



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/443 (2024.01); A61P 29/00 (2024.01); C07D 405/04 (2024.01); A61K 2121/00 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2023118670, 14.07.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
14.07.2023Дата регистрации:  
19.02.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.07.2023

(45) Опубликовано: 19.02.2024 Бюл. № 5

Адрес для переписки:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ  
"БелГУ", Токтарева Татьяна Михайловна

(72) Автор(ы):

Бибик Игорь Валерьевич (RU),  
Покровский Михаил Владимирович (RU),  
Бибик Елена Юрьевна (RU),  
Кривоколыско Сергей Геннадиевич (RU)

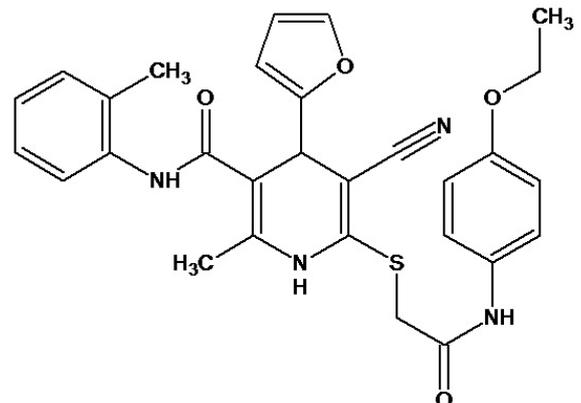
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: КРИВОКОЛЫСКО Д.С. и др.,  
Новые 4-(2-фурил)-1,4-  
дигидроникотинонитрилы и 1,4,5,6-  
тетрагидроникотинонитрилы: синтез,  
строение и анальгетическая активность,  
Журнал общей химии, 2021, Т.91, N 9, с.1359-  
1374. RU 2771031 C1, 25.04.2022. RU 2792595 C1,  
22.03.2023. US 20100119599 A1, 13.05.2010.  
GOUDA M.A. et al, A Review: Synthesis and  
Medicinal (см. прод.)

(54) 2-МЕТИЛ-N-(2-МЕТИЛФЕНИЛ)-4-(2-ФУРИЛ)-5-ЦИАНО-6-({ 2-[(4-ЭТОКСИФЕНИЛ)АМИНО]-2-ОКСОЭТИЛ} ТИО)-1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОКСАМИД, ПРОЯВЛЯЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской химии и фармакологии, а именно к применению 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)-5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамида формулы (I) в качестве анальгетического средства. Технический результат изобретения заключается в более выраженном анальгетическом действии соединения формулы (I) по сравнению с таким препаратом, как метамизол натрия. 1 табл., 2 пр.



(I)

(56) (продолжение):

Importance of Nicotinonitriles and Their Analogous, Journal of Heterocyclic Chemistry, 2018, vol.55, no.7, p.1524-1553.

R U 2 8 1 3 8 9 6 C 1

R U 2 8 1 3 8 9 6 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/443* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*C07D 405/04* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/443 (2024.01); A61P 29/00 (2024.01); C07D 405/04 (2024.01); A61K 2121/00 (2024.01)*(21)(22) Application: **2023118670, 14.07.2023**(24) Effective date for property rights:  
**14.07.2023**Registration date:  
**19.02.2024**

Priority:

(22) Date of filing: **14.07.2023**(45) Date of publication: **19.02.2024** Bull. № 5

Mail address:

**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",  
Toktareva Tatyana Mikhailovna**

(72) Inventor(s):

**Bibik Igor Valerevich (RU),  
Pokrovskii Mikhail Vladimirovich (RU),  
Bibik Elena Iurevna (RU),  
Krivokolysko Sergei Gennadievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi  
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU  
"BelGU") (RU)**(54) **2-METHYL-N-(2-METHYLPHENYL)-4-(2-FURYL)-5-CYANO-6-({2-[(4-ETHOXYPHENYL)AMINO]-2-OXOETHYL}THIO)-1,4-DIHYDROPYRIDINE-3-CARBOXAMIDE EXHIBITING ANALGESIC PROPERTIES**

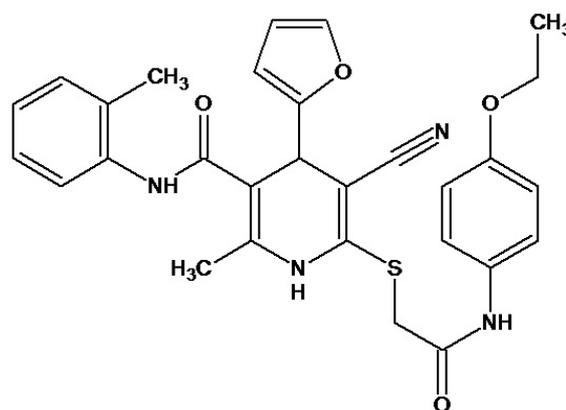
(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medical chemistry and pharmacology, specifically to use of 2-methyl-N-(2-methylphenyl)-4-(2-furyl)-5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide of formula (I) as an analgesic.

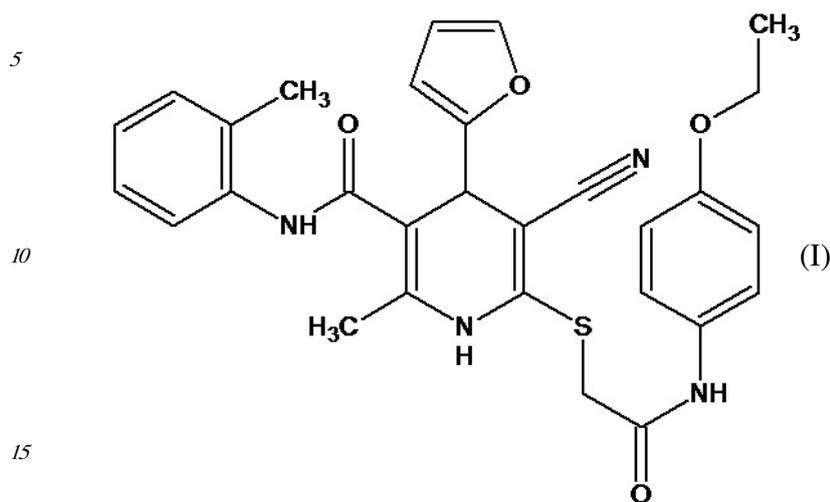
EFFECT: providing more pronounced analgesic action of the compound of formula (I) compared to such a preparation as sodium metamizole.

1 cl, 1 tbl, 2 ex



(I)

Изобретение относится к области органической химии, а именно к применению соединения 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)-5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид формулы



в качестве анальгетического средства, которое может быть использовано в медицине и ветеринарии.

В настоящее время болевой синдром, разнообразный в своих проявлениях по локализации и интенсивности, является одной из основных жалоб пациентов. По данным современной статистики 70% населения развитых страдает от головной боли, у 30-70% больных не удается купировать послеоперационную боль, 20% взрослого населения и 60-80% лиц пожилого возраста в мире не способны вести активный образ жизни из-за боли, связанной с различного рода патологическими состояниями и заболеваниями. По данным научных исследований, распространенность хронических болевых синдромов среди взрослого населения колеблется в широком диапазоне от 13,8 до 56,78%. Несмотря на высокий уровень развития медицины и фармации в современном мире, масштабы встречаемости болевого синдрома умеренной и высокой степени интенсивности не снизились. Наоборот, сейчас можно заметить тенденции значительного ее роста, особенно это касается болевого синдрома, носящего хронический характер, резко снижающего качество жизни пациентов [Л.А. Медведева, О.И. Загоруйко. А.В. Гнездилова. Хроническая боль: эпидемиология и социально-демографические характеристики пациентов клиники боли центра хирургии //Журнал им.академика Б.В. Петровского.-2016. №3. С. 36-43].

Среди хронических болевых синдромов лидирующий процент (до 90% по встречаемости) приходится на головные (мигренозные) и лицевые боли [Общая характеристика боли. Механизм развития боли / Б.Н. Раимкулов, К.Б. Раимкулова, Х.Б. Раимкулова, Р.А. Башов, Н.А. Бхат // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2016. № 2. С. 304-307]. Этот факт объясняется наличием важнейших сенсорных образований, расположенных в непосредственной близости друг к другу в области головы и шеи, а также индивидуальными особенностями строения лицевого черепа (придаточных пазух носа, костных каналов, зачастую узких и длинных, содержащих чувствительные черепные нервы, вегетативные ганглии и т.д.). Кроме того, высокий процент среди хронических болевых синдромов занимают боли скелетно-мышечного происхождения, в том числе и синдром Титце, боли в спине и суставах [Острая боль в практике ревматолога / Е.Ю. Погожева, В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев // Consilium Medicum. 2019. Т. 21. № 9. С. 117-120]. Для таких патологических состояний свойственно сохранение болевого компонента даже после устранения

поврежденных тканей [Е.В. Пархоменко, С.Э. Нартов, Д.Ю. Карпов. Персистирующая идиопатическая лицевая боль: сложный путь к сложному диагнозу // Российский медицинский журнал. 2017. № 24. С. 1738-1744].

В настоящее время есть потребность пациентов РФ в разрешенных для использования  
5 сильнодействующих анальгетиках, ведь на сегодняшний день обеспечение данной группой препаратов находится на уровне менее 20% [А.Д. Каприна, Г.Р. Абузарова Национальное руководство по палиативной медицинской помощи в онкологии, Москва, 2022]. Этот факт констатирует отсутствие, в некоторых случаях, возможности оказания  
10 пациентам необходимой помощи и исключает возможность персонализированной анальгезии для больных многочисленными и полиэтиологическими хроническими заболеваниями.

Поэтому особой актуальностью характеризуется проблематика адекватного, эффективного и безопасного обезболивания в реальной клинической практике. Несмотря на то, что в настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает  
15 практикующему врачу более 70 НПВС разнообразной химической структуры. Однако основным камнем преткновения в лечении пациентов с болевым синдромом является их невысокая эффективность, особенно при болевом синдроме высокой степени интенсивности и весьма низкий профиль безопасности. Их гастротоксические, гематотоксические, гепатотоксические, кардиотоксические и нефротоксические свойства  
20 могут быть причиной неблагоприятных последствий проводимого лечения [Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов / А.И. Дядык, Т.Е. Куглер // Consilium Medicum. - 2017. - № 19(12). - С. 94-99].

В этой связи одной из наиболее актуальных проблем экспериментальной фармакологии и современной медицинской науки в целом является изыскание новых  
25 высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с анальгетической активностью.

В последнее десятилетие в фарминдустрии наблюдается тенденция ухода от концепции «одно лекарство – одна мишень – одна болезнь» в пользу полифармакологического  
30 подхода (многоцелевой терапии), при котором один фармпрепарат может связывать одновременно несколько белковых мишеней или действовать на различных биохимических маршрутах.

Задача, на решение которой направлено изобретение, заключается в установлении болеутоляющей активности среди новых гетероциклических соединений.

Поставленная задача решается применением 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)  
35 -5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (I), название по IUPAC – 5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide; Reaxys ID 52249461, reaxys.com в качестве анальгетического средства, способствующего ноцицептивной импульсации в сравнении с лекарственным эталонным препаратом для  
40 изучения анальгетической активности - метамизолом натрия.

Соединение (I) было получено в НИЛ «Химэкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет им. Владимира Даля» по методике, описанной для аналогичных соединений [Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибики Е.Ю., Самокиш А.А., Вендиктова Ю.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Василин В.К., Панков А.А.,  
45 Аксенов Н.А., Аксенова И.В. Новые 4-(2-фурил)-1,4-дигидроникотинонитрилы и 1,4,5,6-тетрагидроникотинонитрилы: синтез, строение и анальгетическая активность // Журнал общей химии. 2021. 91 (9). 1359–1374. DOI: 10.31857/S0044460X21090079].

Наиболее близкими по своей структуре к предлагаемому соединению являются

многочисленные биологически активные соединения, послужившие объектами для создания антигипертензивных, антигистаминных, противопаркинсонических, диуретических, противоопухолевых лекарственных средств [Gouda M.A., Hussein B.H., Helal M.H. [et al.] A Review: Synthesis and Medicinal Importance of Nicotinonitriles and Their Analogous // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2018. 55 (7). 1524-1553; Rucins M., Plotniece A., Bernotiene E. [et al.] Recent Approaches to Chiral 1,4-Dihydropyridines and their Fused Analogues // Catalysts. 2020. 10 (9). 1019; Ling Y., Hao Z.Y., Liang D. [et al.] The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design // Drug Design, Development and Therapy. 2021. 15. 4289-4338; Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A. [et al.] Overview on the synthetic routes to nicotine nitriles // Synthetic Communications Reviews. 2018. 48 (4). 345-374]. Для соединения (I) уже известны способность ингибировать бета-амилоид, предотвращать возникновение и прогрессирование деменции в старческом возрасте [M.J. Mullan, D. Paris, P. Bakshi; Archer Pharmaceuticals, Inc. Polyhydroquinoline compounds and dihydropyridine compounds for inhibiting beta-amyloid // Pat.: US 2010/0119599 A1; Pub. Date: May 13, 2010].

Впервые установлено, что биологически активное соединение - 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)-5-циано-6-(2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил)тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (I), проявляет болеутоляющее действие в эксперименте на половозрелых крысах при сравнении с препаратом из группы ненаркотических анальгетиков, производных пиразолона - метамизолом натрия.

Фармакологические свойства заявленного соединения.

Пример 1.

Предварительно осуществленный виртуальный биоскрининг и предикторный анализ согласно [Yang J., Kwon S., Bae Park S.H. [et al.] GalaxySagittarius: Structure- and Similarity-Based Prediction of Protein Targets for Druglike Compounds // J. Chem. Inf. Model. 2020; 60: 3246-3254; Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M. [et al.] SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules // Nucleic Acids Research. 2014. 42 (1). 32-39; Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules // Bioinformatics. 2013. 29. 3073-3079] показали, что механизм действия 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)-5-циано-6-(2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил)тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид связан с тем, что его молекулы с высокой степенью вероятности воздействуют на активность арахидонат-5-липоксигеназы, циклооксигеназы-2 и аденозиновые рецепторы A1, A2a, A2b, и, как следствие, потенциально способны уменьшать болевые ощущения.

Пример 2.

Эксперимент проводили в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Луганского государственного медицинского университета имени Святого Луки на половозрелых беспородных крысах. Все манипуляции с лабораторными 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», ГОСТа №33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТа 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТа 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Рандомизация производилась методом «конвертов». В эксперименте использовались

группы, состоящие из 10 животных. Животные поделены на интактную и контрольную группы: крысы, которым вводили 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривентрикулярно до моделирования теста, группу сравнения: животные которой получали метамизол натрия (производство «ОАО Фармстандарт») и опытную группу: крысы которой  
5 внутривентрикулярно однократно получали исследуемое оригинальное производное 1,4-дигидропиридина.

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

Животные содержались в одинаковых условиях, получали корм и воду в свободном доступе.

Определение анальгетической активности производного 1,4-дигидропиридина производилось с помощью трёх тестов, согласно рекомендациям [Руководство по  
15 экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Г.У. Хабриева. -М.: Медицина. – 2005. – 832 с.]:

а) орофациальной тригеминальной боли, моделируемой подкожным введением 0,1 мл 5% раствора формалина в область вибрисс у подопытных животных. Болеутоляющий эффект оценивался по фиксации количества чесательных движений передними лапами  
20 орофациальной области за минуту, которое подсчитывалось через 10-ти, 15-ти и 20-ти минутный интервал времени после введения 0,1 мл 5% раствора формалина в область вибрисс;

б) тепловой иммерсии хвоста. Эксперимент основан на спинальном флексорном рефлекс в ответ на погружение хвоста крысы в горячую воду, нагретую в среднем до  
25 50...53 °С, с измерением временного промежутка латентного периода реакции;

в) горячей пластины. Животных помещали на разогретую в среднем до 52°С металлическую пластину, окруженную цилиндрической стенкой. Регистрировалось время с момента помещения на горячую поверхность животного до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию в виде прыжков, отдергивания  
30 и облизывания задних лап.

Соединение (I) вводили крысам опытной группы внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до моделирования острого болевого синдрома в экспериментах *in vivo*. В качестве препарата сравнения использован метамизол натрия, вводимый в дозе 7 мг/кг внутривентрикулярно крысам из группы сравнения соответственно.

Показателями анальгетического эффекта считались: количество чесательных движений в тесте орофациальной тригеминальной боли и достоверное увеличение латентного периода реакции после введения исследуемых веществ в тестах тепловой иммерсии хвоста и горячей пластины.

Анальгетическую активность под действием 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)-5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид сравнили с таковой у препарата сравнения – метамизола натрия (анальгина).

Статистический анализ. Экспериментальными характеристиками в исследованиях приняты количественные показатели – частота чесательных движений  $n$  в первом тесте  
45 и время латентного периода  $a$  и  $t$ , сек, во втором и третьем тестах соответственно. Поэтому статистическая обработка полученных экспериментальных результатов производилась по известным формулам и методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость. При обработке экспериментальных

данных определялись: среднее арифметическое показателей  $n$ ,  $a$ ,  $t$ ; дисперсия значений  $\sigma^2$  вокруг среднего арифметического и среднеквадратическое отклонение  $\sigma$  в онлайн-ресурсе [Среднее арифметическое, дисперсия, вариация – Режим доступа: <https://allcalc.ru/node/89>]. В связи с индивидуальными характеристиками животных, несмотря на их конституциональную идентичность, однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации  $V$  в указанном онлайн-ресурсе.

Данные экспериментальных исследований анальгетической активности в трех фармакологических тестах представлены в таблице «Результаты фармакологических тестов по выявлению анальгетической активности соединения (I)».

Таблица.

«Результаты фармакологических тестов по выявлению анальгетической активности соединения (I)»

Группы	Статистические характеристики: количественные показатели ( $n$ , $a$ ), дисперсия $\sigma^2$ , среднеквадратическое отклонение $\sigma$ , коэффициент вариации $V$ , %					
	Фармакологический тест			тепловая иммерсия хвоста	горячая пластина	
	орофациальная тригеминальная боль					
Контрольная	10 мин	15 мин	20 мин	$a = 9,4$ с; $\sigma^2 = 3,6$ ; $\sigma = 1,9$ ; $V = 20,2\%$	$t = 8,0$ с; $\sigma^2 = 3,5$ ; $\sigma = 1,9$ ; $V = 23,8\%$	
	$n = 76,7$ ; $\sigma^2 = 19,4$ ; $\sigma = 4,4$ ; $V = 5,7\%$	$n = 34,8$ ; $\sigma^2 = 127,7$ ; $\sigma = 11,3$ ; $V = 32,4\%$	$n = 20,3$ ; $\sigma^2 = 28,1$ ; $\sigma = 5,3$ ; $V = 26,1\%$			
	$n_{cp} = 43,9$					
Референтная (метамизол натрия)	10 мин	15 мин	20 мин	$a = 13,4$ с; $\sigma^2 = 2,3$ ; $\sigma = 1,5$ ; $V = 11,1\%$	$t = 15,6$ с; $\sigma^2 = 11,0$ ; $\sigma = 3,3$ ; $V = 21,2\%$	
	$n = 38,5$ ; $\sigma^2 = 41,0$ ; $\sigma = 6,4$ ; $V = 16,6\%$	$n = 21,2$ ; $\sigma^2 = 15,2$ ; $\sigma = 3,9$ ; $V = 18,4\%$	$n = 12,5$ ; $\sigma^2 = 5,3$ ; $\sigma = 2,3$ ; $V = 18,4\%$			
	$n_{cp} = 24,1$					
Опытная (соединение (I))	10 мин	15 мин	20 мин	$a = 47,5$ с; $\sigma^2 = 127,5$ ; $\sigma = 11,3$ ; $V = 23,8\%$	$t = 171,0$ с; $\sigma^2 = 3102$ ; $\sigma = 55,7$ ; $V = 32,6\%$	
	$n = 6,5$ ; $\sigma^2 = 1,7$ ; $\sigma = 1,3$ ; $V = 20,0\%$	$n = 2,2$ ; $\sigma^2 = 0,19$ ; $\sigma = 0,44$ ; $V = 20,0\%$	$n = 1,4$ ; $\sigma^2 = 0,2$ ; $\sigma = 0,45$ ; $V = 32,1\%$			
	$n_{cp} = 3,4$					

Результаты экспериментального фармакологического исследования в тесте тепловой иммерсии хвоста засвидетельствовали следующее: средние численные значения времени отдергивания хвоста из сосуда с горячей водой у крыс контрольной группы без фармакокоррекции составляют 9,4 секунды. Предварительное введение метамизола натрия крысам референтной группы увеличивает его до 13,4 секунды.

Вводимое соединение (I) за 90 минут до фармакологического теста крысам опытной группы, по результатам проведенных исследований способно достоверно в сравнении с контрольными значениями ( $p=0,00018$ ) увеличивать показатель времени отдергивания хвоста из сосуда с горячей водой до 47,5 секунд. Это в 3,27 раз больше показателя у животных, получавших метамизол натрия.

Как видно из таблицы, фармакологическая коррекция острого болевого синдрома с помощью 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)-5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид (I) приводила к снижению чесательных движений у крыс опытной группы на 10-й минуте наблюдения до 6,5, что в 11,8 раза меньше показателей у крыс контрольной группы и в 5,9 раза меньше полученных значений у животных после введения метамизола натрия. На более поздних

сроках зарегистрировано еще более отчетливое снижение частоты почесываний лапками крыс орофациальной области в ответ на введение альгогена в среднем до 2,2 на 15-минуте и до 1,4 на 20-й минуте. Соединение (I) в 9,6 раза эффективнее метамизола натрия на среднем сроке наблюдения в тесте орофациальной боли, и в 8,9 раза – на позднем

сроке этого фармакологического теста. Отчетливо выраженную анальгетическую активность и в тесте горячей пластины обнаруживает в спектре своей фармакодинамической активности соединение (I). Причем время пребывания на разогретой пластине крыс опытной группы, получавших это оригинальное гетероциклическое соединение, составило 171 секунду в среднем по

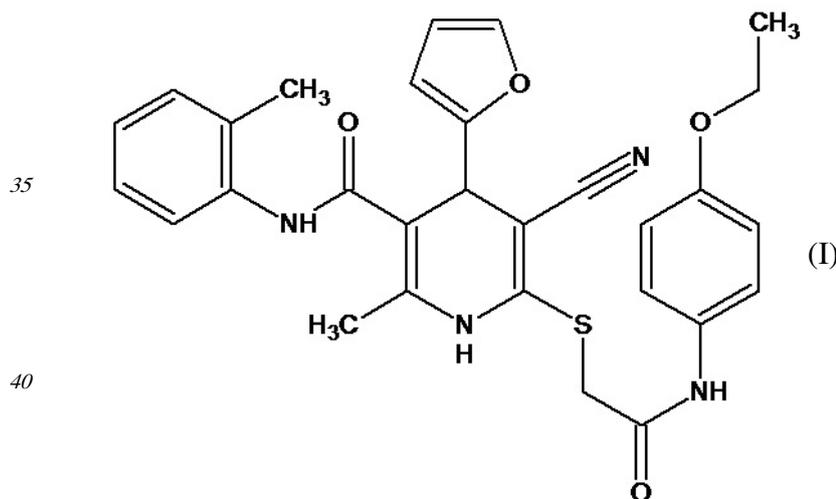
группе. Это в 10,96 раза больше аналогичного показателя в референтной группе соответственно. Таким образом, фармакологическая коррекция новым производным 1,4-дигидропиридина – 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)-5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидом (I) острожного болевого

синдрома, смоделированного в трех классических фармакологических тестах на белых крысах, характеризуется высокой степенью выраженности антиноцицептивной активности, превышая таковую у препарата-референта метамизола натрия в 3-10 раз.

В ходе экспериментальных исследований нежелательных явлений зафиксировано не было. Резюмируя вышеописанное, приведенные результаты наглядно демонстрируют способности 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)-5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидом (I) проявлять в эксперименте *in vivo* в тестах горячей пластины, орофациальной боли и тепловой иммерсии хвоста отчетливо выраженную болеутоляющую активность. Причем, по степени выраженности анальгетических свойств исследуемое соединение превосходит препарат сравнения метамизол натрия в 3-10 раз.

(57) Формула изобретения

Применение 2-метил-N-(2-метилфенил)-4-(2-фурил)-5-циано-6-({2-[(4-этоксифенил)амино]-2-оксоэтил}тио)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамидом формулы (I)



в качестве анальгетического средства.