

С. А. Демченко¹, О. Є. Ядловський², Л. С. Бобкова²,
З. С. Суворова², М. В. Науменко², С. А. Циганков³,
С. М. Ярмолюк¹, А. М. Демченко^{2, 3}

Синтез та анальгезуюча активність похідних 1- феноксиметил-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8- тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену

¹Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України, м. Київ

²Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

³Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

Ключові слова: синтез, 1-феноксиметил-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен, анальгезуюча активність

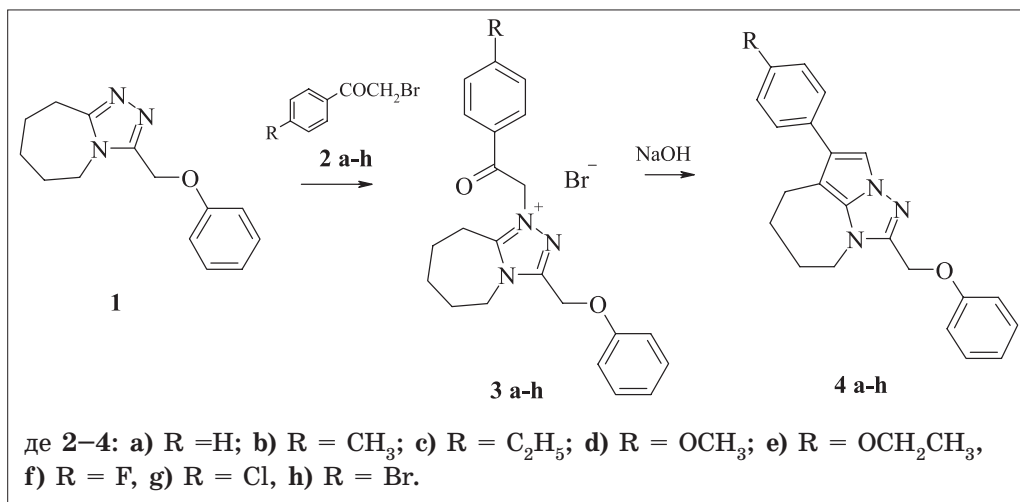
Патології, що пов'язані або супроводжуються болем і запаленням, є одними з найрозповсюдженіших [1, 2]. Для етіотропного та симптоматичного лікування даних патологій широко використовуються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Сьогодні НПЗЗ налічують до сотні найменувань, які відрізняються між собою за вираженістю анальгетичної та протизапальної активності, спектром небажаних реакцій, особливостями клінічного застосування та здатністю пригнічувати ізоферменти циклооксигенази (ЦОГ1 та/або ЦОГ2) [3]. НПЗЗ, як правило, ефективні в разі слабкого та помірного болю. Також НПЗЗ притаманний широкий спектр небажаних реакцій – улцерогенна (переважно невідбіркові інгібітори ЦОГ2), кардіотоксична (переважно відбіркові інгібітори ЦОГ2), нефротоксична, гепатотоксична та інші, що обмежує їхнє застосування в різних категорій пацієнтів [4–6]. Тому пошук нових препаратів з протизапальною й анальгезуючою активністю, що переважають існуючі аналоги, важливий та актуальний.

Окремо виділяють НПЗЗ, які були створені для короткочасного лікування інтенсивного гострого болювого синдрому. До таких НПЗЗ належить кеторолак, який за силою анальгетичної активності перевищує традиційні протизапальні засоби, такі як диклофенак, ібупрофен, кетопрофен та ін. У режимі монотерапії кеторолак за знеболювальною дією є співставимим з «жорсткими» опіоїдами (30 мг кеторолаку за внутрішньом'язового введення еквівалентні 12 мг морфіну) [7].

Останніми роками як протизапальні й анальгезуючі засоби значний інтерес викликають похідні азуленів. Так, показано, що хамаазулені виявляють активність за остеоартриту, викликаного повним ад'ювантом Фрейнда в щурів [8]. Гексагідротриметилнафтоазулендіон продемонстрував протизапальну активність, інгібуючи продукцію TNF- α , IL-1 β і IL-8 у ліпополісахарид-активованих макрофагах THP-1 [9].

Мета дослідження – синтез і вивчення антиноцицептивної активності нових похідних 1-феноксиметил-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену.

Матеріали та методи. Досліджувані сполуки було синтезовано у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ» за схемою:



3-Феноксиметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3a]азепін **1** одержано за методом [10]. Спектри ПМР були зареєстровані на спектрометрі Bruker DAX500, робоча частота 500,13 МГц, внутрішній стандарт ТМС.

Синтез 1-феноксиметил-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену 4 а. Суміш 1,22 г (0,005 моль) 3-феноксиметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3a]азепіну **1** та 1,0 г (0,005 моль) фенацилброміду **2 а** в 50 мл етилацетату кип'яють зі зворотним холодильником 2 год. Після охолодження декантують розчинник над шаром утвореної маслоподібної солі **3 а**, промивають залишок етилацетатом. Додають 15 мл 10 % водного розчину гідроксиду натрію та кип'яють 1 год зі зворотним холодильником. Після охолодження утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід 0,84 г (49 %). $T_{пл.} = 176-178\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з бензену). Знайдено, %: $N = 12,4$ $C_{22}H_{21}N_3O$. Вирахувано, %: $N = 12,2$. Спектр ПМР (DMSO- d_6 , ТМС): 1,97 (м, 2H, 6-CH₂), 2,09 (м, 2H, 7-CH₂), 2,79 (м, 2H, 5-CH₂), 4,06 (м, 2H, 8-CH₂), 5,24 (с, 2H, CH₂O), 7,16 (с, 1H, 3-H), 6,96–7,45 (м, 10H, 2Ph).

Синтез 1-феноксиметил-4-(4¹-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-три-

азаціклопента[сd]азулену 4 б. Сполуку було одержано аналогічно триазаціклопента[сd]азулену **4 а** з 1,22 г (0,005 моль) 3-феноксиметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3a]азепіну **1** та 1,07 г (0,005 моль) α -бром-4-метилацетофенону **2 б**. Вихід 50 %. $T_{пл.} = 171-173\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з бензену). Знайдено, %: $N = 11,6$ $C_{23}H_{23}N_3O$. Вирахувано, %: $N = 11,7$. Спектр ПМР (DMSO- d_6 , ТМС): 1,97 (м, 2H, 6-CH₂), 2,07 (м, 2H, 7-CH₂), 2,23 (с, 3H, CH₃), 2,79 (м, 2H, 5-CH₂), 4,08 (м, 2H, 8-CH₂), 5,23 (с, 2H, CH₂O), 7,09 (с, 1H, 3-H), 6,91–7,45 (м, 9H, C₆H₄ + Ph).

Синтез 1-феноксиметил-4-(4¹-етилфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену 4 с. Сполуку було одержано аналогічно триазаціклопента[сd]азулену **4 а** з 1,22 г (0,005 моль) 3-феноксиметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3a]азепіну **1** та 1,14 г (0,005 моль) α -бром-4-етилацетофенону **2 с**. Вихід 49 %. $T_{пл.} = 150-152\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з бензену). Знайдено, %: $N = 11,2$. $C_{24}H_{25}N_3O$. Розраховано, %: $N = 11,3$. ПМР ^1H (δ , м. ч., DMSO- d_6): 1,21 (т, 3H, CH₃), 1,99 (м, 2H, CH₂), 2,08 (м, 2H, CH₂), 2,61 (кв, 2H, CH₂CH₃), 2,78 (м, 2H, CH₂), 4,07 (м, 2H, CH₂), 5,21 (с, 2H, OCH₂C), 7,08 (с, 1H, 3-H), 6,96–7,33 (м, 9H, C₆H₅ + C₆H₄).

Синтез 1-феноксиметил-4-(4¹-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену 4 d. Сполуку було одержано аналогічно триазациклопента[сd]азулену 4 а з 1,22 г (0,005 моль) 3-феноксиметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3а]азепіну 1 та 1,15 г (0,005 моль) α-бром-4-метоксиацетофенону 2 d. Вихід 56 %. $T_{пл.} = 141-143$ °C (з бензену). Знайдено, %: $N = 11,0$ $C_{23}H_{23}N_3O_2$. Вираховано, %: $N = 11,2$. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 1,98 (м, 2H, 6-CH₂), 2,08 (м, 2H, 7-CH₂), 2,79 (м, 2H, 5-CH₂), 3,78 (с, 3H, OCH₃), 4,06 (м, 2H, 8-CH₂), 5,23 (с, 2H, CH₂O), 7,04 (с, 1H, 3-H), 6,90–7,46 (м, 9H, C₆H₄ + Ph).

Синтез 1-феноксиметил-4-(4¹-етоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену 4 e. Сполуку було одержано аналогічно триазациклопента[сd]азулену 4 а з 1,22 г (0,005 моль) 3-феноксиметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3а]азепіну 1 та 1,22 г (0,005 моль) α-бром-4-етоксиацетофенону 2 e. Вихід 53 %. $T_{пл.} = 140-142$ °C (з бензену). Знайдено, %: $N = 10,5$ $C_{24}H_{25}N_3O_2$. Вираховано, %: $N = 10,8$. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 1,39 (т, 3H, CH₃), 2,00 (м, 2H, CH₂), 2,09 (м, 2H, CH₂), 2,76 (м, 2H, CH₂), 4,02 (кв, 2H, OCH₂), 4,07 (м, 2H, CH₂), 5,22 (с, 2H, OCH₂C), 7,03 (с, 1H, 3-H), 6,88–7,34 (м, 9H, C₆H₅ + C₆H₄).

Синтез 1-феноксиметил-4-(4¹-флуорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену 4 f. Сполуку було одержано аналогічно триазациклопента[сd]азулену 4 а з 1,22 г (0,005 моль) 3-феноксиметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3а]азепіну 1 та 1,09 г (0,005 моль) α-бром-4-флуороацетофенону 2 f. Вихід 55 %. $T_{пл.} = 188-189$ °C (з бензену). Знайдено, %: $N = 11,4$ $C_{22}H_{20}FN_3O$. Вираховано, %: $N = 11,6$. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 1,98 (м, 2H, 6-CH₂), 2,07 (м, 2H, 7-CH₂), 2,76 (м, 2H, 5-CH₂), 4,06 (м,

2H, 8-CH₂), 5,24 (с, 2H, CH₂O), 7,15 (с, 1H, 3-H), 6,95–7,46 (м, 9H, C₆H₄ + Ph).

Синтез 1-феноксиметил-4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену 4 g. Сполуку було одержано аналогічно триазациклопента[сd]азулену 4 а з 1,22 г (0,005 моль) 3-феноксиметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3а]азепіну 1 та 1,17 г (0,005 моль) α-бром-4-хлорацетофенону 2 g. Вихід 52 %. $T_{пл.} = 198-199$ °C (з бензену). Знайдено, %: $N = 11,3$ $C_{22}H_{20}ClN_3O$. Вираховано, %: $N = 11,1$. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 1,98 (м, 2H, 6-CH₂), 2,08 (м, 2H, 7-CH₂), 2,79 (м, 2H, 5-CH₂), 4,07 (м, 2H, 8-CH₂), 5,23 (с, 2H, CH₂O), 7,19 (с, 1H, 3-H), 6,90–7,46 (м, 9H, C₆H₄ + Ph).

Синтез 1-феноксиметил-4-(4¹-бромофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену 4 h. Сполуку було одержано аналогічно триазациклопента[сd]азулену 4 а з 1,22 г (0,005 моль) 3-феноксиметил-5H-[1,2,4]триазоло[4,3а]азепіну 1 та 1,39 г (0,005 моль) α,4-дибромоацетофенону 2 h. Вихід 61 %. $T_{пл.} = 211-212$ °C (з толуену). Знайдено, %: $N = 9,81$ $C_{22}H_{20}BrN_3O$. Вираховано, %: $N = 9,95$. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 1,96 (м, 2H, 6-CH₂), 2,08 (м, 2H, 7-CH₂), 2,77 (м, 2H, 5-CH₂), 4,07 (м, 2H, 8-CH₂), 5,24 (с, 2H, CH₂O), 7,20 (с, 1H, 3-H), 6,97–7,49 (м, 9H, C₆H₄ + Ph).

Первинну оцінку аналгетичної та протизапальної активності нових похідних 1-феноксиметил-4-(R-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену, сполук 4 а-h, проводили на моделях «Оцтовокислі корчі» [12] і «Карагеніновий набряк» [11] відповідно.

Дослідження проведено відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001, р.) і положень «Європейської

конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). Дослідження виконано на білих нелінійних мишах, масою 18–22 г, які були надані розплідником експериментально-біологічної клініки ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ». Мишей утримували в стандартних умовах віварію за температури 22–24 °С, відносної вологості 30–70 % з вільним доступом до корму та води. Як препарати порівняння використовували субстанцію диклофенаку натрію (Sigma-Aldrich) на моделі «Карагеніновий набряк» і кеторолак (Supelco) у тесті «Оцтовокислі корчі». Диклофенак є препаратом-стандартом щодо протизапальної активності, кеторолак обрано як найпотужніший ненаркотичний анальгетик. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково в дозі 25 мг/кг у вигляді водно-спиртової емульсії з використанням Твін-80 як емульгатора. Контрольні тварини отримували розчинник [13, 14].

Анальгетичну активність досліджуваних сполук вивчали на моделі вісцерального болю «Оцтовокислі корчі». Через 30 хв після введення тваринам досліджуваних речовин внутрішньоочеревинно вводили 0,6 % розчин оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла. Підрахунок кількості «корчів» проводили з 5 хв по 15 хв (час вимірювали за допомогою секундоміра) після введення розчину оцтової кислоти. Порівнювали кількість «корчів» у тварин дослідних і контрольних груп [12]. Про рівень антиноцицептивної активності судили за зниженням кількості «корчів» у дослідній групі порівняно з контрольною.

Первинну оцінку протизапальної активності синтезованих сполук проводили на моделі ексудативного запалення «Карагеніновий набряк» [11],

який моделювали шляхом субплантарного введення 1 % розчину карагеніну в об'ємі 0,05 мл на 1 мишу. Сполуки вводили тваринам внутрішньошлунково за 1 год до введення флогогенного агента. Контрольній групі аналогічним чином вводили розчинник. Оцінку антиексудативного ефекту здійснювали на максимумі запалення через 3 год після введення карагеніну. Мишей піддавали евтаназії шляхом дислокації шийних хребців. Потім на рівні тазостегнового суглоба проводили ампутацію кінцівки (з набряком і без набряку) з подальшим зважуванням на торсійних вагах і розрахунком різниці маси запаленої та інтактної лапок у мишей. Антиексудативну активність оцінювали у відсотках порівняно з контролем.

$$A = \frac{M_{нд} - M_{зд}}{M_{нк} - M_{зк}} \cdot 100 - 100 \%,$$

де A – антиексудативна активність; $M_{нд}$ – маса набряклої стопи в досліді; $M_{зд}$ – маса здорової стопи в досліді; $M_{нк}$ – маса набряклої стопи в контролі; $M_{зк}$ – маса здорової стопи в досліді.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію Стьюдента [3].

Результати та обговорення. Дані щодо актиноцицептивної та антиексудативної активності похідних 1-феноксиметил-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[*cd*]азулену наведено в таблицях 1 і 2.

Показано, що похідним 1-феноксиметил-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[*cd*]азулену, за виключенням сполуки 4 **f** ($R = F$), притаманна виражена антиноцицептивна активність, яка близька або переважає таку кеторолаку. Найактивніші сполуки 4 **a** ($R = H$),

Таблиця 1

Антиноцицептивна активність похідних 1-феноксиметил-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену в білих мишей у тесті «Оцтовокислі корчі», $n = 5$

Шифр сполуки	R	Доза, мг/кг	Кількість «корчів», $M \pm m$		Інгібіція кількості «корчів», %
			контроль	дослід	
4 а	H	25,0	8,40 ± 0,48	0,40 ± 0,13	-95,2*
4 б	Me	25,0	8,40 ± 0,48	2,60 ± 0,57	-69,3*
4 с	Et	25,0	8,40 ± 0,48	0,20 ± 0,11	-97,6**
4 д	MeO	25,0	8,40 ± 0,48	1,60 ± 0,30	-80,9**
4 е	EtO	25,0	8,40 ± 0,48	1,40 ± 0,28	-83,30*
4 ф	F	25,0	8,40 ± 0,48	5,20 ± 1,47	-38,00
4 г	Cl	25,0	8,40 ± 0,48	2,0 ± 0,72	-76,1*
4 h	Br	25,0	8,40 ± 0,48	1,20 ± 0,32	-85,4*
Кеторолак	-	25,0	10,60 ± 1,02	2,0 ± 0,39	-81,13**

Примітка. Тут і в табл. 2: * $P < 0,01$, ** $P < 0,001$ порівняно з контролем.

Таблиця 2

Активність похідних 1-феноксиметил-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену в білих мишей на моделі «Карагеніновий набряк», $n = 5$

Шифр сполуки	R	Доза, мг/кг	Величина набряку, мг ($M \pm m$)		Антиексудативна активність, %
			контроль	дослід	
4 а	H	25,0	17,34 ± 1,65	20,44 ± 1,09	17,8
4 б	Me	25,0	17,34 ± 1,65	26,28 ± 3,4	51,53*
4 с	Et	25,0	17,34 ± 1,65	30,64 ± 1,21	76,7**
4 д	MeO	25,0	17,34 ± 1,65	33,54 ± 1,55	93,4*
4 е	OEt	25,0	17,34 ± 1,65	32,34 ± 2,64	87,6*
4 h	Br	25,0	17,34 ± 1,65	22,24 ± 2,64	28,25
4 г	Cl	25,0	17,34 ± 1,65	30,42 ± 1,94	75,4*
4 ф	F	25,0	17,34 ± 1,65	28,88 ± 3,80	66,5*
Диклофенак натрію	-	25,0	19,60 ± 0,74	11,10 ± 1,19	-44,8

4 с (R = Et) і 4 е (R = EtO) переважають за ефективністю референтний препарат кеторолак. Таким чином, сполуки ряду характеризуються периферичним компонентом антиноцицептивної дії [13, 14]. Показано, що введення в пара-положення бензольної групи піролідинового кільця визначає антиноцицептивну активність сполук ряду. Одночасно модифікація похідних у пара-положенні мало впливає на вираженість антиноцицептивної дії. Лише введення атома фтору фактично нівелює знеболювальну дію ряду.

Більшість похідних 1-феноксиметил-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену не виявили або стимулювали антиексудативної активності. Слід зазначити, що базова структура, яка не містить замісників у пара-положенні бензольної групи, фактично не виявляє антиексудативну дію. Уведення в дане положення замісників викликає потенціювання ексудативної активності. Найбільший прозапальний ефект викликає введення етилової, метокси- груп або хлору. Таким

чином, модифікація в пара-положенні бензольної групи базової структури визначає антиноцицептивну та прозапальну дію сполук ряду. Враховуючи, що модель «Карагеніновий набряк» характеризує циклооксигеназну ланку запалення, можна припустити, що ці сполуки не інгібують ЦОГ [13, 14]. Аналізуючи наявність антиноцицептивної активності в сполук ряду, нами виявлено найперспективніші сполуки **4 а** (R = H), **4 с** (R = Et) і **4 е** (R = EtO), активність яких пов'язана з введенням до базової структури метокси- та етилових замісників.

Висновки

1. Синтезовано похідні 1-феноксиметил-4-(R-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену з вираженою антиноцицептивною активністю.
2. Антиноцицептивна активність сполук ряду пов'язана з модифікацією замісників у пара-положенні бензольної групи піролідинового кільця.
3. Найперспективнішими є сполуки **4 а** (R = H), а також **4 с** (R = Et) і **4 е** (R = EtO), активність яких пов'язана з введенням до базової структури метокси- та етилових замісників.

1. Zhang J. M., An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2007. V. 45, № 2. P. 27–37.
2. Matsuda M., Huh Y., Ji R. R. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J. Anesth.* 2019. V. 33 (1). P. 131–139.
3. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев : Морион, 2002. 640 с.
4. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. S. Vacchi, P. Palumbo, A. Sponta et. al. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2012. V. 11 (1). P. 52–64.
5. Schjerning A. M., McGettigan P., Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. V. 17 (9). P. 574–584.
6. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. P. Ungprasert, W. Cheungpasitporn, C. S. Crowson et. al. *Eur. J. Intern. Med.* 2015. V. 26 (4). P. 285–291.
7. Mahmoodi A. N., Kim P. Y. Ketorolac. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545172/>.
8. Ma D., He J., He D. Chamazulene reverses osteoarthritic inflammation through regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and NF-κβ pathway in *in-vitro* and *in-vivo* models. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020. V. 84. P. 402–410.
9. *In vitro* and *in vivo* biological activities of azulene derivatives with potential applications in medicine. P. Bakun, B. Czarczynska-Goslinska, T. Goslinski et al. *Med. Chem. Res.* 2021. V. 30. P. 834–846.
10. Синтез та антиоксидантні властивості заміщених 3-(феноксиметил)-5H-[1,2,4]триазоло[4,3а]азепінів В. О. Сірий, О. В. Колесніков, О. С. Смольський, А. М. Демченко. *Фармацевтичний журнал*. 2009. № 2. С. 75–80.
11. Тринус Ф. П., Мохорт Н. А., Клебанов Б. М. Нестероидные противовоспалительные средства. Киев : Здоровья, 1975. 240 с.
12. Wood R. L. Animal models in analgesic testing. Analgesics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives; editors: M. Kuhar, J. Pasternak. New-York : Raven Press, 1941. V. 42. 74 p.
13. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays; ed. by H. Gerhard Vogel. 2nd ed. Berlin : Springer-Verlag; New York : Heidelberg, 2002. 1453 p.
14. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.

**С. А. Демченко, О. Є. Ядловський, Л. С. Бобкова, З. С. Суворова,
М. В. Науменко, С. А. Циганков, С. М. Ярмолюк, А. М. Демченко**
**Синтез та анальгезуюча активність похідних 1-феноксиметил-4-(R-феніл)-
5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену**

Патології, що пов'язані або супроводжуються болем і запаленням, є одними з найрозповсюдженіших. Сьогодні немає анальгетика та протизапального препарату, який би оптимально задовольняв вимоги клініки щодо ефективності та/чи безпеки. Тому пошук нових препаратів даної групи, що переважають за своїми властивостями сучасні аналоги, важливий та актуальний. Останніми роками в плані пошуку нових знеболюючих та/чи протизапальних засобів значний інтерес викликають похідні азуленів, для яких показана антиексудативна та антиноцицептивна активність.

Мета дослідження – синтез і вивчення антиноцицептивної активності нових похідних 1-(феноксиметил)-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену.

Було здійснено синтез похідних 1-(феноксиметил)-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену, їхню структуру підтверджено ПМР-спектрами.

Первинну оцінку анальгетичної та протизапальної активності нових похідних 1-(феноксиметил)-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену проводили на моделях «Оцтовокісли корчі» та «Карагениновий набряк», використовуючи як препарати порівняння диклофенак натрію («Карагениновий набряк») та кеторолак («Оцтовокісли корчі»). Досліджувані сполуки вводили внутрішньо-шлунково в дозі 25 мг/кг у вигляді водно-спиртової емульсії з використанням Твін-80 як емульгатора. Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричних методів статистики (*t*-test).

Показано, що похідним 1-(феноксиметил)-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену, за виключенням сполуки **4 f** (*R* = *p*-F-), притаманна виражена антиноцицептивна активність, яка близька або переважає таку кеторолаку. Найактивніші сполуки **4 а** (*R* = H), **4 с** (*R* = Et) і **4 е** (*R* = EtO) переважають за ефективністю референтний препарат кеторолак.

Таким чином, сполукам ряду притаманний периферичний компонент антиноцицептивної дії. Досліджувані сполуки не виявляють антиексудативну активність. Враховуючи, що модель «Карагениновий набряк» характеризує циклооксигеназну ланку запалення, можна припустити, що ці сполуки не інгібують ЦОГ.

Ключові слова: синтез, 1-феноксиметил-4-(*R*-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен, анальгезуюча активність

С. А. Демченко, О. Е. Ядловский, Л. С. Бобкова, З. С. Суворова, М. В. Науменко, С. А. Цыганков, С. М. Ярмолюк, А. М. Демченко

Синтез и анальгезующая активность производных 1-феноксиметил-4-(*R*-фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулена

Патологии, которые сопровождаются или связаны с болью и воспалением, являются одними из самых распространенных. На данный момент нет анальгетика и противовоспалительного препарата, который бы оптимально соответствовал требованиям клиники по эффективности и/или безопасности. Поэтому поиск новых препаратов данной группы, которые превосходят по своим свойствам современные аналоги, является важной и актуальной задачей. В последние годы в плане поиска новых обезболивающих и противовоспалительных препаратов значительный интерес вызывают производные азуленов, которые проявляют антиэксудативную и антиноцицептивную активность.

Цель исследования – синтез и изучение антиноцицептивной активности новых производных 1-(феноксиметил)-4-(*R*-фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулена.

Был осуществлен синтез производных 1-(феноксиметил)-4-(*R*-фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулена, их структура подтверждена ПМР-спектрами.

Первичную оценку анальгетической и противовоспалительной активности новых производных 1-(феноксиметил)-4-(*R*-фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулена проводили на моделях «Уксуснокислые корчи» и «Карагениновый отек» соответственно, используя в качестве препарата сравнения диклофенак натрия («Карагениновый отек») и кеторолак («Уксуснокислые корчи»). Исследуемые соединения вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг в виде водно-спиртовой эмульсии с использованием Твин-80 в качестве эмульгатора. Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических методов статистики (*t*-test).

Показано, что для производных 1-(феноксиметил)-4-(*R*-фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулена (за исключением соединения **4 f** (*R* = *p*-F-) характерна выраженная антиноцицептивная активность, которая схожа или превосходит таковую кеторолака. Наиболее активные соединения **4 а** (*R* = H), **4 с** (*R* = Et) и **4 е** (*R* = EtO) превосходят по эффективности референтный препарат кеторолак.

Таким образом, для соединений ряда характерен периферический компонент антиноцицептивного действия. Большинство исследуемых соединений не проявили антиэксудативную активность. Учитывая, что модель «Карагенинового отека» характеризует циклооксигеназное звено воспаления, можно предположить, что эти соединения не ингибируют ЦОГ.

Ключевые слова: синтез, 1-феноксиметил-4-(*R*-фенил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен, анальгезирующая активность

S. A. Demchenko, O. Y. Yadlovsky, L. S. Bobkova, Z. S. Suvorova, M. V. Naumenko, S. A. Tsiganov, S. M. Yarmoluk, A. M. Demchenko

Synthesis and analgesic activity of 1-phenoxyethyl-4-(*R*-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[сd]azulene derivatives

Pathologies related or accompanied by pain and inflammation are among the most widespread. Currently, there is no analgesic and anti-inflammatory drug, which would optimally satisfy clinical efficiency and/or safety requirements. This is why search for new compounds of this group, which exceed modern

analogues in their properties, is relevant and important. In the last years, in terms of search for new analgesic and anti-inflammatory drugs, azulenes derivatives, which show antiexudative and antinociceptive activity are the most interesting.

The aim of the study was to research analgesic and anti-inflammatory activity of new derivatives of 1-phenoximethyl-4-(*R*-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulene.

The synthesis of 1-phenoximethyl-4-(*R*-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulene derivatives was carried out. Composition and compound's structure were proven by PMR-spectra.

Primary evaluation of anti-inflammatory and analgesic activity of new derivatives of 1-(phenoximethyl)-4-(*R*-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulene, was conducted on «Carrageenan swelling» and «Acetic writhings» models, correspondingly using sodium diclofenac («Carrageenan swelling») and ketorolac («Acetic writhings») as comparator drugs. Studied compounds were administered intragastrically at dose of 25 mg/kg in form of water-ethanol emulsion with use of Tween-80 as emulgator. Statistic data processing was conducted by using parametric statistic methods (*t*-test).

It's shown, that derivatives of 1-(phenoximethyl)-4-(*R*-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulene (excluding compound **4 f** (R = p-F-), are characterized by pronounced antinociceptive activity, which is close to or exceeds that of ketorolac. Most active compounds **4 a** (R = H), **4 c** (R = Et) and **4 e** (R = EtO) exceed the reference drug ketorolac.

Thus, compounds are characterized by peripheral component of antinociceptive activity. The majority of studied compounds had not shown anti-exudative activity. Considering that the model of carrageenan swelling characterizes cyclooxygenase link of inflammation, it can be assumed that these compounds are not COX inhibitors.

Key words: synthesis, 1-phenoxymethyl-4-(R-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulene, analgesic activity

Надійшла: 3 травня 2022 р.

Прийнята до друку: 27 червня 2022 р.

Контактна особа: Ядловський Олег Євгенович, доктор біологічних наук, відділ медичної хімії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03157. Електронна пошта: yadlovskiy@online.ua