

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

N-БЕНЗИЛ-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1-(2-ЦИАНОЭТИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОКСАМИДЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

И.В.Украинец, О.В.Горохова, К.В.Андреева, А.А.Давиденко*

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv-2@mail.ru

* Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Ключевые слова: бензиламиды; гетарилпропановые кислоты; 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолины; синтез; анальгетическая активность

Взяв за основу закономерности связи «структура – анальгетическая активность», выявленные ранее при изучении биологических свойств многочисленных N-замещенных амидов 1-R-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, мы провели целенаправленную химическую модификацию структурно близких N-алкил-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов. Осуществленные изменения коснулись исключительно амидного фрагмента этих соединений и фактически представляют собой замену одного из атомов водорода метильной группы в N-метил-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиде ароматическим ядром. Показано, что в синтезе целевых соединений можно использовать различные варианты амидирования этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты бензиламидами: термоліз ефіра і аміна без розчинника при температурі 140°C или же взаимодействие эфира с избытком амина в кипящем спирте. Периферический компонент в механизме анальгетических свойств N-бензил-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов изучен на белых мышах на классической модели «уксуснокислых корчей» параллельно и в сравнении с диклофенаком. Установлено, что некоторые из синтезированных веществ при пероральном введении в дозе 5 мг/кг заметно превосходят по обезболяющему эффекту препарат сравнения и могут быть рекомендованы для более глубокого исследования, как потенциальные анальгетики.

N-BENZYL-1-(2-CYANOETHYL)-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDRO-3-QUINOLINECARBOXAMIDES AS PROMISING ANALGESICS

I.V.Ukrainets, O.V.Gorokhova, X.V.Andreeva, A.A.Davidenko

Key words: benzyl amides; hetarylpropanoic acids; 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines; synthesis; analgesic activity
Based on the regularities of the “structure – analgesic activity” relationship revealed earlier in the complex study of the biological properties of numerous N-substituted amides of 1-R-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids the target chemical modification of the structurally related N-alkyl-1-(2-cyanoethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides has been conducted. These changes concerned only the amide fragment of the given compounds, and they are actually the replacement of one of the hydrogen atoms of the methyl group in N-methyl-1-(2-cyanoethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide by the aromatic ring. It has been shown that in the synthesis of the target compounds various variants of amidation of 4-hydroxy-2-oxo-1-(2-cyanoethyl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester with the benzyl amines can be successfully used: by thermolysis of the ester and amine without a solvent at 140°C or by interaction of the ester with the excess of amine in boiling alcohol. The peripheral component in the mechanism of analgesic properties of N-benzyl-1-(2-cyanoethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides has been studied on the standard model of “acetic acid-induced writhing” in white mice concomitantly and in comparison with diclofenac. It has been found that some of the substances synthesized exceed notably the reference drug as for the analgesic effect when administered orally in the dose of 5 mg/kg, and they can be recommended for more profound research as potential analgesics.

N-БЕНЗИЛ-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1-(2-ЦИАНОЭТИЛ)-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОКСАМИДИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ АНАЛГЕТИКИ

I.V.Українець, О.В.Горохова, К.В.Андреева, О.О.Давиденко

Ключові слова: бензиламіді; гетарилпропанові кислоти; 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохіноліни; синтез; анальгетична активність

Взявши за основу закономірності зв'язку «структура – анальгетична активність», що були виявлені раніше під час вивчення біологічних властивостей численних N-заміщених амідів 1-R-4-гідроксі-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, ми провели цілеспрямовану хімічну модифікацію структурно близьких N-алкіл-4-гідроксі-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів. Здійснені зміни торкнулися виключно амідного фрагменту цих сполук і фактично представляють собою заміну одного з атомів водороду метильної групи в N-метил-4-гідроксі-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксаміді ароматичним ядром. Показано, що в синтезі цільових сполук можна використовувати різні варіанти амидування етилового естеру 4-гідроксі-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти бензиламидами: термоліз естеру та аміну без розчинника при температурі 140°C або ж взаємодію естеру з надлишком аміну у киплячому спирті. Периферичний компонент у механізмі анальгетичних властивостей N-бензил-4-гідроксі-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів вивчено на білих мишах на класичній моделі «оцтовокислих корчів» паралельно та у порівнянні з диклофенаком. Встановлено, що деякі із синтезованих речовин при пероральному введенні у дозі 5 мг/кг помітно перевищують за знеболюючим ефектом препарат порівняння і можуть бути рекомендовані до більш глибокого дослідження, як потенційні анальгетики.

Целенаправленный синтез биологически активных субстанций с заранее заданными свойствами базируется, как известно, на изначальном выявлении вполне конкретных закономерностей связи химического строения веществ с оказываемой ими активностью. Далее следуют их анализ и обобщение, установление наиболее важных структурных фрагментов, определяющих специфический фармакологический эффект, и, наконец, рекомендации относительно возможных направлений модификации базовой молекулы. Такой подход весьма продуктивен и широко используется многими исследовательскими коллективами, занятыми созданием новых лекарств [1-6].

В процессе поиска потенциальных анальгетиков нами ранее была изучена большая группа *N*-алкил-, арилалкил-, арил- и гетарилзамещенных 1-*R*-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксамидов. При этом удалось обнаружить, что наличие в 3-карбамидном фрагменте арилалкильных и особенно бензильных заместителей на обезболивающих свойствах отражается весьма благоприятно [7, 8]. Отсюда и возникла идея использовать данную закономерность для химической модификации структурно близких 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксамидов, тем более, что алкильные производные этого ряда в качестве пероральных анальгетиков уже показали очень высокие результаты [9, 10].

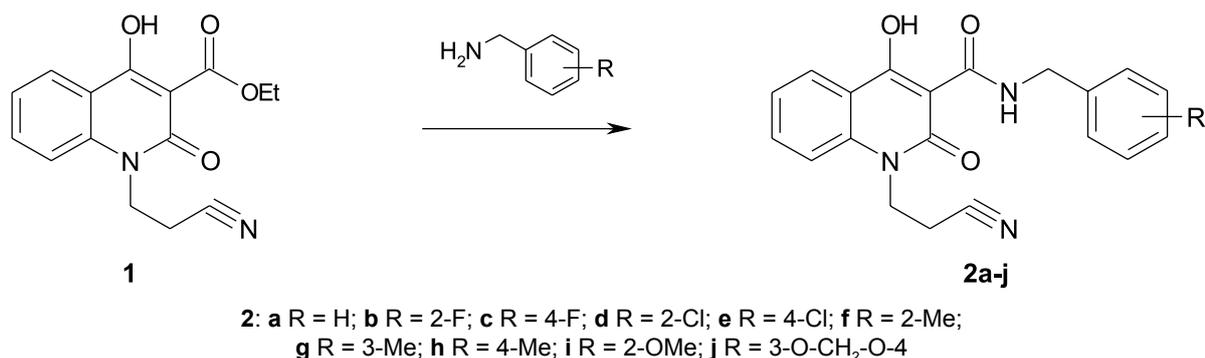
Синтез объектов исследования, т. е. *N*-бензилзамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксамидов **2a-j**, осуществлен реакцией этилового эфира **1** и соответствующих бензиламинов. Принимая во внимание тот факт, что бензиламины, как правило, имеют достаточно высокие температуры кипения, амидирование можно проводить путем термолиза эквимолярных количеств эфира и амина без растворителя при температуре 140°C (Метод А). Продолжительность реакции при этом составляет не более 5 минут, выходы конечных продуктов высокие. Следует, однако, иметь в виду, что алкил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксилаты (в том числе и эфир **1**), а также их много-

численные аналоги при высоких температурах чрезвычайно чувствительны к воде и в случае ее присутствия в реакционной смеси серьезную конкуренцию амидированию начинает составлять гидролиз [11]. Во избежание этого побочного процесса перед проведением синтеза исходные реагенты – эфир **1** и амин должны быть тщательно обезвожены подходящим способом. Если же это по каким-либо причинам сделать не удастся, то синтез любого из амидов **2a-j** можно осуществить и обычным амидированием эфира **1** небольшим избытком соответствующего амина в кипящем этаноле (метод Б). Это, конечно же, сразу влечет за собой существенное увеличение продолжительности реакции (до 2-3 часов) и дополнительные расходы на растворитель и вспомогательные реагенты. Зато в таких условиях эфир **1** достаточно устойчив к гидролизу и деструкция его сложноэфирного фрагмента не наблюдается.

Отметим еще одну черту практического выполнения синтеза *N*-бензил-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксамидов **2a-j**, требующую внимания со стороны химика-синтетика, особенно при работе с маленькими количествами. В отличие от большинства других аминов бензиламины – особенно метилзамещенные или пиперониламин жадно поглощают углекислоту из воздуха, очень быстро превращаясь в инертные карбонаты. Эту особенность следует учитывать при отмеривании и загрузке в реактор таких реагентов, чтобы избежать их неоправданного перерасхода. Очень удобны в этом отношении специальные пластиковые боксы, предварительно заполненные сухим инертным газом, например, аргоном.

Независимо от того, каким способом они получены, все бензиламиды **2a-j** представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления (табл. 1). При комнатной температуре они хорошо растворимы в ДМСО и ДМФА, при нагревании – в спиртах, практически нерастворимы в воде.

Все содержащие протоны функциональные группы бензиламидов **2a-j** легко подтверждаются спект-



Таблиця 1

Характеристики бензиламидов **2a-j**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход по методу, %
		C	H	N		
2a	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>69.22</u> 69.15	<u>5.02</u> 4.93	<u>12.21</u> 12.10	153-155	А: 94 Б: 90
2b	C ₂₀ H ₁₆ FN ₃ O ₃	<u>65.84</u> 65.75	<u>4.34</u> 4.41	<u>11.43</u> 11.50	159-161	Б: 83
2c	C ₂₀ H ₁₆ FN ₃ O ₃	<u>65.86</u> 65.75	<u>4.32</u> 4.41	<u>11.41</u> 11.50	164-166	Б: 91
2d	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>62.99</u> 62.91	<u>4.33</u> 4.22	<u>10.94</u> 11.01	161-163	Б: 88
2e	C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>63.02</u> 62.91	<u>4.27</u> 4.22	<u>11.18</u> 11.01	156-158	Б: 96
2f	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>69.88</u> 69.79	<u>5.42</u> 5.30	<u>11.70</u> 11.63	165-167	Б: 85
2g	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>69.85</u> 69.79	<u>5.39</u> 5.30	<u>11.56</u> 11.63	150-152	Б: 90
2h	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>69.69</u> 69.79	<u>5.28</u> 5.30	<u>11.57</u> 11.63	172-174	Б: 94
2i	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄	<u>66.74</u> 66.83	<u>4.98</u> 5.07	<u>11.02</u> 11.13	199-201	Б: 83
2j	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₅	<u>64.53</u> 64.45	<u>4.46</u> 4.38	<u>10.66</u> 10.74	191-193	Б: 91

рами ЯМР ¹H (табл. 2). Как уже отмечалось нами ранее [12], сильная магнитная анизотропия со стороны группы C≡N оказывает настолько специфическое влияние на сигналы находящихся в положении 7 и 8 ароматических протонов хинолонового ядра (в отличие от соответствующих хинолинил-пропанамидов и пропановых кислот, они проявляются одним общим узким мультиплетом с интегральной интенсивностью 2H), что уже по характеру спектра в данной области можно судить о присутствии цианэтильного фрагмента в молекуле. Однако в любом случае это всего лишь косвенное подтверждение. Поэтому группа C≡N идентифицирована нами во всех бензиламидах **2a-j** уже однозначно с помощью более информативной в данном случае ИК-спектроскопии (табл. 2).

Анальгетическую активность бензиламидов **2a-j** изучали на белых нелинейных мышах весом 18-23 г (по 10 животных на каждое тестируемое вещество – уровень значимости доверительно интервала $p \leq 0,05$) на классической модели «уксуснокислых корчей» [13], используемой для исследования механизмов периферической анальгезии. «Корчи», в основе которых лежит химическое болевое раздражение, воспроизводили внутривенным введением 0,6% раствора уксусной кислоты из расчета 0,1 мл на 10 г массы животного через 1 час после перорального введения исследуемого образца бензиламидов **2a-j** и

диклофенака в дозе 5 мг/кг, соответствующей ЕД₅₀ диклофенака для данной модели [14]. За животными наблюдали 20 мин, подсчитывая количество «корчей». Анальгетическое действие оценивали по способности веществ уменьшать количество «корчей» в исследуемых группах по сравнению с контролем и выражали в процентах.

Анализ полученных экспериментальных данных (табл. 3) показывает, что замена в *N*-метил-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиде [9] одного из атомов водорода *N*-метильной группы ароматическим ядром на обезболивающих свойствах получаемых бензиламидов отражается по-разному. В одних случаях – амиды **2f**, **2i** – она остается практически на исходном уровне, в других – амиды **2d**, **2e**, **2g**, **2h** и **2j** – заметно снижается. Тем не менее, есть и положительные примеры указанной модификации, например, если незамещенный бензиламид **2a** по анальгетическому эффекту только сравним с диклофенаком, то 4-фторбензиламид **2c** уже заметно активнее референс-препарата в той же дозе.

Интересная закономерность прослеживается и в части зависимости анальгетических свойств изучаемых соединений от положения заместителей в ароматическом кольце бензильного фрагмента. Как правило, *орто*-замещенный изомер активнее своего *мета*-аналога, а тот, в свою очередь, гораздо активнее *пара*-производного. Эта

Таблица 2

ИК- и ЯМР ^1H спектры бензиламидов **2a-j**

Соединение	ИК $\nu_{\text{C=O}}$	ЯМР ^1H : Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)							
		4-OH (1H, c)	NH-R (1H, τ)	H Ar хинолона			1-NCH ₂ CH ₂		Бензильный фрагмент
				H-5 (1H, д)	H-7 + H-8 (2H, м)	H-6 (1H, τ)	NCH ₂ (2H, τ)	NCH ₂ CH ₂ (2H, τ)	
2a	2250	17.28	10.55 ($J = 5.6$)	8.12 ($J = 7.9$)	7.77-7.72	См. Вп фрагм.	4.55 ($J = 6.9$)	2.86 ($J = 6.9$)	7.39-7.23 (6H, м, H-6 + Ph); 4.61 (2H, д, $J = 5.9$, NCH ₂ Ph)
2b	2252	17.14	10.58 ($J = 5.8$)	8.14 ($J = 8.0$)	7.81-7.76	См. Вп фрагм.	4.57 ($J = 7.0$)	2.89 ($J = 7.0$)	7.46-7.12 (5H, м, H-6 + Ar); 4.68 (2H, д, $J = 5.8$, NCH ₂ Ar)
2c	2249	17.26	10.56 ($J = 5.8$)	8.15 ($J = 8.0$)	7.80-7.76	7.36 ($J = 6.6$)	4.57 ($J = 6.9$)	2.89 ($J = 6.9$)	7.43 (2H, дд, $J = 7.6$ и 5.6 , H-2', 6'); 7.10 (2H, τ , $J = 8.8$, H-3', 5'); 4.61 (2H, д, $J = 6.0$, NCH ₂ Ar)
2d	2253	17.09	10.66 ($J = 5.5$)	8.15 ($J = 8.0$)	7.82-7.77	7.37 ($J = 6.7$)	4.59 ($J = 6.9$)	2.90 ($J = 6.9$)	7.48-7.42 (2H, м, H-3', 4'); 7.34-7.30 (2H, м, H-5', 6'); 4.71 (2H, д, $J = 6.2$, NCH ₂ Ar)
2e	2250	17.21	10.58 ($J = 5.8$)	8.15 ($J = 8.0$)	7.80-7.77	7.37 ($J = 6.6$)	4.58 ($J = 7.0$)	2.89 ($J = 7.0$)	7.41 (2H, д, $J = 8.5$, H-2', 6'); 7.32 (2H, д, $J = 8.5$, H-3', 5'); 4.62 (2H, д, $J = 6.1$, NCH ₂ Ar)
2f	2248	17.29	10.49 ($J = 5.6$)	8.15 ($J = 8.0$)	7.81-7.75	7.38 ($J = 6.6$)	4.57 ($J = 6.8$)	2.89 ($J = 6.8$)	7.31 (1H, д, $J = 6.5$, H-3'); 7.22-7.16 (3H, м, H-4', 5', 6'); 4.61 (2H, д, $J = 5.7$, NCH ₂ Ar); 2.41 (3H, c, Me)
2g	2251	17.33	10.54 ($J = 6.0$)	8.15 ($J = 8.0$)	7.79-7.76	7.37 ($J = 6.6$)	4.57 ($J = 6.9$)	2.89 ($J = 6.9$)	7.24 (1H, τ , $J = 7.4$, H-5'); 7.19 (1H, c, H-3'); 7.15 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'); 7.08 (1H, д, $J = 7.4$, H-6'); 4.60 (2H, д, $J = 6.1$, NCH ₂ Ar); 2.37 (3H, c, Me)
2h	2253	17.31	10.50 ($J = 5.5$)	8.14 ($J = 7.9$)	7.79-7.75	7.36 ($J = 6.5$)	4.56 ($J = 6.8$)	2.88 ($J = 6.8$)	7.26 (2H, д, $J = 8.0$, H-2', 6'); 7.15 (2H, д, $J = 8.0$, H-3', 5'); 4.58 (2H, д, $J = 5.8$, NCH ₂ Ar); 2.35 (3H, c, Me)
2i	2250	17.42	10.54 ($J = 5.9$)	8.14 ($J = 8.0$)	7.79-7.75	7.36 ($J = 6.6$)	4.57 ($J = 7.0$)	2.89 ($J = 7.0$)	7.31-7.24 (2H, м, H-3', 4'); 6.99 (1H, д, $J = 8.4$, H-6'); 6.92 (1H, τ , $J = 7.7$, H-5'); 4.59 (2H, д, $J = 6.1$, NCH ₂ Ar); 3.93 (3H, c, OMe)
2j	2251	17.23	10.47 ($J = 5.8$)	8.13 ($J = 7.9$)	7.78-7.74	7.35 ($J = 6.7$)	4.55 ($J = 7.1$)	2.86 ($J = 7.1$)	6.89 (1H, c, H-2'); 6.84 (1H, д, $J = 7.9$, H-5'); 6.78 (1H, д, $J = 7.9$, H-6'); 5.97 (2H, c, OCH ₂ O); 4.49 (2H, д, $J = 5.8$, NCH ₂ Ar)

закономерность соблюдается у монохлор-, монометил- и монометоксибензиламидов (данные по 4-метоксипроизводному см. [15]). И только в случае фторированных продуктов она меняется на противоположную, в результате чего *N*-(4-фторбензил)-4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид (**2c**) оказывает самым мощным анальгетиком не только среди фторпроизводных, но и во всей группе синтезированных бензиламидов и может быть рекомендован для дальнейшего изучения как структура-лидер.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (рабочая частота 400 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры получены на Фурье-спектрометре Bruker Tensor 27 в дисках с KBr. Перед регистрацией спектров образцы тонко измельчали и высушивали под вакуумом над

Таблица 3

Анальгетическая активность бензиламидов **2a-j** на модели «уксуснокислых корчей»

Соединение	R	Анальгетическая активность	
		среднее количество «корчей», $M \pm m$	%
2a	H	19,3 \pm 1,1	54,4
2b	2-F	33,7 \pm 1,5	20,3
2c	4-F	13,9 \pm 1,0	67,1
2d	2-Cl	35,3 \pm 1,4	16,5
2e	4-Cl	40,1 \pm 1,7	5,2
2f	2-Me	25,7 \pm 1,3	39,2
2g	3-Me	34,7 \pm 1,5	18,0
2h	4-Me	41,3 \pm 1,6	2,4
2i	2-OMe	26,2 \pm 1,2	38,1
2j	3-O-CH ₂ -O-4	42,0 \pm 1,4	1,0
Диклофенак		19,5 \pm 1,1	53,9
Контроль		42,3 \pm 1,7	-

силикагелем. Елементний аналіз виконан на мікроаналізаторі EuroVector EA-3000. Температури плавлення визначені в капілярі на цифровому аналізаторі точки плавлення SMP10 Stuart. Етил-4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідроксинолін-3-карбоксилат (**1**) синтезований за відомою методикою [11].

Н-Бензил-4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідроксинолін-3-карбоксамід (2a). Метод А. В колбу завантажують 2,86 г (0,01 моль) етилового ефіра 4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідроксинолін-3-карбонової кислоти (**1**), після чого в течение кількох хвилин пропускають сухий аргон для витіснення повітря. Далі додають 1,10 мл (0,01 моль) бензиламіну і утримують на металічній бані при 140°C в течение 3-5 хв. К ще гарячій реакційній масі додають 10 мл водного етанолу (осторожно, можливо вскипання!), ретельно ретирують і залишають на кілька годин для остигання до кімнатної температури. Виділений амід **2a** фільтрують, промивають на фільтрі підкисленою НСІ водою, далі чистою водою і сушать. Кристалізують з етанолу.

Метод Б. В колбу, що містить розчин 2,86 г (0,01 моль) етилового ефіра 4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідроксинолін-3-карбонової кислоти (**1**) в 15 мл етилового спирту в течение кількох хвилин пропускають сухий ар-

гон для витіснення повітря. Далі додають 1,20 мл (0,011 моль) бензиламіну і кип'ятять з об'єктивним холодильником 3 х, продовжують пропускати повільний потік аргону. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють 100 мл холодної води і підкислюють НСІ до рН 4. Виділений осадок аміда **2a** фільтрують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з етанолу. Сумішана проба з зразком аміда **2a**, отриманим за способом А, не дає депресії температури плавлення. Спектри ЯМР ¹Н цих сполук ідентичні.

Висновки

1. Розглянуті два варіанти отримання і якості потенціальних анальгетиків здійснено ціленаправлений синтез серії нових *N*-бензил-4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідроксинолін-3-карбоксамідів.

2. Вивчення анальгетических властивостей синтезованих речовин показало, що введення ароматического ядра в метиламідний фрагмент може слугувати позитивним фактором і сприяти помітній посиленню обезболиваючої активності. По результатам проведених експериментів для подальшого дослідження якості структури-лідера рекомендовано *N*-(4-фторбензил)-4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідроксинолін-3-карбоксамід.

Література

1. Roouf Bhat A., Arshad M., Ju Lee E., Pokharel S., Choi I., Athar F. *Chemistry & biodiversity*, 2013, Vol. 10, No.12, pp.2267-2277.
2. Shi J.F., Wu P., Jiang Z.H., Wei X.Y. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 71, pp.219-228.
3. Singh K.D., Muthusamy K. *Acta pharmacologica Sinica*, 2013, Vol. 34, No.12, pp.1592-606.
4. Rami C., Patel L., Patel C.N., Parmar J.P. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 2013, Vol. 5, No.4, pp.277-289.
5. Sun G.X., Sun Z.H., Yang M.Y., Liu X.H., Ma Y., Wei Y.X. *Molecules*, 2013, Vol. 18, No.12, pp.14876-14891.
6. Lim C.J., Choi J.Y., Lee B.H., Oh K.S., Yi K.Y. *Chemical & pharmaceutical bulletin (Tokyo)*, 2013, Vol. 61, No.12, pp.1239-1247.
7. Mospanova Ye.V., Ukrainets I.V., Bezv O.V., Savchenkova L.V., Yankovich S.I. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2012, Vol. 10, 2(38), pp.50-53.
8. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Jaradat N.A., Bezv O.V., Turov A.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, Vol. 48, No.9, pp.1347-1356.
9. Ukrainets I.V., Andreeva K.V., Gorokhova O.V., Kravchenko V.N. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2012, Vol. 48, No.12, pp.1809-1816.
10. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Andreeva X.V., Sim G. *International Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2012, Vol. 1, No.3, pp.33-40, available at: <http://www.internationalscholarsjournals.org/journal/ijpp/articles?index=3>
11. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Andreeva X.V., Golik N.Yu. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2013, Vol. 11, 3 (43), pp.32-35.
12. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Andreeva X.V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2013, Vol. 11, 4(44), pp.61-66.
13. Vogel H.G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Berlin, Springer; 2008, pp.1030-1032.
14. Sigidin Ya.A., Shvarts G.Ya., Arzamastsev A.P., Liberman S.S. *Lekarstvennaya terapiya vospalitel'nogo protsessu (eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya protivovospalitel'nykh preparatov) – Drug Therapy of the Anti-inflammatory Process (Experimental and Clinical Pharmacology of Anti-inflammatory Medications)*. Moscow, Meditsina, 1988, pp.60-63.
15. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Andreeva K.V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2013, Vol. 49, No.6, pp.867-871.

Надійшла до редакції 25.12.2013 р.