

Залежність протизапальної активності від хімічної структури в ряду 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу

В.В.Шикова

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

Проведено експериментальне дослідження впливу похідних 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазола на перебіг гострого запального процесу. Встановлено, що більшість досліджуваних речовин проявили протизапальну активність. Найбільш виражену антиексудативну дію проявила сполука 13, яка зменшує набряк лапки у щурів на 43,5% ($p < 0,05$). Похідні 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу є перспективною групою органічних речовин для подальшого синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх базі нестероїдних протизапальних препаратів.

Ключові слова: 4-моно- та 3,5-дизаміщені 1,2,4-триазола, протизапальна активність.

ВСТУП

Симптоми запалення та біль є одними з найбільш розповсюджених клінічних проявів різноманітних захворювань. У ревматологічній практиці для досягнення протизапального та анальгетичного ефектів найбільш часто застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ненаркотичні анальгетики [3]. Лікарські засоби, що застосовуються для усунення або полегшення болю, за механізмом дії мають периферичний і центральний фактори впливу на ноцицептивну аферентну систему. Анальгетичний ефект спрямований в основному на периферичні механізми формування болю і пов'язаний з пригніченням синтезу простагландинів (ПГ), лейкотриєнів (ЛТ), біогенних амінів та кінінів [9, 11]. Протизапальна та знеболююча активність обумовлена здібністю НПЗП пригнічувати активність циклооксигена-

зи (ЦО) — ключового ферменту перетворення арахідонової кислоти в простагландини. Однак більшість НПЗП є недостатньо ефективними та мають побічну дію [8, 10].

Застосування всіх НПЗП може призводити до пошкодження інтерстицію нирок та розвитку інтерстиціального нефриту. Відомо, що при ревматоїдному артриті, хворобі, яка потребує багаторічного безперервного використання НПЗП, за даними патологоанатомічних досліджень частота інтерстиціального нефриту досягає 100%. Фермент ЦОГ-2 в інтерстиції нирок відсутній, тому призначення селективних ЦОГ-2 інгібіторів не впливає на рівень гломерулярної фільтрації. НПЗП, які пригнічують активність ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота), викликають враження шлунково-кишкового тракту, ніж препарати, які інгібують ЦОГ-2 [7].

В останні роки увага хіміків-синтетиків привернута до синтезу нових похідних 1,2,4-триазолу. Виявлені речовини, які оказують протимікробну, антигістамінну, кардіотропну, протизапальну та антиоксидантну дію. У зв'язку із цим пошук ефективних ліків з низькою токсичністю та протизапальною активністю залишається актуальним питанням фармакології [1, 4]. Наявність та вірогідність таких видів протизапальної активності 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазола прогнозовано за результатами дескрипторного аналізу комп'ютерних програм ОРАКУЛ та PASS.

Метою дослідження було вивчення залежності протизапальної активності від хімічної структури синтезованих 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазола.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом наших досліджень були обрані 4-моно- та 3,5-дизаміщені 1,2,4-триазолу. Про-

ТАБЛИЦЯ 1

Протизапальна активність 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу

Сполука, №	Доза, мг/кг	Об'єм лапки, мл	Протизапальна активність, %	Сполука, №	Доза, мг/кг	Об'єм лапки, мл	Протизапальна активність, %
1	6,9	1,26 ± 0,11	-	26	8,7	0,81 ± 0,12*	37,2
2	3,7	0,96 ± 0,08	15,8	27	4,1	0,76 ± 0,09*	41,1
3	5,9	0,84 ± 0,07*	26,3	28	3,4	0,79 ± 0,08*	38,8
4	6,3	0,76 ± 0,09*	33,3	29	3,1	0,85 ± 0,12*	34,1
5	5,5	1,11 ± 0,08	2,6	30	9,2	1,18 ± 0,07	8,5
6	7,3	1,23 ± 0,09	-	Контроль		1,29 ± 0,12	-
7	9,1	1,36 ± 0,11	-	31	3,9	1,07 ± 0,09	9,3
8	8,9	1,27 ± 0,12	-	32	3,4	0,84 ± 0,11*	28,8
9	10,3	1,31 ± 0,14	-	33	5,2	0,88 ± 0,12*	25,4
10	10,5	0,98 ± 0,07	19,0	34	5,1	0,91 ± 0,13*	22,9
Контроль		1,14 ± 0,08	-	35	3,0	0,98 ± 0,09	17,0
11	7,5	0,94 ± 0,09*	22,3	36	11,4	1,24 ± 0,11	-
12	4,9	1,21 ± 0,09	-	37	10,9	1,26 ± 0,12	-
13	7,0	0,68 ± 0,11*	43,8	38	2,6	1,29 ± 0,11	-
14	9,1	0,85 ± 0,12*	29,8	39	2,7	1,33 ± 0,14	-
15	10,4	0,72 ± 0,09*	40,5	40	2,9	0,79 ± 0,19*	33,1
16	6,5	0,91 ± 0,07*	24,8	Контроль	-	1,18 ± 0,09	-
17	4,8	1,33 ± 0,12	-	41	8,1	0,89 ± 0,10*	28,2
18	11,3	1,02 ± 0,10	15,7	42	10,5	0,81 ± 0,08*	34,7
19	11,4	0,97 ± 0,08*	19,8	43	8,7	0,88 ± 0,11*	29,0
20	12,5	1,29 ± 0,16	-	44	9,7	0,84 ± 0,12*	22,3
Контроль		1,21 ± 0,11	-	45	6,7	0,95 ± 0,13*	23,4
21	7,7	1,12 ± 0,12	13,2	46	11,1	0,77 ± 0,09*	37,9
22	9,6	1,04 ± 0,07*	19,4	47	11,7	0,71 ± 0,11*	42,3
23	5,4	1,09 ± 0,07	15,5	Дикло-фенак	8,0	0,59 ± 0,09*	52,0
24	4,1	1,19 ± 0,08	7,8	Аналгін	50,0	0,67 ± 0,08*	45,5
25	9,7	0,78 ± 0,11*	39,5	Контроль	-	1,23 ± 0,13	-

Примітка: * – достовірність різниці в порівнянні з контролем, $P < 0,05$.

тизапальну активність 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу (спол. 1-47) вивчали на моделі гострого запального набряку, викликаного субплантарним введенням в одну із лапок щурів флогогена – 2% розчину формаліну. Досліди проводили на білих щурах лінії Вістар обох статей масою 145-180 г. Досліджувані речовини вводили в дозі 0,05 ЛД₅₀ внутрішньошлунково за 30 хв. до введення флогогенного агенту. Контрольна група тварин отримувала розчин натрію хлориду і твін-80 у відповідних дозах. Через 30 хв. під апоневроз задньої лапки щура вводили 0,1 мл 2% розчину формаліну. За допомогою онкометра вимірювали об'єм лапки до початку досліду та в момент максимального розвитку набряку – через 4 год. Антиексудативну активність сполук оцінювали за їх здатністю затримувати розвиток набряку лапок у дослідних тварин у порівнянні з контрольною групою і виражали у відсотках. Як препарат порівняння використовували диклофенак натрію (ЕД₅₀=8

мг/кг). Ступінь пригнічення набряку розраховували за формулою: % пригнічення = $(U_k - U_0) / U_k * 100$, де U_k і U_0 – відповідно об'єм лапки в контролі та досліді [2, 5].

Результати експериментальних досліджень оброблені за допомогою методу варіаційної статистики з використанням комп'ютерних програм [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення антиексудативної активності синтезованих сполук у ряду 4-моно- і 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу (спол. 1-47) наведені в табл. 1. Аналіз даних показує, що серед хлоридів 1-ацетамідо-4-заміщених 1,2,4-триазолу (спол. 1-11) протизапальну активність проявили сполуки 2, 3, 4 і 10, які пригнічували перебіг набряку лапки у щурів на 15,8-33,3%. Виражену протизапальну активність проявила

сполука 4, яка в дозі 6,3 мг/кг викликала пригнічення флогогенного набряку лапки у щурів на 33,3% ($p < 0,05$).

Більшість 3,5-диметил-4-амінозаміщених 1,2,4-триазолу (спол. 12-22) речовин викликають пригнічення флогогенного набряку лапки у щурів на 29,8-43,8% ($p < 0,05$). Найбільш виражену антиексудативну активність проявила сполука 13, яка в дозі 7 мг/кг викликала зменшення перебігу формалінового набряку лапки у щурів на 43,8% ($p < 0,05$). Заміна *n*-диметиламінобензиліденамінового (спол. 13) радикалу на *n*-бромбензиліденаміновий (спол. 15), 2-оксі-5-бромбензиліденаміновий (спол. 14), 2,4-дихлорбензиліденаміновий (спол. 16), *o*-оксибензиліденаміновий (спол. 19) і *n*-метоксибензиліденаміновий (спол. 18) призводить до зменшення антиексудативної дії.

В ряду гідрохлоридів 3-заміщених 5-(2-етоксіакридиніл-9-тіо)похідних 1,2,4-триазолу (спол. 23-29) виражений протизапальний ефект проявили сполуки 25-28, які викликали зменшення експериментального формалінового набряку лапки у щурів на 34,1-41,1% ($p < 0,05$). Найбільшу антифлогістичну дію проявила сполука 27, яка викликала зменшення перебігу формалінового набряку лапки у щурів на 41,1% ($p < 0,05$).

Серед гідрохлоридів 3-заміщених-5-(акридиніл-9-тіо)похідних 1,2,4-триазолу (спол. 30-40) протизапальний ефект проявили сполуки 32, 33 і 34, які пригнічували набряк до 28,8% ($p < 0,05$), порівнюючи з контролем. Тенденцію до проявлення протизапального ефекту виявили сполуки 30 і 31, які зменшують перебіг формалінового набряку лапки у щурів на 8,5% і 9,3%, відповідно.

Усі досліджені конденсовані похідні 1,2,4-триазоло(3,4-в)тіазолу (спол. 41-47) проявили протиексудативну активність, яка знаходилась в інтервалі від 22,3% до 42,3% ($p < 0,05$). Найбільшу протизапальну дію виявила сполука 47, яка в дозі 11,7 мг/кг зменшує флогогенний набряк лапки у щурів на 42,3% ($p < 0,05$). Заміна брометильного (спол. 47) радикалу в молекулі похідних 1,2,4-триазоло(3,4-в)тіазолу на амінокарбонільний (спол. 46), атом бромю (спол. 42), атом гідрогену (спол. 43) викликає зниження протизапальної активності.

Таким чином, введення в молекулу 1,2,4-триазолу *n*-бромбензиліденамінового, *n*-метоксибензиліденамінового, *n*-диметилбензиліденамінового, 2-оксі-5-бромбензиліденамінового та оксифенільного замісників призводить до підвищення протизапальної активності. Вста-

новлені результати можуть дозволити рекомендувати даний ряд похідних для подальшого вивчення фармакологічної активності з перспективністю розробки препаратів для лікування больових синдромів та запальних процесів різної етіології.

ВИСНОВКИ

1. При вивченні антиексудативної активності сполука 13 зменшує флогогенний набряк у щурів на 43,5% ($p < 0,05$).

2. Похідні 4-моно- і 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу є перспективною групою органічних речовин для подальшого синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення на їх базі нестероїдних протизапальних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боренбойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. — М.: Наука, 1986. — 363 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. — 528 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Изд-во «Новая волна», 2005. — 1200 с.
4. Панасенко О.І. Вивчення впливу похідних 4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолів та гелогенідів 1-R-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазолію на дію барбітуратів // Фармацевтичний журнал. — 2004. — №1. — С. 11-16.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Нестероидные противовоспалительные средства // Элементы экспериментальной фармакологии. — М. — 2000. — С. 132-133.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Статистические методы оценки достоверности результатов фармакологических исследований // Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — С. 318-320.
7. *Basic and Clinical Pharmacology*, 9th ed. Edited by B.G. Katzung. — San-Francisco, California, 2004. — 1202 p.
8. Di Rosa M., Giroud I.P., Wielighly D.A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine // J. Pathol. — 1971. — Vol. 104. — №15. — P. 29.
9. Minoru T., Shiro U., Hiroyuk K. et al. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. — 2006. — №9 (26). — P. 698-672.
10. Wan-Jun Luo, Xiang Ling, Ri-Mao Huang. Effects of aminophylline on cytokines and pulmonary function in patients undergoing valve replacement // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2004. — Vol. 25. — P. 766-771.
11. Brune K., Lanz K. Mode of action peripheral analgesic // *Arzneimittel. Forsch.* — 1984. — Vol. 34. — №9a. — P. 1060-1065.

В.В.Шикова. Зависимость противовоспалительной активности от химической структуры в ряду 4-моно- и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазола. Харьков, Украина.

Ключевые слова: 4-моно- и 3,5-дизамещенные 1,2,4-триазола, противовоспалительная активность.

Проведено исследование влияния производных 4-моно- и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазола на течение острого воспалительного процесса. Установлено, что большинство исследуемых веществ проявило противовоспалительную активность. Наиболее выраженное антиэкссудативное действие проявило соединение 13, которое уменьшает отек лапки у крыс на 43,5% ($p < 0,05$). Производные 4-моно- и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазола являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания на их основе нестероидных противовоспалительных препаратов.

V.V.Shikova. Dependence of antiinflammatory activity from chemical structures in a line 4-mono- and 3,5-direplacing 1,2,4-triazole. Kharkiv, Ukraine.

Key words: 4-mono- and 3,5-direplacing 1,2,4-triazole, antiinflammatory activity.

The experimental research of influence derivative 4-mono- and 3,5-direplacing 1,2,4-triazole on the course of acute inflammatory of process is carried out. It was showed, that the majority of studied substances have antiinflammatory activity. Most expressed antiexudative the action has shown in substance no. 13, which reduces swelled leg at rats on 43,5% ($p < 0,05$). Derivates of 4-mono- and 3,5-direplacing 1,2,4-triazole are perspective group of organic substances for the further realization of synthesis and pharmacological screening with the purpose of creation on their basis of nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Надійшла до редакції 16.12.2008 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009
УДК 615.212: 615.276: 547.857.4

Исследование анальгетической и противовоспалительной активности в ряду 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина

В.И.Корниенко, Б.А.Самура, И.В.Киреев

Харьковская государственная зооветеринарная академия,
Национальный фармацевтический университет
Харьков, Украина

Целью исследования было изучение противовоспалительной и анальгетической активности впервые синтезированных 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина. Исследования анальгетической активности проведено на крысах на модели укусных «корчей», а противовоспалительную активность — на модели острого воспалительного отека, вызванного флогогенным агентом. Выявлено соединение 2-7-*n*-хлоробензил-8-*N,N'*-метилпиперазино-3-метилксантин, которое уменьшает количество укусных корчей на 46%, снижает развитие флогогенного отека лапки у крыс

на 44,2% и по активности сопоставимо с диклофенаком. Установлено, что 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенных 3-метилксантина являются перспективной группой органических веществ для дальнейшего синтеза и проведения фармакологического скрининга с целью создания на их основе веществ с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Ключевые слова: 7,8-ди- и 1,7,8-тризамещенные 3-метилксантина, анальгетическая и противовоспалительная активность.