

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»
Кафедра фундаментальной и клинической фармакологии

ТЕМА: ПОИСК НОВЫХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Заведующая кафедрой

Бибик Елена Юрьевна

Профессор, доктор медицинских наук.



НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

ЯРОШЕВСКАЯ ОКСАНА ГЕОРГИЕВНА

АССИСТЕНТ КАФЕДРЫ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.

ПОДГОТОВИЛИ:

КАМЛОВ ВИТАЛИЙ ВИТАЛЬЕВИЧ

СТУДЕНТЫ 3 КУРСА ,ЛЕЧЕБНОГО
ФАКУЛЬТЕТА.

Цель исследования.

- ▶ Провести исследование анальгетической активности группы производных тетрагидропиридопиадазина.



Материалы и методы исследования.

Для исследований были отобраны производные тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина Subst. 1-15, синтезированные на базе НИЛ «Химэкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля коллективом авторов:

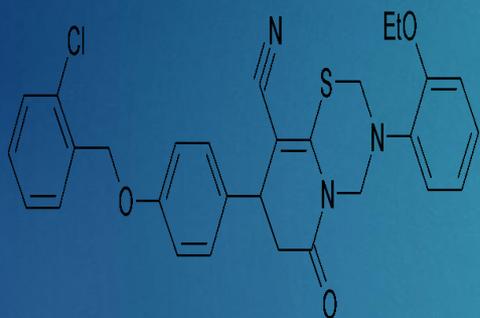
Кривоколыско Сергей Геннадиевич - доктор химических наук, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», научный руководитель НИЛ «Химэкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля;

Фролов Константин Александрович – кандидат химических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Луганского государственного медицинского университета, главный инженер НИЛ «Химэкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля;

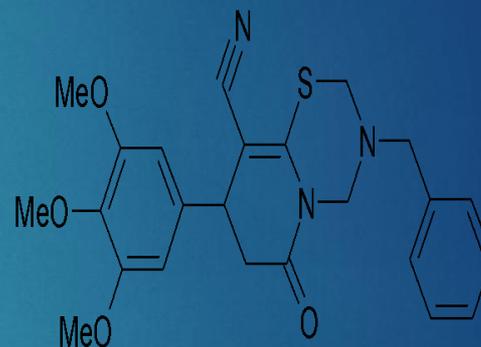
Доценко Виктор Викторович – кандидат химических наук, доцент Кубанского государственного университета, ведущий научный сотрудник НИЛ «Химэкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля.

Материалы и методы исследования.

Для исследований были отобраны производные тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина Subst. 1-15, описанные нами в работе.

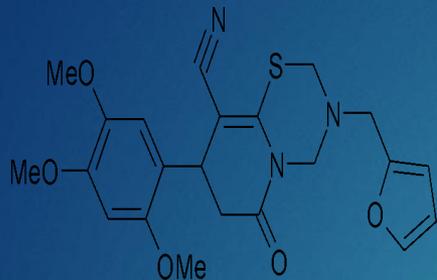


Subst. 1



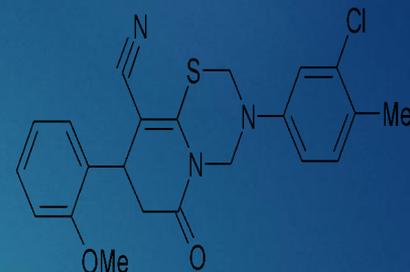
Subst. 2

8-{4-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenyl}-3-(2-ethoxyphenyl)-6-oxo-8-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



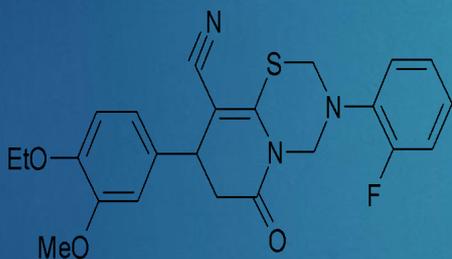
Subst. 3

3-(2-furylmethyl)-6-oxo-8-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-8-(2-methoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



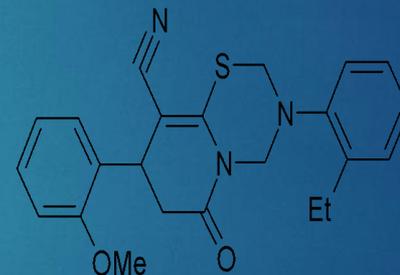
Subst. 4

3-(2-methoxyphenyl)-6-oxo-8-(3-chloro-4-methylphenyl)-8-(2-methoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



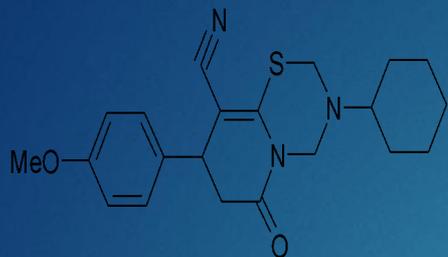
Subst. 5

8-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluorophenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



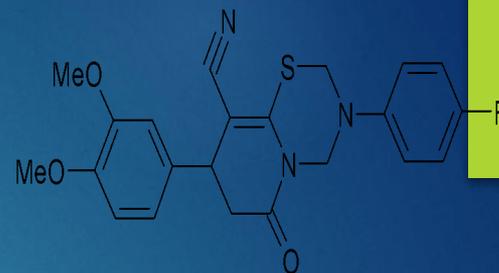
Subst. 6

3-(2-ethylphenyl)-6-oxo-8-(2-methoxyphenyl)-8-(2-methoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



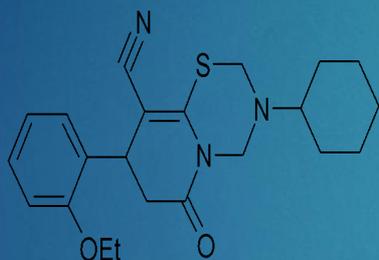
Subst. 7

3-cyclohexyl-8-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



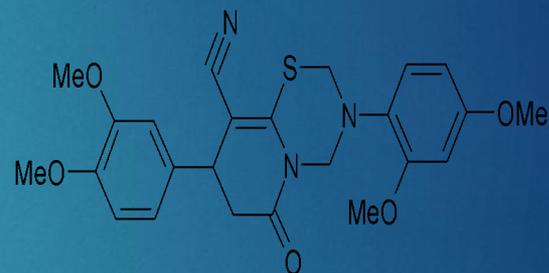
Subst. 8

3-(4-fluorophenyl)-8-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



Subst. 9

3-cyclohexyl-8-(2-ethoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



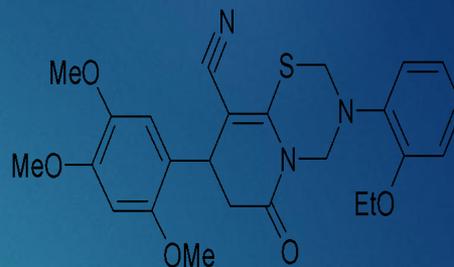
Subst. 10

3-(2,4-dimethoxyphenyl)-8-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



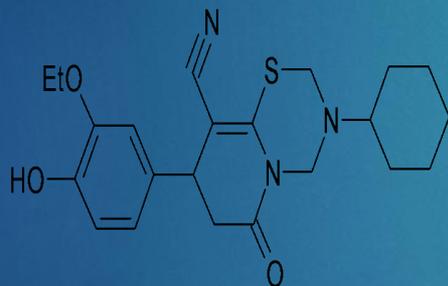
Subst. 11

3-(2,4-dimethoxyphenyl)-6-oxo-8-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



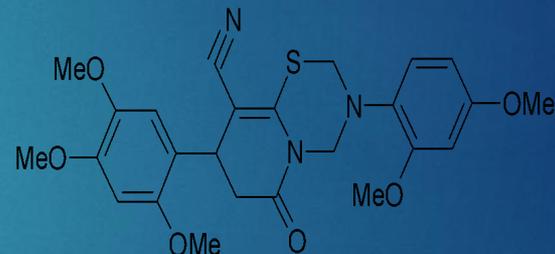
Subst. 12

3-(2-ethoxyphenyl)-6-oxo-8-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



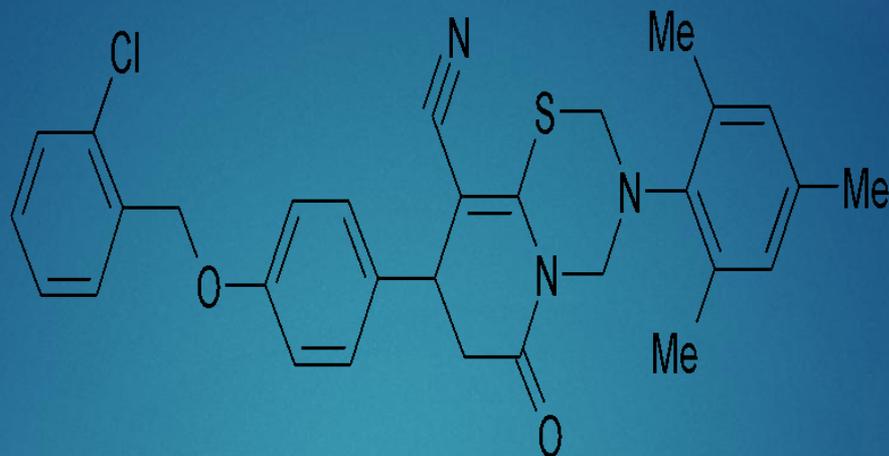
Subst. 13

3-cyclohexyl-8-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



Subst. 14

3-(2,4-dimethoxyphenyl)-6-oxo-8-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



Subst. 15

8-{4-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenyl}-3-mesityl-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile

Настоящие биологические исследования проводились на 72 белых беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 170-210 г в осенний период в сертифицированной фармакологической лаборатории ГУ «Луганский государственный медицинский университет».



Для изучения механизма периферического анальгезирующего действия препаратов используется ряд моделей: уксуснокислые, ацетилхолиновые и каолиновые «корчи», в основе которых лежит химическое болевое раздражение.



Анальгетическую активность (АА) оценивали по способности вещества уменьшать количество «корчей» в опытной группе по сравнению с контрольной и выражали в процентах.

Расчет проводили по формуле:

$$AA = (C_k - C_o) / C_k \times 100\%,$$

где АА – анальгетическая

активность, %;

C_k – среднее количество «корчей» в контрольной группе,

C_o – среднее количество «корчей» в подопытной группе.



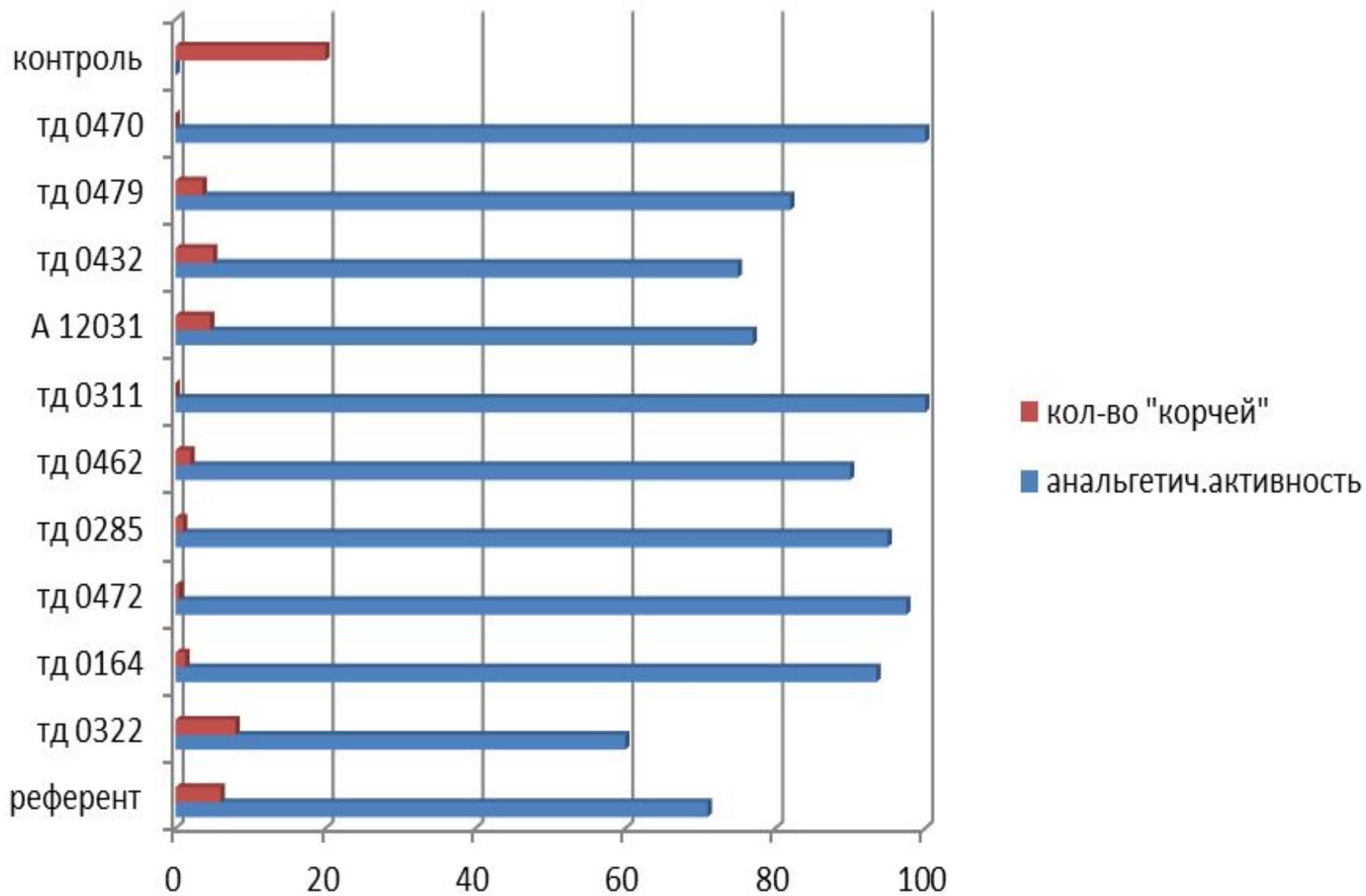
-Модель уксуснокислых «корчей»

В/б введение 1 % р-ра уксусной кислоты из расчета 0,5 мл на 100 г массы тела животного.

Химический раздражитель вводили через 3 часа после введения исследуемых соединений с последующим наблюдением за животными в течение 15 минут и определением количества «корчей».

-Животные контрольной группы в эквивалентном количестве получали 0,9 % раствор хлорида натрия.

-В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия («Анальгин-Дарница», 500мг таблетки) в/ж в дозе 5 мг/кг. Все исследуемые вещества вводились в/ж однократно в дозе 5 мг/кг за 3 часа до моделирования патологии



Анальгетическая активность ряда синтезированных соединений

Группы	«Уксуснокислые корчи» (за 15 минут)	АА (%)
Контрольная	20	Альгогенное действие
Референтная(анальгин)	6	71
TD-0322	8	60
A-12024	13	35
TD-0267	45	Альгогенное действие
TD-0164	1,3	93,5
TD-0248	26	Альгогенное действие
A-12037	18	10
TD-0472	0,5	97,5
TD-0285	1	95
TD-0462	2	90
TD-0311	0	100
TD-166	27,5	Альгогенное действие
A12-031	4,6	77
A 12-022	9	55
A 12-025	7,4	63
TD-0451	22,6	Альгогенное действие
TD-0471	19,5	2,5
TD-0432	5	75
TD-0312	5,8	72
TD-0479	3,6	82
TD-0470	0	100

Выводы.

Проведены скрининговые исследования на определение анальгетической активности среди 15 новых биологически активных соединений на основе производных тетрагидропиридо-тиадиазина.

Обнаружена максимально выраженная анальгетическая активность у двух соединений:

Subst. 2

(3-benzyl-6-oxo-8-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile)

Subst. 6

(3-(2-ethylphenyl)-8-(2-methoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile). Пять веществ показали высокую анальгетическую активность, превосходящую таковую у анальгина.

Перспективами наших дальнейших исследований является выявление антипиретических и антиэкссудативных эффектов у этих соединений.

Спасибо за
внимание!

