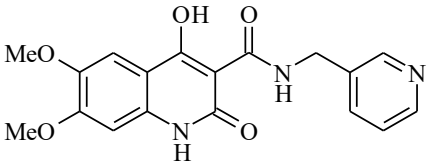
ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ БЕНЗЕНОВОЇ ЧАСТИНИ МОЛЕКУЛИ N-(ПІРИДИН-3-ІЛМЕТИЛ)-4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОКСАМІДУ

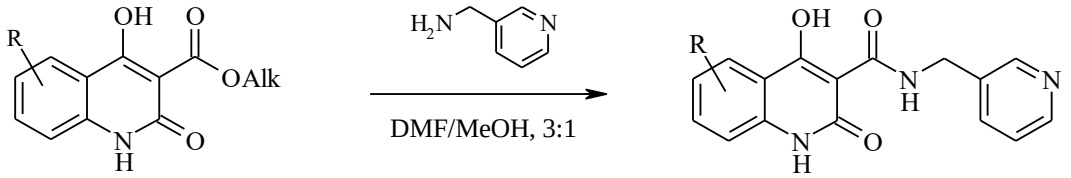
Моспанова О.В.[1], Українець І.В.[2], Гріневич Л.О.[2]
[1]Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна
[2]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
evmospanova@ukr.net

За результатами цілеспрямованого пошуку нових ненаркотичних анальгетиків, який ми проводили серед різноманітних похідних 4-гідроксихінолін-2-онів, було виявлено *N*-(піридин-3-ілметил)-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамід (I):



I

Сильна знеболююча дія та низька токсичність цієї сполуки стали вагомими аргументами для її вибору як структури-лідера. З метою встановлення впливу окремих угрупувань на прояв анальгетичного ефекту даною молекулою в цілому нами одержана серія близьких аналогів аміду (I), модифікованих виключно в бензеновій частині хінолонового ядра. Синтез об'єктів дослідження здійснено амідуванням нижчих алкілових естерів заміщених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (II) піколіл-3-аміном в суміші ДМФА і метанолу у співвідношенні 3:1:



II **IIIa-h**

II-III: R = 6-OMe (**a**); R = 7-OMe (**b**); R = 6-F (**c**); R = 6-Cl (**d**); R = 7-Cl (**e**); R = 6-Br (**f**); R = 6,8-Br_2 (**g**); R = 6-I (**h**)

Структура піридин-3-ілметиламідів (IIIa-h) підтверджена елементним аналізом, спектрами ЯМР (^{1}H та ^{13}C), а також мас-спектрами.

Як відмінну рису спектрів ЯМР ^{13}C досліджуваних речовин, перш за все, слід відзначити збіг резонансних частот атомів карбону метиленових ланок, що з'єднують ациклічний амідний фрагмент і піридинове ядро, та потужного сигналу атомів карбону розчинника (ДМСО-d_6), що необхідно враховувати при їх аналізі. Звертають на себе увагу і сигнали атомів карбону, пов'язаних з розташованими у бензеновій частині молекули замісниками. Так, якщо у разі 6-фторпохідного IIIc атом C-6 проявляється в слабкому полі дублетом з типовою для зв'язків C-F в ароматичних сполуках КССВ ($J_{C\text{-}F}$ 242 Гц), то з переходом до атомів оксигену - метоксізаміщені аміди IIIa,b - це вже звичайні синглети,

причому дещо зміщені в сильне поле. Атоми хлору - аміди IIId,e - також зміщують сигнали пов'язаних з ними атомів карбону в слабке поле порівняно з незаміщеними аналогами, але вже в значно меншій мірі. А ось в спектрах 6-бром- (IIIf) і, особливо, 6-йод- (IIIh) похідних спостерігається вже зовсім протилежна картина - потужне екранування цими галогенами сусідніх ядер карбону (ефект "важкого атома") викликає сильний діамагнітний зсув їх сигналів.

Анальгетичну активність синтезованих сполук вивчали на білих мишах, використовуючи стандартну модель оцтовокислих "корчів". Тестування проведено у порівнянні зі структурою-лідером та піроксикамом. Всі випробовувані речовини вводили перорально в скринінговій дозі 20 мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Піроксикам застосовували аналогічно в тій же дозі і додатково в дозі 92 мг/кг, що відповідає його ED_{50} для даної експериментальної моделі. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість води і твін-80. Результати всіх біологічних випробувань обробляли статистично з використанням критерію Ст'юдента.

Отримані експериментальні дані показують, що всі синтезовані нами сполуки є високоактивними пероральними анальгетиками. Отже, є всі підстави вважати, що замісники в хінолоновому ядрі слабо впливають на анальгетичний ефект *N*-(піридин-3-ілметил)-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів (III). Проте, амід (I) свої лідируючі позиції все ж таки зберіг. Зокрема встановлено, що видалення однієї метоксігрупи з його молекули (аміди IIIa,b) тягне за собою деякий спад активності. Аналогічний ефект викликають і галогени в бензеновій частині молекули (аміди IIIc-h), тому їх присутність також слід визнати небажаною. Виняток становить лише 6-бром-похідне (IIIf), яке виявилося навіть дещо активнішим за структуру-лідер I. Але в цілому посилення активності виявилося зовсім незначним. До того ж, у цьому випадку потрібно рахуватися з можливим підвищенням токсичності через наявність в молекулі атома галогену. Принаймні, комп'ютерні розрахунки, зроблені за допомогою відомих QSAR моделей, таке припущення підтверджують, а для дибромзаміщеного аміду (IIIg) крім закономірного посилення токсичності прогнозують ще й появу мутагенності.