconds and 164.9 seconds, respectively, which was 9.56 and 9.93 times more than in the reference group. Animals treated with AZ023 exhibited an increase in the latent reaction time to 241.2 seconds, which was 14.53 times higher than that in rats injected with metamizole sodium.

**Conclusion.** Six new derivatives of cyanothioacetamide with high analgesic activity were discovered, indicating their potential for further preclinical studies.

**Keywords:** condensed thienopyridines, 1,4-dihydrothiopyridines, antinociceptive properties.

## Введение

В настоящее время болевой синдром, многообразный в своих проявлениях по интенсивности и локализации, является одной из основных жалоб пациентов. Именно боль различной локализации, как жалоба и проявление острого и хронического болевого синдрома, превалирует по распространенности в современной клинической практике. Данные статистических исследований показали, что острую боль испытывают от 9% до 71% населения. Хроническая боль отмечается у 8%-50% людей. Частота развития хронической послеоперационной боли зависит от локализации вмешательства. При этом наибольшей частотой возникновения болевого синдрома характеризовались операции коронарного шунтирования – 44-56% и травмы таза – 48% [1-3].

В современной клинической практике лекарственные препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств широко применяются при заболеваниях и патологических состояниях различной этиологии с целью достижения болеутоляющего, антипиретического и противовоспалительного воздействия, причем нередко без квалифицированного контроля [3-5].

Несмотря на довольно обширный список существующих ныне стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, практикующему врачу не всегда удается достичь максимально выраженного болеутоляющего и противовоспалительного действия и избежать нежелательных эффектов в процессе фармакотерапии. Данная группа лекарственных средств изобилует количеством и выраженностью неблагоприятных воздействий, среди которых присутствуют гастротоксические, гематотоксические, гепатотоксические, кардиотоксические и нефротоксические свойства [6-9].

На сегодняшний день особенно актуальна проблема адекватной рациональной и безопасной фармакокоррекции болевого синдрома, прежде всего в онкологической, стоматологической, травматологической, анестезиологической, хирургической, ревматологической, неврологической, гастроэнтерологической

практике. Поэтому поиск новых эффективных соединений с анальгетической активностью и обладающих благоприятным профилем безопасности – актуальная задача, стоящая перед медицинским научным сообществом на протяжении последних десятилетий.

Новые гетероциклические соединения из ряда производных цианотиоацетамида представляют особый интерес для современных научных исследований, поскольку цианотиоацетамид служит легкодоступным и полифункциональным реагентом, широко используемым в синтетической органической химии. Одним из главных направлений использования тиоамида является синтез широкого круга S, N-гетероциклических соединений, к важнейшим из которых следует отнести 3-циано-2-тио-1H-пиридин-2(1H)-тионы [10-12].

Производные цианотиоацетамида в настоящее время можно считать перспективными для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с разнообразными фармакодинамическими эффектами, включая анальгетические, согласно [13-16]. Так, по данным отдельных единичных публикаций, некоторым из них присуща высокая противовирусная активность, в частности в отношении вирусов клещевого энцефалита, Повассан и умеренная анти-ВИЧ-активность. Также отдельные соединения аналогичной химической структуры проявляют выраженные противовоспалительные и аналептические свойства [17-19]. Немаловажной особенностью производных цианотиоацетамида являются результаты исследования их острой пероральной токсичности *in vivo*, указывающие на их низкую токсичность (4-5 класс токсичности).

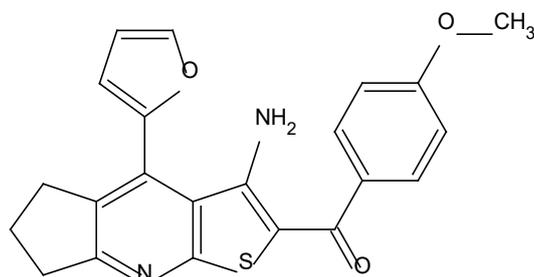
В этой связи нами был осуществлен предварительный отбор из 340 синтезированных нами на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля новых производных цианотиоацетамида образцов для экспериментов *in vivo*. Используются ресурсы [http://swisstargetprediction.ch/index.php], on-line ресурсов: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute [https://cactus.nci.nih.gov/translate/], OPSIN: Open Parser for Systematic

IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics [<https://opsin.ch.cam.ac.uk/>] для определения наиболее перспективных соединений с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого, воспалительного или лихорадочного синдромов [20-22].

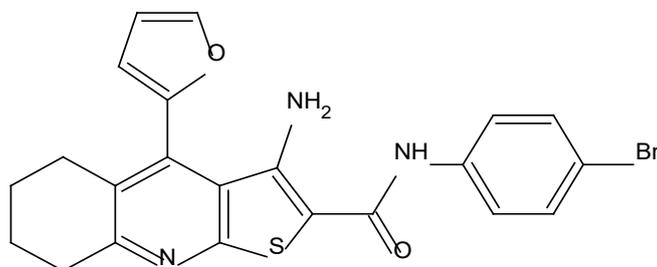
В результате избраны 10 образцов новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты, наиболее перспективных с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого синдрома *in vivo*. Это соединения с лабораторными шифрами: AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ420, AZ383, AZ729, AU04271

и AU04288. Биомишенями для них по результатам предикторного анализа являются арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза A2, фосфодиэстераза, простагландинсинтаза, соматостатиновые, аденозиновые и каннабиоидные рецепторы. В этой связи вышеперечисленные образцы рекомендуются для дальнейших доклинических исследований в опытах на лабораторных животных, в различных тестах по изучению их болеутоляющей и противовоспалительной активности, в классических фармакологических тестах.

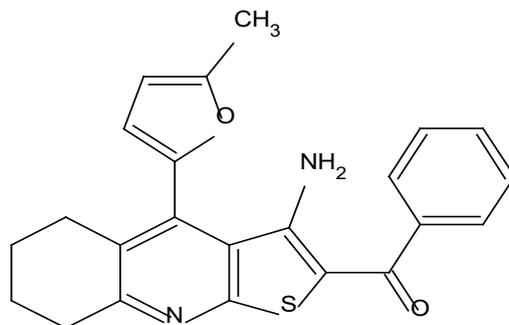
Химические формулы новых гетероциклических соединений, отобранных таким образом, приведены ниже на рис. 1.



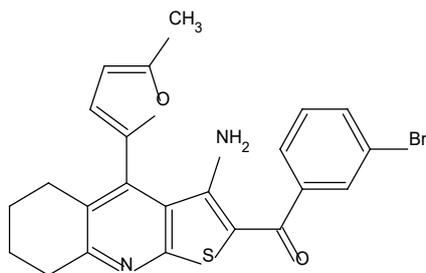
AU04-288 [3-amino-4-(2-furyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]thieno[3,2-e]pyridin-2-yl](4-methoxyphenyl)methanone



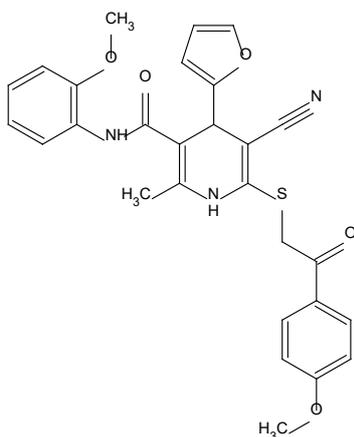
AU04-272 3-amino-N-(4-bromophenyl)-4-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinoline-2-carboxamide



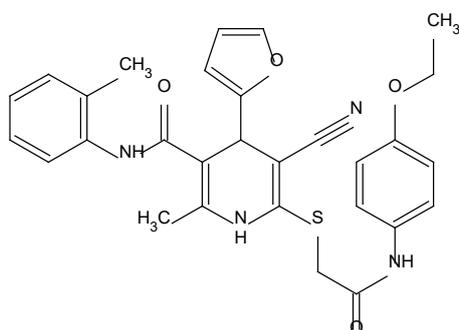
AZ-023 [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl)methanone



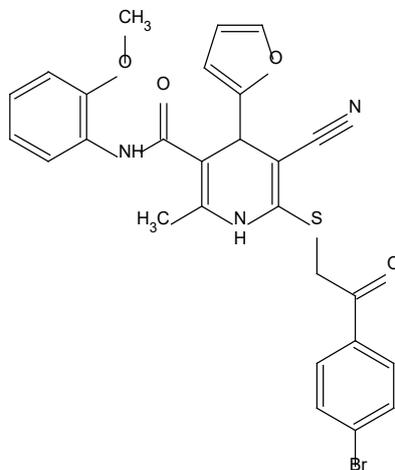
**AZ729** [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](3-bromophenyl)methanone



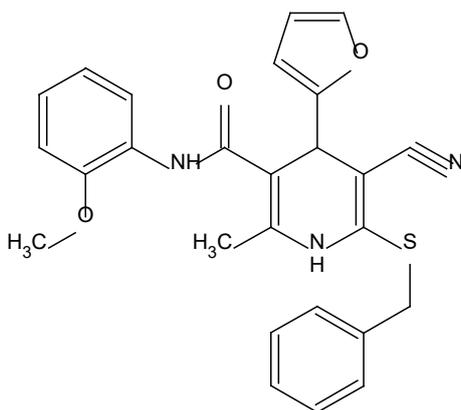
**AZ-331** 5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-6-[[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



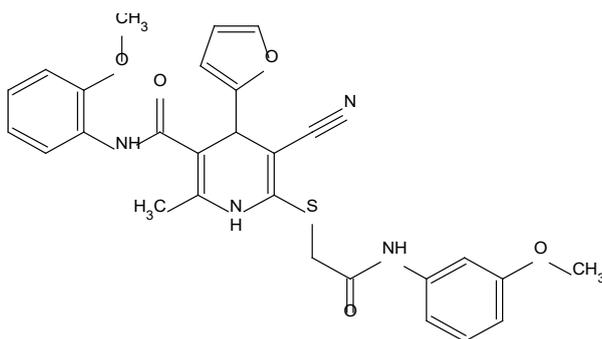
**AZ-383** 5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-*N*-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



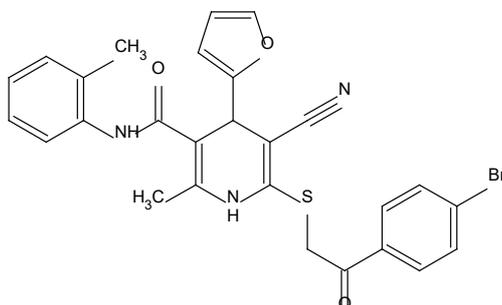
**AZ-257** 6-[[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio]-5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ-169 6-(benzylthio)-5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ-420 5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-({2-[(3-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ-213 6-{{2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl}thio}-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

Рисунок 1. Химические формулы исследуемых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

**Целью исследования** являлось изучение в опытах *in vivo* антиноцицептивных свойств новых производных цианотиоацетамида, конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов в классическом фармакологическом тесте горячей пластины.

#### Материалы и методы

Эксперимент реализован на 130 белых беспородных крысах-самцах массой 250-280 грамм, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» в осенне-зимний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической

фармакологии. Рандомизация проводилась методом «конвертов». В эксперименте использовались группы, состоящие из 10 животных. Животные были разделены на интактную, контрольную (крысы, которым вводили 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно до моделирования теста), сравнения (референтную) (получавшие метамизол натрия) и 10 опытных групп, по количеству исследуемых новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридина.

Исследования проведены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 года

№199н (Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики). На протяжении всего периода исследований животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии №1700-ст, от 20 ноября 2014 г.).

Исследование одобрено комиссией по биоэтике Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики (Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г), протокол №6 от 1.11.2021г.

Определение анальгетической активности проводилось в тесте горячей пластины, основанном на поведенческих реакциях, контролируемых супраспинальными структурами, в ответ на болевое раздражение, согласно [23]. На разогретую в среднем до 52°C (50-55°C) металлическую пластину, окруженную цилиндром, помещали крыс по одной особи. Осуществляли регистрацию времени с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию в виде прыжков, отдергиваний и облизываний задних лап. В качестве препарата сравнения для животных референтной группы использовали метамизол натрия - Анальгин «ОАО Фармстандарт» в дозе 7 мг/кг. Десять образцов оригинальных вновь синтезированных соединений вводили через желудочный зонд в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до помещения крыс на горячую пластину.

Согласно руководств по доклиническим исследованиям новых биологически активных соединений, критерием анальгетического эффекта принято считать достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Статистическая обработка полученных результатов производилась на основе [24] и по известным формулам и методам математической статистики, характеризующей количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определяли среднее арифметическое времени латентного периода до начала прыжков с поверхности горячей пластины  $a$ ; дисперсия значений  $\sigma^2$  вокруг среднего арифметического; среднеквадратическое отклонение  $\sigma$ ; коэффициент вариации  $V$ . Достоверность отличий рассчитывали по Уилкоксоу в сравнении с контрольной группой животных. Для построения графиков и установления степени достоверности различий использовался язык R, программы R-studio (версия 4.0.5). Для

визуализации результатов использовались R библиотеки ggplot2, ggrepel, ggsignif.

### Результаты

Полученные в тесте горячей пластины данные, свидетельствующие о наличии в спектре фармакодинамических эффектов десяти новых оригинальных конденсированных производных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов антиноцицептивных свойств, представлены на рисунке 2.

Как видно из приведенных на рисунке графических данных, время до начала подпрыгиваний с поверхности горячей пластины у крыс контрольной группы без фармакокоррекции в среднем по группе 8,6 секунды. Использование ненаркотического анальгетика метамизола натрия (анальгина) за 90 минут до помещения животных на разогретую пластину привело к возрастанию латентного периода до возникновения ноцицептивного импульса почти в 2 раза до 16,6 секунды и подтверждает присутствие в спектре его фармакодинамических эффектов анальгетических свойств.

У животных трех опытных групп, получавших различные образцы изучаемых производных конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами AZ169, AU04271, AU04288, не обнаружена антиноцицептивная активность, поскольку время пребывания до характерных подпрыгиваний над поверхностью разогретой металлической пластины и облизывания лап, подтверждающее наличие антиноцицептивных свойств, составило от 5,3 до 9,0 секунд у крыс этих групп. Достоверных различий по сравнению с показателями у крыс контрольной группы не зарегистрировано (рис. 2).

Полученные в эксперименте данные, приведенные на рисунке 2, свидетельствуют о том, что умеренную болеутоляющую активность, превышающую в полтора и более раза таковую у препарата-сравнения метамизола натрия, обнаружили новые гетероциклические соединения производные 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ213, AZ257 и AZ729 в этом тесте. Их способность увеличивать латентное время пребывания на разогретой пластине превышает таковую у анальгина (в референтной группе) на 42,17%, 46,99% и 92,77% соответственно.

Новое производное 1,4-дигидропиридина под шифром AZ420, вводимое за 90 минут до фармакологического теста крысам соответствующей опытной группы, по результатам проведенных исследований способно достоверно, в сравнении с контрольными значениями ( $p=0,00018$ ) увеличивать показатель времени латентной реакции до 127,9 секунд. Это в 7,7 раза больше, чем после

применения метамизола натрия в аналогичных условиях.

Отчетливо выраженную анальгетическую активность проявили три образца-лидера в плане наличия антиноцицептивных свойств: соединения с шифрами AZ023, AZ331 и AZ383. Причем время пребывания на разогретой пластине крыс экспериментальных групп, получавших с профилактической целью AZ331

и AZ383, составило 158,8 секунд и 164,9 секунд в среднем по группам. Это в 9,56 и в 9,93 раза больше аналогичного показателя в референтной группе соответственно. Животные, получавшие конденсированный тиенопиридин с шифром AZ023, характеризовались увеличением латентного времени реакции до 241,2 секунд, что выше такового в 14,53 раза у крыс, которым вводили метамизол натрия.

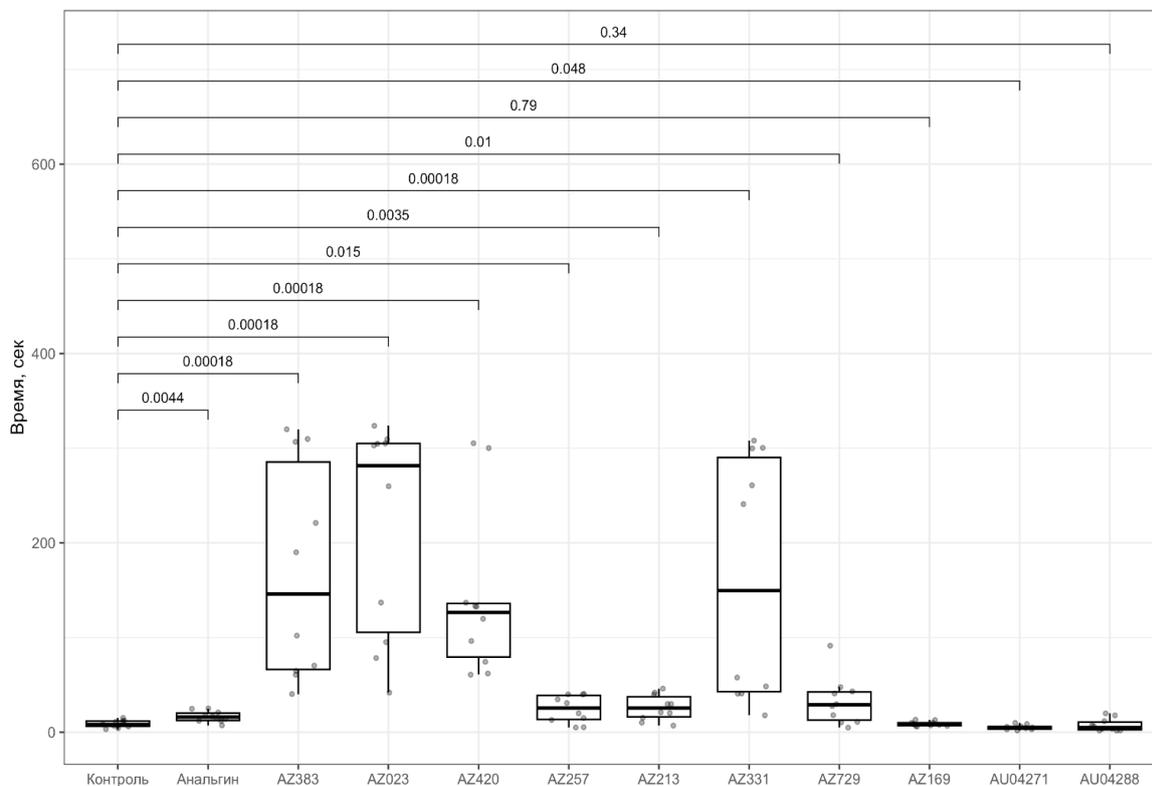


Рисунок 2. Длительность латентного времени пребывания на поверхности горячей пластины у крыс различных групп с показателями достоверности в тесте Уилкосона

Таким образом, тест горячей пластины, проведенный на белых беспородных крысах, показал наличие анальгетической активности у семи исследуемых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-б]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов. Среди них соединение AZ023 [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone], которое эффективнее метамизола натрия в 14,53 раза по антиноцицептивным свойствам.

Наблюдение в динамике на протяжении 3 суток после фармакологического эксперимента за лабораторными животными показало, что крысы всех опытных групп визуально по поведенческой активности не отличались от крыс контрольной и референтной групп.

### Обсуждение

В последние годы весьма популярным направлением дизайна лекарственных средств

является синтез так называемых гибридных, или мультимодальных молекул [16-19]. Данная концепция основана на соединении в одной молекуле фрагментов с различным фармакотерапевтическим профилем, связанных непосредственно, либо через гибкий спейсер. Следствием такой «конъюгации» может быть усиление действия препарата за счет более эффективного связывания с протеиновой мишенью, возникновение новых видов активности, устранение побочных эффектов или снижение резистентности к препарату.

Выявленные нами в эксперименте на животных отчетливо выраженные антиноцицептивные свойства у образца-лидера конденсированного тиенопиридина с лабораторным шифром AZ023, сопоставимы с полученными ранее результатами виртуального биоскрининга. Поскольку потенциально это биологически активное соединение может воздействовать на простаноидные рецепторы

типов EP1, EP2 и EP4, каннабионидные рецепторы CB1 типа, арахидонат-5-липоксигеназу, что способно обусловить его болеутоляющую активность.

Отобранный из обширной библиотеки лаборатории «ХимЭкс» новых органических соединений образец с лабораторным шифром AZ331 может связываться с коллагеназой-3, фосфолипазой A2, арахидонат-5-липоксигеназой и эндотелиальными рецепторами типа ET-A и ET-B. Это коррелирует с полученными нами данными относительно высокой анальгетической активности.

Третьим образцом-лидером в проведенном исследовании является новое производное дигидропиридинов с лабораторным шифром AZ383. Он по результатам предикторного анализа потенциально имеет возможность связываться с арахидонат-5-липоксигеназой, воздействовать на аденозиновые рецепторы A1 и A2b и ЦОГ-2.

### Заключение

Экспериментальные исследования, проведенные *in vivo* в тесте горячей пластины для десяти новых конденсированных производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина, показали наличие максимально отчетливо выраженных антиноцицептивных свойств при применении их в дозе 5 мг/кг у трех нижеприведенных соединений:

AZ023 ([3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone) (эффективнее метамизола натрия в 14,53 раза),

AZ331 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) (эффективнее метамизола натрия в 9,56 раза),

AZ383 ([3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone) (эффективнее метамизола натрия в 9,93 раза).

Высокую болеутоляющую активность проявляет новое производное 1,4-дигидропиридина под шифром AZ420 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[[2-[(3-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) (эффективнее метамизола натрия в 7,7 раза).

Умеренную анальгетическую активность, превышающую эффект от применения препарата-референта (анальгина), проявили новые гетероциклические соединения производные 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ213, AZ257 и AZ729.

### Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы:

1. Stokes A., Berry K.M., Hempstead K. Trends in Prescription Analgesic Use Among Adults With Musculoskeletal Conditions in the United States, 1999-2016. *JAMA. Network Open.* 2019; 2(12): 1-13. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17228.
2. Han Y., Balkrishnan R., Hirth R.A. Assessment of Prescription Analgesic Use in Older Adults With and Without Chronic Kidney. Disease and Outcomes // *JAMA Network Open.* 2020; 3(9): 1-14. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16839.
3. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data.Brief.* 2016; 6: 668-673. doi: 10.1016/j.dib.2015.12.055
4. Monaghan J., Adams N., Fothergill M. An evaluation of a pain education programme for physiotherapists in clinical practice *Musculoskeletal. Care.* 2018; 16(1): 103-111. doi: 10.1002/msc.1218
5. Mercadante S. New drugs for pain management in advanced cancer patients. *Expert. Opin.Pharmacother.* 2017; 18(5): 497-502. doi: 10.1080/14656566.2017.1299711
6. Шень Н.П., Логвиненко В.В., Мухачева С.Ю. Нимесулид в лечении и профилактике болевого синдрома различного генеза. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2017; 3-4: 75-81.
7. Шобабаева А.Р., Серикбаева Э.А., Латаева Э. Х. Роль обезболивающих препаратов: на пути к преодолению боли. *Вестник КазНМУ.* 2017; 4: 258-259.
8. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAID and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trial and surveys. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2016; 45(4 Suppl): 22-27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009
9. Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре да Сильва Т. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований. *Трудный пациент.* 2019; 17(10): 31-34. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072.
10. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified Synthetic Pathway of 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2021; 21(2): 135-149. doi: 10.2174/1389557520666200807130215.
11. Mishra A.P., Bajpai A., Rai A.K. 1,4-Dihydropyridine: A Dependable Heterocyclic Ring with the Promising and the Most Anticipable Therapeutic Effects Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2019; 19(15): 1219-1254. doi: 10.2174/1389557519666190425184749.
12. Rucins M., Plotniece A., Bernotiene E. Recent Approaches to Chiral 1,4-Dihydropyridines and their Fused Analogues *Catalysts.* 2020; 10(9): 1019. doi: 10.3390/catal10091019.
13. Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolyusko S.G. Recent advances in the chem-

istry of thieno[2,3-b]pyridines 1. Methods of synthesis of thieno[2,3-b]pyridines Russian Chemical Bulletin. 2020; 69(10): 1829-1858. doi: 10.1007/s11172-020-2969-2.

14. Ling Y., Hao Z.Y., Liang D. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design Drug Design, Development and Therapy. 2021; 15: 4289-4338. doi: 10.2147/DDDT.S329547.

15. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines RSC Advances. 2016; 6(48): 42045-42061. doi: 10.1039/c6ra06767k.

16. Synthesis and Analgesic Activity of New Heterocyclic Cyanothioacetamide Derivatives. I.V. Bibik, E.Y. Bibik, V.V. Dotsenko and et. Russian Journal of General Chemistry. 2021; 91(2): 154-166. doi: 10.1134/S107036322102002X.

17. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydropyridinonitriles: Synthesis, Structure, and Analgesic Activity. D.S. Krivokolysko, V.V. Dotsenko, E.Yu. Bibik and et. Russian Journal of General Chemistry. 2021; 91(9): 1646-1660. doi: 10.1134/S1070363221090073.

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. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening ACS Med. Chem. Lett. 2013; 4 (9): 869-874. doi: 10.1021/ml400226s.

19. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18(3): 21-28. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28

20. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. D. Gfeller, A. Grosdidier, M. Wirth. Nucleic acids Research. 2014; 42 (NW1): W32-W38. doi: https://doi.org/10.1093/nar/gku293.

21. PASS Online. Available URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia.

22. OSIRIS Property Explorer. Available URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.

23. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012.

24. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. Санкт-Петербург: HOT, 2015.

## References

1. Stokes A., Berry K.M., Hempstead K. Trends in Prescription Analgesic Use Among Adults With

Musculoskeletal Conditions in the United States, 1999-2016. JAMA. Network Open. 2019; 2(12): 1-13. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17228.

2. Han Y., Balkrishnan R., Hirth R.A. Assessment of Prescription Analgesic Use in Older Adults With and Without Chronic Kidney. Disease and Outcomes // JAMA Network Open. 2020; 3(9): 1-14. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16839.

3. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. Data.Brief. 2016; 6: 668-673. doi: 10.1016/j.dib.2015.12.055

4. Monaghan J., Adams N., Fothergill M. An evaluation of a pain education programme for physiotherapists in clinical practice Musculoskeletal. Care. 2018; 16(1): 103-111. doi: 10.1002/msc.1218

5. Mercadante S. New drugs for pain management in advanced cancer patients. Expert. Opin.Pharmacother. 2017; 18(5): 497-502. doi: 10.1080/14656566.2017.1299711

6. Shen N.P., Logvinenko V.V., Mukhacheva S.Y. Nimesulide in the treatment and prevention of pain syndrome of different genesis. Inpatient-replacement technologies: Outpatient Surgery. 2017; 3-4: 75-81. (In Russ.)

7. Shopabaeva A.R., Serikbaeva E.A., Latayeva E.H. The role of analgesic drugs: on the way to overcoming pain. Bulletin of KazNMU. 2017; 4: 258-259. (In Russ.)

8. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAID and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trial and surveys. Semin. Arthritis. Rheum. 2016; 45(4 Suppl): 22-27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009

9. Lesnaya O.A., Rusanova E.I., Prokofieva E.B., Freire da Silva T. Rational use of NSAIDs in the light of clinical guidelines and data from new studies. The difficult patient. 2019; 17(10): 31-34. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072. (In Russ.)

10. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified Synthetic Pathway of 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2021; 21(2): 135-149. doi: 10.2174/1389557520666200807130215.

11. Mishra A.P., Bajpai A., Rai A.K. 1,4-Dihydropyridine: A Dependable Heterocyclic Ring with the Promising and the Most Anticipable Therapeutic Effects Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2019; 19(15): 1219-1254. doi: 10.2174/1389557519666190425184749.

12. Rucins M., Plotniece A., Bernotiene E. Recent Approaches to Chiral 1,4-Dihydropyridines and their Fused Analogues Catalysts. 2020; 10(9): 1019. doi: 10.3390/catal10091019.

13. Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. Recent advances in the chemistry of thieno[2,3-b]pyridines 1. Methods of synthesis of thieno[2,3-b]pyridines Russian Chemical Bulletin. 2020; 69(10): 1829-1858. doi: 10.1007/s11172-020-2969-2.

14. Ling Y., Hao Z.Y., Liang D. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design Drug Design, Development and Therapy. 2021; 15: 4289-4338. doi: 10.2147/DDDT.S329547.

15. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines RSC Advances. 2016; 6(48): 42045-42061. doi: 10.1039/c6ra06767k.

16. Synthesis and Analgesic Activity of New Heterocyclic Cyanothioacetamide Derivatives. I.V. Bibik, E.Y. Bibik, V.V. Dotsenko and et. Russian Journal of General Chemistry. 2021; 91(2): 154-166. doi: 10.1134/S107036322102002X.

17. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydropyridinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydropyridinonitriles: Synthesis, Structure, and Analgesic Activity. D.S. Krivokolysko, V.V. Dotsenko, E.Yu. Bibik and et. Russian Journal of General Chemistry. 2021; 91(9): 1646-1660. doi: 10.1134/S1070363221090073.

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. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening ACS Med. Chem. Lett. 2013; 4 (9): 869-874. doi: 10.1021/ml400226s.

19. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. Bulletin of Siberian Medicine. 2019; 18(3): 21-28. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28 (In Russ.)

20. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. D. Gfeller, A. Grosdidier, M. Wirth. Nucleic acids Research. 2014; 42 (NW1): W32-W38. doi: https://doi.org/10.1093/nar/gku293.

21. PASS Online. Available URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia.

22. OSIRIS Property Explorer. Available URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.

23. Mironov A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Grif & K., 2012. (In Russ.)

24. Agayants I.M. The basics of statistics in the world of chemistry: Processing of experimental data. Saint Petersburg: NOT, 2015. (In Russ.)

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Биби́к Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск. 91045, Луганская Народная

Республика, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г.

E-mail: [helen\\_bibik@mail.ru](mailto:helen_bibik@mail.ru). Тел.: +79591071461  
<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>.

#### Информация об авторах

Биби́к Игорь Валерьевич, к.м.н., ассистент кафедры хирургической стоматологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск  
E-mail: [igor1bybyk@gmail.com](mailto:igor1bybyk@gmail.com). Тел.: +79591180000  
<https://orcid.org/0000-0003-4053-1431>

Фролов Константин Александрович, к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, главный инженер научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля, г. Луганск.  
E-mail: [ka.frolov@inbox.ru](mailto:ka.frolov@inbox.ru). Тел.: +38-066-569-38-37

Доценко Виктор Викторович, д.х.н., доцент, зав. кафедрой органической химии и технологий, Кубанский государственный университет, г. Краснодар; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля г. Луганск.  
E-mail: [victor\\_dotsenko@bigmir.net](mailto:victor_dotsenko@bigmir.net).  
Тел.: +79892372776

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, д.х.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки; заведующий научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс», Луганский государственный университет имени Владимира Даля, г. Луганск  
E-mail: [ksg-group-lugansk@mail.ru](mailto:ksg-group-lugansk@mail.ru).  
Тел.: +38-050-422-61-19  
<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

#### Contact information

Corresponding author: Elena Yu. Bibik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after Saint Luke, Lugansk. 91045, Lugansk, 50 Years of Defense of Lugansk Quarter., 1g.  
E-mail: [helen\\_bibik@mail.ru](mailto:helen_bibik@mail.ru). Tel: +79591071461  
<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

#### Author information

Igor V. Bibik, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Surgical Dentistry, Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk  
E-mail: [igor1bybyk@gmail.com](mailto:igor1bybyk@gmail.com) Tel: +79591180000  
<https://orcid.org/0000-0003-4053-1431>

Konstantin A. Frolov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after Saint Luka; Chief Engineer of the research laboratory "ChemEx" of Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk.

E-mail: ka.frolov@inbox.ru Тел.: +38-066-569-38-37

Victor V. Dotsenko, Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, Head of the Department of Organic Chemistry and Technology, Kuban State University, Krasnodar; Leading Researcher of the Research Laboratory "ChemEx" of Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk.

E-mail: victor\_dotsenko@bigmir.net

Tel.: +79892372776

Sergey G. Krivokolysko, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after Saint Luke; Head

of the Research Laboratory "ChemEx", Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk

E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Тел.: +38-050-422-61-19

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

*Поступила в редакцию 25.11.2022*

*Принята к публикации 20.12.2022*

**Для цитирования:** Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Антиноцицептивные свойства новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов в эксперименте. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 5-15.

**Citation:** Bibik I.V., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Antinociceptive properties of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-*b*] pyridines and 1,4-dihydropyridines in experiment. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 5-15. (In Russ.)