

УДК 547.398 + 547.583

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.27.12.009>

## АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**Н.В. Колотова**, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии, ФГБУ «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, [kolotova.nina49@mail.ru](mailto:kolotova.nina49@mail.ru)

**С.В. Чащина**, канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии, ФГБУ «Пермская государственная фармацевтическая академия», г. Пермь, [physiology@list.ru](mailto:physiology@list.ru)

Исследована анальгетическая активность для двенадцати производных 1,4-дикарбонных кислот на белых беспородных мышцах массой 22–28 г по методике «уксусные корчи». Эталоны сравнения – метамизол натрия и нимесулид. Одиннадцать соединений проявили анальгетическую активность, превосходя по данному показателю метамизол натрия. У четырех соединений, введенных внутривентриально в дозе 50 мг/кг, обнаружена активность, в 2,8 раза превышающая действие метамизола натрия и в 1,3 раза – активность нимесулида. Изучение противовоспалительной активности 15 производных 1,4-дикарбонных кислот проводилось на крысах-самцах массой 180–240 г на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагенина. В качестве препарата сравнения использован нимесулид. Четыре соединения при пероральном введении в дозе 50 мг/кг проявляют выраженную противовоспалительную активность, близкую к эффективности препарата сравнения. Одно из изученных соединений обладает значительной противовоспалительной и анальгетической активностью.

**Ключевые слова:** производные 1,4-дикарбонных кислот, анальгетическая активность, противовоспалительная активность

Боль является основным субъективным признаком возникновения патологических изменений и различного рода нарушений в организме, возникающих прежде проявления всех других признаков заболевания. Главной задачей лечения болевого синдрома является избавление больного от мучений с помощью болеутоляющих средств. В настоящее время для купирования боли в медицинской практике применяют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), обладающие уникальным сочетанием противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего эффектов, каждый из которых может быть выражен в разной степени [1,2]. Прием НПВС осуществляется преимущественно пероральным путем в виде дозированных порошков, таблеток, капсул, сиропов. Многие ненаркотические анальгетики, применяемые во врачебной практике, имеют нежелательные побочные эффекты, а наркотические препараты, применяемые при хронических болях, при длительном применении приводят к привыканию и развитию зависимости [3].

Из литературных источников известно, что для некоторых производных 1,4-дикарбонных кислот характерна значительная анальгетическая активность и выраженное противовоспалительное действие. Среди них обнаружены соединения, обладающие обоими видами активности [4,5].

В связи с этим поиск соединений с выраженным анальгетическим и противовоспалительным эффектом среди производных 1,4-дикарбоновых кислот является перспективным.

В данной статье приведены результаты исследований анальгетического и противовоспалительного действия ряда производных 1,4-дикарбоновых кислот, проводимых на кафедрах аналитической химии и физиологии Пермской государственной фармацевтической академии.

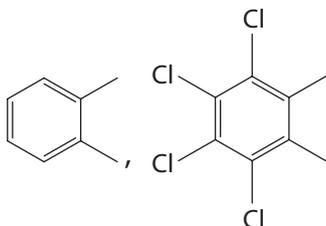
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов изучения биологической активности были выбраны монозамещенные амиды янтарной, малеиновой, цитраконовой и фталевых кислот и соли гидразидов этих кислот, общая формула которых:



где

**X-Y:**  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=C(CH_3)-$ ,



**R:** ацил-CONH- ацил-CONHNNH- (**ацил:** алифатические, ароматические и гетероциклический заместители, табл.), **R<sup>1</sup>:** H, K, Na, Mg.

Исследованные соединения получены на кафедре аналитической химии ПГФА по известным методикам [6,7].

Изучение биологической активности в экспериментах на животных проведено в соответствии с методическими рекомендациями, изложенными в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [8]. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований

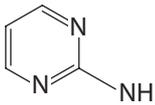
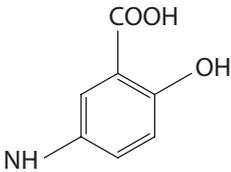
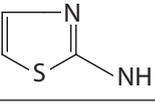
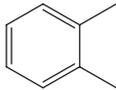
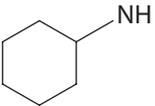
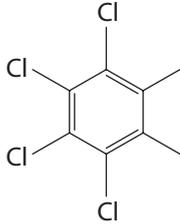
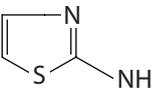
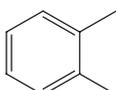
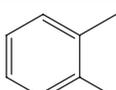
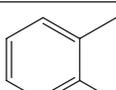
в РФ (ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики») и Приказу МЗ РФ от 1 апреля 2016 года №199н «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP), с соблюдением норм этики.

Оценка анальгетической активности проведена на кафедре физиологии ПГФА на белых беспородных мышах-самцах массой 22–28 г, содержащихся на обычном рационе вивария, в тесте «уксусные корчи» [8]. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 1% растворе крахмала в дозе 50 мг/кг за 30 мин. до введения уксусной кислоты. Характерные сокращения мышц брюшной стенки («корчи») вызывали внутрибрюшинным введением уксусной кислоты в виде 0,75% раствора в объеме 0,1 мл/10 г массы тела, подсчет «корчей» начинали сразу после введения и производили в течение 15 мин. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» по сравнению с контрольными животными. В качестве эталонов сравнения использованы метамизол натрия (анальгин (МНН: метамизол натрия) – раствор для внутривенного и внутримышечного введения, ПАО «Биосинтез», Россия) и нимесулид (нимесил (МНН: нимесулид) – гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, «Лабораториос Менарини» С. А., Испания) в дозе 50 мг/кг, которые вводились аналогично исследуемым соединениям. Соединение 9 (табл. 1) в дозе 50 мг/кг проявляет признаки интоксикации (угнетение двигательной активности), поэтому оно было исследовано в дозе 25 мг/кг. В контрольную и опытные группы было включено по 6 мышей. Результаты статистически обработаны с вычислением критерия Фишера – Стьюдента [9]. Эффект считали достоверным при  $p < 0,05$ . Результаты оценки анальгетической активности соединений приведены в табл. 1.

Исследование противовоспалительной активности производных 1,4-дикарбоновых кислот проводилось на крысах-самцах массой 180–240 г (группа включала 6 животных)

Таблица 1

**АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Соединение	X-Y	R	R <sup>1</sup>	Количество корчей	Уменьшение корчей по сравнению с контролем, %	P по сравнению с контролем
1.	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	H	8,8±4,7	62,71	<0,05
2.	-CH=CH-		H	3,0±1,3	87,29	<0,05
3.	-CH=CH-		H	1,7±0,8	<b>92,79</b>	<0,05
4.	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-		H	2,0±1,2	<b>91,53</b>	<0,05
5.			H	3,0±2,3	87,29	<0,05
6.			H	5,7±3,2	75,85	<0,05
7.	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> C=NNH	Na	7,7±2,2	67,37	<0,05
8.	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> C=NNH	K	7,3±1,7	69,07	<0,05
9.*	-CH=CH-	CH <sub>3</sub> CONHNNH	K	5,7±3,5	75,85	<0,05
10.		CH <sub>3</sub> CONHNNH	Na	15,2±4,2	35,59	>0,05
11.		CH <sub>3</sub> CONHNNH	K	1,2±0,9	<b>94,92</b>	<0,05
12.		2-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNNH	Mg	1,5±0,8	<b>93,64</b>	<0,05
Эталоны		Нимесулид		7,5±2,2	68,22	<0,05
		Метамизол натрия		16,0±3,5	32,2	>0,05
Контроль				23,6±3,5	–	–

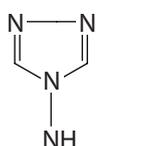
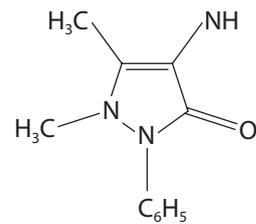
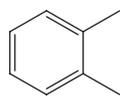
\* Соединение исследовано в дозе 25 мг/кг.

на модели острого асептического воспаления, индуцированного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина. Объем стопы оценивали онкометрически до введения и через 3 часа после введения каррагинина, на пике воспалительной реакции. Определяли увеличение объема стопы в процентах к исходному уровню [8]. Исследуемые вещества вводили внутривенно в виде взвеси в 1% растворе крахмала в дозе 50 мг/кг за 1 час до индукции

воспаления. Контролем служили животные, которым аналогичным образом вводили 1% раствор крахмала. В качестве препарата сравнения использован нимесулид в дозе 50 мг/кг, вводимый аналогичным образом. Статистическую обработку проводили с вычислением критерия Стьюдента [9]. Противовоспалительный эффект оценивали по показателю торможения отека, выраженному в процентах к результатам контрольной группы. Результаты эксперимента приведены в табл. 2.

Таблица 2

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Соединение	X-Y	R	R <sup>1</sup>	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
1.	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CF <sub>3</sub> CONHNNH	H	1,38±0,04	1,93±0,05	40,99±4,28*	<b>38,33</b>
2.	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNNH	H	1,26±0,05	2,24±0,12	78,27±9,46	-17,75
3.	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNNH	H	1,24±0,03	2,29±0,13	85,72±11,84	-28,96
4.	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> C=NNH	Na	1,05±0,05	1,74±0,10	65,73±5,76	1,11
5.	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> C=NNH	K	1,12±0,03	1,72±0,05	53,58±7,64	19,39
6. *	-CH=CH-	CH <sub>3</sub> CONHNNH	K	1,07±0,03	1,77±0,04	66,39±3,78	0,12
7.	-CH=CH-	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH	H	1,25±0,04	1,81±0,06	45,55±4,49*	<b>31,47</b>
8.	-CH=CH-	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH	H	1,26±0,04	1,84±0,06	45,88±4,26*	<b>30,97</b>
9.	-CH=CH-		H	1,19±0,05	1,76±0,07	49,26±5,65	25,89
10.	CH=C(CH <sub>3</sub> )		H	1,29±0,04	1,94±0,07	50,73±6,11	23,68
11.		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>2</sub> CONHNNH	H	1,23±0,05	2,10±0,08	72,73±7,26	-9,42

Окончание таблицы 2

Соединение	X-Y	R	R <sup>1</sup>	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
12.		CH <sub>3</sub> CONHNH	Na	1,37±0,07	2,19±0,12	60,31±4,16	9,26
13.		CH <sub>3</sub> CONHNH	K	1,24±0,04	2,07±0,07	67,13±4,31	-0,99
14.		2-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	Mg	1,15±0,03	1,66±0,05	43,98±4,18*	<b>33,83</b>
15.			H	1,19±0,02	1,84±0,15	54,29±10,59	18,32
Эталон	Нимесулид			1,14±0,05	1,53±0,07	33,90±6,78*	48,99
Контроль				0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	-

\* Соединение исследовано в дозе 25 мг/кг.

\*\* Различие достоверно по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакологический скрининг на наличие анальгетической активности проводили для шести амидов (соединения **1...6**) и шести солей гидразидов (соединения **7...12**) 1,4-дикарбоновых кислот (табл. 1). Все соединения, за исключением соединения **10**, проявляют анальгетическую активность, уменьшая количество «корчей» по сравнению с контролем, при этом все вещества превосходят по данному показателю референтный препарат – метамизол натрия (при  $p < 0,05$ ). Среди амидов 1,4-дикарбоновых кислот более значительной анальгетической активностью обладают 3-карбоксо-4-гидроксифениламид

малеиновой кислоты (**3**) и тиазолиламид цитраконовой кислоты (**4**), эффект которых превышает в 1,3 раза активность нимесулида и в 2,8 раза эффект метамизола натрия. Среди солей гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот более высокую активность, чем нимесулид, проявили калиевая соль ацетилгидразида (**11**) и магниевая соль 2-аминофенилгидразида (**12**) фталевой кислоты. Анальгетическая активность этих соединений в 1,35 раза превышает действие нимесулида и в 2,8 раза – активность метамизола натрия.

Противовоспалительная активность была изучена для четырех гидразидов (соединения **1...3, 11**), шести солей гидразидов

(соединения **4...6, 12...14**) и пяти амидов (соединения **7...10, 15**) 1,4-дикарбоновых кислот (табл. 2). Обнаружены четыре соединения (**1, 7, 8, 14**), которые в дозе 50 мг/кг проявляют выраженную противовоспалительную активность, близкую к эффективности препарата сравнения нимесулида. Такой активностью обладают 5-карбоксопентиламид (соединение **7**) и 2-трифторфениламид (**8**) малеиновой кислоты, трифторацетилгидразид янтарной кислоты (**1**) и магниевая соль 2-аминофенилгидразида фталевой кислоты (**14**). У остальных соединений на модели каррагенинового воспаления эффекта не обнаружено.

Одно из исследованных соединений – магниевая соль 2-аминофенилгидразида фталевой кислоты (соединение **14**) – обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью. Можно предположить, что одновременное наличие анальгетической и противовоспалительной активности свидетельствует о возможности соединения **14** ингибировать циклооксигеназу и вследствие этого блокировать синтез простагландинов в очаге воспаления.

## ВЫВОДЫ

1. Исследование производных 1,4-дикарбоновых кислот на наличие анальгетического действия показало, что большинство изученных соединений проявили более выраженную анальгетическую активность, чем эффект метамизола натрия, при этом активность четырех соединений достоверно превосходит эффект препарата сравнения нимесулида.

3. Из пятнадцати исследованных соединений на наличие противовоспалительного действия четыре производных 1,4-дикарбоновых кислот проявили противовоспалительную активность, сопоставимую с эффектом нимесулида.

4. Обнаружено соединение, обладающее одновременно выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием.

5. Показана перспективность поиска веществ с анальгетической активностью среди производных 1,4-дикарбоновых кислот.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.*

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукеса, В.И. Мазурова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с.
2. Лекарственная терапия воспалительного процесса: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я.А. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев, С.С. Либерман. – М.: Медицина, 1988. – 240 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Новая волна», 2006. – 1200 с.
4. Колотова Н.В., Чащина С.В. Анальгетическая активность монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств, 2019. – №2(24). – С. 34–39.
5. Колотова Н.В., Чащина С.В. Исследование противовоспалительной и анальгетической активности производных 1,4-дикарбоновых кислот // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020. – №7(23). – С. 9–14.
6. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Колла В.Э. и др. Замещенные амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. 7\*. Синтез и фармакологическая активность некоторых

- ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Хим.-фарм. журнал. – 1999. – Т. 33. – №5. – С. 22–28.
7. Колотова Н.В., Скворцова Н.Л., Козьминых В.О. и др. Синтез биологически активных ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Рукопись деп. ВИНТИ 29.09. – 1997. – №2940–В97. – С. 1–31.
  8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Москва, Гриф и К, 2012, ч. 1. – 944 с.
  9. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медгиз, 1963. – 146 с.

## ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF DERIVATIVES 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS

**N.V. Kolotova, S.V. Chashchina**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Ministry of Health, Perm, Russia*

*Analgesic activity was studied for twelve derivatives of 1,4-dicarboxylic acids on white mongrel mice weighing 22–28 g by the method of “acetic cramps”. The reference standards are sodium metamizole and nimesulide. Eleven compounds showed analgesic activity, surpassing metamizole sodium in this indicator. In four compounds administered intraperitoneally, at a dose of 50 mg/kg, an activity was found that was 2.8 times higher than the action of metamizole sodium and 1.3 times the activity of nimesulide. The study of the anti-inflammatory activity of fifteen derivatives of 1,4-dicarboxylic acids was carried out on male rats weighing 180–240 g on a model of acute inflammatory edema caused by subplantar injection of 0.1 ml of 1% aqueous solution of carrageenan into the hind paw of a rat. Nimesulide was used as a reference drug. Four compounds, when administered orally at a dose of 50 mg/kg, exhibit pronounced anti-inflammatory activity, close to the effectiveness of the reference drug. One of the studied compounds has significant anti-inflammatory and analgesic activity.*

**Keywords:** derivatives of 1,4-dicarboxylic acids, analgesic activity, anti-inflammatory activity