

Синтез и биологическая активность производных 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина

Алена Л. Олещук¹, Анастасия А. Карбаинова¹, Татьяна Н. Криворучко²,
Зарина Т. Шульгау^{2,3}, Тулеген М. Сейлханов⁴, Иван В. Кулаков^{5,2*}

¹ Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия; e-mail: kulakov@chemotmsu.ru

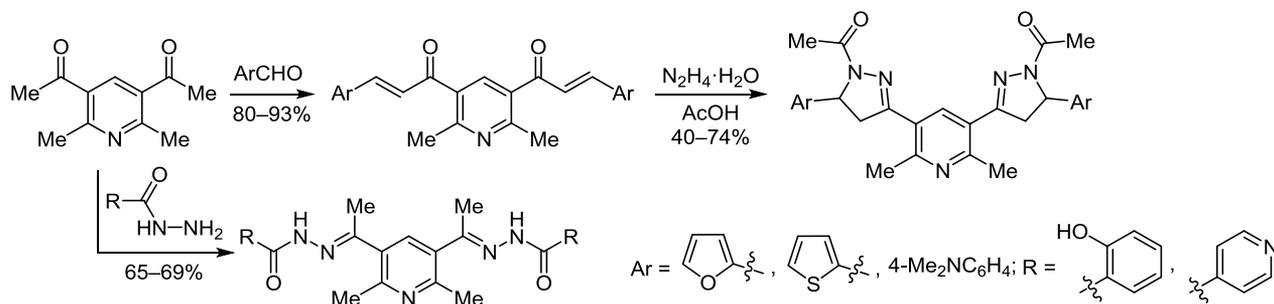
² Республиканское государственное предприятие "Национальный центр биотехнологии"
Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан,
Шоссе Кургальжинское, 13/5, Астана 010000, Казахстан; e-mail: shulgau@biocenter.kz

³ Сургутский государственный университет,
пр. Ленина, 1, Сургут 628412, Россия; e-mail: shulgau@biocenter.kz

⁴ Кокиетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова,
ул. Абая, 76, Кокиетау 020000, Казахстан; e-mail: tseilkhanov@mail.ru

⁵ Институт химии, Тюменский государственный университет,
ул. Перекопская, 15а, Тюмень 625003, Россия; e-mail: i.v.kulakov@utmn.ru

Поступило 6.09.2018
Принято после доработки 8.01.2019



Реакцией альдольно-кетоновой конденсации 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина с различными альдегидами были синтезированы производные бисазахаконов, последующая циклизация которых с гидразингидратом в уксусной кислоте привела к соответствующим биспроизводным 4,5-дигидро-1*H*-пиразола. Взаимодействием 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина с некоторыми гидразидами также были получены соответствующие бисгидразоны. Проведено исследование аналгетической активности полученных производных.

Ключевые слова: бисазахаконы, гидразоны, 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридин, пиразолины, аналгетическая активность.

3,5-Диацетил-2,6-диметилпиридин (**1**), получаемый окислением 3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина,^{1,2} является доступным и весьма удобным синтоном для синтеза различных моно- и биспроизводных пиридина. Наличие двух реакционно-способных ацетильных групп позволяет проводить разнообразные химические модификации, включая конденсацию Кляйзена–Шмидта, сложноэфирную конденсацию Кляйзена и т. д., продукты которых далее можно с успехом использовать в синтетических превращениях, в том числе и при синтезах различных гетероциклов.

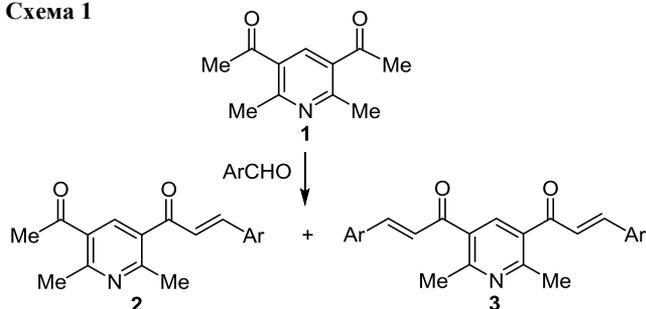
Ранее нами было показано,² что при взаимодействии 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина (**1**) с избытком диэтилоксалата может быть легко получен симметричный диэтиловый эфир 4,4'-(2,6-диметилпиридин-3,5-диил)бис(2-гидрокси-4-оксо-бут-2-еновой кислоты), который является удобным синтоном в синтезе производных бис-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она и бис-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-она, проявивших в эксперименте *in vivo* высокую аналгетическую активность.

Известно, что халконы, в том числе и их азот-содержащие аналоги – азахалконы, обладают не только

широким спектром фармакологической активности, но и сами являются исходными синтонами для синтеза различных гетероциклов, поэтому синтез их арил- и гетарилпроизводных представляет несомненный теоретический и практический интерес.^{3–6}

Так, в работе чешских авторов⁷ был приведен синтез различных монохалконов **2** и бисхалконов **3** на основе 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина (**1**) (схема 1), которые показали противотуберкулезную активность против штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, сравнимую с активностью изониазида. Для получения бисхалконов **3** авторы проводили реакции при охлаждении в MeOH с 4-кратным избытком альдегида в присутствии каталитического количества KOH, выходы продуктов составили 60–70%. Кроме того, для выделения продукта требовалась дополнительная экстракция и очистка методом колоночной хроматографии от соответствующего минорного монохалкона **2**.

Схема 1



Альдольной конденсацией по классической схеме получения халконов в спиртово-водно-щелочном растворе с 2-кратным избытком альдегида нам удалось получить бисхалконы **3**. Соединения **3a–c** получены взаимодействием 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина (**1**) с ароматическими альдегидами (фурфуролом, тиофен-2-карбальдегидом, *n*-диметиламинобензальдегидом) в течение только получаса и с отличными выходами (80–93%, схема 2).

Как уже было сказано, халконы являются перспективными синтонами для синтеза различных гетероциклов, в том числе и производных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола,^{8–11a} которые являются мощными и селективными ингибиторами моноаминоксидазы А, некроптоза и Р-гликопротеина.^{11b–d}

Так, китайскими учеными¹² описан синтез на основе бисазахалконов **3** производных 3,5-бис[1-ацетил-5-(4-арил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]-2,6-диметилпиридина – аналогов соединений **4a–c**. Циклизация

осуществлялась по стандартной схеме кипячением с N₂H₄·H₂O в AcOH. При этом авторами были выбраны только халконы на основе замещенных бензальдегидов, содержащие в основном акцепторные заместители. В связи с этим для нас представляло интерес получить новые производные 3,5-бис[1-ацетил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил]-2,6-диметилпиридина **4a–c**, содержащие биологически активные фурановый и тиофеновый гетероциклы, а также 4-диметиламинофенильный заместитель (схема 2).

Несмотря на неустойчивость фуранового цикла в кислых средах, нам удалось выделить целевой продукт **4a** с выходом 45%. Его тиофеновый аналог **4b** был получен с выходом 74%. Циклизация бисазахалкона **3c**, содержащего донорный диметиламинофенильный заместитель при активированной связи C=C, требовала более продолжительного нагрева – до 30 ч, при этом выход целевого продукта составил всего 40%. По данным спектроскопии ЯМР ¹H, биспиразолины **4a–c** образуются стереоселективно в виде возможной рацемической смеси энантиомеров (5-*R*,5'-*R*) и (5-*S*,5'-*S*) без образования мезомера (5-*R*,5'-*S*) или (5-*S*,5'-*R*), описанного в литературе.¹²

Еще одним из способов модификации ацетилпиридинов по ацетильной группе является синтез производных гидразонов.¹³ Среди данного класса соединений хорошо известны противотуберкулезные препараты, такие как изониазид и фтивазид.¹⁴ Кроме того, гидразоны заслуживают внимания в силу наличия антибактериальных и анальгетических свойств.^{15–17} Такие же свойства проявляют и производные гидразида салициловой кислоты.^{18,19}

Для получения новых биологически активных производных и проверки их анальгетической активности была проведена конденсация 3,5-диацетилпиридина (**1**) с гидразидами изоникотиновой и салициловой кислот с образованием соответствующих бисгидразонов **5a,b** (схема 2).

С учетом полученных ранее данных об анальгетической активности биспроизводных хиноксалин-2(1*H*)-она нами были проведены биологические испытания соединений **3a–c**, **4a–c**, **5a,b** (табл. 1). Для изучения анальгетического действия была использована одна из моделей боли – "уксуснокислые корчи", вызванные внутрибрюшинным введением AcOH лабораторным мышам.²⁰ Анальгетический эффект оценивали по уменьшению количества судорог (корчей) в процентах к контролю.

Выявлено, что бисазахалконы **3a–c** указанной активностью практически не обладают, а среди

Схема 2

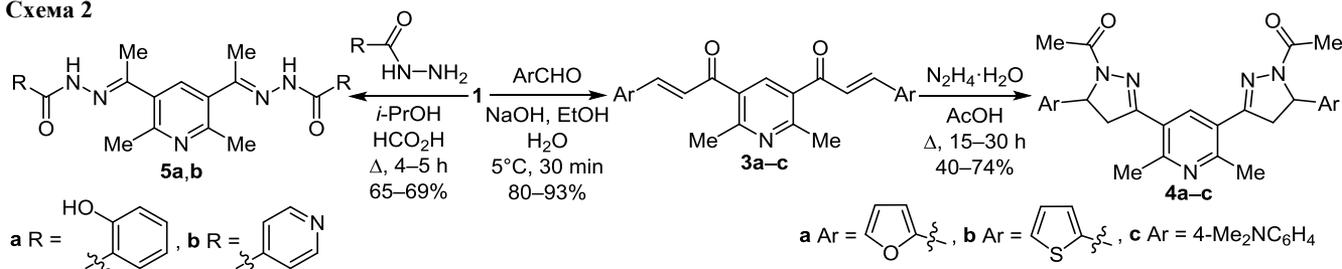


Таблица 1. Анальгетическая активность соединений **3a–c**, **4a–c**, **5a,b** в тесте "уксуснокислых корчей" у лабораторных мышей

Соединение	Количество корчей за 15 мин	Уменьшение количества корчей, % к контролю
3a	57.4 ± 4.3	11
3b	63.8 ± 9.6	1
3c	52.3 ± 8.0	19
4a	78.8 ± 8.5	–
4b	67.3 ± 4.8	–
4c	43.6 ± 2.6	32
5a	38.7 ± 1.5	39
5b	42.8 ± 3.6	33
Метамизол натрия (анальгин)	38.6 ± 3.8	40
Контроль (животные без лечения)	64.3 ± 3.7	–

биспроизводных 4,5-дигидро-1*H*-пиразола только соединение **4c** способствует уменьшению количества корчей на 32%, лишь немного уступая по анальгетической эффективности препарату сравнения анальгину. Бисгидразоны **5a,b** способны снижать количество корчей у мышей на 39 и 33% соответственно, что сопоставимо с препаратом сравнения.

Таким образом, на основе 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина были получены новые производные бис(арил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов и бисгидразонов. В результате проведенных биологических испытаний было выявлено 3 перспективных соединения, обладающих анальгетической активностью на уровне препарата сравнения анальгина.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Инфралюм ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Jeol JNM-ECA 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 или $\text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС или остаточные сигналы дейтерорастворителя. Сигналы атомов ^{13}C (метильные, метиленовые, метиновые и четвертичные атомы углерода) были отнесены с использованием метода АРТ с учетом известного диапазона химических сдвигов атомов углерода, входящих в функциональные группы. Масс спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Agilent Technologies 5977E (MSD), 7820A (GC System); газ-носитель – гелий, скорость газа-носителя 0.9 мл/мин, колонка Agilent 1901S 433UI; T_{evap} 250 °C, T_{therm} 70–290 °C, скорость повышения температуры 10° C/мин, T_{aux} 280 °C, $T_{\text{MS Source}}$ 230 °C, $T_{\text{MS Quad}}$ 150 °C, энергия ЭУ 70 эВ. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHN-анализаторе Carlo Erba EA 1106. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil АФ-А-УФ, проявление в парах иода и УФ свете.

Исходный 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридин (**1**) получен из 3,5-диацетил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина по известной методике.²

Синтез бисазахалконов 3a–c (общая методика). К раствору 160 мг (4 ммоль) NaOH в 10 мл EtOH и 10 мл H_2O , охлажденному до 5 °C, добавляют 383 мг (2 ммоль) 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина (**1**), затем при постоянном перемешивании прикапывают 4 ммоль соответствующего альдегида. Через 30 мин выпадает осадок бисазахалкона **3a–c**. Смесь перемешивают при комнатной температуре еще 2 ч. Затем охлаждают, фильтруют, промывают осадок EtOH, потом холодной H_2O и сушат.

1,1'-(2,6-Диметилпиридин-3,5-диил)бис[3-(фуран-2-ил)проп-2-ен-1-он] (3a). Выход 590 мг (85%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 127–129 °C (гексан– CHCl_3) (т. пл. 130–131 °C⁷). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2924 (C–H), 1659 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.70 (6H, с, 2,6- CH_3); 6.52 (2H, д, д, $^3J = 3.7$, $J = 1.8$, H-4,4' фуран); 6.74 (2H, д, $J = 3.2$, H-3,3' фуран); 7.03 (2H, д, $J = 15.6$, 2,2'-CH=); 7.31 (2H, д, $J = 16.0$, 3,3'-CH=); 7.55 (2H, д, $J = 1.8$, H-5,5' фуран); 7.92 (1H, с, H-4 пиридин). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 23.7 (2,6- CH_3); 112.9 (C-4,4' фуран); 117.4 (C-3,3' фуран); 122.7 (C-3,3'); 131.4 (C-3,5 пиридин); 132.3 (C-2,2'); 135.6 (C-4 пиридин); 145.7 (C-5,5' фуран); 150.8 (C-2,2' фуран); 158.2 (C-2,6 пиридин); 193.4 (2C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347 [$\text{M}]^+$ (82), 318.1 (44.6), 266.1 (27.7), 121.0 (100), 65.0 (69.2). Найдено, %: C 72.90; H 4.62; N 4.38. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 72.61; H 4.93; N 4.03.

1,1'-(2,6-Диметилпиридин-3,5-диил)бис[3-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он] (3b). Выход 705 мг (93%), желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 135–137 °C (*i*-PrOH–гексан) (т. пл. 137–139 °C⁷). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1661, 1592 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.70 (6H, с, 2,6- CH_3); 6.91 (2H, д, $J = 15.9$, 2,2'-CH=); 7.10 (2H, т, $J = 4.9$, H-4,4' тиофен); 7.34 (2H, д, $J = 3.1$, H-5,5' тиофен); 7.47 (2H, д, $J = 4.9$, H-3,3' тиофен); 7.64 (2H, д, $J = 15.3$, 3,3'-CH=); 7.87 (1H, с, H-4 пиридин). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 23.6 (2,6- CH_3); 124.4 (C-2,2'); 128.5 (C-4,4' тиофен); 130.0 (C-5,5' тиофен); 131.4 (C-3,5 пиридин); 132.8 (C-3,3' тиофен); 135.3 (C-4 пиридин); 139.2 (C-3,3'); 139.5 (C-2,2' тиофен); 158.0 (C-2,6 пиридин); 193.6 (2C=O). Найдено, %: C 66.90; H 4.79; N 4.08. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 66.47; H 4.52; N 3.69.

1,1'-(2,6-Диметилпиридин-3,5-диил)бис[3-[4-(диметил-амино)фенил]проп-2-ен-1-он] (3c). Выход 726 мг (80%), ярко-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 228–230 °C (гексан– CH_2Cl_2) (т. пл. 229–232 °C⁷). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1659, 1602 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.65 (6H, с, 2,6- CH_3); 3.02 (12H, с, 4NCH₃); 6.64 (4H, д, $J = 9.0$, H-3,3',5,5' Ar); 6.88 (2H, д, $J = 15.8$, 2,2'-CH=); 7.39 (2H, д, $J = 15.8$, 3,3'-CH=); 7.43 (4H, д, $J = 9.0$, H-2,2',6,6' Ar); 7.78 (1H, с, H-4 пиридин). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 23.4 (2,6- CH_3); 40.0 (NCH₃); 111.8 (C-3,5 Ar); 121.0 (C-3,3'); 121.8 (C-1,1' Ar); 130.7 (C-2,6 Ar); 132.3 (C-3,5 пиридин); 135.1 (C-4

пиридин); 148.2 (C-2,2'); 152.4 (C-4,4' Ar); 157 (C-2,6 пиридин); 194.8 (2C=O). Найдено, %: С 77.15; Н 6.65; N 9.48. C₂₉H₃₁N₃O₂. Вычислено, %: С 76.79; Н 6.89; N 9.26.

Синтез бис(арил)-4,5-дигидро-1H-пиразолов 4a–c (общая методика). К раствору 0.2 мл (4 ммоль) N₂H₄·H₂O в *i*-PrOH при постоянном перемешивании по каплям добавляют раствор 1 ммоль бисхалкона **3a–c** в AcOH. Смесь кипятят в течение 15–30 ч, после чего охлаждают и выливают на лед. Выпавший осадок бис(арил)-4,5-дигидро-1H-пиразола **4a–c** фильтруют, промывают H₂O.

1,1'-{(2,6-Диметилпиридин-3,5-диил)бис[5-(фуран-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3,1-диил]}бис(этан-1-он) (4a). Выход 206 мг (45%), светло-серые игольчатые кристаллы, т. пл. 194–195 °С (*i*-PrOH–Me₂CO). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1663 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.37 (6H, с, 2COCH₃); 2.87 (6H, с, 2,6-CH₃); 3.46, (2H, д, д, ²*J* = 17.4, ³*J* = 4.6, 4,4'-CH₂); 3.63 (2H, д, д, ²*J* = 17.4, ³*J* = 11.4, 4,4'-CH₂); 5.66 (2H, д, д, ³*J* = 11.7, ³*J* = 4.8, 5,5'-CH); 6.31 (2H, д, д, ³*J* = 3.2, ³*J* = 1.8, H-4,4' фуран); 6.34 (2H, д, *J* = 3.2, H-3,3' фуран); 7.30 (2H, д, *J* = 1.8, H-5,5' фуран); 7.66 (1H, с, H-4 пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 22.0 (2,6-CH₃); 26.1 (2COCH₃); 39.9 (2 4-CH₂ пиразол); 52.7 (2 5-CH пиразол); 107.9, 110.6 и 142.0 (2C-3',4',5' фуран); 152.2 (C-2,2' фуран); 123.5 (C-3,5 пиридин); 135.9 (C-4 пиридин); 151.5 (2C-3 пиразол); 157.3 (C-2,6 пиридин); 169.1 (2C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 459 [M]⁺ (100), 417 (63), 375 (80), 237 (20), 151 (15), 81 (23). Найдено, %: С 65.78; Н 4.34; N 15.69. C₂₅H₂₁N₅O₄. Вычислено, %: С 65.93; Н 4.65; N 15.38.

1,1'-{(2,6-Диметилпиридин-3,5-диил)бис[5-(тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразол-3,1-диил]}бис(этан-1-он) (4b). Выход 350 мг (74%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 235–237 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1669 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.38 (6H, с, 2COCH₃); 2.88 (6H, с, 2,6-CH₃); 3.33 (2H, д, д, ²*J* = 16.7, ³*J* = 3.0, 4,4'-CH₂); 3.76 (2H, д, д, ²*J* = 16.7, ³*J* = 10.6, 4,4'-CH₂); 5.87 (2H, д, д, ³*J* = 11.4, ³*J* = 3.8, 5,5'-CH); 6.91 (2H, м, H-4,4' тиофен); 7.00 (2H, д, *J* = 3.1, H-3,3' тиофен); 7.17 (2H, д, *J* = 4.6, H-5,5' тиофен); 7.60 (1H, с, H-4 пиридин). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 22.0 (2,6-CH₃); 26.2 (2COCH₃); 43.8 (2 4-CH₂ пиразол); 54.7 (2 5-CH пиразол); 123.5 (C-3,5 пиридин); 124.6, 124.8, 126.9 (2C-3',4',5' тиофен); 135.8 (C-4 пиридин); 143.8 (2C-3 пиразол); 151.9 (C-2,2' тиофен); 157.4 (C-2,6 пиридин); 169.0 (2C=O). Найдено, %: С 61.29; Н 4.72; N 14.59. C₂₅H₂₁N₅O₂S₂. Вычислено, %: С 61.58; Н 4.34; N 14.36.

1,1'-{(2,6-Диметилпиридин-3,5-диил)бис[3-(4-диметил-амино)фенил]-4,5-дигидро-1H-пиразол-3,1-диил]}бис(этан-1-он) (4c). Выход 226 мг (40%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 220–222 °С (*i*-PrOH–CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.38 (6H, с, 2COCH₃); 2.90 (18H, с, 2,6-CH₃, 4NCH₃); 3.15 (2H, д, д, ²*J* = 16.8, ³*J* = 4.6, 4,4'-CH₂); 3.69 (2H, д, д, ²*J* = 17.5, ³*J* = 11.4, 4,4'-CH₂); 5.48 (2H, д, д, ³*J* = 12.2, ³*J* = 4.6, 5,5'-CH); 6.66 (4H, д, *J* = 9.2, H-3,3',5,5' Ar); 7.07 (4H, д, *J* = 9.2, H-2,2',6,6' Ar); 7.56 (1H, с, H-4 пиридин). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃), δ, м. д.: 22.1 (2,6-CH₃); 26.3 (2COCH₃); 40.5 (4NCH₃); 44.0 (2 4-CH₂ пиразол); 58.9 (2CH); 112.7 (2C-1' Ar); 123.7 (C-3,5 пиридин); 126.4 и 129.2 (C-3',5',2',6' Ar); 135.8 (C-4 пиридин); 150.1 (2C-3 пиразол); 151.9 (2C-4' Ar); 157.0 (C-2,6 пиридин); 169.0 (2C=O). Найдено, %: С 70.30; Н 6.55; N 17.88. C₃₃H₃₅N₇O₂. Вычислено, %: С 70.57; Н 6.28; N 17.46.

Синтез N,N'-бис(этан-1-ил-1-илиден)бис(бензо-гидразидов) 5a,b (общая методика). К раствору 192 мг (1 ммоль) 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина (**1**) в *i*-PrOH добавляют 2 ммоль соответствующего гидразида и 1 каплю муравьиной кислоты. Реакционную смесь кипятят в течение 4–5 ч. Выпавший белый осадок бисгидразона **5a,b** отфильтровывают, промывают *i*-PrOH и высушивают на воздухе.

N,N'-[(2,6-Диметилпиридин-3,5-диил)бис(этан-1-ил-1-илиден)]бис(2-гидроксибензогидразид) (5a). Выход 298 мг (65%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 235–238 °С (*i*-PrOH–DMF). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3439 (OH), 3301 (NH), 1649 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.33 (6H, с, 2,6-CH₃); 2.56 (6H, с, 2CH₃); 6.98 (2H, т, *J* = 7.6, H Ar); 7.03 (2H, д, *J* = 7.6, H Ar); 7.42 (2H, т, *J* = 6.9, H Ar); 7.70 (1H, с, H-4 пиридин); 7.99 (2H, д, *J* = 7.6, H Ar); 11.34 (2H, с, NH); 11.82 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 18.0 (2CH₃); 23.9 (2CH₃); 117.2; 117.4; 118.3; 131.2; 131.6; 133.8; 134.01 (C-4 пиридин); 135.5; 156.2; 157.0; 161.5 (2C=O). Найдено, %: С 65.81; Н 5.12; N 15.56. C₂₅H₂₅N₅O₄. Вычислено, %: С 65.35; Н 5.48; N 15.24.

N,N'-[(2,6-Диметилпиридин-3,5-диил)бис(этан-1-ил-1-илиден)]бис(изоникотиногидразид) (5b). Выход 0.3 г (69%), белый мелкокристаллический порошок, т. пл. 243–245 °С (*i*-PrOH–DMF). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3518 (N–H), 1691 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.34 (6H, с, 2CH₃); 2.53 (6H, с, 2CH₃); 7.67 (1H, с, H-4 пиридин); 7.78 (4H, уш. с, H Ar); 8.74 (4H, уш. с, H Ar); 11.06 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 19.0 (2CH₃); 23.8 (2CH₃); 122.4 и 132.3 (2C-4' пиридин); 136.0 (C-4 пиридин); 141.5 и 150.7 (2C-3',5',2',6' пиридин); 158.7 (C-2,6 пиридин); 163.0 (2C=O). Найдено, %: С 64.07; Н 5.66; N 22.56. C₂₃H₂₃N₇O₂. Вычислено, %: С 64.32; Н 5.40; N 22.83.

Биологические испытания соединений 3a–c, 4a–c, 5a,b. Все исследовательские работы с лабораторными животными выполнены в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, которые соответствуют "Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях".²¹ Заявка-протокол исследования одобрен 29 августа 2017 г. Локальной этической комиссией республиканского государственного предприятия "Национальный центр биотехнологии" Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан. Исследование анальгетической активности проведено на мышах и состоит в фиксировании специфической болевой реакции – корчей (характерных движений животных, включающих сокращения брюшных мышц, чередующихся с их расслаблением, вытягиванием задних

конечностей и прогибанием спины), вызываемых внутрибрюшинным введением 0.75% уксусной кислоты (0.1 мл на 10 г массы тела). В течение последующих 15 мин после инъекции подсчитывают количество корчей для каждого животного (по 5 животных в группе). Анальгетический эффект оценивают по уменьшению количества корчей в процентах к контролю. Исследуемые вещества вводят внутривенно с помощью зонда за полчаса до введения уксусной кислоты в дозе 100 мг на 1 кг веса животного в виде суспензии на питьевой воде. В качестве препарата сравнения использован метамизол натрия (анальгин), который вводят по аналогичной схеме в дозе 100 мг на 1 кг веса в растворе. Контрольным животным аналогично вводят эквивалентное количество питьевой воды.²⁰

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (грант № AP05131602).

Список литературы

1. Torchy, S.; Cordonnier, G.; Barbry, D.; Vanden Eynde, J. J. *Molecules* **2002**, 7, 528.
2. Kulakov, I. V.; Karbainova, A. A.; Shulgau, Z. T.; Seilkhanov, T. M.; Gatilov, Y. V.; Fisyuk, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1094. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, 53, 1094.]
3. Verma, S.; Srivastava, A. K.; Pandey, O. P. *PharmaTutor* **2018**, 6, 22.
4. Shringare, S. N.; Chavan, H. V.; Bhale, P. S.; Dongare, S. B.; Mule, Y. B.; Patil, S. B.; Bandgar, B. P. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27, 1226.
5. Adib, M.; Rajai-Daryasarei, S.; Pashazadeh, R.; Jahani, M.; Amanlou, M. *Synlett* **2018**, 1583.
6. Amr, A. E. G. E.; Maigali, S. S.; Abdulla, M. M. *Monatsh. Chem.* **2008**, 139, 1409.
7. Kozmík, V.; Lhoták, P.; Odlerová, Ž.; Paleček, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, 63, 698.
8. Pattan, S. R.; Rasal, V. P.; Venkatramana, N. V.; Khade, A. B.; Butle, S. R.; Jadhav, S. G.; Desai, B. G.; Manvi, F. V. *Indian J. Chem., Sect. B.: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2007**, 46, 698.
9. Pattan, S. R.; Purohit, S. S.; Rasal, V. P.; Mallya, S.; Marihal, S. C.; Khade, A. B.; Paschapur, M. S. *Indian J. Chem., Sect. B.: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2008**, 47, 626.
10. Arumugam, P.; Perumal, P. T. *Indian J. Chem., Sect. B.: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2008**, 47, 1084.
11. (a) Sashidhara, K. V.; Kumar, M.; Kumar, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2355. (b) Manna, F.; Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Secci, P. C.; Ferlini, C.; Scambia G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4632. (c) Chimenti, F.; Bolasco, A.; Manna, F.; Secci, D.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Langer, T. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 1411. (d) Jagtap, P. G.; Degterev, A.; Choi, S.; Keys, H.; Yuan, J.; Cuny, G. D. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1886.
12. Zhang, J.; Zhang, M.; Cao, W.; Song, L.; Qian, Q.; Tan, J. *Heteroat. Chem.* **2009**, 20, 123.
13. Patole, J.; Sandbhor, U.; Padhye, S.; Deobagkar, D. N.; Ansonc, C. E.; Powell, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 51.
14. Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая волна: Москва, 2012, с. 856.
15. Rollas, S.; Küçükgülzel, S. G. *Molecules* **2007**, 12, 1910.
16. Manikandan, V.; Balaji, S.; Senbagam, R.; Vijayakumar, R.; Rajarajan, M.; Vanangamudi, G.; Thirunarayanan, G. *Int. J. Adv. Chem.* **2017**, 5, 17.
17. Popiołek, Ł.; Biernasiuk, A. *Saudi Pharm. J.* **2017**, 25, 1097.
18. Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. D. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2007**, (xvi), 281.
19. Khiati, Z.; Othman, A. A.; Guessas, B. S. *Afr. J. Chem.* **2007**, 60, 20.
20. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*; Миронов, А. Н., Ред.; Гриф и К: Москва, 2012, ч. 1, с. 746.
21. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)*; Strasbourg, 1986.