

N-БЕНЗИЛ-4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОКСАМІДИ – НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ АНАЛЬГЕТИКИ

Моспанова О. В.¹, Українець І. В.², Березнякова Н. Л.²

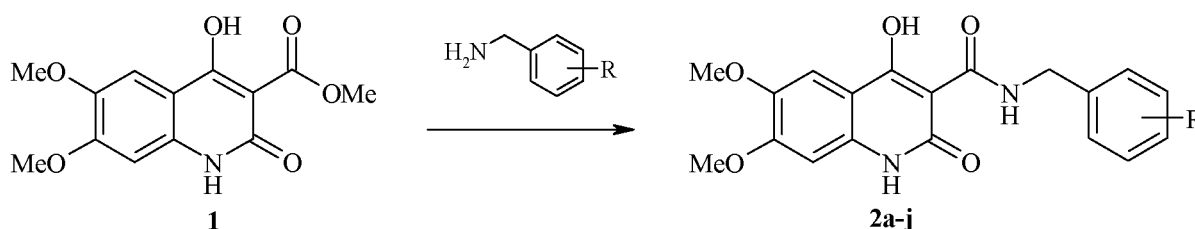
¹Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Болі різного походження є найбільш частими скаргами, з якими хворі звертаються до лікарів різних медичних спеціальностей. За даними ВООЗ, навіть у розвинутих країнах біль за масштабами свого поширення практично зрівнявся з пандеміями. Тому й не дивно, що створення нових, безпечних та ефективних засобів боротьби з болем стало глобальною і надзвичайно актуальною проблемою сучасної фармацевтичної науки.

Цікавими об'єктами дослідження в цьому плані є 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксаміди і, зокрема, їх арилалкілзаміщені похідні, вивченню яких і було присвячено один з етапів нашого комплексного дослідження.

Синтез цільових сполук здійснено взаємодією метилового естеру (**1**) і відповідних бензиламінів. Як розчинник використана суміш ДМФА і метанолу в співвідношенні 85:15. ДМФА при цьому забезпечує проведення реакції у гомогенному середовищі, а метанол не дає реакційній суміші нагріватися до надто високої температури і тим самим запобігає термічному руйнуванню вихідного естеру **1**. За таких умов амідування перебігає досить швидко і, що більш важливо, без помітних ускладнень, а N-бензил-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксаміди (**2a-j**) утворюються з високими виходами і чистотою.



2: a R = H; b R = 2-F; c R = 4-F; d R = 2-Cl; e R = 4-Cl; f R = 4-Me; g R = 2-OMe;
h R = 4-OMe; i R = 3,4-(OMe)₂; j R = 3-O-CH₂-O-4

Усі синтезовані бензиламіди **2a-j** безбарвні кристалічні речовини з вузькими інтервалами температур плавлення, при кімнатній температурі помірно розчинні у ДМСО і ДМФА, мало розчинні в етиловому спирті і практично нерозчинні у воді. Для підтвердження їх будови використані елементний аналіз і спектроскопія ¹H ЯМР.

Анальгетичні властивості синтезованих речовин вивчені на білих мишах із застосуванням стандартної моделі "оцтовокислих корчів". Усі випробовувані сполуки вводили перорально в скринінговій дозі 20 мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Згідно з результатами проведених експериментів знайдено, що всі без винятку синтезовані сполуки дійсно виявляють значний анальгетичний ефект. При цьому більшість з них практично не поступаються, а деякі – зокрема, бензиламіди **2a,e,i,j** – навіть перевершують за знеболюючою активністю офіційно визнані ненаркотичні анальгетики (анальгін, піроксикам, ортофен і набуметон), причому в значно нижчих дозах.