



Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу

Ю. Л. Шепета^{*1,A,C,D}, А. В. Лозинський^{2,C,D}, І. О. Нектегаєв^{2,B}, Р. Б. Лесик^{2,A,E,F}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Сучасні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – популярні та ефективні лікарські засоби, що широко застосовуються у клінічній практиці. Але ця група лікарських засобів характеризується також великою кількістю побічних реакцій, тому отримання нових безпечних і високоактивних НПЗП є одним із пріоритетних завдань для сучасної фармацевтичної та медичної хімії.

Мета роботи – вивчення протизапальної активності речовин із групи S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментом диклофенаку в молекулах.

Матеріали та методи. Дослідження антиексудативної активності сполук виконали на моделі карагенінового набряку лап щурів, кількісно ефект оцінювали за показником пригнічення запальної реакції.

Результати. Протягом досліджень ідентифікували ряд високоактивних S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з антиексудативним ефектом у межах 42,4–44,6 %, що співвідноситься з дією еталонних лікарських засобів диклофенаку натрію та кеторолаку.

Висновки. Результати свідчать про наявність вираженої антиексудативної активності S-заміщених похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу, що актуалізує поглиблене вивчення цього класу гетероциклічних сполук.

Исследование антиэкссудативной активности S-алкилированных производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиола

Ю. Л. Шепета, А. В. Лозинский, И. А. Нектегаев, Р. Б. Лесик

Несмотря на значительную популярность и эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также их широкое использование в клинической практике, данная группа лекарственных средств характеризуется также большим количеством побочных эффектов, поэтому получение новых безопасных и эффективных НПВП является одним из приоритетных заданий для современной фармацевтической и медицинской химии.

Цель работы – изучение противовоспалительной активности S-алкилированных производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиола с фрагментом диклофенака в молекулах.

Материалы и методы. Исследование антиэкссудативной активности соединений проводили на модели каррагенинового отека лап крыс, количественно эффект оценивали по показателям угнетения воспалительной реакции.

Результаты. При проведении исследований идентифицировали ряд высокоактивных S-алкилированных производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиола с антиэкссудативной активностью в пределах 42,4–44,6%, что соразмерно с эффектом эталонных лекарственных средств диклофенака натрия и кеторолака.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной антиэкссудативной активности в ряду S-замещенных производных 1,3,4-оксадиазол-2-тиола, актуализируя вопросы изучения данного класса гетероциклических соединений.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, каррагениновый отек, диклофенак, S-алкилированные 1,3,4-оксадиазол-тиолы.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 266–269

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184184>

УДК: 615.276:547.789:542.91
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184184

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 266–269

Ключові слова: протизапальна активність, карагеніновий набряк, диклофенак, S-алкіловані 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу.

***E-mail:** shepeta.yulia@gmail.com

Надійшла до редакції: 23.08.2019 // Після доопрацювання: 29.08.2019 // Прийнято до друку: 04.09.2019

The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives

Yu. L. Shepeta, A. V. Lozynskyi, I. O. Nektiehaiev, R. B. Lesyk

Despite the popularity and efficiency of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their widespread usage in clinical practice, this group of drugs is also characterized by numerous side effects, so obtaining of new safe NSAIDs is one of the priority tasks for modern pharmaceutical and medical chemistry.

Aim. Studying of the anti-inflammatory activity of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-2-thiol derivatives with diclofenac fragment in the molecules.

Materials and methods. The study of antiexudative activity of the compounds was carried out on the model of carrageenan-induced rat paw inflammation, quantitatively the effect was estimated by the index of inhibition of the inflammatory reaction.

Results. During the research, highly active S-alkylated derivatives of 1,3,4-oxadiazole-2-thiol with antiexudative activity in the range of 42.4–44.6 % were identified, which is commensurate with the effects of the reference drugs diclofenac sodium and ketorolac.

Conclusions. The obtained results indicate the presence of high antiexudative activity in a group of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-2-thiol derivatives, which actualizes the in-depth study of this class of heterocyclic compounds.

Key words: anti-inflammatory activity, carrageenan-induced rat paw inflammation, diclofenac, S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-2-thiols.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 266–269

Пошук ефективних і безпечних протизапальних лікарських засобів – актуальна проблема сучасної медицини та фармації. Незважаючи на широкий спектр показань до застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), є низка побічних ефектів цієї групи лікарських засобів (ЛЗ). До найчастіших і найнебезпечніших реакцій організму належать ускладнення з боку органів травного тракту. Так, згідно з останніми статистичними даними, в осіб, які приймають НПЗП, у 10–20 % випадків розвивається пептична виразка верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1]. Також у науковій літературі наявні численні повідомлення про ризик зростання кардіоваскулярних ускладнень на тлі приймання нестероїдних протизапальних засобів [2,3].

Один із перспективних методів подолання проблеми ульцерогенності цієї групи ЛЗ – скринінг потенційних протизапальних агентів серед нових класів хімічних сполук. Значущий потенціал для дизайну протизапальних засобів мають 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли, серед них ідентифікували високоселективні інгібітори ЦОГ-2/5-ЛОГ [4]. Структурна модифікація 1,3,4-оксадіазол-2-тіольного фрагмента до його S-алкілованих похідних поліпшує ряд молекулярних параметрів, тому названа стратегія оптимізації лікоподібних молекул – перспективна для пошуку високоафінних лігандів із протизапальними властивостями серед похідних оксадіазолу.

Синтез цільових сполук здійснювали в умовах реакції S-алкілування заміщених похідних оксадіазолу N-заміщеними 2-хлороацетамідами ароматичних амінів, 3,5-діарилпіразолінів і похідних 2-аміно-5-бензилтіазолу, що дало можливість отримати групу S-алкілованих похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах. Це детально висвітлили в попередніх дослідженнях [5]. Для виконання планованого експерименту вивчили антиексудативну активність серед S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментом диклофенаку в молекулах.

Мета роботи

Оцінити антиексудативний ефект і гостру токсичність ряду S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах.

Матеріали і методи дослідження

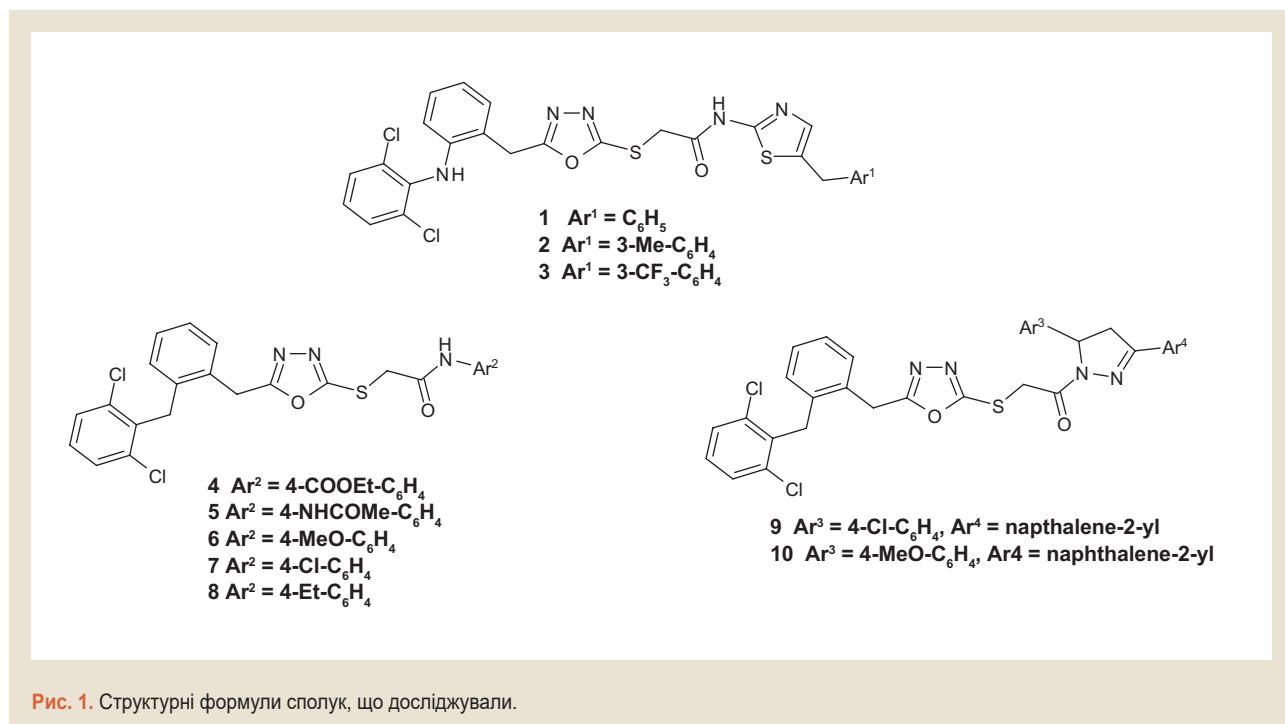
Об'єкти дослідження – 10 сполук серед S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментом диклофенаку в молекулах (рис. 1).

Для вивчення протизапальної активності зазначених похідних обрали модель карагенінового набряку лап білих щурів [6]. Для експерименту використали нелінійних білих щурів обох статей, середня маса особин – 190–250 г. Для розвитку запальної реакції тваринам в асептичних умовах робили ін'єкції 2 % розчину карагеніну субплантарно. Розвиток запальної реакції супроводжувався збільшенням об'єму враженої кінцівки, ступінь вираженості запалення встановлювали онкометричним методом. Вимірювання здійснювали на початку досліду та через 4 години після введення флогогенного агента. За 40 хв до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньочеревно вводили речовини, що досліджували. У контрольній групі тварин набряк, що спровокований карагеніном, не коригували введенням сторонніх речовин. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих лікарських засобів у середньотерапевтичних дозах: вольтарен – 8 мг/кг, кетанов – 10 мг/кг.

Антиексудативний ефект сполук кількісно оцінювали, використовуючи показник пригнічення запальної реакції, що розрахований за формулою:

$$AEA = \frac{\Delta V_k - \Delta V_{dr}}{\Delta V_k} \cdot 100 \%,$$

де ΔV_k – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у групі контролю, ΔV_{dr} – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у дослідній групі.



Токсикометричні дослідження синтезованої сполуки вивчали за відомою методикою [6]. Речовину вводили в дозах 500 мг/кг, 800 мг/кг, 1000 мг/кг, 1500 мг/кг при одноразовому парентеральному введенні суспензії речовини білим мишам обох статей масою 18–22 г. Як контроль використовували групу тварин, яким уведено воду очищену. За тваринами спостерігали протягом 14 днів.

У результаті токсикометричних досліджень встановили, що значення LD_{50} дає можливість класифікувати синтезовані сполуки як V клас безпеки, що за ступенем токсичності та небезпеки відповідають вимогам до лікарських засобів.

Таблиця 1. Протизапальна (антиексудативна) активність сполук

Сполука або еталонний ЛЗ	Доза, мг/кг	LD_{50} , мг/кг	Показник пригнічення запальної реакції
Вольтарен	8		43,3 %
Кетанов	10		37,8 %
1	50	550	13,0 %
2	50	660	41,5 %
3	50	720	40,3 %
4	50	560	30,1 %
5	50	680	43,7 %
6	50	710	42,4 %
7	50	640	41,6 %
8	50	730	44,6 %
9	50	600	19,3 %
10	50	580	26,3 %

Результати та їх обговорення

За результатами вивчення антиексудативної активності важливо відзначити, що практично всі тестовані похідні (крім сполук 1, 9, 10) проявили помітну антиексудативну активність. Крім того, ідентифікували 3 високоактивні сполуки, дія яких зіставна в умовах експерименту з активністю еталонних лікарських засобів – диклофенаку натрію та кетанову (табл. 1). Результати вивчення антиексудативної активності нових S-алкілованих похідних 1,2,4-оксадіазолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах 1–10 дають можливість встановити певні закономірності щодо залежності «структура – антиексудативна активність». Так, найвищу

активність спостерігали для оксадіазолів алкілованих N-заміщеними 2-хлороацетамідами ароматичних амінів (сполуки 5, 6, 8), що містять 4-етил-, 4-метоксифенільний, чи 4-N-ацетиламінофенільний фрагменти в амідному залишку. Зокрема, показник пригнічення запальної реакції сполукою 5 становить 43,7 %, для сполуки 6 – 42,4 %, а для сполуки 8 величина антиексудативної активності становить 44,6 %, що еквівалентно ефекту еталонних лікарських засобів. Дослідження оксадіазолів одержаних алкілуванням хлорацетамідами на основі 3,5-діарилпіразолінів і 2-аміно-5-бензилтіазолів показало зниження рівня протизапального ефекту сполук.

Висновки

1. Показано, що похідні S-заміщених 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу мають достатній рівень протизапальної дії при низьких токсиметричних параметрах *in vivo*, що свідчить про їхню перспективність для поглиблених досліджень з метою оцінювання як потенційні нестероїдні протизапальні агенти.

2. За результатами фармакологічних досліджень ідентифікували високоактивні сполуки 5, 6, 8 з антиексудативною дією в межах 42,4–44,6 %, що зіставна з ефектом еталонних лікарських засобів диклофенаку натрію та кеторолаку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Шепета Ю. Л., асистент каф. фармацевтичної хімії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
Лозинський А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
Нектегаєв І. О., старший лаборант каф. фармакології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Сведения об авторах:

Шепета Ю. Л., ассистент каф. фармацевтической химии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Лозинский А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Нектегаев И. А., старший лаборант каф. фармакологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Information about authors:

Shepeta Yu. L., Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.

Lozynskiy A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Nektiehaiev I. O., Senior Laboratory Assistant of the Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Lesyk R. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Shah R. Dyspepsia and Helicobacter pylori. *BMJ*. 2007. Vol. 334. P. 41-43. doi: 10.1136/bmj.39014.468900.be
- [2] Anwar A., John Anwar I., Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends In Cardiovascular Medicine*. 2015. Vol. 25. Issue 8. P. 726-735. doi: 10.1016/j.tcm.2015.03.006
- [3] Pirlamarla P., Bond R. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends In Cardiovascular Medicine*. 2016. Vol. 26. Issue 8. P. 675-680. doi: 10.1016/j.tcm.2016.04.011
- [4] 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: in vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities / Boschelli D. et al. *Journal Of Medicinal Chemistry*. 1993. Vol. 36. Issue 13. P. 1802-1810. doi: 10.1021/jm00065a002
- [5] Синтез s-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах / Шепета Ю.Л. та ін. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3-4. С. 81-86.
- [6] Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001. 528 с.

References

- [1] Shah, R. (2007). Dyspepsia and Helicobacter pylori. *BMJ*, 334, 41-43. doi: 10.1136/bmj.39014.468900.be
- [2] Anwar, A., John Anwar, I., & Delafontaine, P. (2015). Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends In Cardiovascular Medicine*, 25(8), 726-735. doi: 10.1016/j.tcm.2015.03.006
- [3] Pirlamarla, P., & Bond, R. (2016). FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends In Cardiovascular Medicine*, 26(8), 675-680. doi: 10.1016/j.tcm.2016.04.011
- [4] Boschelli, D., Connor, D., Bornemeier, D., Dyer, R., Kennedy, J., & Kuipers, P. et al. (1993). 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: in vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 36(13), 1802-1810. doi: 10.1021/jm00065a002
- [5] Shepeta, Yu. L., Leliukh, M. I., Roman, O. M., Zimenkovskiy, B. S., & Lesyk, R. B. (2015). Syntez s-alkilovanykh pokhidnykh 1,3,4-oksadiazol-2-tiolu z frahmentamy dyklofenaku ta ibuprofenu v molekulkakh [Synthesis of s-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thiol derivatives containing diclofenac and ibuprofen fragments in molecules]. *Clinical pharmacy, pharmacotherapy & medical standartization*, 3-4, 81-86. [in Ukrainian].
- [6] Stefanov, O. V. (Ed) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv : metodychni rekomendatsii [Preclinical study of medicines: methodological recommendations]*. Kiev: Avicenna. [in Ukrainian].