

УДК 615.212:54.057:547.789:547.79

С. А. ДЕМЧЕНКО<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, Г. О. ЄРЬОМІНА<sup>2</sup>,

Л. О. ПЕРЕХОДА<sup>2</sup>, д-р фарм. наук, проф.,

Т. А. БУХТІАРОВА<sup>1</sup>, д-р мед наук, чл.-кор. НАМН України,

Л. С. БОБКОВА<sup>1</sup>, д-р фарм. наук, А. М. ДЕМЧЕНКО<sup>1</sup>, д-р фарм. наук, проф.

<sup>1</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**СИНТЕЗ ТА АНАЛГЕЗУЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ (3-АЛЛІЛ-4-АРИЛ-3Н-ТІАЗОЛ-2-ІЛІДЕН)-[4-(6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]АЗЕПІН-3-ІЛ)ФЕНІЛ]АМІНІВ**

**Ключові слова:** 5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіни, конденсація, кеторолак, анальгезуюча активність

---

S. A. DEMCHENKO<sup>1</sup>, H. O. YEROMINA<sup>2</sup>, L. O. PEREKHODA<sup>2</sup>,

T. A. BUKHTIAROVA<sup>1</sup>, L. S. BOBKOVA<sup>1</sup>, A. M. DEMCHENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv

**SYNTHESIS AND ANALGESIC PROPERTIES OF (3-ALLYL-4-ARYL-3H-THIAZOL-2-YLIDENE)-[4-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-a]AZEPIN-3-YL)PHENYL]AMINE DERIVATIVES**

**Key words:** 5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepines, condensation, ketorolac, analgesic activity

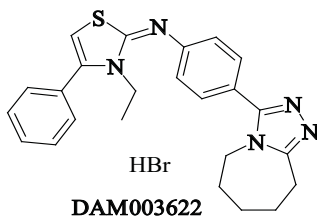
---

В останні роки пильну увагу до себе привертає проблема лікування болю, що зумовлено помітним зростанням кількості хворих, особливо працездатного віку. Біль супроводжує багато захворювань внутрішніх органів і є однією з головних ознак запалення. З одного боку, біль розглядають як найважливіший захисно-приспосувальний механізм, з другого – це причина страждань, часом тривалих і нестерпних, для мільярдів жителів нашої планети. Гострий та хронічний біль – найактуальніша проблема охорони здоров'я. Близько 64 млн. людей щорічно страждають від болю, який спричинено травмою, а ще 20 млн. – від болю, пов'язаного з хірургічними маніпуляціями, причому в багатьох людей наявний неконтрольований післяопераційний біль [1, 2]. За незначного болю та болю середньої інтенсивності застосовують ненаркотичні (неопіодні) анагетиками або їх у поєднанні з наркотичними анагетиками з невисокою активністю, таких як кодеїн, дигідрокодеїн та ін. [3]. Арсенал сучасних анагетиків досить широкий, однак призначення багатьох із них може супроводжуватися розвитком різних, зокрема важких, небажаних побічних реакцій, що знижує якість життя пацієнтів і в більшості випадків обмежує їх застосування [4]. Тому перспективним напрямом у галузі створення нових препаратів є пошук біологічно активних речовин із протизапальною і анагетичною активністю.

Заміщені 5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіни привертають інтерес як можливі об'єкти хімічних перетворень і як потенційні біологічно активні речовини. Основним підходом до синтезу цих сполук є конденсація відповідних тіосечовин із фрагментом 5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну та заміщених фенацилбромідів за умов реакції Ганча.

**Метою** цієї роботи було здійснення синтезу речовин із потенційно анагезуючими властивостями в ряду гідробромідів (3-алліл-4-арил-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амінів та вивчення анагезуючої активності синтезованих сполук.

У патенті України № 111015 [5] нами було описано синтез та анагезуючі властивості гідроброміду (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну (DAM003622).



### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами нашого дослідження було обрано похідні (3-алліл-4-арил( $\alpha$ -тієніл)-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)феніл]амінів (9 *a-i*, 10), які синтезовано кип'ятінням тіосечовини (6) із відповідними  $\alpha$ -галогенкетонами (7 *a-i*, 8) у середовищі етилового спирта (рисунок).

Усі розчинники й реагенти (від Aldrich та Acros) використовували без додаткового очищення. Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, F\_254, 1x10 см, елюенти – суміші хлороформ–метанол і етилацетат–гексан (9:1 та 1:1 v/v відповідно) із застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 та 356 нм. Температуру плавлення виміряно на малогабаритному нагрівальному столі зі спостережним пристроєм РНМК 05 (VEB Analytik, Dresden). Спектри <sup>1</sup>H-ЯМР знімали на спектрометрі Varian Gemini 400 МГц (внутрішній стандарт – ТМС, розчинник – ДМСО-*d*6).

Первинне оцінювання анальгезуючої активності виконано на моделях термічної («гаряча пластина») [6] та хімічної («оцтовокислі корчі») [7] стимуляції.

### Результати дослідження та обговорення

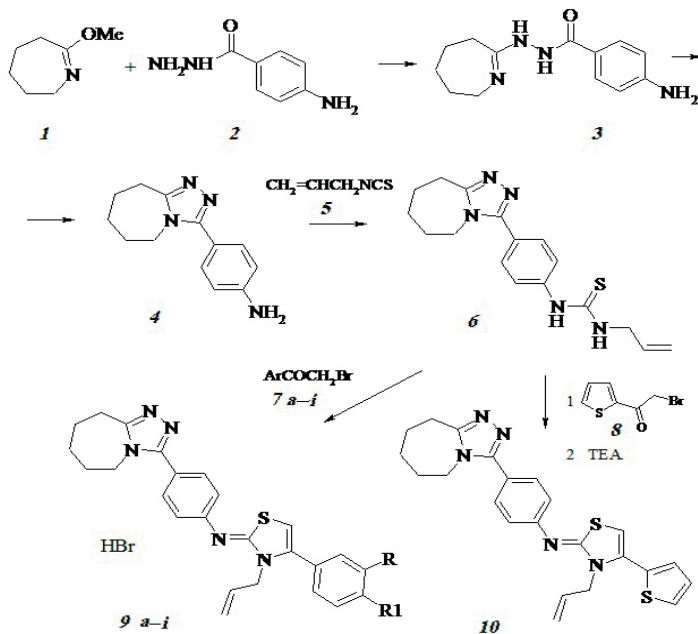


Рис. Схема синтезу похідних (3-алліл-4-арил( $\alpha$ -тієніл)-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)феніл]амінів (9 *a-i*, 10) де 7, 9 R = H: R<sub>1</sub> = *a*) H, *b*) CH<sub>3</sub>, *c*) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *d*) OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *e*) Br, *f*) NO<sub>2</sub>; *g*) R = R<sub>1</sub> = -OCH<sub>2</sub>O-; *h*) R = R<sub>1</sub> = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-; *i*) R = R<sub>1</sub> = Cl.

Синтез гідразиду 4-амінобензойної кислоти *N*<sup>1</sup>-(4,5,6,7-тетрагідро-3*H*-азепіно-2-їлу) (3). Суміш 0,011 моль 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7*H*-азепіну (1) та 0,01 моль гідразиду 4-амінобензойної кислоти (2) у 50 мл етанолу кип'ятили 1 год. Після охолодження відфільтрували осад, що утворився, сушили. Вихід – 1,85 г.

Синтез 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл) феніламіну (4). Кип'ятили розчин 12,3 г (0,05 моль) сполуки (3) в 50 мл крижаної оцтової кислоти 30 хв, після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води з льодом. Відфільтровували осад, що утворився, сушили. Вихід – 9,46 г.

Синтез 1-алліл-3-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл) феніл]тіосечовини (6). До розчину 11,4 г (0,05 моля) аміну (4) у 100 мл сухого діоксану за перемішування додавали 4,96 г (0,05 моля) аллізотіоціанату (5). Реакційну суміш кип'ятили протягом 30 хв. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, сушили. Вихід – 14,1 г.

Загальна методика синтезу гідробромідів (3-алліл-4-арил-3H-тіазол-2-їліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]амінів (9 a–e). До розчину 1,637 г (0,005 моля) тіосечовини (6) у 30 мл етанолу додавали розчин (0,005 моля) відповідного заміщеного феніцилброміду (7 a–i) у 30 мл етанолу та кип'ятили реакційну суміш 3 год. Осад, що утворився після охолодження, відфільтровували, кристалізували з етанолу.

Синтез (3-алліл-4-(a-тієніл)-3H-тіазол-2-їліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4] триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]аміну (10). До розчину 1,637 г (0,005 моля) тіосечовини (6) у 30 мл етанолу додавали розчин 1,025 г (0,005 моля) 2-бromo-1-тіофен-2-їл-етанолу (8) у 30 мл етанолу та кип'ятили реакційну суміш 4 год. Охолоджували, осад, що утворився, відфільтровували, суспендували в 5 мл диметилформаміду. До одержаної суспензії додавали 1 мл триетиламіну та ретельно розтирали. Через 20 хв додавали 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили. Кристалізували із бензену. Вихід – 1,26 г.

Температуру плавлення та спектральні дані одержаних речовин наведено в табл. 1 та 2.

Синтезовані нові сполуки (3–10, табл. 1) – незабарвлені (3, 4, 6, 9 a, 9 b, 9 e, 9 i), жовтуваті (9 c, 9 d, 9 g, 9 h), оранжеві (9 f) та світлокоричневі (10 h) кристалічні речовини, розчинні у спиртах, ДМФА. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу (табл. 1) та методом <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопії (табл. 2).

Т а б л и ц я 1

**Структурні та фізико-хімічні особливості речовин, похідних (3-алліл-4-арил(a-тієніл)-3H-тіазол-2-їліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]амінів (9 a–i, 10)**

Сполука	R, R <sub>1</sub>	T <sub>пл</sub> , °C	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %		Розраховано, %	
					N	Br	N	Br
3		196–197	75	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O	22,5	–	22,8	–
4		216–218	83	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>	24,8	–	24,6	–
6		246–247	86	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> S	21,1	–	21,4	–
9 a		151–152	69	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>5</sub> S	13,5	15,4	13,8	15,7
9 b	H	203–204	71	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>5</sub> S	13,3	15,1	13,4	15,3
9 c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H	231–232	75	C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>5</sub> S	12,1	13,8	12,0	13,7
9 d	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , H	208–209	62	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>5</sub> OS	12,5	14,2	12,7	14,5
9 e	Br, H	266–267	80	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>5</sub> S	22,6	27,5	11,9	27,2
9 f	NO <sub>2</sub> , H	217–218	74	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	14,9	14,3	15,2	14,4
9 g	-OCH <sub>2</sub> O-	220–221	61	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	12,6	14,2	12,7	14,5
9 h	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	238–239	67	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	12,2	13,9	12,4	14,1
9 i	Cl, Cl	235–236	82	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> S	12,4	–	12,1	–
10		176–177	58	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	16,4	–	16,1	–

Сполука	Хімічні зсуви, $\delta$ , м. д. (ДМСО- $d_6$ )
3	1.50 – 1.61 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.43 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.20 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.43 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.50 та 7.59 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 6.76 (уш.с., 1H, NH), 9.22 (уш.с., 1H, NH).
4	1.64 – 1.82 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.91 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.95 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.42 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.68 та 7.17 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).
6	1.66 – 1.83 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.95 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.01 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.17 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.12-5.25 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.91 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 7.47 та 7.67 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.04 (уш.с., 1H, NH), 9.75 (уш.с., 1H, NH).
9 a	1.77 – 1.88 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.14 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.22 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.92-5.18 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.86 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.56 (с, 1H, CH), 7.32 та 7.66 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.47 – 7.53 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
9 b	1.80 – 1.90 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.38 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.17 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.24 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.53 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.89-5.15 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.84 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.47 (с, 1H, CH), 7.33 та 7.38 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.42 та 7.71 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
9 c	1.79 – 1.90 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.16 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.24 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.56 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.99-5.20 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.91 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.58 (с, 1H, CH), 7.37 та 7.52 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.59 та 7.82 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.43 – 7.75 (м, 5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
9 d	1.35 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.78 – 1.89 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.16 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.10 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.23 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.91-5.16 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.86 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.42 (с, 1H, CH), 7.04 та 7.39 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.34 та 7.67 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
9 e	1.66 – 1.83 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.95 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.03 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.44 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.90-5.14 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.83 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.39 (с, 1H, CH), 7.15 та 7.50 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.44 та 7.70 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
9 f	1.79 – 1.89 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.15 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.23 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.53 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.92-5.16 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.85 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.70 (с, 1H, CH), 7.31 та 7.67 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.80 та 8.35 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
9 g	1.78 – 1.88 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.15 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.22 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.49 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.92-5.16 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.86 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.12 (с, 2H, OCH <sub>2</sub> O), 6.42 (с, 1H, CH), 6.94 - 7.06 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.32 та 7.66 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
9 h	1.76 – 1.87 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.13 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.20 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.30 (с, 4H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O), 4.47 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.93-5.17 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.87 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.38 (с, 1H, CH), 6.91 - 6.99 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.29 та 7.64 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
9 i	1.76 – 1.89 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.15 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.24 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.51 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.83-5.16 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.85 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.14 (с, 1H, CH), 7.33 та 7.67 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.48 - 7.79 (м, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )
10	1.63 – 1.84 (м, 6H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.95 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.01 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.55 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.95-5.16 (м, 2H, CH=CH <sub>2</sub> ), 5.90 (м, 1H, CH=CH <sub>2</sub> ), 6.51 (с, 1H, CH), 7.14 та 7.49 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.18 - 7.71 (м, 3H, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> )

Дослідження аналізуючої активності виконано на білих нелінійних мишах-самках, розведених у віварії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» масою  $20 \pm 2$  г. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні з їжею та водою *ad libitum*.

Тест-речовини (заявлена речовина та речовина порівняння кеторолак) вводили тваринам у тест-дозі 25 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково з використанням як розчинника водно-спиртової суміші (5%-го спирта) із додаванням як емульгатора 5%-го твіну-20. Об'єм одержаної водно-спиртової емульсії, яку вводили тваринам, не перевищував 0,2 мл на тварину.

У тесті «гарячої пластини» на приладі Hot-plate metter (Ugo Basile, Італія) тестування виконували на мишах (по 5 у групі), у яких вихідне значення латентного періоду реакції «облизування» лапи не перевищувало 20 с. Латентний період реакції в секундах вимірювали через 1 год після введення тест-речовин. Розраховували процент зміни до вихідного латентного періоду реакції в кожній групі.

Моделювання вісцерального болю здійснювали внутрішньоочеревинним введенням мишам 0,6%-го розчину оцтової кислоти із розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла через 1 год після введення тваринам тест-речовин (дослідні групи, по 7 мишей у групі) або розчинника (контрольна група 10 мишей). Підрахунок кількості «корчів» робили з 5 по 15 хв після введення оцтової кислоти. Розраховували процент інгібування кількості «корчів» у дослідних групах відносно контролю.

Статистичне оброблення одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента. Достовірними вважали зміни за  $p < 0,05$ .

Результати дослідження наведено в табл. 3 та 4.

Т а б л и ц я 3

**Аналгезуюча активність сполуки DAM003622 та 9 а  
в тесті «гаряча пластина»**

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Латентний період реакції ( $M \pm m$ ), с		Процент зміни латентного періоду реакції
		вихідне значення	60 хв	
DAM003622	25,0	10,8 ± 2,3	25,8 ± 6,8	+139,25*
9 а	25,0	9,14 ± 0,4	18,0 ± 1,2	+96,50*
Кеторолак	25,0	8,72 ± 1,1	15,4 ± 1,2	+77,29*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Т а б л и ц я 4

**Аналгезуюча активність сполуки DAM003622 та 9 а  
в тесті «оцтовокислі корчі»**

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Кількість «корчів» у контролі ( $M \pm m$ )	Кількість «корчів» у досліді ( $M \pm m$ )	Процент інгібування кількості «корчів»
DAM003622	25,0	27,2 ± 2,0	7,02 ± 2,0	-74,26*
9 а	25,0	18,2 ± 2,1	11,8 ± 2,5	-35,16*
Кеторолак	25,0	27,2 ± 2,0	10,6 ± 2,7	-61,02*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Згідно з даними табл. 3, у тесті «гаряча пластина» у дозі 25,0 мг/кг аналгезуюча активність сполуки DAM003622 та гідроброміду (3-алліл-4-феніл-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну (9 а) становить 139,25 та 96,50% зміни латентного періоду реакції, водночас у кеторолаку – 77,29%, тобто обидві досліджувані сполуки (DAM003622 та 9 а) за дією перевершують дію кеторолаку на 61,96% та 19,21% відповідно.

Дані табл. 4 демонструють, що в тесті «оцтовокислі корчі» у дозі 25,0 мг/кг процент інгібування кількості «корчів» становить 74,26% для сполуки DAM003622 та 35,16% для сполуки 9 а, для кеторолаку – 61,02%. Таким чином, процент інгібування кількості «корчів» у гідроброміду (3-етил-4-феніл-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл) феніл]аміну (DAM003622) на 13,24% більше, ніж у кеторолаку. Водночас його аллільний аналог – гідробромід (3-алліл-4-феніл-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амін (9 а) дещо поступається в активності препарату порівняння.

**В и с н о в к и**

1. Синтезовано ряд нових похідних (3-алліл-4-арил( $\alpha$ -тієніл)-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амінів алкілуванням 1-алліл-3-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло [4,3-а]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини відповідними  $\alpha$ -галогенкетонами в середовищі етилового спирта. Будову та чистоту всіх одержаних речовин підтверджено даними <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопії.



2. Здійснено скринінг на анальгетичну активність для гідробромиду (3-алліл-4-феніл-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну в дослідях *in vivo* на моделях «гаряча пластина» та «оцтовокислі корчі» і показано, що заміна етильного радикала на алілійний у третьому положенні тіазольного циклу призводить до зниження анальгетичної активності. При цьому синтезована сполука спричиняє помірну анальгетичну дію порівняно з референс-препаратом кеторолаком.

### Список використаної літератури

1. Вікторов О. П., Мамчур В. Й., Самоїленко О. В. та ін. Ефективність та безпечність використання препарату Комбіспазм у хворих з больовим синдромом різного генезу // Рациональна фармакотерапія. – 2012. – Т. 1 (22). – С. 62–71.

2. Shebeko S. K., Zimin S. M. The study of effects of «chondrolife» combined cream-gel in the spontaneous pain sensitivity experiment // Клін. фармація. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 34–38.

3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2012. – С. 151–187.

4. Hrnack S. A., Barber F. A. Managing the pain of knee osteoarthritis // Phys Sportsmed. – 2014. – N 42 (3). – P. 63–70.

5. Пат. на корисну модель № 111015. Гідробромід (3-етил-4-феніл-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну, що виявляє анальгезуючу активність / С. А. Демченко, Г. О. Єрьоміна, Л. О. Перехода, О. Є. Ядловський, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко. – Заявл. 26. 04. 2016; Опубл. 25. 10. 2016, Бюл. № 20.

6. Komlos E., Porsresr J., Knole J. Morfin – prostigmin synergismus // Az. Acta Phisiol. Acad. Scient. Hungaricae. – 1950. – N 1. – P. 77–83.

7. Wood R. L. Animal models in analgesic testing // Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives / M. Kuhar, J. Pasternak (Eds). – New-York: Raven Press, 1941. – V. 42. – P. 74.

Надійшла до редакції 10 лютого 2017 року.

С. А. Демченко<sup>1</sup>, А. А. Ереміна<sup>2</sup>, Л. А. Перехода<sup>2</sup>, Т. А. Бухтиарова<sup>1</sup>,  
Л. С. Бобкова<sup>1</sup>, А. М. Демченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», г. Київ

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет, г. Харків

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ (3-АЛЛИЛ-4-АРИЛ-3*H*-ТИАЗОЛ-2-ИЛИДЕН)-[4-(6,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-5*H*-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]АЗЕПИН-3-ИЛ)ФЕНИЛ]АМИНОВ

**Ключевые слова:** 5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепины, конденсация, кеторолак, анальгетическая активность

### АННОТАЦИЯ

В последние годы пристальное внимание к себе привлекает проблема лечения боли, что обусловлено заметным ростом количества больных, особенно трудоспособного возраста.

Цель исследования – синтезировать вещества с потенциально анальгетическими свойствами в ряду гидробромидов (3-аллил-4-арил-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амінов и изучить анальгетическую активность синтезированных соединений.

Объектами исследования были производные (3-аллил-4-арил-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амі-

нов, которые синтезированы кипячением тиомочевины с соответствующими  $\alpha$ -галогенкетонами в среде этанола. Использовали данные  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии. Первичная оценка анальгетической активности проведена на моделях термической («горячая пластина») и химической («уксуснокислые корчи») стимуляции.

Синтезирован ряд новых производных (3-аллил-4-арил-3*H*-тиазол-2-илиден)-[4-(6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-3-ил)фенил]аминов и их строение и чистота подтверждены данными  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии. Исследована анальгетическая активность гидробромида (3-аллил-4-фенил-3*H*-тиазол-2-илиден)-[4-(6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-3-ил)фенил]амин с целью выявления связи «структура–активность» с учетом проведенных ранее исследований. Проведенный скрининг на анальгетическую активность для гидробромида (3-аллил-4-фенил-3*H*-тиазол-2-илиден)-[4-(6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-3-ил)фенил]амин показал, что замена этильного радикала на аллильный в третьем положении тиазольного цикла приводит к снижению анальгетической активности. При этом соединению присуще умеренное анальгетическое действие по сравнению с референс-препаратом кеторолаком.

S. A. Demchenko<sup>1</sup>, H. O. Yeromina<sup>2</sup>, L. O. Perekhoda<sup>2</sup>, T. A. Bukhtiarova<sup>1</sup>,  
L. S. Bobkova<sup>1</sup>, A. M. Demchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv

SYNTHESIS AND ANALGESIC PROPERTIES OF (3-ALLYL-4-ARYL-3*H*-THIAZOL-2-YLIDENE)-[4-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5*H*-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-a]AZEPIN-3-YL)PHENYL]AMINE DERIVATIVES

**Key words:** 5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepines, condensation, ketorolac, analgesic activity  
A B S T R A C T

In recent years, attention to itself attracted by the problem of pain treatment, which is due to a noticeable increase in patients, especially the able-bodied age. The aim of the study was to synthesize substances with potentially analgesic properties in the series of hydrobromides (3-allyl-4-aryl-3*H*-thiazol-2-ylidene)-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]amine and to study the effect of the synthesized compounds on the analgesic activity. The objects of the study were (3-allyl-4-aryl-3*H*-thiazol-2-ylidene)-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]amine derivatives, which were synthesized by boiling a thiourea with the corresponding  $\alpha$ -haloketones in ethanol medium. Data of NMR  $^1\text{H}$  spectroscopy were used. The primary evaluation of analgesic activity was carried out on models of thermal («Hot plate») and chemical («Acetic acid cramps») stimulation. A new series of (3-allyl-4-aryl-3*H*-thiazol-2-ylidene)-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]amine derivatives were synthesized and their structure and purity were confirmed by NMR  $^1\text{H}$  spectroscopy. The analgesic activity of hydrobromide 3-allyl-4-phenyl-3*H*-thiazol-2-ylidene)-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]amine were studied to identify the «structure–activity» relationship taking into account earlier studies. Screening for analgesic activity for the hydrobromide 3-allyl-4-phenyl-3*H*-thiazol-2-ylidene)-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]-amine were shown that the replacement of the ethyl radical by allyl in the third position of the thiazole ring leads to a decrease in analgesic activity. Moreover, the compound possesses a moderate analgesic effect compared to the reference drug ketorolac.

*Електронна адреса для листування з авторами: demch7758@ukr.net*