

УДК 615.212.7; 615.212.314;615.36:616

О. Є. Ядловський<sup>1</sup>, А. Я. Коваль<sup>2</sup>, Н. М. Серединська<sup>1</sup>, Т. А. Бухтіарова<sup>1</sup>,  
Т. А. Бершова<sup>1</sup>, Д. А. Демченко<sup>1</sup>, Л. С. Бобкова<sup>1</sup>, А. М. Демченко<sup>1</sup>ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ<sup>1</sup>, КИЇВ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО<sup>2</sup>**АНАЛЬГЕЗИВНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЇ ПОХІДНИХ 5,7-ДІАЦИЛ-3-Н(АЛКІЛ)-6-АРИЛ-5Н-[1,2,4]ТРІАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ**

*Пошук нових анальгезивних і протизапальних препаратів, що переважають за ефективністю та/або безпекою існуючі аналоги, є важливим і актуальним. У цьому відношенні перспективні азотисті гетероцикли, зокрема сполуки, що містять у собі тріазоловий і тіадіазиновий фрагменти.*

*Було поставлено мету дослідити антиноцицептивну та антиексудативну активність нових похідних 5,7-діаціл-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-в][1,3,4]тіадіазину.*

*Дослідження проведено на білих нелінійних мишах обох статей. Оцінено антиноцицептивну й антиексудативну активність п'яти похідних 5,7-діаціл-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-в][1,3,4]тіадіазину на моделях "гарячої пластини", оцтовокислих "корчів" (антиноцицептивний ефект) і карагенінового набряку (антиексудативна дія) при одноразовому внутрішньошлунковому введенні в дозі 25 мг/кг. Як препарати порівняння використовували кеторолак у дозі 25 мг/кг ("гаряча пластинка", оцтовокислі "корчі") і диклофенак натрію в дозі 25 мг/кг (карагеніновий набряк). Досліджені сполуки показали наявність достовірного антиноцицептивного й антиексудативного ефектів. Антиноцицептивна активність ряду пов'язана з модифікацією структури 5,7-діаціл-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-в][1,3,4]тіадіазину в пароположенні бензольного кільця. Антиексудативна активність – з ацетиловими групами тіадіазинового кільця. Найбільш перспективною є сполука IFT\_247, що проявляє значний анальгезивний ефект в експерименті й не поступається за активністю препарату порівняння – кеторолаку: "гаряча пластинка" – +232,46 і +112,71 %; оцтовокислі "корчі" – -66,67 і -61,02 % відповідно.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** похідні 5,7-діаціл-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-в][1,3,4]тіадіазину, кеторолак, диклофенак натрію, антиноцицептивна активність, антиексудативна активність.

ВСТУП. Больові синдроми є одними з найбільш поширених у клінічній практиці патологічних станів. Вони часто призводять до тяжких страждань, інвалідизації та, як наслідок, до зниження якості життя [15, 19]. Тому проблема лікування та регуляції болю є однією з найактуальніших в сучасній медицині.

Серед сучасних методів знеболювання (фізичні, хімічні, хірургічні та ін.) одне з центральних місць займає фармакотерапія. Для терапії болю використовують широкий арсенал лікарських засобів, головними серед яких є анальгетики – наркотичні й ненаркотичні. Наркотичні анальгетики (морфін, фентаніл, бупренорфін та ін.), незважаючи на свою високу ефективність при гострому і хронічному болю, мають строго регламентоване й обмежене застосування. Насамперед це пов'язано з тим, що,

© О.Є. Ядловський, А. Я. Коваль, Н. М. Серединська, Т. А. Бухтіарова, Т. А. Бершова, Д. А. Демченко, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко, 2015.

впливаючи на опіоїдні рецептори, вони викликають фізичну і психічну залежність, наркоманію [14]. Ненаркотичні анальгетики (анальгетики-антипіретики і нестероїдні протизапальні засоби – НПЗЗ), хоча і не спричиняють звикання та залежності, проте характеризуються помірно знеболювальною активністю, що звужує сферу їх використання. Вони є високоефективними засобами при певних видах болю: ревматичному, зубному, головному та ін. [1, 10]. Фармакокінетичні характеристики, як правило, дозволяють їх використовувати, уникаючи парентерального шляху введення. Проте дані препарати можуть викликати широкий спектр серйозних побічних реакцій з боку різних органів і систем організму, особливо при системному їх застосуванні. Це вимагає медичного контролю при їх тривалому використанні. Так, для анальгетиків із циклооксигеназним механізмом дії існує значний ризик виникнення серйозних побічних ефектів, що серйозно загрожують здоров'ю, а іноді й життю

пацієнта: ураження шлунково-кишкового тракту – виразки шлунка та дванадцятипалої кишки (НПЗЗ), печінки (парацетамол та ін.), а також підвищений ризик інфарктів, інсультів (вибіркові інгібітори ЦОГ-2, диклофенак), вплив на згортання крові (кеторолак та ін.), нефротоксичність тощо [1, 11].

Ад'ювантні анальгетики, знеболювальний ефект яких пов'язаний із впливом на ГАМК-бензодіазепінові, дофамінові, адренергічні, серотонінові, гістамінові й інші рецептори, проявляють значний ефект лише при певному виді болю (невропатичному та ін.). Як правило, їх застосовують для купірування рефрактерного болю, зниження доз традиційних анальгетиків, зменшення побічних ефектів і лікування інших симптомів при терапії болю. При використанні цих анальгетиків відзначають серйозні побічні реакції, перш за все з боку ЦНС (запаморочення, сонливість, порушення сну, нервозність, порушення мислення, головний біль, відчуття пелени перед очима, ейфорія, галюцинації) [1, 7, 14].

В останні десятиліття було відкрито низку досить ефективних лікарських засобів, таких, як кеторолак, нефопам, флупертін, орфенадрін та ін., введення яких у клінічну практику сприяло істотному прогресу в терапії болю. Проте проблема знеболювання залишається невирішеною. Тому пошук нових знеболювальних препаратів, які за ефективністю та/або безпекою перевершують існуючі анальгезивні засоби, важливий і актуальний. На сьогодні пошук нових анальгетиків здійснюють серед різних класів хімічних сполук [8, 9]. У цьому відношенні цікаві похідні азотистих гетероциклів. Так, відомо, що один із найпотужніших ненаркотичних анальгетиків кеторолак, а також нефопам належать до азотистих гетероциклів [13]. Водночас раціоналізація знеболювання вимагає глибокого знання механізмів формування різних больових синдромів, дії анальгетиків. Це дозволяє, з урахуванням спектра побічних ефектів препаратів, більш оптимально вибрати нозологію та дозування для правильного лікування.

Викладене вище стало підставою для пошуку нових анальгезивних засобів серед похідних конденсованих азотовмісних гетероциклів, а саме похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Первинну оцінку антиноцицептивної та антиексудативної активності синтезованих сполук проведено на білих нелінійних мишах (самцях та самках) масою (20±2) г розведення віварію Інституту фармакології та токсикології НАМН України. Тварин утримували в звичайних умовах віварію (їжа

та вода *ad libitum*) на стандартному харчовому раціоні за природного світлового циклу.

Об'єктом дослідження були похідні 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину – IFT\_247, IFT\_248, IFT\_371, IFT\_372, IFT\_373 загальної формули (рис.). Сполуки синтезовано у відділі синтезу фізіологічно активних речовин Інституту фармакології та токсикології НАМН України під керівництвом д-ра фармац. наук, проф. А. М. Демченка.

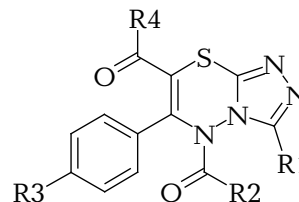


Рис. Загальна формула 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, де R1=H, Me; R2=Me, Et; R3=H, Me і-Pr; R4=Me, Et.

Первинну оцінку анальгезивної активності сполук проводили на моделях термічної (“гаряча пластина”) [16] та хімічної (оцтовокислі “корчі”) [20] стимуляції. Як препарат порівняння використовували субстанцію кеторолак (“Química Sintética S.A.”, Іспанія). Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково в дозі 25 мг/кг у вигляді водно-спиртової емульсії.

В експеримент “гарячої пластини”, який проводили на приладі “Hot plate” (“Ugo Basil”, Італія), відбирали тварин, в яких латентний період реакції “облизування” лапки не перевищував 20 с. Після відбору мишей зважували та маркували. У дослідній групі сполуки вводили внутрішньошлунково. Через годину кожну тварину розміщували на “гарячій пластині” та визначали латентний період “облизування” лапки. Про антиноцицептивну активність судили за зміною латентного періоду “облизування” лапки порівняно з вихідним значенням.

Антиноцицептивну активність вивчали також на моделі вісцерального болю – оцтовокислих “корчів”. Оцтовокислі “корчі” моделювали шляхом внутрішньочеревного введення 0,6 % розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла через 1 год після введення досліджуваних речовин. Тварини контрольної групи отримували розчинник (водно-спиртова емульсія). Підрахунок кількості “корчів” проводили з 5 до 15 хв (час визначали за допомогою секундоміра) після введення розчину оцтової кислоти. Порівнювали число “корчів” у тварин дослідних та контрольної груп.

Первинну оцінку протизапальної активності синтезованих сполук проводили на моделі ексудативного запалення – карагенінового набряку [6]. Як препарат порівняння використовували

субстанцію диклофенаку натрію ("Sigma", США). Карагеніновий набряк моделювали шляхом субплантарного введення 1 % розчину карагеніну в об'ємі 0,02 мл на мишу. Сполуки вводили тваринам внутрішньошлунково в дозі 25 мг/кг за 1 год до введення флогогенного агента, миші контрольної групи аналогічним чином отримували розчинник (водно-спиртова емульсія). Облік ефекту здійснювали при максимумі запалення, через 3 год після введення флогогенного агента. Тварини підлягали евтаназії шляхом дислокації шийних хребців. Потім на рівні кульшового суглоба проводили ампутацію кінцівок (з набряком та без набряку) з подальшим зважуванням на торсійних вагах і розрахунком різниці маси запаленої та інтактною лапок у мишей.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію Стьюдента [2].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Дослідження антиноцицептивної активності похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину проводили на моделі "гарячої пластини", що характеризує спінальний рівень антиноцицептивної активності, й на моделі вісцерального болю – оцтовокислих "корчів" з метою виявлення центрального та периферичного впливу на ноцицептивну систему відповідно. Слід зазначити, що введення розчину оцтової кислоти (модель оцтовокислих "корчів") сприяє загальній активації ноцицептивної системи та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів та ін. [5]. Референтними препаратами було обрано кеторолак як один з найпотужніших ненаркотичних анальгетиків та диклофенак натрію, який є "золотим стандартом" НПЗЗ [4, 17].

Встановлено, що більшість досліджених речовин проявила виражений антиноцицептивний ефект на використаних моделях ноцицептивної стимуляції (табл.). Так, на моделі "гарячої пластини" не проявила ефекту лише сполука IF\_373. Інші сполуки в експерименті мали анальгезивну активність, яка була близька до такої у кеторолаку чи переважала його. Характерною особливістю структури похідних 5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину є модифікація замісників у 3, 5, 6, 7 положеннях гетероциклу. Сполука IF\_372, що характеризувалася наявністю радикалів у 5 і 7 положеннях гетероциклу та фенольного радикала в 6 положенні, проявляла помірний антиноцицептивний ефект. Введення металних замісників у пароположення бензольного кільця та в 3 положення тіазолового фрагмента гетероциклу (сполука IF\_371) викликало збільшення анальгетичної активності порівняно з активністю сполуки IF\_372. Виділення з пароположення бен-

зольного кільця структури IF\_371 метильної групи (сполука IFT\_247) чи заміна її на ізопропільний радикал (сполука IFT\_248) спричинили різке підвищення антиноцицептивної активності до 232,46 чи 143,82 % відповідно.

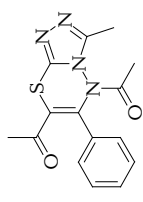
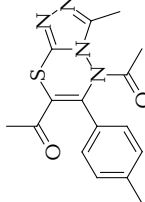
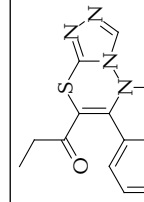
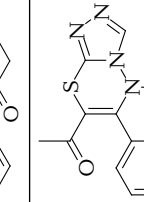
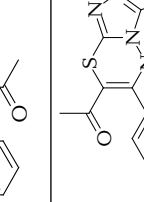
На моделі оцтовокислих "корчів" більшість сполук проявила помірну активність, яка коливалася у діапазоні від -25,89 до -43,07 % (сполуки IF\_371, IF\_372, IF\_373, IF\_248), що вказує на те, що заміна замісників у системі 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину не мала суттєвого значення для прояву антиноцицептивного ефекту на даній моделі. Однак наявність фенольного радикала в бензольному кільці гетероциклу (сполука IFT\_247) викликала суттєве збільшення анальгезивної активності до рівня кеторолаку (табл.).

Вивченим похідним 5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину притаманний певний антиексудативний ефект – за своєю активністю вони поступалися референтному препарату (диклофенак натрію). Найбільш активна як анальгетик сполука IFT\_247 не проявила антиексудативного ефекту. Неактивна як потенційний анальгетик сполука IF\_373 мала протизапальний ефект, близький до такого в диклофенаку натрію. При утворенні ацетилових груп тіазинового кільця шляхом виключення метилових груп зі сполуки IFT\_373, що характеризувалося наявністю 5-оксопропільного радикала, відзначали антиексудативний ефект, близький до активності диклофенаку натрію (сполука IFT\_372). Близьку протизапальну активність проявляла сполука IFT\_248. Таким чином, протизапальна активність вивчених сполук може бути пов'язана з наявністю ацетильних замісників у тіадіазиновому фрагменті. Введення алкільних груп у тріазоловий фрагмент чи до бензольного кільця тіадіазину не відіграло істотної ролі у формуванні протизапальної активності (табл.).

Вивчені похідні 5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину за антиноцицептивною активністю розташовуються так: IFT\_247>кеторолак>IFT\_248>IFT\_371>IFT\_372>IFT\_373. Анальгезивний ефект досліджених сполук може реалізовуватись як на центральному, так і на периферичному рівнях. За антиексудативною активністю вивчені сполуки розташовуються в такій послідовності: диклофенак натрію>IFT\_373>IFT\_372>IFT\_248>IFT\_371>IFT\_247. Серед досліджених сполук найбільш перспективна як потенційний знеболювальний засіб сполука IFT\_247. Механізм її антиноцицептивної дії, ймовірно, не пов'язаний із впливом на ЦОГ [3]. Однак більш ґрунтовні висновки щодо активності та перспективності сполуки IFT\_247 потребують подальших досліджень [18].

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця – Анальгезивна та протизапальна дії похідних 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-в][1,3,4]тіадіазину

№	Сполука	Структура	Статпоказник	"Гаряча пластина"		Оцтовокислі "корчі"		Карагеніновий набряк	
				вихід	60 хв	контроль	дослід	контроль	дослід
1	IFT_247		M	13,06	30,36	22,80	7,60	50,40	46,20
			±m	2,20	3,66	2,21	2,30	3,93	7,87
			%	–	+232,46***	–	-66,67**	–	-8,33
2	IFT_371		M	10,30	18,46	26,00	14,80	79,20	66,20
			±m	1,77	2,63	3,70	1,48	3,41	5,56
			%	–	+79,22*	–	-43,07*	–	-16,41
3	IFT_373		M	12,46	15,28	26,00	17,80	79,20	53,40
			±m	2,09	3,34	3,70	0,867	3,41	8,40
			%	–	+22,63	–	-31,53	–	-32,57*
4	IFT_372		M	12,82	19,90	26,00	15,80	79,20	56,6
			±m	1,25	2,85	3,70	2,04	3,41	7,47
			%	–	+55,22*	–	-39,23*	–	-28,53*
5	IFT_248		M	12,46	30,38	22,40	16,60	65,20	48,00
			±m	1,60	7,97	1,88	2,64	2,64	6,66
			%	–	+143,82***	–	-25,89*	–	-26,38*
6	Диклофенак натрію	–	M	–	–	–	–	52,80	34,00
			±m	–	–	–	–	4,93	6,15
			%	–	–	–	–	–	-35,6*
7	Кеторолак	–	M	9,28	19,74	27,20	10,6	–	–
			±m	1,13	2,17	2,02	2,72	–	–
			%	–	+112,71**	–	-61,02*	–	–

Примітка. \* – p&lt;0,05; \*\* – p&lt;0,01; \*\*\* – p&lt;0,001 порівняно з контролем (вихідним).

ВИСНОВКИ. 1. Похідні 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину проявляють антиноцицептивну та помірну антиексудативну активність.

2. Антиноцицептивна активність у похідних ряду 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину пов'язана з моди-

фікацією структури у пароположення бензольного кільця.

3. Найбільш активною сполукою є IFT\_247 (1-(5-ацетил-3-метил-6-феніл-5Р-1,2,4-тіазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)етанон), що не поступається чи переважає кеторолак на моделях ноцицептивної стимуляції – оцтовокислих “корчів” та “гарячої пластини”.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Каннер Р. Секреты лечения боли / Р. Каннер ; пер. с англ. – М. : БИНОМ, 2006. – 400 с.
2. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2002. – 640 с.
3. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Д. А. Бондаренко, И. А. Дьяченко, Д. И. Скобцов, А. Н. Мурашев // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 84–94.
4. Насонова В. А. Диклофенак натрия (вольтарен): “золотой стандарт” среди неселективных противовоспалительных препаратов (обзор литературы) [Электронный ресурс] / В. А. Насонова. – Режим доступа : [http://www.paininfo.ru/articles/consilium\\_medicum/3523.html](http://www.paininfo.ru/articles/consilium_medicum/3523.html).
5. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
6. Тринус Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. – К. : Здоров'я, 1975. – 240 с.
7. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder / L. M. Arnold, Y. Lu, L. J. Crofford [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – **50**, № 9. – P. 2974–2984.
8. Analgesic and anesthetic Drug. Analgesic Drug.462707 // *Drug Data Report.* – 2007. – **29**, № 10. – P. 887–888.
9. Analgesic and spasmolytic action of 2-(2-nitrophenyl)-1H-benzimidazole 5-carboxylic acid: impotent of 2-(o-change phenyl) groove / S. Aydin, R. Beis, S. Aydin [et al.] // *Pharmazie.* – 2003. – **58**, № 6. – P. 405–408.
10. Analgesic effects of lidocaine, morphine and diclofenac on movement-induced nociception, as assessed by the Knee-Bend and CatWalk tests in a rat model of osteoarthritis / J. Ferreira-Gomes, S. Adães, M. Mendonça [et al.] // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* – 2012. – **101**, № 4. – P. 617–624.
11. Autret E. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever / E. Autret // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – **51**, № 5. – P. 367–371.
12. D'Amoue F. E. A method for determining lose of pain sensation / F. E. D'Amoue, D. L. Smalh // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1941. – **72**. – P. 74.
13. DrugBank database, DrugBank Version: 3.0 [Electronic resource]. – Access mode: <http://www.drugbank.ca/>.
14. Goodman A. The pharmacological basis of Therapeutic (9th ed.) / A. Goodman, L. Gilman. – New York : McGraw-Hill, 1996. – Ch. 27. – P. 836–932.
15. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population / J. P. Dieleman, J. Kerklaan, F. J. P. M. Huygen [et al.] // *Pain.* – 2008. – **137**, № 3. – P. 681–688.
16. Komlos E. Morfin – prostigmin synergismus / E. Komlos, J. Porsresr, J. Knole // *Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae.* – 1950. – № 1. – P. 77–83.
17. Local infiltration analgesia for total knee arthroplasty: should ketorolac be added? / K. V. Andersen, L. Nikolajsen, V. Haraldsted [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2013 (doi: 10.1093/bja/aet030).
18. Vogel W. H. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Second Edition. [Electronic resource] / W. H. Vogel. – Access mode : [http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED\\_CD/E\\_CDs/Drug%20Discovery%20and%20Evaluation%202002/start.pdf](http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/Drug%20Discovery%20and%20Evaluation%202002/start.pdf).
19. Which Treatment for Postherpetic Neuralgia? / K. Hempenstall, T. J. Nurmikko, R. W. Johnson [et al.] // *PloS Medicine (PloS Med).* – 2005. – **2**, № 7. – P. 238.
20. Wood R. L. Animal models in analgesic testing / R. L. Wood // *Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives.* Kuhar M., Pasternak J. (Eds) Raven Press. – 1941. – **42**. – P. 74.

О. Е. Ядловский<sup>1</sup>, А. Я. Коваль<sup>2</sup>, Н. Н. Серединская<sup>1</sup>, Т. А. Бухтиарова<sup>1</sup>,  
Т. А. Бершова<sup>1</sup>, Д. А. Демченко<sup>1</sup>, Л. С. Бобкова<sup>1</sup>, А. М. Демченко<sup>1</sup>  
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ<sup>1</sup>, КИЕВ  
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО<sup>2</sup>

## АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 5,7-ДИАЦИЛ-3-Н(АЛКИЛ)-6-АРИЛ-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-В] [1,3,4]ТИАДИАЗИНА

### Резюме

Поиск новых анальгезирующих и противовоспалительных препаратов, превосходящих по эффективности и/или безопасности существующие аналоги, важен и актуален. В этом отношении перспективны азотистые гетероциклы, в частности соединения, содержащие в себе триазоловый и тиадиазиновый фрагменты.

Была поставлена цель исследовать антиноцицептивную и антиэкссудативную активность новых производных 5,7-диацил-3-Н(алкил)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]тиадиазина.

Исследование проведено на белых нелинейных мышах обоего пола. Оценено антиноцицептивную и антиэкссудативную активность пяти производных 5,7-диацил-3-Н(алкил)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]тиадиазина на моделях "горячей пластины, уксуснокислых "корчей" (антиноцицептивный эффект) и каррагенинового отека (антиэкссудативное действие) при однократном внутривенном введении в дозе 25 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали кеторолак в дозе 25 мг/кг ("горячая пластина", уксуснокислые "корчи") и диклофенак натрия в дозе 25 мг/кг (каррагениновый отек). Исследованные соединения показали наличие достоверного антиноцицептивного и антиэкссудативного эффектов. Антиноцицептивная активность ряда связана с модификацией структуры 5,7-диацил-3-Н(алкил)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]тиадиазина в паразоме бензольного кольца. Антиэкссудативная активность – с ацетиловыми группами тиадиазинового кольца. Наиболее перспективным является соединение IFT\_247, проявляющее значительный анальгезирующий эффект в эксперименте и не уступающее по активности препарату сравнения – кеторолаку: "горячая пластина" – +232,46 и +112,71 %; уксуснокислые "корчи" – -66,67 и -61,02 % соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: производные 5,7-диацил-3-Н(алкил)-6-арил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-в][1,3,4]тиадиазина, кеторолак, диклофенак натрия, антиноцицептивная активность, антиэкссудативная активность.

O. Ye. Yadlovskiy<sup>1</sup>, A. Ya. Koval<sup>2</sup>, N. M. Seredynska<sup>1</sup>, T. A. Bukhtiarova<sup>1</sup>,  
T. A. Bershova<sup>1</sup>, D. A. Demchenko<sup>1</sup>, L. S. Bobkova<sup>1</sup>, A. M. Demchenko<sup>1</sup>  
INSTITUTE FOR THE PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF NAMS OF UKRAINE<sup>1</sup>, KYIV  
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY<sup>2</sup>

## ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 5,7-DIACYL-3-H(ALKYL)-6-ARYL-5H-[1,2,4]TRIAZOL[3,4-b][1,3,4]TIADIAZIN DERIVATIVES

### Summary

The search for new analgesic and anti-inflammatory drugs, exceeding by efficacy and/or safety the existing analogues is very important and relevant. The nitrogenous heterocycles are promising in this respect, in particular, the compounds containing an imidazole triazol and tiadiazin moiety. The aim of the current study was to investigate the antiexudative and antinociceptive activity of new derivatives of 5,7-diacyl-3-H(alkyl)-6-aryl-5H[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazine.

The antinociceptive and antiexudative activity studies were carried out on the white nonlinear mice. The experimental evaluation of specific activity was carried out on the models "Hot plate", acetic acid induced writhing (antinociceptive action) and carrageenan edema (antiexudative action). The substance was used in a single oral route administration in a dose of 25 mg/kg. Ketorolac was used as a reference product in the dose of 25 mg/kg (models "Hot plate", acetic acid induced writhing). Diclofenac was used as a reference product in the dose of 25 mg/kg on the model carrageenan edema. The experimental study showed the antinociceptive and antiexudative effects of the derivatives. The antinociceptive activity of 5,7-diacyl-3-H(alkyl)-6-aryl-5H[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazin derivatives related to the modification structure in the para position of benzene ring. The antiexudative activity is associated with acetyl groups thiadiazine ring. The most promising compound IFT\_247 showed a significant antinociceptive effect, which is comparable to an active comparator ketorolac: "Hot plate" +232.46 % and +112.71 %; acetic acid induced writhing -66.67 % and -61.02 %, respectively.

KEY WORDS: 5,7-diacyl-3-H(alkyl)-6-aryl-5H-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazine, diclofenac, ketorolac, antinociceptive activity antiexudative activity.

Отримано 05.03.15

Адреса для листування: О. Е. Ядловський, Інститут фармакології та токсикології НАМН України, вул. Єжена Потьє, 14, Київ, 03680, Україна, e-mail: yadlovskiy@online.ua.