

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 547.831.9:577.15/.17

## ВИВЧЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ ДІЇ ГІДРОХЛОРИДІВ N-R-АМІДІВ 1-АЛІЛ-4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.О.Давиденко

Інститут хімічних технологій східноукраїнського національного університету ім. Володимира Даля  
Національний фармацевтичний університет  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

**Проведені фармакологічні випробовування серії гідрохлоридів N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонної кислоти, які експериментально підтвердили дані попереднього математичного прогнозу щодо можливої наявності у таких сполук антигіпоксичних властивостей.**

Попередній розрахунковий скринінг, проведений нами за програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [6, 8] для N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонної кислоти, показав можливість створення на їх основі антагоністів опіїдних рецепторів. Щоправда, ймовірність появи даного виду активності ( $p_a$ ) виявилася невисокою і в частках одиниці склала всього лише 0,433. Разом з тим, подальші фармакологічні дослідження не тільки підтвердили зроблений прогноз [4], а й дозволили виявити речовини, які за специфічною активністю навіть перевищували відомий лікарський препарат “Налоксон” [2]. Враховуючи цю обставину, є доцільною експериментальна перевірка також і антигіпоксичних властивостей означених вище сполук, оскільки згідно з прогнозом ймовірність появи саме цього виду біологічної дії для них дещо вища і складає вже 0,475.

Антигіпоксичну активність водорозчинних гідрохлоридів N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонної кислоти загальної формули 1 вивчали на моделі гострої гемічної гіпоксії [3], викликаній метгемоглобін-утворювачами (див. експериментальну частину) (схема).

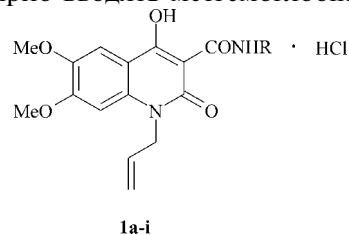
Аналіз наведених у таблиці експериментальних даних свідчить про те, що зроблений нами комп'ютерний прогноз цілком виправдався. Більшості досліджуваних речовин дійсно притаманна антигіпоксична дія, яка визначається в значній мірі будовою амідного залишку. І хоча сила біологічного ефекту виявилася невисокою — жодна зі сполук не перевищує за активністю препарат порівняння мексидол, який в аналогічних умовах вдвічі подовжує тривалість життя піддослідних

тварин порівняно з контрольною групою, є всі підстави стверджувати про доцільність віртуальних скринінгових досліджень. Таке тестування дає корисну попередню інформацію щодо можливих видів фармакологічної дії тієї чи іншої речовини, не займаючи при цьому багато часу і не потребуючи серйозних фінансових затрат (принаймні з використанням вільно доступної у мережі Інтернет програми PASS). Однак не слід забувати, що практична користь від розрахункового скринінгу у повній мірі може реалізуватися тільки після реальних біологічних випробовувань.

### Експериментальна частина

Методики синтезу та спектральні характеристики гідрохлоридів N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонної кислоти (**1a-i**) наведені у роботі [4].

**Методика вивчення антигіпоксичної активності на моделі гострої гемічної гіпоксії, викликаній метгемоглобін-утворювачами.** Для моделювання даного типу гіпоксії найбільш часто використовують нітрит натрію, який пригнічує тканинне дихання. Введення цієї речовини мишам в дозі 200-225 мг/кг викликає загибель усіх тварин через 25-30 хв. Випробовування кожної сполуки проведені на 6 білих нелінійних мишах вагою 20 г. Досліджувани речовини **1a-i** та препарат порівняння — мексидол [1, 7, 9, 10] вводять мишам внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг (ефективна доза мексидолу) у вигляді стерильних водних розчинів. Контрольна група тварин одержувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Через 1 год всім піддослідним тваринам підшкірно вводять метгемоглобін-утворювач



Схема

Таблиця

Антигіпоксична активність N-R-амідів 1a-i та мексидолу на моделі гострої гемічної гіпоксії

Сполука	R	Антигіпоксична активність	
		тривалість життя піддослідних тварин, хв	%
<b>1a</b>	2-диметиламіноетил	47,3±0,71	158
<b>1б</b>	2-етиламіноетил	32,2±0,48	107
<b>1в</b>	2-(2-гідроксіетиламіно)-етил	31,2±0,93	104
<b>1г</b>	2-діетиламіноетил	30,2±0,84	100
<b>1д</b>	3-диметиламінопропіл	37,3±0,42	124
<b>1е</b>	3-діетиламінопропіл	50,8±0,60	169
<b>1ж</b>	1-етилпіролідін-2-ілметил	41,3±0,42	138
<b>1з</b>	2-морфолін-4-ілетил	37,7±0,66	126
<b>1и</b>	3-морфолін-4-ілпропіл	43,2±0,87	144
<b>1і</b>	3-піперидин-1-ілпропіл	48,5±0,43	162
Мексидол	—	60,8±3,16	203
Контроль	—	30,0±1,63	100

(натрію нітрит) у дозі 200 мг/кг, після чого ведуть спостереження за тривалістю їхнього життя порівняно з контролем та дією еталонного препарату.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено експериментальне вивчення антигіпоксичних властивостей гідрохлоридів N-R-

амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохинолін-3-карбонової кислоти.

2. Показано високий рівень відповідності результатів реальних фармакологічних випробувань даним попередньо проведеного за програмою PASS віртуального скринінгу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. — М.: РИИ "Новая волна": Издатель Умеренков, 2008. — С. 733.
2. Пат. 85989 Україна, МПК С 07 D 215/20, А 61P 25/30. Гідрохлориди алкіламіноалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідро-хінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють властивості антагоністів опіоїдних рецепторів / І.В.Українець, Л.В.Сидоренко, О.О.Давиденко та ін. — Заявл.: 03.07.2008. Опубл.: 10.03.2009. — Бюл. №5. — С. 5.
3. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии*. — М.: Наука, 2000. — С. 117-119.
4. Українець І.В., Сидоренко Л.В., Давиденко А.А., Ярош А.К. // *Хімія гетероцикл. соед.* — 2010. — №4. — С. 560-568.
5. Artamoshina N.E., Belaya O.L., Radzevich A.E. et al. // *Klin. Med.* — 2009. — Vol. 87, №11. — P. 25-29.
6. Filimonov D.A., Poroikov V.V. *PASS: Computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances. Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Us.* — Oxford: BIOS Scientific Publishers, 1996. — P. 47-56.
7. Lukyanova L.D., Germanova E.L., Tsybina T.A., Chernobaeva G.N. // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2009. — Vol. 148, №4. — P. 587-591.
8. Poroikov V., Filimonov D. *Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. Rational Approaches to Drug Design / Eds. H.-D.Holtje, W.Sippl.* — Barcelona: Prous Science, 2001. — P. 403-407.
9. Svedentsov E.P., Stepanova E.S., Tumanova T.V. et al. // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 144, №4. — P. 563-565.
10. Volchegorsky I.A., Mester K.M. // *Exp. Klin. Farmakol.* — 2010. — Vol. 73, №1. — P. 33-39.

УДК 547.831.9:577.15/17

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГИДРОХЛОРИДОВ N-R-АМИДОВ 1-АЛЛИЛ-4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Е.В.Моспанова, И.В.Українець, А.А.Давиденко

Проведены фармакологические испытания серии гидрохлоридов N-R-амидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, которые экспериментально подтвердили данные предварительного математического прогноза о возможном наличии у таких соединений антигипоксических свойств.

UDC 547.831.9:577.15/17

THE STUDY OF THE ANTIPHOXIC ACTION OF 1-ALLYL-4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES HYDROCHLORIDES

Ye.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, A.A.Davidenko

The pharmacological research of series of 1-allyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid N-R-amides hydrochlorides has been carried out. It allows to confirm experimentally the data of the preliminary mathematical prognosis about the possible antihypoxic properties of these compounds.