

УДК 547.631.6.831

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-2-ОНА

Л.В.Грищук, Э.И.Иванов, И.А.Кравченко*, В.Е.Кузьмин, А.Г.Артеменко, А.М.Турянская*

Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины
65080, г. Одесса, Люстдорфская дорога, 86. E-mail: grishchuk@ukr.net

* Одесский национальный университет им. И.И.Мечникова

Ключевые слова: противосудорожная активность; 1,2-дигидрохинолин-2-он; PASS; QSAR-анализ; триазолохинолин

Синтезированы новые производные 1,2-дигидрохинолин-2-она. Компьютерной системой PASS проведен прогноз спектра их биологической активности. Изучена противосудорожная активность соединений. Проведен анализ связи структура – активность. Целенаправленным синтезом получены потенциальные антиконвульсанты, высокие значения их активности подтверждены экспериментально.

THE SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF THE DERIVATIVES OF 1,2-DIHYDROQUINOLIN-2-ONE

L.V.Grishchuk, E.I.Ivanov, I.A.Kravchenko, V.Ye.Kuzmin, A.G.Artemenko, A.M.Turyanskaya
New derivatives of 1,2-dihydroquinolin-2-one have been synthesized. The prognosis of their biological activity spectrum has been carried out using the PASS computer system. The anticonvulsant activity of compounds has been studied. The analysis of the “structure-activity” relationship has been carried out. Potential anticonvulsants have been obtained by the purposeful synthesis and the high values of their activity have been confirmed experimentally.

СИНТЕЗ І ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,2- ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОНУ

Л.В.Грищук, Е.І.Іванов, І.А.Кравченко, В.Є.Кузьмін, А.Г.Артеменко, Г.М.Турянська
Синтезовані нові похідні 1,2-дигідрохінолін-2-ону. Комп'ютерною системою PASS проведений прогноз спектра їх біологічної активності. Вивчена протисудомна активність сполук. Проведений кількісний аналіз зв'язку структура – активність. Цілеспрямованим синтезом отримані потенційні антиконвульсанти, високі значення їх активності підтверджені експериментально.

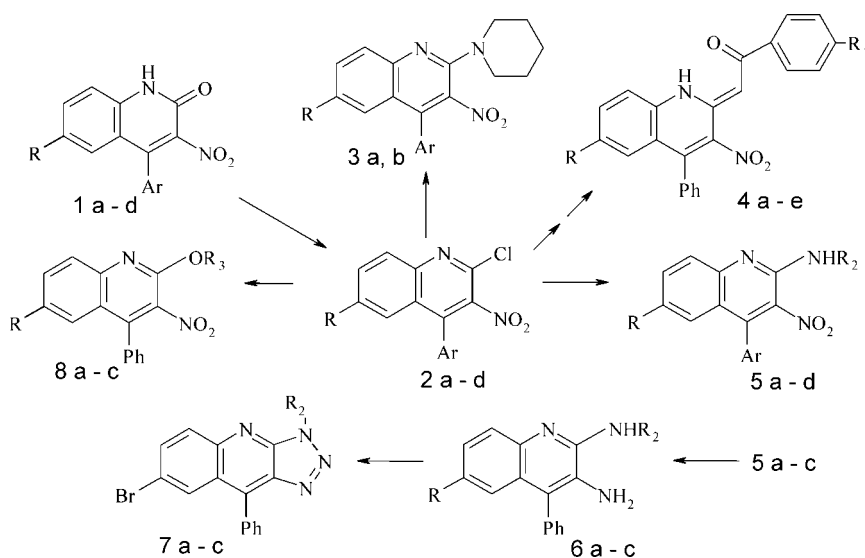
Хинолиновый цикл является одним из наиболее привлекательных структурных фрагментов в современной медицинской химии. Среди производных хинолина обнаружены вещества, проявляющие антибактериальную, диуретическую, ангиолитическую, антималярийную и другие виды биологической активности. Замещенные хинолины являются эффективными иммуномодуляторами, агонистами бенздиазепаинового ряда. Среди них есть соединения, перспективные для лечения вируса *Herpes* и СПИДа [1-5]. Многочисленные исследования в области структурно-функциональных связей свидетельствуют о том, что возможности химической структуры хинолинов до сих пор не исчерпаны. Это является стимулом для создания новых препаратов этой группы, отличающихся высоким уровнем биологической активности, широким спектром действия и низкой токсичностью.

Целью данной работы является синтез и изучение биологической активности новых производных 1,2-дигидрохинолин-2-она.

Хлорированием 1,2-дигидрохинолин-2-онов (1a-d) [6, 7] пятихлористым фосфором в растворе $POCl_3$ получены 2-хлорзамещенные хинолины (2 a-d) [8]. Продуктами замещения атома хлора на вторичный амин являются 3-нитро-2-пиперидинохинолины (3 a,b) [8], синтезированные кипячением смеси соответствующего 2-хлорхинолина (2a-d) и пиперидина в этиловом спирте в течение 1 часа (схема).

Наиболее интересным вариантом замещения атома хлора в молекуле хинолина является превращение 2-хлорхинолинов в соединения (4 a-e). Используя 2-хлорхинолины (2 a-d) и тиомочевину, мы получили 2-меркаптохинолины, конечными продуктами кипячения которых в растворе ДМФА с замещенными фенацилбромидами являются 2-(3-нитро-4-фенил-6-R-ИН-хинолин-2-илиден)этаноны (4 a-e), описанные в [9].

Для синтеза конденсированных гетеросистем, содержащих в положении 2 хинолинового остова аннелированные фрагменты ядер 1,2-ди- и 1,2,3-триазолов, удобными исходными являются заме-



R = Br (1 a,d, 2 a,d, 3 a,b, 4 a,b, 5 a,c,d, 6 a,b, 7 a,b), Cl (1 b, 2 b, 4 c,d, 5 b, 6 c, 7 c, 8 a,b), NO₂ (1 c, 2 c, 4 e, 8 c);
R₁ = H (4 a, 4 c), Br (4 b, 4 d, 4 e); R₂ = CH₂Ph (5 a,b,d, 6 a,c, 7 a,c), Ph (5 c, 6 b, 7 b);

R₃ = CH₃ (8 a,c), (CH₂)₁₁CH₃ (8 b); Ar = Ph (1 a-c, 2 a-c, 3 a, 5 a-c, 6 a-c, 7 a-c, 8 a-c), 2Cl-C₆H₄ (1 d, 2 d, 3 b, 5 d)

Схема

щенные 2,3-диаминохинолины. 2-Бензиламино-6-бром(хлор)-3-нитро-4-фенилхинолины (5 a,b) и 6-бром-3-нитро-2-фениламино-4-фенилхинолин (5 c) — продукты взаимодействия 2-хлорхинолинов (2 a,b) с бензиламино или анилином согласно методике [8]. 2-Бензиламино- и 2-фениламино-3-аминохинолины (6 a-c) получены нами восстановлением соединений (5 a,b,c) гидросульфидом натрия в водно-спиртовой среде с хорошими выходами.

Новые производные *виц*-триазоло[b]хинолинов синтезированы гетероциклизацией замещенных 2,3-диаминохинолинов (6 a-c) избытком нитрита натрия в уксусной кислоте при комнатной температуре. Продукты реакции — 3-бензил(фенил)-9-фенил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]-хинолины (7 a-c) получены с выходами 65-75%.

Еще одним примером замещения атома хлора в молекуле хинолина на *O*-нуклеофил является взаимодействие 2-хлорпроизводных (2 b,c) с метилом натрия или додециловым спиртом в сухом 1,4-диоксане. 2-Метокси- (8 a,c) и 2-додецилокси-3-нитрохинолины (8 b) синтезированы для фармакологических исследований как потенциальные биологически активные соединения.

Среди применяемых на практике современных средств с противосудорожной активностью нет ни одного универсального высокоэффективного соединения [10]. В связи с разнообразием биологической активности, характерной для хинолинов, целесообразно было исследовать проявление 2-*R*-, 3-*R*-замещенными и аннелированными [a]- и [b]хинолинами противосудорожной активности и изучить зависимость ее проявления от структуры.

Для рационального применения новых лекарственных препаратов, достижения их максималь-

ного терапевтического действия, снижения и предупреждения побочных реакций необходимо уже на стадии разработки получить всестороннюю характеристику биологической активности вещества, данные обо всех его лечебных и возможных отрицательных эффектах. Компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), разработанная В.В.Поройковым и Д.А.Филимоновым [11, 12], позволяет прогнозировать спектр биологической активности и специфическую токсичность вещества по его структурной формуле. Основанная на анализе зависимости структура — активность программа PASS использует обучающую выборку из десятков тысяч соединений, проявляющих более тысячи различных видов биологической активности. Результатом ее применения к каждой тестируемой структуре является список возможных видов активности соединения с указанием вероятности их проявления (P_a) или не проявления (P_i). Такая программа незаменима при разработке новых препаратов. Она используется в ряде российских и зарубежных научных организаций уже несколько лет [13]*.

Для эффективного поиска потенциальных физиологически активных агентов среди полученных нами производных 1,2-дигидрохинолин-2-она при помощи компьютерной системы PASS был осуществлен анализ спектра их биологической активности [14]. Согласно прогнозу синтезированные замещенные 1,2-дигидрохинолин-2-оны и конденсированные гетеросистемы на их основе могут быть потенциальными противосудорожными средствами. В табл. 1 представлены наиболее перспективные соединения из выборки, для которых P_a / P_i ≥ 0.5.

* Авторы выражают искреннюю благодарность В.В.Поройкову и Д.А.Филимонову за предоставленную возможность использования программы PASS.

Таблица 1

Результаты прогноза методом PASS противосудорожной активности соединений (1 - 7)

Соединение	Pa / Pi	Соединение	Pa / Pi	Соединение	Pa / Pi
1 a	0.633 / 0.018	4 a	0.657 / 0.015	6 a	0.548 / 0.036
1 b	0.595 / 0.025	4 b	0.657 / 0.015	6 b	0.561 / 0.032
1 d	0.671 / 0.014	4 c	0.624 / 0.020	6 c	0.502 / 0.049
2 a	0.594 / 0.025	4 d	0.676 / 0.014	7 a	0.835 / 0.07
2 d	0.631 / 0.019	4 e	0.622 / 0.020	7 b	0.563 / 0.32
3 b	0.543 / 0.037	5 b	0.577 / 0.029	7 c	0.813 / 0.07

Для ряда соединений (1 a,d), (2 a,d), (3 b), (4 d), (5 a), (7 a,c) и (8 a), которые согласно прогнозу с высокой вероятностью могут проявить противосудорожную активность, мы сочли целесообразным изучить данную активность *in vivo*.

Специфическая противосудорожная активность изучалась на белых беспородных мышах по антагонизму с коразолом при внутривенном введении растворов в дозе 10 мг/кг. Определялись минимальные эффективные дозы (МЭД) коразола, вызывающие клонико-тонические судороги (КТС) и тоническую экстензию (ТЭ), т.е. ДКТС и ДТЭ. В качестве контроля использовалась МЭД коразола (100%), вызывающая КТС и ТЭ у интактных животных. Использование внутривенной инфузии коразола позволяет оценить концентрацию противосудорожных веществ в биофазе их действия, т.к. регистрируемые эффекты являются быстрообратимыми и концентрационно зависимыми [15, 16] (табл. 2). Полученная информация позволяет получить количественные соотношения структура — активность, которые могут быть полезны как для прогнозирования активности, так и для молекулярного дизайна новых перспективных соединений.

Для установления количественной связи структура — противосудорожная активность в ряду производных 1,2-дигидрохинолин-2-она был применен метод QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) на основе симплексного представле-

ния молекулярной структуры [17, 18]. В этом методе для описания молекулярной структуры используются симплексные дескрипторы, отражающие количество четырехатомных фрагментов (симплексов) фиксированной структуры, симметрии и хиральности. В рамках данного представления возможен учет не только природы атома, но и ряда других характеристик (заряда, липофильности, поляризуемости и т.п.), важных для проявления биологической активности соединений.

Важным преимуществом симплексного метода является возможность анализа в пределах одной выборки молекул, которые значительно отличаются по структуре, а также возможность выявления в ряду исследуемых молекул фрагментов структуры (комбинаций симплексов) как способствующих, так и препятствующих проявлению активности.

При помощи статистического метода частных наименьших квадратов [19] были получены вполне адекватные модели связи структура — ДКТС* (коэффициент детерминации полученной зависимости $R^2 = 0.975$, коэффициент детерминации, рассчитанный в условиях скользящего контроля, $Q^2 = 0.867$, количество латентных переменных $A=2$). На основе интерпретации полученной модели определены структурные факторы, способствующие и препятствующие проявлению противосудорожной активности. Так, установле-

Таблица 2

Противосудорожная активность (*in vivo*) 2-R-замещенных и триазоло[b]хинолинов

Соединение	ДКТС, %	ДТЭ, %	Соединение	ДКТС, %	ДТЭ, %
1 a	139±17	145±16	1 d	136±10	145±11
2 a	130±13	140±14	2 d	133±15	136±16
3 a*	274±59	268±56	3 b	145±14	141±12
4 d	154±11	156±10	7 c	154±33	149±28
5 a	159±29	154±26	5 d*	201±23	203±27
7 a	178±36	161±28	8 a	163±11	173±12
8 b*	192±17	204±21			

* Соединения, полученные направленным синтезом.

Контроль - МЭД коразола (100%), вызывающая КТС и ТЭ у интактных животных.

* Поскольку наблюдается высокая корреляция между значениями ДКТС и ДТЭ ($R = 0.9$), в данном расчете исследовалось только значение ДКТС.

Таблица 3

Физико-химические характеристики производных 1,2-дигидрохиолин-2-онов (5 с - 8)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Рассчитано, %				Т.пл., °С (растворитель)	ИК-спектр, ν , см^{-1} KBr	M ⁺ *	Выход, %
		C	H	Hal	N				
5 с	C ₂₁ H ₁₄ BrN ₃ O ₂	$\frac{60.07}{60.02}$	$\frac{3.41}{3.36}$	$\frac{19.06}{19.01}$	$\frac{10.06}{10.0}$	238-240 (этанол)	1340, 1500, 1590, 3050-2950, 3380	419	67,7
6 а	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃	$\frac{65.41}{65.36}$	$\frac{4.42}{4.49}$	$\frac{19.70}{19.76}$	$\frac{10.41}{10.37}$	236-238	1480, 1600, 1610, 2800-3200	403	77,3
6 b	C ₂₁ H ₁₆ BrN ₃	$\frac{64.68}{64.63}$	$\frac{4.19}{4.13}$	$\frac{20.41}{20.47}$	$\frac{10.81}{10.77}$	229-230	1400, 1550, 2800- 3200	389	75,1
6 с	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃	$\frac{73.49}{73.43}$	$\frac{5.00}{5.04}$	$\frac{9.91}{9.85}$	$\frac{11.72}{11.68}$	226-228	1450, 1600, 1610, 2880-3200	359	84,3
7 а	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₄	$\frac{63.69}{63.63}$	$\frac{3.69}{3.64}$	$\frac{19.19}{19.24}$	$\frac{13.41}{13.49}$	199-201	1400, 1480, 1590, 2900, 3050	414	50,2
7 b	C ₂₁ H ₁₃ BrN ₄	$\frac{62.81}{62.86}$	$\frac{3.31}{3.27}$	$\frac{19.99}{19.91}$	$\frac{13.90}{13.96}$	238-239	1400, 1490, 1580, 2920, 3050	400	53,0
7 с	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄	$\frac{71.31}{71.25}$	$\frac{4.15}{4.08}$	$\frac{9.60}{9.56}$	$\frac{15.06}{15.11}$	180-182	1400, 1480, 1590, 2900, 3050	370	50,3
8 а	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	$\frac{61.02}{61.06}$	$\frac{3.56}{3.52}$	$\frac{11.21}{11.26}$	$\frac{8.94}{8.90}$	185-186 (этанол)	1340, 1550, 3010	314	51,3
8 b	C ₂₇ H ₃₃ ClN ₂ O ₃	$\frac{69.10}{69.14}$	$\frac{7.04}{7.09}$	$\frac{7.51}{7.56}$	$\frac{5.92}{5.97}$	66-68 (этанол)	1330, 1550, 2950	468	52,0
8 с	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₅	$\frac{59.14}{59.08}$	$\frac{3.45}{3.41}$	-	$\frac{12.96}{12.92}$	189-191 (этанол)	1340, 1570, 3000	325	52,6

* Значения M⁺ приведены для частиц, содержащих изотопы Cl³⁵ и Br⁷⁹

но, что наличие в положении 3 хиолина аминной, бензиламинной и пиперидиновой групп существенно увеличивают противосудорожную активность, а в положении 2 (соединения 3, 5) — несколько уменьшают. Увеличивают данный вид активности заместители R = Hal (Br, Cl) в положении 6 хиолинового остова, R = OR₁ в положении 2 молекулы и наличие метильного заместителя в триазольном цикле [a]-аннелированных хиолинов.

В результате проведения молекулярного дизайна для синтеза были рекомендованы соединения 6-бром-3-нитро-2-пиперидин-1-ил-4-фенилхиолин (3 а), 2-бензиламино-6-бром-3-нитро-4-(2-хлорфенил)хиолин (5 d) [8] и 2-додецилокси-3-нитро-4-фенил-6-хлорхиолин (8 b). После проведения целенаправленного синтеза противосудорожная активность этих соединений (3 а, 5 d и 8 b) была также изучена *in vivo*. Анализ значений ДКТС и ДТЭ позволил определить структурно-функциональные закономерности проявления противосудорожной активности исследованных веществ. В каждой из двух групп соединений (1 а, 2 а, 5 а, Ar = C₆H₅) и (1 d, 2 d, 5 d, Ar = 2Cl-C₆H₄) в эксперименте демонстрировалась почти одинаковая активность — наличие атома галогена в фенильном заместителе в положении 2 практически не влияло на МЭД коразола (табл. 2).

При рассмотрении вклада других заместителей молекулы хиолина на проявление активности

необходимо отметить, что наличие аминогруппы в положении 2 приводит к существенному повышению активности соединений (3 а, b и 5 а, d).

2-Хлорзамещенные производные (2 а и 2 d) демонстрируют несколько меньшую активность. МЭД коразола 2-хлорхиолинов по КТС и по ТЭ составила около 130% по отношению к контрольному значению.

Алкоксипроизводные (8 а, b) проявили более высокую активность: значения МЭД коразола — 173% (8 а, ТЭ) и 204% (8 b, ТЭ).

Триазоло[b]хиолины (7 а, c) оказались более активными (по КТС и ТЭ), чем бициклические аналоги (1 а, d).

Соединения (3 а, 5 d и 8 b), полученные направленным синтезом как потенциальные антиконвульсанты, действительно оказались наиболее эффективными по проявлению противосудорожной активности в ряду изученных соединений. Значения МЭД коразола соединений по КТС и по ТЭ составили 274% и 268% соответственно (соединение 3 а), 201% и 203% (5 d), 192% и 204% (8 b) по отношению к контрольному значению. Высокие прогнозируемые значения активности полностью подтвердились экспериментальными данными.

Таким образом, проведенными исследованиями было показано, что для повышения противосудорожной активности производных 1,2-дигидрохиолин-2-онов в их структуре целесообразно

наличие аминогруппы либо алкоксигруппы в положении 2 и атома галогена в положении 6 хинолинового остова.

В результате исследования было показано, что синтезированные 2-замещенные 1,2-дигидрохинолин-2-оны и конденсированные гетероциклы на их основе проявляют достаточно высокую противосудорожную активность, превышающую значения в контрольной группе животных в 1,3-2,1 раза по ДКТС и 1,4-2,3 раза по ДТЭ.

Полученные предварительные результаты позволяют считать данные соединения перспективными для дальнейшего изучения биологической активности.

Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 3.

Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Spesord M-80 в табл. 1. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре MX-1321 с использованием системы прямого ввода образца с энергией ионизирующего излучения 70 эВ. Спектры ^1H ЯМР регистрировались на приборе Varian-VXR-300 (300 МГц) в растворах DMCO-d_6 с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Температуру плавления соединений определяли на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент ацетон-гексан, 1:3, 1:7).

Прогноз спектра биологической активности соединений проводился с использованием версии 1.41 программы "PASS" (ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича, г. Москва) [11-13].

QSAR исследования с использованием симплексного представления молекулярной структуры проводились с помощью комплекса программ "HIT QSAR" (Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины, лаборатория теоретической химии) [17, 18].

6-Бром-3-нитро-2-фениламино-4-фенилхинолин (5 с) получен по методике [8]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 8.2 с (1H, NH), 7.05-7.8 м (13H, аром.).

3-Амино-2-бензиламино-6-бром-4-фенилхинолин (6 а), 3-амино-2-фениламино-6-бром-4-фенилхинолин (6 б), 3-амино-2-бензиламино-4-фенил-6-хлорхинолин (6 с). **Общая методика.** К раствору 3,1 ммоль соответствующего исходного 3-нитрохинолина (5 а-с) в 1,0 дм^3 спирта этилового добавляют раствор 62 ммоль гидросульфида натрия в 0,4 дм^3 воды. Смесь кипятят около 9 часов. Разбавленной соляной кислотой доводят реакцию среды охлажденной реакционной смеси до pH = 5-6. Обработанную активированным углем реакционную смесь

упаривают наполовину в ротормном испарителе и оставляют для кристаллизации. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат, кристаллизуют из этанола. Спектры ЯМР ^1H , δ , м.ч.: для (6 а) — 5.04 с (2H, CH_2), 5.68 уш.с (2H, NH₂), 8.04 уш.с (1H, NH), 6.94-8.04 м (13H, аром.); для (6 б) — 4.96 с (2H, NH₂), 8.42 с (1H, NH), 6.96-7.96 м (13H, аром.); для (6 с) — 5.14 с (2H, CH_2), 5.63 уш.с (2H, NH₂), 8.28 уш.с (1H, NH), 6.82-8.28 м (13H, аром.).

3-Бензил-7-бром-9-фенил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]хинолин (7 а), 7-бром-3,9-дифенил-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]хинолин (7 б), 3-бензил-9-фенил-7-хлор-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-b]хинолин (7 с). **Общая методика.** К раствору (0,5 ммоль) соответствующего диаминохинолина (6 а-с) в 150 см^3 уксусной кислоты добавляют нитрит натрия (3,8 ммоль), растворенный в минимальном количестве воды. По окончании реакции (через 10-30 мин) смесь оставляют для кристаллизации, образовавшийся осадок фильтруют, сушат; либо растворитель упаривают досуха, к твердому остатку доливают воду, полученный осадок фильтруют, сушат, кристаллизуют из этилового спирта. Спектры ЯМР ^1H , δ , м.ч.: для (7 а) — 6.08 с (2H, CH_2), 7.3-8.18 м (13H, аром.); для (7 б) — 7.51-8.38 м (13H, аром.); для (7 с) — 6.08 с (2H, CH_2), 7.3-8.26 м (13H, аром.).

2-Метокси-3-нитро-4-фенил-6-хлорхинолин (8 а). К метилату натрия, приготовленному из расчета (6,0 ммоль) NaOH и 40 см^3 метилового спирта, добавляют (1,5 ммоль) соответствующего 2-хлорхинолина (2 б). Смесь кипятят до исчезновения пятна исходного соединения на хроматограмме (около 45 часов). По окончании реакции растворитель упаривают досуха в ротормном испарителе; образовавшийся осадок хорошо промывают водой, фильтруют, сушат, кристаллизуют из изопропилового спирта.

3,6-Динитро-2-метокси-4-фенил-6-хлорхинолин (8 с) получают аналогично из (2 с). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.46 — 8.54 м (8H, аром.), 4.22 с (3H, CH_3).

2-Додецилокси-3-нитро-4-фенил-6-хлорхинолин (8 б). К раствору додецилового спирта (1,25 ммоль) в сухом 1,4-диоксане постепенно добавляют эквивалентное количество натрия гидрида и (1,25 ммоль) 2-хлорхинолина (2 б). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником около 9 часов. По окончании реакции из охлажденной смеси фильтруют осадок NaCl. Фильтрат после обработки Al_2O_3 для удаления смол упаривают досуха в ротормном испарителе, твердый остаток кристаллизуют из метилового спирта.

Выводы

1. Осуществлен синтез новых 2-замещенных 1,2-дигидрохинолин-2-она и [1,2,3]триазоло[4,5-b]хинолинов.

2. Исследована противосудорожная активность ряда синтезированных соединений. Определены структурно-функциональные закономер-

ности проявления данной активности исследованных веществ. Показано, что синтезированные 2-замещенные 1,2-дигидрохинолин-2-оны и конденсированные гетероциклы на их основе прояв-

ляют достаточно высокую противосудорожную активность, превышающую значения в контрольной группе животных в 1,3-2,1 раза по ДКТС и 1,4-2,3 раза по ДТЭ.

Литература

1. Sabatini S., Cecchetti V., Tabarrini O., Fravolini A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1990. — Vol. 36, №4. — P. 953-957.
2. O'Neil P., Willock D., Hawley S. et al. // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40, №4. — P. 437-448.
3. Macheimer R., Ahmed E., Attia El-Fahham H., Laila Hanafy Kamel // *Synthesis.* — 2001. — №1. — P. 97-102.
4. Matarrese M., Moresco R.M., Capelli A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, №4. — P. 579-585.
5. Zhu Z., Lipa B., Townsend L. // *J. Org. Chem.* — 1999. — Vol. 64, №11. — P. 4159-4168.
6. Иванов Э.И., Грищук Л.В., Иванова Р.Ю., Мазепа А.В. // *ЖОХ.* — 1999. — Т. 35, №12. — С. 1877-1881.
7. Грищук Л.В., Иванов Э.И., Кузьмин В.Е. и др. // *ХГС.* — 2003. — №3. — С.384-388.
8. Грищук Л.В., Иванов Е.І., Турянська Г.М. та ін. // *Укр. хім. журн.* — 2003. — Т. 69, №2. — С. 116-119.
9. Грищук Л.В., Иванов Э.И., Зубатюк Р.И. и др. // *Укр. хим. журн.* — 2004. — Т. 70, №12. — С. 95-100.
10. Фроловский В.А., Студнев Ю.Н., Гарибова Т.А., Воронина Т.А. // *Хим.-фарм. журн.* — 2004. — Т. 38, №9. — С. 3-15.
11. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Степанчикова А.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 1996. — Т. 30, №9. — С. 20-23.
12. Бородина Ю.В., Филимонов Д.А., Поройков В.В. // *Хим.-фарм. журн.* — 1996. — Т. 30, №12. — С. 39-41.
13. Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, №15. — P. 2432-2437.
14. Кузьмін В.Є., Грищук Л.В., Иванов Е.І. та ін. // *Вісник Одеського нац. університету.* — 2004. — Т. 9, №3. — С. 91-99.
15. Зиньковский В.Г., Головенко Н.Я., Богатский А.В. // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* — 1981. — №1. — С. 40-42.
16. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г. // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* — 1976. — №9. — С. 1078-1081.
17. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Lozitsky V.P. et al. // *Acta Biochimica Polonica.* — 2002. — Vol. 49, №1. — P. 157-168.
18. Кузьмин В.Е., Артеменко А.Г., Челомбитько В.А. и др. // *Тр. научно-практ. семинара "Связь "структура — свойства" биологически активных веществ".* — Гурзуф, 2002. — С. 22-26.
19. Rannar S., Lindgren F., Geladi P., Wold S. // *J. Chemometrics.* — 1994. — Vol. 8. — P. 111-125.

Надійшла до редакції 31.05.2007 р.

Авторы выражают огромную благодарность члену-корреспонденту НАН Украины Камалову Г.Л. за плодотворные дискуссии и рекомендации в исследовании.