

С. А. Демченко, Л. С. Бобкова, О. Є. Ядловський

## Потенційні протизапальні й аналгетичні засоби в ряду похідних триазолу: проблеми та перспективи

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

**Ключові слова:** похідні 1,2,4-триазолу, аналгетична активність, протизапальна активність

Протягом останніх десятиліть триазол та його похідні привернули до себе значну увагу завдяки широкому спектру хіміотерапевтичних властивостей. Показано, що похідним триазолу притаманні різні фармакологічні активності, серед яких антибактеріальна [1, 2], протипухлинна [3, 4], антидіабетична [5], імуномодуюча [6], антиоксидантна [7], протитуберкульозна [8], адаптогенні, антиішемічні [9], протизапальна [10] та інші. Таким чином, триазольна структура характеризується надзвичайною універсальністю. Сьогодні досить гостро стоїть проблема пошуку та створення нових знеболюючих і протизапальних засобів, що переважають існуючі аналоги за ефективністю та/чи безпекою [11, 12]. У цьому плані нашу увагу привернули похідні 1,2,4-триазолу як сполуки з протизапальною й аналгетичною активністю.

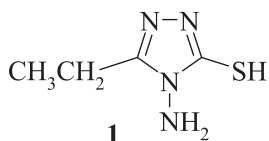
Запалення є складним захисно-приспосувальним процесом, який супроводжується болем, що відображає реакцію організму на пошкодження або різні подразники й виявляється в реакціях, спрямованих на усунення продуктів, а якщо можливо, то й агентів пошкодження. Запалення пов'язане з різними патологічними станами, хворобами, такими як артрит, астма, міопатія, онкологічни-

ми захворюваннями та ін., які потребують тривалого або систематичного лікування. Запалення регулюють медіатори запалення – гістамін, серотонін, простагландини, безпосередню участь беруть цитокіни – брадикінін, калікреїн, IL-1 і TNF, система згортання крові – фібрин, фактор Хагемана, система комплементу, клітини крові – лейкоцити, лімфоцити Т і В, макрофаги. У пошкодженій тканині посилюються процеси утворення вільних радикалів. Значну роль у регуляції запалення відіграє біотрансформація арахідонової кислоти та пов'язана з нею циклооксигеназна, ліпооксигеназна, фосфоліпазна А2 ланки. Натепер вважають, що вивчення впливу на ізоферменти ЦОГ є основним підходом до пошуку нових нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [13]. Саме це зумовлює використання відповідних фармакологічних моделей для скринінгу похідних триазолу.

Так, показана наявність антиноцицептивної дії в похідних триазолів та триазолотіадіазинів, включаючи похідні (5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-іл) оксіоцтової кислоти, які виявили виражену знеболювальну активність на моделях вісцерального болю (оцтовокислі «корчі») та мають центральний компонент антиноцицептивної дії (гаряча пластина) [14].

Вивчення 5-алкіл-4-аміно-*s*-триазол-3-тіолів на моделях карагенінового набряку та «гарячої пластини» показало виражену актиесудативну

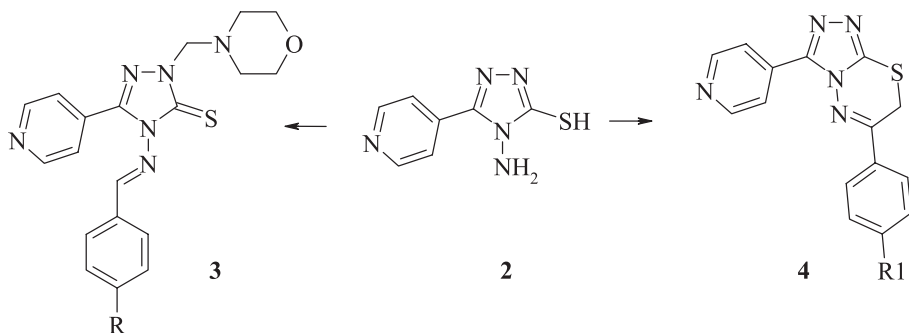
та аналгетичну активність, що була близька до дії препарату порівняння фенілбутазону. Найбільша активність притаманна саме 4-аміно-5-етил-4*H*-[1,2,4]триазол-3-тіолу (**1**):



Слід зазначити, що ацетоніліденові та ариліденові похідні 1,2,4-триазолу виявляли меншу протизапальну та аналгетичну активність. Для сполук цього ряду була характерною також антипроліферативна дія на моделі ватної гранульоми [15].

У роботі [16] показано, що основи Шиффа 4-аміно-3-(4<sup>1</sup>-піридил)-5-меркапто-1,2,4-триазолів (**3**) мають антиексудативну активність у дозі 0,03 ммоль/кг, інгібуючи набряк на 50–100 % та переважаючи референтний препарат індометацин.

Сполуки (**3**), що містили в своїй структурі атоми хлору, бром, диметиламіногрупу (R = Cl, Br та NMe<sub>2</sub>), виявили максимальну активність на

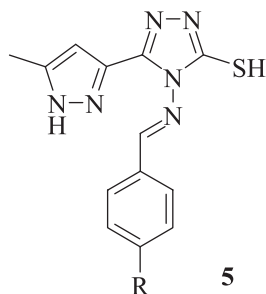


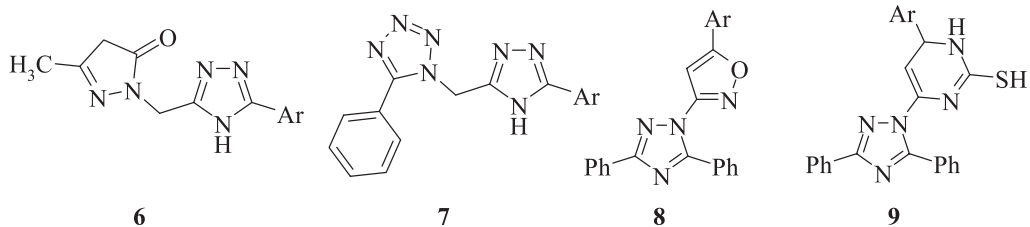
рівні 84–100 % через 4 год після ін'єкції. Показано, що похідні 6-арил-3-піридин-4-іл-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазіну (**4**), що були одержані на основі 4-аміно-3-(4<sup>1</sup>-піридил)-5-меркапто-1,2,4-триазолу (**2**) та заміщених фенацилбромідів, мали значну аналгетичну дію, переважаючи референтний препарат індо-

метацин. У дослідях на щурах для похідних (**4**) було виявлено слабку ульцерогенну дію, достовірно нижчу, ніж така індометацину.

Похідні 4-(бензіліденаміно)-5-(5-метил-1*H*-піразол-3-іл)-4*H*-[1,2,4]-триазол-3-тіолу (**5**), що містять піразольний цикл, показали високу аналгетичну активність у тесті «tail-flick» (доза 50 мг/кг, перорально). Найвищу антиноцицептивну активність, що переважала морфін (1 мг/кг, внутрішньочеревно, через 120 хв після введення), виявила сполука (**5**, R=Cl). На моделі оцтовокислі «корчі» більшість сполук (**5**) характеризуються аналгетичною дією в межах 18–50 %, що співставима з активністю ацетилсаліцилової кислоти в дозі 150 мг/кг. Для похідних (**5**) була характерною помірна протизапальна активність [17].

При дослідженні аналгетичної активності похідних 1,2,4-триазолу, що містять піразольний (**6**), тетразольний (**7**), ізоксазольний (**8**) і піримідиновий (**9**) цикл, на моделях оцтовокислих «корчів» і «гарячої пласти-

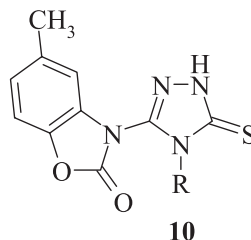




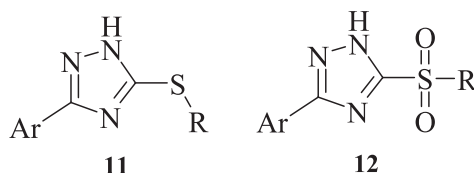
ни» було виявлено високий рівень аналгетичної активності як для сполук з електронно-донорними, так і електронно-акцепторними замісниками в арильному фрагменті (Ar) [18].

Заміна арильного фрагмента молекул на фурановий призводила до прояву помірної аналгетичної активності, визначеної за обома методами [18]. Для всіх досліджених похідних 1,2,4-триазолу з різними гетероциклічними системами в структурі молекули характерним є центральний та периферичний аналгетичний ефект.

При вивченні 1,2,4-триазол-5(4H)-тіонів, що містять 5-метил-2-бензоксазоліноновий фрагмент (10), була показана їхня аналгетична активність у тестах оцтовокисли «корчі» та «гаряча пластина» у дозі 100 мг/кг. На моделі вісцерального болю всі сполуки переважали або не поступались ацетилсаліцилової кислоти. На моделі «гарячої пластини» найбільший аналгетичний ефект виявляли сполуки, що містять метильний замісник у базовій структурі (10, R=CH<sub>3</sub>). Похідні триазолу (10) виявляли антиексудативний ефект у діапазоні доз (50–200) мг/кг (модель карагенінового набряку). Посилення протизапальної дії спостерігалось у разі заміни алкільної ланки в триазольному фрагменті на фенільне кільце. Серед цих сполук похідне з N-фенілтриазольним фрагментом проявляло найвищу протизапальну активність. Слід зазначити, що у вивченому діапазоні доз похідні триазолу (10) не виявляли ульцерогенної дії [19].

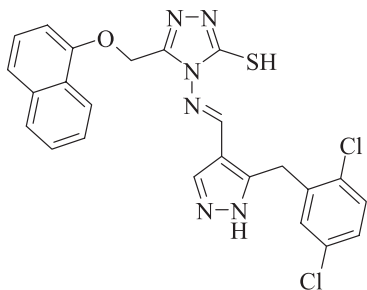


У дослідженнях похідних 5-арил-3-алкілтіо-1,2,4-триазолів (11) і відповідних сульфонів (12) показано виражену антиексудативну (модель карагенінового набряку) та антиноцицептивну (модель оцтовокислих «корчів») активність з мінімальними ульцерогенним ураженням. Причому досліджені сполуки не поступались або переважали за ефективністю ацетилсаліцилової кислоти та були більше безпечними (відсутня ульцерогенна дія). Сполуки з алкілсульфоновим фрагментом у базовій структурі (12) характеризуються більш потужними аналгетичними та протизапальними властивостями, ніж відповідні аналоги з алкілтіо-групою [20].



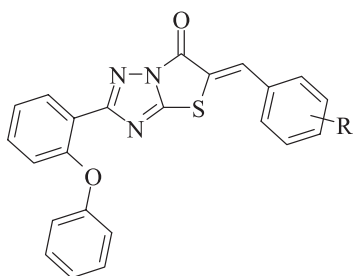
Для похідних 1,2,4-триазолу, що містять заміщений фрагмент піразолу (13), характерна аналгетична на протизапальна активність. Введення 2,5-дихлоротіофенільного замісника

в піразольний фрагмент обумовлювало високу анальгетичну активність таких сполук за їхнього застосування в дозі 200 мг/кг на моделі «tail-flick», що переважала дію пентазоцину (2 мг/кг). Показано, що основну роль у знеболювальній активності відіграють піразольний фрагмент та 1,2,4-триазольне кільце, з'єднане з фрагментом піразолу [21].



13

Синтезований новий ряд тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6(5H)-онів продемонстрував потужну анальгетичну активність (модель оцтовокислих «корчів»), а найкраща сполука ряду в 2,4 рази переважала мефенамінову кислоту [22].



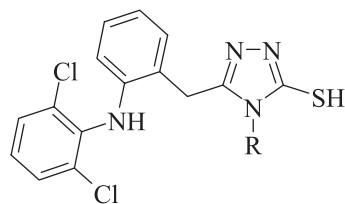
14

Результати показали, що наявність різних замісників у 5-му положенні тіазольного фрагмента (фенільних або гетероароматичних кілець) зумовлює помітну анальгетичну активність. Як акцепторні, так і донорні групи, що знаходяться в четвертому положенні бензиліденового кільця, призводили до посилення анальгетичної

активності сполук (14), але електроно-акцепторні замісники сприяли прояву вищої активності, ніж електроно-донорні групи. Більш того, введення ліпофільного замісника з такою групою, як бром призводило до максимальної антиноцицептивної активності (інгібування оцтовокислих «корчів» на 82–96 %).

Більшість сполук (14) виявляли співставиму або кращу протизапальну активність порівняно з мефенаміновою кислотою й індометацином (карагеніновий набряк) і не виявляли значної ульцерогенної активності. Показано, що як донорні, так і акцепторні групи в бензиліденовому фрагменті досліджених структур обумовлюють їхню протизапальну активність.

Дослідження нових похідних 2-[(2,6-дихлороаніліно)феніл]оцтової кислоти з 1,2,4-триазольним фрагментом (15) виявило їхню протизапальну активність (від 63,46 до 82,69 %), що є близькою або переважає дію диклофенаку натрію (модель карагенінового набряку) [23].

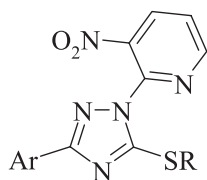


15

Найвища протизапальна активність (82,69 %) виявлена в 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4-*para*-толіл-4H-[1,2,4]триазол-3-тіолу. У разі заміни *para*-толільного фрагмента на *n*-бутильний активність сполуки дещо зменшилася. Достовірний антиноцицептивний ефект виявлено на моделі оцтовокислих «корчів» для сполук з пара-метифенільною та параметоксифенільною групою (72,52 % і

73,62 % відповідно). У разі заміни цих груп спостерігалось зникнення анальгезуючої активності. Для даних сполук спостерігалась відсутність ульцерогенної дії, яку автори пов'язували зі зниженням вмісту малонового діальдегіду (MDA), який є одним з продуктів перекисного окиснення ліпідів.

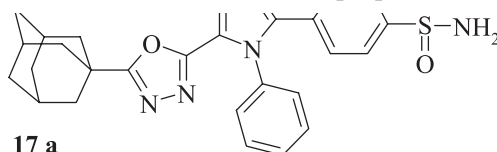
Також протизапальна й анальгетична активність була вивчена для 8 нових похідних 5-тіоалкіл-1,3-діарил-1,2,4-триазолу (модель карагенінового набряку та тест «tail-flick» відповідно) [24]. Сполуки (16) у дозах 50 мг/кг і 100 мг/кг проявили помірну антиексудативну активність на рівні індометацину. Щодо анальгетичної активності, то досліджувані сполуки (16) у дозі 50 мг/кг виявляли вірогідне збільшення латентного періоду реакції на 24–47 % порівняно з контролем, однак за антиноцицептивною активністю поступались морфіну.



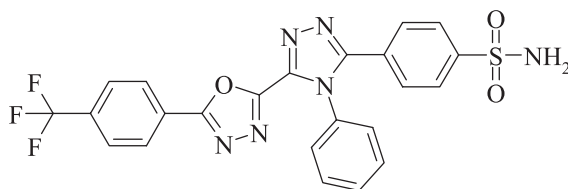
16

За вивчення похідних триазолу з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом було показано протизапальну (*in vivo*, щури) та анальгетичну (*in vivo*, миші) активність на моделях карагенінового набряку та оцтовокислих «корчів» відповідно [25]. Сполуки з залишком адамантилу, а саме 4-(3-(5-(адамантан-1-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)бензенсульфонамід (17 а) та 4-(1-феніл-3-(5-(4-(трифторметил)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)бензенсульфонамід (17 в), – виявляли помірну протизапальну активність через 5 год на рівні 46,56 % і 39,23 % відповід-

но. Порівняно з іншими похідними ряду в сполуки 17 а протизапальна дія була найвищою, але приблизно вдвічі нижчою порівняно з целекоксибом (46,56 % проти 88,3%). Сполуки 17 а, в показали помірну інгібуючу дію IC<sub>50</sub> (*in vitro*, ЦОГ-2) 3,67 і 13,72 мкмоль/л, IC<sub>50</sub> (*in vitro*, ЦОГ-1) 9,98 мкмоль/л і 14,33 мкмоль/л відповідно (целекоксиб, IC<sub>50</sub>; ЦОГ-1: 6,12 мкмоль/л, ЦОГ-2: 0,95 мкмоль/л). За специфічною активністю найселективнішою була сполука 17 а. Результати оцінювання анальгетичної дії показали високу анальгетичну активність сполуки 17 а (10,44 %) і значно нижчу для сполуки 17 в (1,49 %) порівняно з целекоксибом (13,43 %) [25].

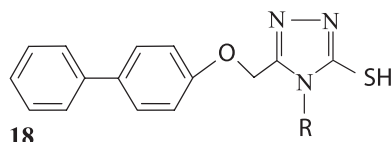


17 а



17 в

Вивчали протизапальну активність похідних 1,2,4-триазолу біфеніл-4-ілоксіоцтової кислоти загальної формули,



18

де: R=4-фторфеніл-, 2-хлорфеніл-, 4-хлорфеніл-, 4-бромфеніл-, 2,4-дихлорфеніл-, 2,4-дихлорфеноксиметил-, 2-метилфеніл-, 2,4-диметилфеніл-, н-бутил-, 1-(4-ізобутилфеніл)-етил-, 1-(6-метокси-2-нафтил)-етил-,

н-бутиламіно-4-фторфеніламіно-, 4-хлорфеніламіно-, 4-бромфеніламіно-, 2-метилфеніламіно-, 2,4-диметилфеніламіно-.

Серед досліджених похідних сполука з н-бутильним замісником у 4-му положенні триазольного циклу проявила найвищу протизапальну активність (81,81 %, модель карагенінового набряку, щури). У разі заміни н-бутильного замісника на *para*-фторфенільну групу активність сполуки знижувалася та була співставимою з дією ібупрофену (79,54 %). Досліджені сполуки в еквімолярних дозах (перорально) до флурбіпрофену не були гастротоксичними в щурів [26].

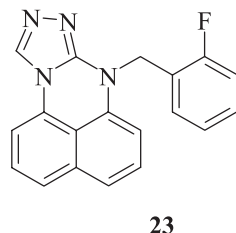
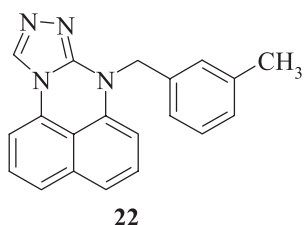
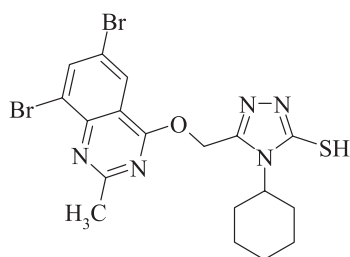
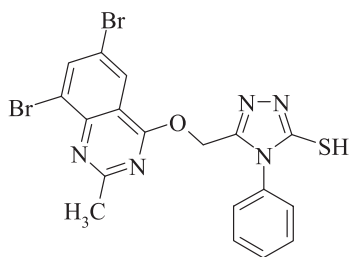
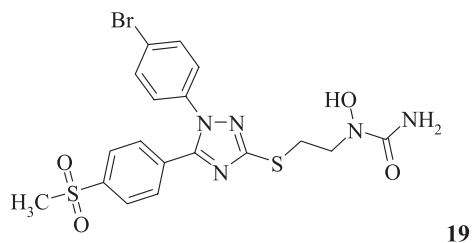
Досліджено протизапальну активність похідних діарил-1,2,4-триазолу з фрагментом гідроксамової кислоти або N-гідроксисечовини та показано (*in vitro*), що всі сполуки ряду виявляли подвійну інгібуючу активність

щодо ЦОГ-2/ЛОГ-5 та найактивніша сполука (19) переважала целекоксиб. Верифікація отриманих даних на моделі ксилолового набряку (*in vivo*) показала, що найактивніша сполука переважала целекоксиб (інгібування набряку на 54,1 % та 46,7 % відповідно) [27].

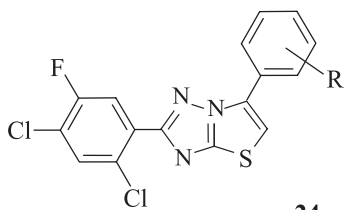
Показано, що для похідних триазолу з 6,8-дибром-2-метилхіназоліновим фрагментом характерною є аналгетична активність (тест «гаряча пластина», миші), що через 2 год після введення більше ніж у 2 рази переважає дію вальдекоксibu (5 мг/кг) [28].

Серед похідних піримідину, що містять триазольний фрагмент, виявлена протизапальна активність. Так 7-(3-метилбензил)-7*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин (22) і сполука 7-(2-флуорбензил)-7*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин (23) інгібували запалення на моделі ксилолового набряку на 49 % у дозі 50 мг/кг, перевершуючи за активністю ібупрофен (28,13 %) і не поступаючись індометацину (49,36 %) [29].

Вивчали протизапальну (карагеніновий набряк, щури) та аналгетичну дію («гаряча пластина», миші) похідних 2,4-дихлор-5-фторфеніл з тіазолотриазольним фрагментом [30],







24

де: R=4-OCH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 4-F, 4-Br, 4-NO<sub>2</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>-5F.

Досліджені сполуки (24) проявили протизапальну активність у діапазоні 17,2–59,4 % та аналгетичну дію в діапазоні 8,2–13,9 %. За знеболювальною та протизапальною активністю сполука 2,6-біс(2,4-дихлор-5-фторфеніл)[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4] триазол через 24 год переважала препарати порівняння індометацин та петидин: інгібіція набряку 59,4 % проти 62,9 % та аналгезія 13,6 % проти 14,3 % відповідно [30].

Механізми протизапальної й аналгетичної дії похідних триазолу вивчені недостатньо, у більшості досліджень використовують скринінгові моделі, які лише оцінюють вираженість ефекту [14–16, 18–22, 24, 26, 31, 28, 30]. Тим не менше, за невеликим виключенням, найбільшу активність похідні триазолів виявляють на моделях ексудативного запалення та на моделі оцтовокислих «корців», ноцицептивна дія яких обумовлена медіаторами запалення [32]. Центральний компонент антиноцицептивної дії в триазолів присутній, однак, зазвичай за знеболювальною активністю вони поступаються опіюїдам [17, 19, 21, 24, 31]. У низці публікацій аналгетичну й антиексудативну активність пов'язують з впливом на ізоферменти ЦОГ. Так, для похідних триазолу з 1,3,4-оксадіазольною групою показано селективність щодо ЦОГ-2 (EI, % = 39,18 і IC<sub>50</sub> (COX-2) до 2,52 мкмоль/л). Отримані дані було верифіковано в

дослідженнях на тваринах порівняно з целекоксибом [25].

Для похідних діарил-1,2,4-триазолу з фрагментом гідроксамової кислоти або N-гідроксисечовини було показано подвійну інгібуючу активність ЦОГ-2/ЛОГ-5 (*in vitro*, ЦОГ-2: IC<sub>50</sub> = 0,15 мкмоль/л, ЛОГ-5: IC<sub>50</sub> = 0,85 мкмоль/л) порівняно з целекоксибом (індекс селективності SI = 0,015) [27]. Причому сполуки цього ряду не поступались/переважали целекоксиб за аналгетичною та протизапальною активністю. Для біс-гетероциклів, що включають 1,2,3-триазолі, продемонстроване потужне селективне інгібування ЦОГ-2 зі співвідношенням ЦОГ-2/ЦОГ-1 = 0,44 [33]. Для похідних триазоло[4,3-а] піримідину більш характерною є антиексудативна активність [29]. Для цих сполук встановлено суттєве зниження цитокінів – фактора некрозу пухлини (TNF)-α та інтерлейкіну (IL) як компонентів їхньої антиексудативної дії. Для похідних N-триазол оксіндолу (TROX-1) в умовах *in vitro* характерною є блокуюча дія високопорогових кальцієвих каналів Cav2.2, що є ключовими ланками передачі ноцицептивних шляхів. Найбільше вивчена сполука ряду (3R)-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-3-метил-3-(піримідин-5-ілметил)-1-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)-1,3-дигідро-2H-індол-2-он переважно інгібувала індукований калієм струм кальцію через рекомбінантні канали Cav2.2 за умов деполяризації (IC<sub>50</sub> = 0,27 мкмоль/л) порівняно з гіперполяризацією (IC<sub>50</sub>) > 20 мкмоль/л). Важливо, що в умовах *in vivo* зазначена сполука не моделювала гіпералгезію в мишей без гена Cav2.2 [34].

Для похідних триазолу є характерною відсутність або слабка вираженість ульцерогенної дії [16, 19–21, 26, 33, 35]. У більшості публікацій автори констатують наявність даного

феномена. Відсутність ульцерогенної дії похідних 1,2,4-триазолу пов'язують з впливом на ЦОГ-2 (результати молекулярного докінгу, дослідження *in vitro*), а також з антиоксидантною дією (зниження рівня маломолекулярного діальдегіду) [26, 35].

Таким чином, похідним 1,2,4-триазолу притаманна протизапальна та

аналгетична активність за відсутності вираженої ульцерогенної дії. Здатність пригнічувати активність ЦОГ-2, ЛОГ-5, інгібувати кальцієві канали Cav2.2 та впливати на інші ланки запалення визначає перспективи пошуку нових нестероїдних протизапальних засобів серед похідних 1,2,4-триазолу.

1. Синтез та біоактивність 5,5'-бутан-біс-4-заміщених-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів. Н. І. Король, О. М. Головка-Каамошенкова, М. В. Сливка та ін. Науковий вісник Ужгородського університету : серія: Хімія; зб. наук. пр.; редкол.: І. Є. Барчій, С. М. Сухарев, В. П. Антонович та ін. Ужгород : УжНУ, 2020. Вип. 1 (43). С. 32–39.
2. Бігдан О. А. Протимікробна та протигрибкова активність нових фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 2. С. 87–93.
3. Edwards P. J. Thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells. *Drug Discovery Today*. 2008. V. 13. P. 1107–1108.
4. Synthesis and cytotoxicity studies of novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-7-amines. X. Zhai, Y. F. Zhao, Y. J. Liu et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2008. V. 56. P. 941–945.
5. Zhu Y., Olson S. H., Graham D. Phenylcyclobutyl triazoles as selective inhibitors of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. V. 18. P. 3412–3416.
6. The immunosuppressor st1959, a 3,5-diaryl-s-triazole derivative, inhibits T cell activation by reducing NFAT nuclear residency. R. Lindstedt, V. Ruggiero, V. D Alessio et al. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009. V. 22. P. 29–42.
7. Aktay G., Tozkoparan B., Ertan M. J. Investigation of antioxidant properties of some 6-(alpha-amino-benzyl)thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5-ol compounds. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2008. V. 27. P. 1–5.
8. Triazole derivatives and their irantiplasmodial and antimalarial activities. X. M. Chu, C. Wang, W. L. Wang, et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 166. P. 206–223.
9. Варинський Б. О. ВЕРХ-МС дослідження фармакокінетики морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2020. Т. 18, Вип. 3 (71). P. 49–54.
10. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Diarylpyrazole/Triazole Bearing 1,3,4-Oxadiazole Moiety as COXs inhibitors Endowed with Potential Anti-Inflammatory and Analgesic Activities. A. H. Abdelazeem, A. G. S. El-Din, M. T. El-Saadi et al. *Research J. Pharm. And Tech.* 2020. V. 13. № 9. P. 4255–4262.
11. Kharb R., Sharma P. C., Yar M. S. Pharmacological significance of triazoles scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2011. V. 26. № 1. P. 1–21.
12. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020. V. 180. P. 114–147.
13. Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays Second Completely Revised, Updated, and Enlarged Edition. Springer Verlag BerlinHeidelberg. Ed. Vogel Gerhard H. 2002. 1026 p.
14. Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines. G. Turan-Zitouni, Z. A. Kaplancikli, K. Erol, F. S. Kiliç. *Farmacol.* 1999. V. 54. № 4. P. 218–223.
15. Synthesis of some s-triazoles with potential analgesic and anti-inflammatory activities. T. George, D. V. Mehta, R. Tahilramani et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1971. V. 14. № 4. P. 335–338.
16. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, and antibacterial activities of some triazole, triazolothiadiazole, and triazolothiadiazine derivatives. M. A. Hussein, R. M. Shaker, M. A. Ameen et al. *Arch. Pharm. Res.* 2011. V. 34. P. 1239.
17. Synthesis, antioxidant and analgesic activities of schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives containing a pyrazole moiety. K. Karrouchi, L. Chemlal, J. Taoufik et al. *Ann. Pharm. Fr.* 2016. V. 74. № 6. P. 431–438.
18. Analgesic activity of some 1,2,4-triazole heterocycles clubbed with pyrazole, tetrazole, isoxazole and pyrimidine. S. G. Khanage, A. Raju, P. B. Mohite, P. R. Bhanudas. *Adv. Pharm. Bull.* 2013. V. 3. № 1. P. 13–18.
19. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic- anti-inflammatory and antimicrobial activities. U. Salgin-Gökşen, N. Gökhan-Kelekçi, O. Göktaş et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2007. V. 15. № 17. P. 5738–5751.



20. Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with anti-inflammatory-analgesic activity. B. Tozkoparan, E. Küpeli, E. Yeşilada, M. Ertan. *Bioorg. Med. Chem.* 2007. V. 15. № 4. P. 1808–1814.
21. New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents. A. M. Vijesh, A. M. Isloor, P. Shetty, S. Sundershan. *Eur. J. Med. Chem.* 2013. V. 62. P. 410–415.
22. Synthesis of new thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6(5H)-one derivatives as potent analgesic and anti-inflammatory agents. M. J. Assarzadeh, A. Almasirad, A. Shafiee et al. *Med Chem Res.* 2014. V. 23. P. 948–957.
23. Amir M., Shikha K. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2004. V. 39. № 6. P. 535–545.
24. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of new 1,2,4-triazole derivatives. F. Ahmadi, M. R. Ghayabashi, M. Sharifzadeh, E. Alipoour. *Med. Chem.* 2014. V. 11. № 1. P. 69–76.
25. Ahmed A., Asmaa Safi El-D. G., Mohammed E.-S. Design, synthesis and biological evaluation of diarylpyrazole/triazole bearing 1,3,4-oxadiazole moiety as COX inhibitors endowed with potential anti-inflammatory and analgesic activities. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2020. V. 13. № 9. P. 4255–4262.
26. 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: synthesis and preliminary evaluation of biological properties. H. Kumar, S. A. Javed, S. A. Khan, M. Amir. *Eur. J. Med. Chem.* 2008. V. 43. № 12. P. 2688–2698.
27. Discovery of potential anti-inflammatory drugs: diaryl-1,2,4-triazoles bearing N-hydroxyurea moiety as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. B. Jiang, X. Huang, H. Yao et al. *Org. Biomol. Chem.* 2014. V. 12. № 13. P. 2114–2127.
28. Saad H. A., Osman N. A., Mustafa A. H. Synthesis and analgesic activity of some new pyrazoles and triazoles bearing a 6,8-dibromo-2-methylquinazoline moiety. *Molecules.* 2011. V. 16. № 12. P. 10187–10201.
29. Design, synthesis, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of perimidine derivatives containing triazole. H.-J. Zhang, X.-Z. Wang, Q. Cao et al. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017. V. 27. № 18. P. 4409–4414.
30. Karthikeyan M. S. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing thiazolotriazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. V. 44. № 2. P. 827–833.
31. Rajasekaran A., Rajagopal K. A. Synthesis of some novel triazole derivatives as anti-nociceptive and anti-inflammatory agents. *Acta Pharm.* 2009. V. 59. P. 355–364.
32. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації); за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
33. Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. S. Shafi, M. M. Alam, N. Mulakayala et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. V. 49. P. 324–333.
34. Analgesic effects of a substituted N-triazoleoxindole (TROX-1), a state-dependent, voltage-gated calcium channel 2 blocker. C. Abbadi, O. B. McManus, S.-Y. Sun et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. V. 334. № 2. P. 545–555.
35. Khan S. A., Imam S. M., Ahmad A. Synthesis, molecular docking with COX 1 & II enzyme, ADMET screening and in vivo anti-inflammatory activity of oxadiazole, thiadiazole and triazole analogs of felbinac. *Journal of Saudi Chemical Society.* 2019. V. 22. P. 469–483.

**С. А. Демченко, Л. С. Бобкова, О. Є. Ядловський**  
**Потенційні протизапальні й анагетичні засоби в ряду похідних триазолу:**  
**проблеми та перспективи**

Триазол є одним з найважливіших та широко відомих гетероциклів, що входить до складу різноманітних природних продуктів, а також лікарських препаратів, таких як протимікробні, протизапальні, протиепілептичні, протипухлинні, противірусні, антигіпертензивні, протималярійні, протидіабетичні, протитуберкульозні, місцеві анестетики, антидепресанти, антиоксиданти та інші. Базовими гетероциклічними кільцями, присутніми в різних лікарських засобах, є 1,2,3-триазол і 1,2,4-триазол. У даній роботі проведено аналіз досліджень триазолу, його похідних як потенційних протизапальних і анагетичних засобів.

Показано, що для похідних 1,2,4-триазолу характерна антиексудативна та анагетична активність за відсутності ульцерогенної дії. Специфічну антиексудативну активність пов'язують з пригніченням ЦОГ-2, ліпоксигенази-5, кальцієвих каналів Cav2.2 та впливом на інші ланки запалення. Антиноцицептивний ефект похідних 1,2,4-триазолу, як правило, реалізується на периферичному рівні та пов'язаний з впливом на трансформацію арахідонової кислоти та кальцієві канали Cav2.2.

---

---

З переважним впливом на ЦОГ-2 пов'язують відсутність ульцерогенної дії. Відзначено перспективність пошуку нових нестероїдних протизапальних засобів серед похідних 1,2,4-триазолу.

*Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, анальгетична активність, протизапальна активність*

**С. А. Демченко, Л. С. Бобкова, О. Е. Ядловский**

### **Потенциальные противовоспалительные и анальгетические средства в ряду производных триазола: проблемы и перспективы**

Триазол является одним из важнейших и широко известных гетероциклов, входящих в состав различных природных соединений и лекарственных препаратов, таких как противомикробные, противовоспалительные, противоэпилептические, противоопухолевые, противовирусные, антигипертензивные, противомаларийные, противодиабетические, противотуберкулезные, местные анестетики, антидепрессанты, антиоксиданты и другие. Показано, что базовыми гетероциклическими структурами, присутствующими в различных лекарственных средствах, является 1,2,3-триазольный и 1,2,4-триазольный циклы. В данной работе проведен анализ исследований триазола, а также его производных в качестве потенциальных противовоспалительных и анальгезирующих средств.

Показано, что для производных 1,2,4-триазола характерна антиэкссудативная и анальгетическая активность при отсутствии ульцерогенного действия. Специфическую антиэкссудативную активность связывают с угнетением ЦОГ-2, липоксигеназы-5 и способностью влиять на другие звенья воспаления. Антиноцицептивная активность производных 1,2,4-триазола, как правило, реализуется на периферическом уровне, ее связывают с влиянием на биотрансформацию арахидоновой кислоты и кальциевые каналы Cav2.2. С преимущественным влиянием на ЦОГ-2 связывают отсутствие ульцерогенного действия. Указано на перспективность поиска новых нестероидных противовоспалительных средств среди производных 1,2,4-триазола.

*Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, анальгетическая активность, противовоспалительная активность*

**S. A. Demchenko, L. S. Bobkova, O. E. Yadlovskyi**

### **Potential anti-inflammatory and analgesic drugs from triazole derivatives line: problems and prospects**

Structure of triazole is one of the most important and widely known heterocycles, which is included in many natural products and drugs. Structure of triazole is a base structural component in a variety of drug groups, such as antimicrobial, anti-inflammatory, antiepileptic, antitumor, antiviral, antihypertensive, anti-malarial, local anaesthetics, antitubercular, antidepressants, antioxidants, antidiabetic and etc. Strong and varied activity of triazole and its derivatives had established them as pharmacologically significant chemical structures. Basic heterocyclic rings, present in different drugs are 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole. Analysis of triazole and its derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic drugs was conducted in this study.

It is shown, that 1,2,4 – triazole derivatives are characterized by antiexudative and analgesic activity and absence of ulcerogenic effect. Specific antiexudative activity is associated with inhibition of COX-2, Cav 2.2, Lox-5 and influence on other links of inflammation. Antinociceptive effect of 1,2,4-triazole derivatives is usually realized on periferic level and is associated with influence on transformation of arachidonic acid, Cav 2,2 channels. Absence of ulcerogenic effect is associated with predominant influence on COX-2. This indicates prospects of search for new non steroidal anti-inflammatory compounds among 1,2,4 – triazole derivatives.

*Key words: 1,2,4-triazole derivatives, analgesic activity, anti-inflammatory activity*

---

*Надійшла: 3 серпня 2021 р.*

*Прийнята до друку: 20 серпня 2021 р.*

**Контактна особа:** Демченко С. А., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03150. Тел.: + 38 0 44 456 42 46.