

**СПРЯМОВАНИЙ ПОШУК АНАЛГЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД
КАРБОКСИЛВМІСНИХ 3-R₁-8-R₂-9-R₃-10-R₄-11-R₅-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО-
[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ**

Коломоєць О.С., Воскобойнік О.Ю., Малкова Т.С.,

Коваленко С.І., Гладух Є.В., Тонконог В.А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

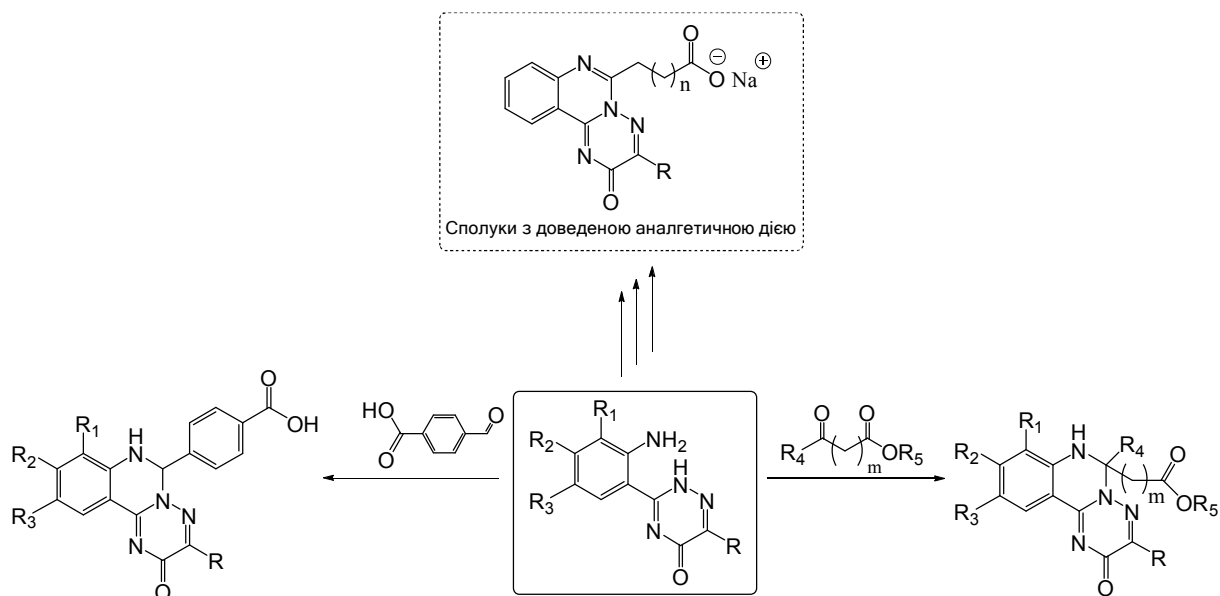
glad_e@i.ua

Незважаючи на досить потужний арсенал існуючих знеболюючих препаратів представлених головним чином опіоїдними анальгетиками та нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), існує досить велика кількість проблемних моментів у корекції больового синдрому у пацієнтів. До таких невирішених проблем, можна віднести виникнення залежності при використанні наркотичних знеболювальних засобів та гепатотоксичну, нефротоксичну та ульцерогену дію у лікарських препаратів, що належать до класу НПЗЗ. Це обумовлює актуальність досліджень спрямованих на пошук нових високо-ефективних знеболювальних препаратів.

Серед усього різноманіття органічних речовин особливу увагу в якості перспективних агентів з анальгетичною активністю привертають сполуки в структурі яких поєднано гетероциклічний фрагмент з карбоксильною групою, адже сама така комбінація фармакофорів присутня у відомих препаратів які використовуються при больових синдромах (індометацин, кеторолак).

Попередніми дослідженнями встановлено наявність високої анальгетичної активності у натрієвих солей (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкіл карбонових кислот. Зазначені кислоти були сформовані на основі 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів, як 1,5-бінуклеофілів з високим потенціалом хімічної модифікації. Враховуючи обнадійливі попередні результати, нами було вирішено здійснити синтез ряду похідних 3-R₁-8-R₂-9-R₃-10-R₄-11-

R₅-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, які містять карбоксильну або етоксикарбонільну групу як перспективних агентів зі знеболюючою дією.



R = CH₃, Ar, thiophen-2-yl; R₁ = H, CH₃; R₂ = H, F; R₃ = H, CH₃, Cl, Br; R₄ = H, CH₃, CH₂COAr; R₅ = H, C₂H₅; n = 1, 2; m = 0, 1

В якості вихідних речовин нами використано відповідні 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-они та альгідо(кето)карбонові кислоти різної будови. Встановлено, що взаємодія зазначених компонентів у оцтовій кислоті протягом 3 годин веде до утворення цільових сполук з виходами від помірних до високих.

Індивідуальність та будова сполук підтверджена елементним аналізом та фізико-хімічними методами (LCMS, ІЧ- та ЯМР- та мас-спектри).

Попередній скринінг біологічної дії одержаної серії речовин дозволив виявити ряд сполук-лідерів з високою аналгетичною активністю, для яких досліджено специфічну фармакологічну активність та токсичність. В подальшому планується розробка лікарської форми та вивчення її ефективності та безпечності.