



УДК 615.012:615.21 + 547.876

**ПОИСК НОВЫХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ  
ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,1-*b*][1,3,5]ТИАДИАЗИНА****THE SEARCH FOR NEW ANALGESICS IN THE SERIES OF  
TETRAHYDROPYRIDO[2,1-*b*][1,3,5]THIADIAZINE DERIVATIVES**

**Е.Ю. Бибик<sup>1</sup>, К.А. Фролов<sup>1,2</sup>, О.Г. Ярошевская<sup>1</sup>, А.В. Деменко<sup>1</sup>,  
А.В. Девдера<sup>1</sup>, В.В. Доценко<sup>2,3</sup>, С.Г. Кривоколыско<sup>1,3</sup>**  
**Е.Yu. Bibik<sup>1</sup>, K.A. Frolov<sup>1,2</sup>, O.G. Yaroshevskaya<sup>1</sup>, A.V. Demenko<sup>1</sup>,  
A.V. Devdera<sup>1</sup>, V.V. Dotsenko<sup>2,3</sup>, S.G. Krivokolysko<sup>1,3</sup>**

<sup>1)</sup> *Луганский государственный медицинский университет  
Луганская Народная Республика, 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 12*  
<sup>2)</sup> *НИИ «Химэкс», Луганский государственный университет имени Владимира Даля  
Луганская Народная Республика, 91034, г. Луганск, кв. Молодежный, 20А, корп. 7*  
<sup>3)</sup> *Кубанский государственный университет  
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149*

<sup>1)</sup> *Lugansk State Medical University  
Luhansk People's Republic, 91045, Lugansk, sq. 50 anniversaries of Defense of Lugansk, 12*  
<sup>2)</sup> *ChemEx Laboratory, Vladimir Dal' Lugansk State University  
Luhansk People's Republic, 91034, Lugansk sq. Youth, 20A, build. 7*  
<sup>3)</sup> *Kuban State University  
Russia, 350040, Krasnodar, Stavropolskaya St., 149*

*E-mail: kanclsmu@mail.ru*

**Ключевые слова:** анальгетическая активность, производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина.  
**Key words:** analgesic activity, tetrahydropyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine derivatives.

**Аннотация.** Статья посвящена изучению новых биологически активных соединений на основе производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина. В результате фармакологических исследований обнаружены образцы с отчетливо выраженной анальгетической активностью, значительно превосходящей таковую у анальгина.

**Resume.** The article is devoted to the study of new biologically active compounds based on tetrahydropyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine derivatives. As a result of pharmacological studies, samples were found with clearly pronounced analgesic activity, which far exceeds such activity of analgin.

## Введение

В настоящее время боль с одной стороны рассматривается как важнейший защитно-приспособительный механизм, с другой – это причина страданий, порой длительных и нестерпимых, для миллиардов жителей нашей планеты. С необходимостью купировать болевой синдром различной интенсивности ежедневно сталкивается практикующий врач любой специальности [Голубев, 2008]. По приблизительным подсчетам около 90% всех патологических состояний человека сопровождаются болью [Breivik, 2006]. Согласно данным многочисленных научных исследований, около 65% населения регулярно испытывают ощущение боли, а приблизительно 45% становятся жертвами хронического болевого синдрома [Баринов, 2007]. Постоянная боль делает человека эмоционально и физически опустошенным и подавленным, оставляет в напряжении и тревоге, ограничивает подвижность и инвалидизирует.

Недостаточная эффективность анальгетиков в ряде случаев, а также значительное количество побочных эффектов у существующих ныне анальгетиков-антипиретиков (гепатотоксичность, гематотоксичность и др.) стимулируют поиск новых анальгетических средств. В некоторых ситуациях, когда эффективность применяемых средств высока (опиоиды в послеоперационном периоде, НПВС при болях воспалительного характера и др.), целесообразность изыскания новых препаратов диктуется в первую очередь стремлением минимизировать побочные эффекты. Прогресс в этом направлении достигается за счет повышения избирательности действия (например, ингибиторы циклооксигеназы-2 в группе НПВС) или сочетания уже известных, но разных механизмов в действии одного вещества [Овечкин, 2006].

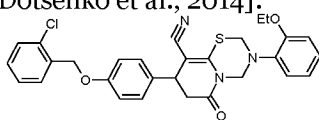
Именно поэтому на сегодняшний день остро стоит вопрос разработки, исследования и введения в клиническую практику новых эффективных, низкотоксичных и экономически доступных анальгетических препаратов нового поколения.

### Цель исследования

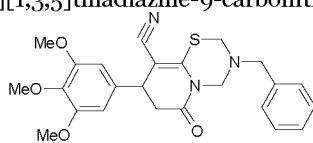
Провести исследование анальгетической активности группы производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина.

### Материалы и методы исследования

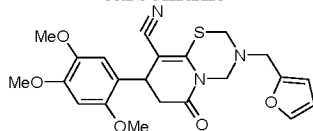
Для исследований были отобраны производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина Subst. 1-15, описанные нами в работе [Dotsenko et al., 2014]:



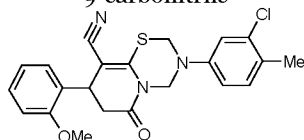
Subst. 1. 8-{4-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenyl}-3-(2-ethoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



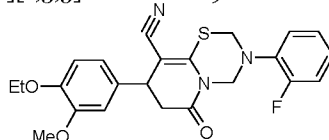
Subst. 2. 3-benzyl-6-oxo-8-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



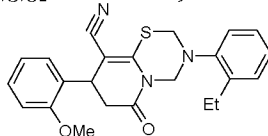
Subst. 3. 3-(2-furylmethyl)-6-oxo-8-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



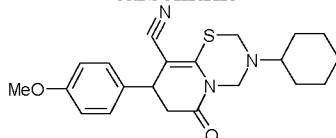
Subst. 4. 3-(3-chloro-4-methylphenyl)-8-(2-methoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



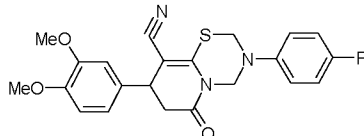
Subst. 5. 8-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluorophenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



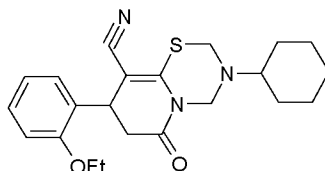
Subst. 6. 3-(2-ethylphenyl)-8-(2-methoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



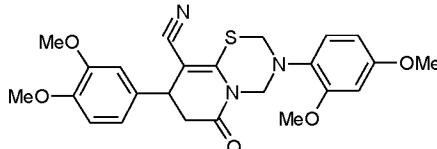
Subst. 7. 3-cyclohexyl-8-(4-methoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



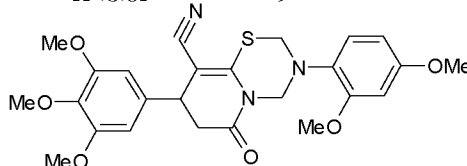
Subst. 8. 8-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-fluorophenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



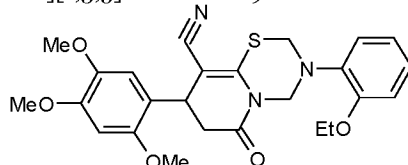
Subst. 9. 3-cyclohexyl-8-(2-ethoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



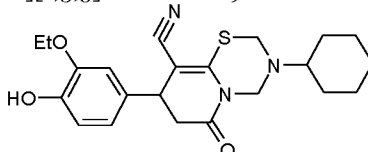
Subst. 10. 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-8-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



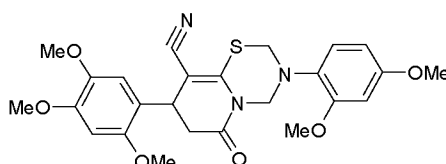
Subst. 11. 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-6-oxo-8-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



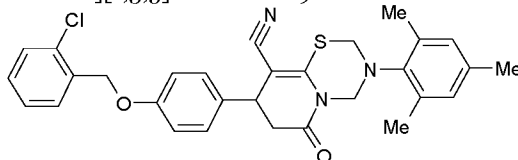
Subst. 12. 3-(2-ethoxyphenyl)-6-oxo-8-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-pyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine-9-carbonitrile



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

Рис. 1. Структурные формулы веществ, отобранных для проведения скрининга на анальгетическую активность  
Fig. 1. The structural formulas of compounds selected for screening for analgesic activity

В сотрудничестве с коллегами из ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова и ФГУП ПИПВЭ имени М.П. Чумакова РАМН при испытаниях *in vitro* нами ранее была обнаружена высокая антивирусная активность ряда производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина в отношении представителей рода *Flavivirus* (вирус клещевого энцефалита, вирус Повассан). В испытаниях *in vivo* (на мышах) практически все вещества этой группы показали низкую общую токсичность [Osolodkin et al., 2013].



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».

Животные в течение всего срока исследования содержались в условиях вивария ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» на стандартном рационе не более шести особей в клетке в соответствии с правилами работы с лабораторными животными. Условия содержания животных и манипуляции, проводившиеся с ними, соответствовали требованиям, содержащимся в методических рекомендациях по этической экспертизе биомедицинских исследований [Белоус, 2005]. Перед началом эксперимента все животные были тщательно осмотрены, учитывались их вес, возраст, двигательная активность и состояние шерстяного покрова. После внешнего осмотра и отбраковки крыс начинали эксперимент одновременно с контрольной, референтной и подопытными группами животных.

В эксперименте использовали минимально допустимое для статистической обработки и получения достоверных результатов общепринятое количество животных (по 6 в группе), а также минимальное для достижения цели и решения задач исследования количество экспериментальных групп, т.е. общее количество животных.

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

Скрининговые исследования в ходе данной работы проводились на модели уксуснокислых «корчей», которые были получены путем внутрибрюшного введения 1%-ного раствора 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) внутривенно в дозе 5 мг/кг. Все исследуемые вещества вводились внутривенно однократно в дозе 5 мг/кг за 3 часа до моделирования патологии.

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:

$$AA = (C_k - C_o) / C_k \times 100\%, \quad \text{где:}$$

АА – анальгетическая активность, %;

С<sub>к</sub> – среднее количество «корчей» в контрольной группе,

С<sub>о</sub> – среднее количество «корчей» в подопытной группе.

При незначительном объеме выборки и выраженной вариативности исследуемого показателя был определен ненормальный характер распределения в выборке. В связи с этим при статистической обработке результатов использовались непараметрические статистические методы. Характер распределения оценивался по значениям медиан-показателей с учетом квартильного разброса. Для определения значимости различий выборок использовали критерий парных сравнений Вилкоксона, который является непараметрической альтернативой t-критерию для зависимых выборок [Орлов, 2004; Кобзарь, 2006]. Полученные результаты представлены на рисунке 2 и в таблице 1.

### Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных фармакологических исследований показали, что наиболее выраженную максимальную анальгетическую активность проявляют вещества Subst. 2 (АА-100%) и Subst. 6 (АА-100%) (рис.2). Кроме того, как видно из приведенных в таблице данных, высокую анальгетическую активность проявили вещества Subst.4 (АА-97,5%), Subst.14 (АА-97,5%), а также Subst. 3 (АА-95%), Subst. 5 (АА-90%) и Subst. 7 (АА-80%).

Анальгетическую активность, сравнимую с эффектом от применения препарата-референта (Анальгин АА-71%) проявили следующие вещества: Subst. 10 и Subst.12 (АА-72%). Остальные исследуемые вещества в аналогичной дозе существенно не снижали количество «корчей», зафиксированных в контрольной группе, и, соответственно, не имели анальгетического эффекта.

Альгогенное действие различной интенсивности, превосходящее действие вводимой внутривенно уксусной кислоты, показали в нашем исследовании вещества Subst. 9, Subst.13, а также Subst.15.

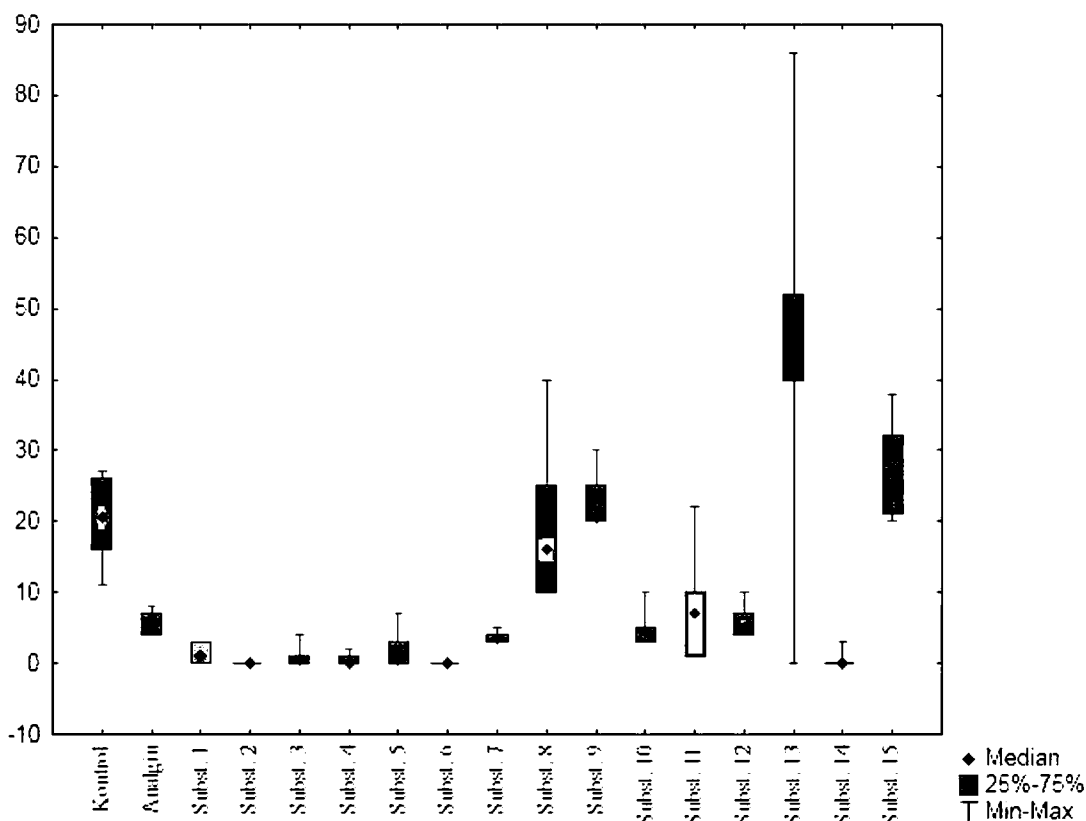


Рис 2. Количество «корчей» у животных различных групп  
Fig. 2. The number of «writhing» in animals of different groups

Таблица 1  
Table. 1

**Количество «корчей» и анальгетическая активность исследуемых субстанций в различных группах животных**  
**The number of «writhing» and analgesic activity of the test substances in different groups of animals**

Substance Вещество	Mean Среднее значение	Mediana Медиана	Lower quartile Нижняя квартиль	Upper quartile Верхняя квартиль	p (relative to a control) Достоверность (по отношению к контролю)	Анальгетический эффект (%)
Control	20.17	20.50	16.00	26.00	-	Альгогенное действие
Analgin	5.83	6.00	4.00	7.00	<0.05	71
Subst. 1	1.33	1.00	0.00	3.00	<0.05	93.5
Subst. 2	0.00	0.00	0.00	0.00	<0.05	100
Subst. 3	1.00	0.50	0.00	1.00	<0.05	95
Subst. 4	0.50	0.00	0.00	1.00	<0.05	97.5
Subst. 5	1.83	0.50	0.00	3.00	<0.05	90
Subst. 6	0.00	0.00	0.00	0.00	<0.05	100
Subst. 7	3.66	3.50	3.00	4.00	<0.05	80
Subst. 8	19.50	16.00	10.00	25.00	<1	2.5
Subst. 9	22.66	20.50	20.00	25.00	<1	Альгогенное действие
Subst. 10	5.00	4.50	3.00	5.00000	<0.05	75
Subst. 11	8.00	7.00	1.00	10.00000	<0.5	60
Subst. 12	5.83	5.00	4.00	7.00000	<0.05	72
Subst. 13	44.83	45.50	40.00	52.00000	<0.5	Альгогенное действие
Subst. 14	0.50	0.00	0.00	0.00000	<0.05	97.5
Subst. 15	27.50	27.00	21.00	32.00000	<0.5	Альгогенное действие



## Выводы

Проведенные скрининговые исследования на наличие в спектре фармакологической активности 15 новых биологически активных соединений на основе производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина показали наличие максимально выраженной анальгетической активности 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) и 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.

## Список литературы References

- Баринов А.Н. 2007. Комплексное лечение боли. Русский медицинский журнал. (15), 4: 215–220.  
Barinov A.N. 2007. Kompleksnoe lechenie boli [Complex treatment of pain]. Russkiy medecinskiy jurnal. (15) 4: 215–220. (in Russian)
- Белуос Ю.Б. 2005. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Методические рекомендации. Москва: 2005: 156.  
Belous Yu.B. 2005. Elicheskaya ekspertiza biomedicinskih issledovaniy [Ethical examination of biomedical researches]. Metodicheskie rekomendacii. Moskva: 2005: 156. (in Russian)
- Голубев В.Л. 2008. Боль – междисциплинарная проблема. Русский медицинский журнал. (16), спец. Вып: 3–7.  
Golubev V.L. 2008. Bol' – mezhdisciplinarnaya problema [Pain – an interdisciplinary problem]. Russkiy medecinskiy jurnal. (16) spec.vip : 3–7. (in Russian)
- Кобзарь А. И. 2006. Прикладная математическая статистика. Москва: Физматлит: 816.  
Kobzar' A. I. 2006. Prikladnaya matematicheskaya statistika [Applied mathematical statistics]. Moskva: Fizmatlit: 816. (in Russian)
- Овечкин А.М. 2006. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. Русский медицинский журнал. 12: 865–872.  
Ovechkin A.M. 2006. Posleoperacionnoe obezbolivanie: optimizaciya podhodov s tochki zreniyadokazatel'noy medicine [Postoperative anesthesia: optimization of approaches from the point of view of evidential medicine]. Russkiy medecinskiy jurnal. 12: 865–872. (in Russian)
- Орлов А. И. 2004. Прикладная статистика. Москва. Экзамен:1069.  
Orlov A.I. 2004. Prikladnaya statistika [Applied statistics]. Moskva: Ekzamen: 1069. (in Russian)
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. 2006. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. European Journal of Pain. (10): 287–333.
- Dotsenko V.V., Frolov K.A., Pekhtereva T.M., Papaianina O.S., Suykov S.Yu., Krivokolysko S.G. 2014. Design and Synthesis of Pyrido[2,1b][1,3,5]thiadiazine Library via Uncatalyzed Mannich-Type Reaction. ACS Comb. Sci. 2014. (16) : 543–550. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/co5000807>
- Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Yu.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. 2013. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening. ACS Med. Chem. Lett. (4): 869–874. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ml400226s>