

The antiinflammatory and analgesic activity of polimetilenimidazol derivatives

*O. E. Yadlovskiy, T. A. Buhtiyarova, A. M. Demchenko

Department of Pharmacology of Anti-inflammatory and Analgesic Agents
Institute of Pharmacology and Toxicology, National Academy of Medical Sciences, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: yadlovskiy@online.ua. Manuscript received July 01, 2013; accepted October 10, 2013

Abstract

The search for new analgesic and anti-inflammatory drugs, exceeding by efficacy and/or safety the existing analogues is very important and relevant. The nitrogenous heterocycles are promising in this respect, in particular, the compounds containing an imidazol moiety. The conducted PASS-prognosis of seven new derivatives of 4,5-polimetilenimidazol has showed a significant probability of their having anti-exudative and anti-nociceptive effects. These effects can be connected both with the influence on the certain links of inflammatory process and with the lack of analgesic effect without an inflammatory component. The toxicity and the specific activity studies have been carried out on the white nonlinear mice. The studied compounds used in a single intragastric administration by the level of toxicity are referred to low or moderate ones. The experimental verification has been carried out on the models of carrageenan edema (anti-exudative action) and "hot plate" (anti-nociceptive action). The substance has been used in a single intragastric administration in a dose of 1/10 LD₅₀. Diclofenac has been used as a reference product in the doses of 3.2 mg/kg (hot plate) and 8 mg/kg (carrageenan edema). The experimental verification has shown a significant validity of the PASS-prognosis and the anti-nociceptive and anti-exudative effects of the derivatives. The most promising compound D-32 has showed a significant anti-exudative activity (-50.0%) and analgesic effect (+110.3%) in the experiment, which is comparable to an active comparator diclofenac: -45.57% and +109.0% respectively.

Key words: 4,5-polimetilenimidazol, diclofenac, anti-nociceptive activity, anti-exudative activity.

Противовоспалительная и анальгезирующая активность производных полиметиленимидазолов

Введение

Болевые синдромы являются одними из наиболее распространенных и сопровождают множество заболеваний [1]. Поэтому проблема боли и адекватного обезболивания является одной из важнейших задач клинической и экспериментальной медицины, являясь предметом прикладных и фундаментальных исследований. Среди широкого спектра методов обезболивания (хирургические, физические, психологические и др.), главное место занимает лекарственная терапия. Среди множества обезболивающих препаратов (опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ненаркотические анальгетики (НА) и адьювантные анальгетики), нет обезболивающего средства, которое бы оптимально удовлетворяло клиническим требованиям. Опиоидные анальгетики, несмотря на высокую эффективность, ограничены в применении, поскольку вызывают тяжелые побочные эффекты, среди которых следует выделить физическую и психическую зависимость, наркоманию. Поэтому их применение ограничено и регламентировано. НА и НПВС, как правило, эффективны при слабых и умеренных болях, однако и им также присущ ряд серьезных побочных эффектов (гепато-, нефро- гемотоксичность и др.) [1]. Адьювантные анальгетики (α_2 -адреномиметики, м-холиноблокаторы и др.) не являются анальгетиками в прямом смысле этого слова, однако могут проявлять значительную эффективность при определенных болях, таких, например, как нейропатическая боль, вызванная спазмом и др., при этом они также не могут в полной мере решить данную проблему. Поэтому важен поиск новых анальгезирующих средств, которые по эффективности и/или безопасности, превосходят существующие аналоги. В этом смысле интересны азотистые гетероциклы. В последние десятилетия, в медицинскую практику вошел ряд обезболивающих препаратов, содержащих азотистую гетероциклическую структуру – кеторолак, эдотоллак, ликофелон и др. [8, 9]. Сейчас активно ведется поиск новых обезболивающих средств среди различных классов азотистых гетероциклов [7, 11]. **Целью** данного исследования является изучение антиноцицептивной и антиэкссудативной активности среди производных 4,5-полиметиленимидазолов.

Материал и методы

Нами были исследованы 7 соединений, производных 4,5-полиметиленимидазола, синтезированных в отделе синтеза физиологически-активных веществ ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», под руководством д.ф.н., проф. Демченко А.М.

Фармакологический анализ зависимости «структура – активность» исследуемых производных 4,5-полиметиленимидазола проведен при использовании PASS–прогноза с последующей экспериментальной

верификацией полученных теоретических данных на моделях антиноцицептивной и антиэкссудативной активности. Прогноз активности осуществлен при помощи программы PASS, в режиме online [4]. Он осуществлен по структурной формуле соединений и основан на базе знаний, включающих структурные формулы и данные об активности биологически активных соединений. Алгоритм поиска базировался на анализе структурных дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (MNA-дескрипторов). Результат прогноза выдавался в виде списка активности с расчетными значениями вероятностей наличия (Pa) или отсутствия (Pi) каждого из видов активности. Использовалась следующая конфигурация интернет-системы: операционная система Windows XP, Web-сервер Apache, язык написания веб страниц HTML, выполнение прогноза CGI (common gateway interface) – программа которая посылает данные Socket серверу, регистрация пользователей, аутоидентификация, загрузка личной станицы – PHP скрипты, система управления базами данных MySQL Server [4].

Экспериментальная верификация прогноза проведена на белых нелинейных мышах обоего пола, массой $20,0 \pm 2,0$ г, из вивария ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины». Исследуемые соединения вводились однократно внутрижелудочно при помощи зонда, в виде водно-спиртовой эмульсии. Выявлялась величина LD_{50} , которую определяли по методу В. Б. Прозоровского с соавт. [3]. Антиноцицептивная и антиэкссудативная активность оценивалась при однократном внутрижелудочном введении, в дозе $1/10 LD_{50}$. Антиэкссудативную активность оценивали на модели каррагенинового отека через 3 часа после введения флогогенного агента. Исследуемые соединения вводились за час до моделирования патологии. Критерием оценки служил процент ингибиции отека [6]. Оценку антиноцицептивной активности проводили на модели «горячая пластина» через 60 мин после введения исследуемого вещества [10]. Оценку анальгезирующего эффекта в эксперименте, проводили по увеличению латентного периода реакции (время облизывания задней лапки мышью) в сравнении с исходным значением. В качестве препарата сравнения использовался диклофенак, вводившийся исследуемым животным однократно внутрижелудочно в дозе ED_{50} – 3,2 мг/кг, при оценке антиноцицептивной активности и 8 мг/кг при определении антиэкссудативного действия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием рекомендаций других исследователей [2].

Результаты и обсуждение

Полученные данные приведены в таблицах 1-3. Согласно проведенному прогнозу исследуемым соединениям теоретически присущ ряд видов активности,

которые могут обуславливать как антиноцицептивный, так и антиэкссудативный эффект. Следует отметить тот факт, что при прогнозе не выявлено новых дескрипторов для исследуемых производных, что предполагает его достаточно высокую достоверность [4]. Согласно полученным данным, все соединения кроме Д-31 могли проявить в эксперименте противовоспалительный эффект ввиду возможного наличия у них соответствующих видов активности (non-steroidal antiinflammatory agent, cyclooxygenase 1 inhibitor и др.). Для соединений Д-28, Д-29, вероятность наличия противовоспалительной активности низкая, так как величины Pa для них, как правило, ниже (<0,5) при достаточно значительных величинах Pi до (0,2). Анальгетическую активность, не связанную с противовоспалительным эффектом могли

проявлять все соединения кроме Д-32 и Д-36, (analgesic, non-opioid, analgesic и др.), на что указывают соответственные величины Pa (табл.1). Наиболее перспективно в этом отношении соединение Д-31, вероятность наличия анальгетического эффекта Pa может достигать 0,666. У всех исследуемых соединений высока вероятность модулирования ГАМКергической системы, влияния на α2-адренорецепторы и другие виды активности, а также влияния на сигма-рецепторы, что характерно как для адьювантных анальгетиков (клонидин, бензодиазепины), так и для опиоидных. Говоря об этом, надо учитывать, что препараты, моделирующие ГАМКергическую систему и анксиолитики нередко маскируют своим действием в модельном эксперименте отсутствие антиноцицептивной активности. Тем не менее, полученные данные позволи-

Таблица 1

PASS-прогноз активности производных 4,5-полиметиленимидазола

Вид активности	Д-36		Д-32		Д-33		Д-28		Д-29		Д-27		Д-31	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
5Lipoxygenase inhibitor	-	-	-	-	0,328	0,054	-	-	-	-	0,656	0,008	-	-
Prostaglandin antagonist	-	-	-	-	0,575	0,016	0,371	0,128	-	-	0,603	0,011	-	-
Prostaglandin E2 antagonist	-	-	0,380	0,007	0,380	0,007	-	-	-	-	0,425	0,005	-	-
Cyclooxygenase 1 inhibitor	0,542	0,057	0,329	0,032	0,403	0,162	0,505	0,079	0,363	0,209	0,464	0,107	-	-
Non-steroidal Anti-inflammatory agent	-	-	0,357	0,034	-	-	-	-	-	-	0,341	0,040	-	-
Lipoxygenase inhibitor	0,453	0,074	-	-	-	-	-	-	-	-	0,319	0,023	-	-
Interleukin 1 antagonist	0,739	0,007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antiarthritic	0,469	0,073	0,416	0,107	0,416	0,107	-	-	-	-	-	-	-	-
Nonsteroidal anti-inflammatory agent	0,38	0,027	-	-	0,357	0,034	-	-	-	-	-	-	-	-
Prostaglandin antagonist	0,57	0,016	0,575	0,016	-	-	-	-	0,396	0,110	-	-	-	-
Prostaglandin E2 antagonist	-	-	-	-	-	-	0,280	0,049	0,274	0,054	-	-	-	-
Antiinflammatory	-	-	-	-	-	-	0,383	0,129	0,36	0,147	-	-	-	-
Interleukin antagonist	-	-	-	-	0,528	0,020	-	-	-	-	-	-	-	-
Anesthetic general	-	-	-	-	-	-	0,396	0,051	0,436	0,030	-	-	-	-
Analgesic, non-opioid	-	-	-	-	-	-	-	-	0,427	0,076	-	-	0,410	0,085
Dopamine D4 agonist	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,666	0,054
Potassium channel antagonist	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,434	0,073
Analgesic, non-opioid	-	-	-	-	0,455	0,122	0,404	0,089	-	-	-	-	-	-
Analgesic	-	-	-	-	-	-	0,336	0,117	0,379	0,095	-	-	-	-
Sigma receptor agonist	-	-	-	-	-	-	0,578	0,036	-	-	0,418	0,051	-	-
Glutamate release inhibitor	-	-	-	-	-	-	0,329	0,117	-	-	-	-	-	-
Antineurogenic pain	-	-	0,687	0,010	0,367	0,090	0,344	0,119	0,356	0,102	-	-	-	-
Antimigraine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,814	0,012	0,312	0,049
Nootropic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,769	0,015	-	-
GABA A receptor antagonist	0,786	0,007	0,757	0,011	0,757	0,011	-	-	-	-	0,755	0,012	-	-
GABA A receptor agonist	0,444	0,029	0,340	0,018	0,340	0,018	0,294	0,034	-	-	0,606	0,005	0,301	0,031
Alpha 2 adreno-receptor agonist	0,744	0,014	0,691	0,007	-	-	-	-	0,647	0,041	-	-	-	-
GABA receptor antagonist	0,495	0,057	0,333	0,036	-	-	-	-	-	-	-	-	0,628	0,047

Таблица 2

Антиэкссудативная активность производных 4,5-полиметиленимидазола на модели каррагенинового отека у белых мышей, n = 5

Шифр соединения	Доза, 1/10 ЛД ₅₀ , мг/кг	Величина отека		
		Контроль	Опыт	Изменение к контролю, %
Д-36	260	4,5 ± 0,21	2,9 ± 0,44	-35,6
Д-32	29	5,0 ± 0,62	2,5 ± 0,32	-50,0*
Д-33	129	5,00 ± 0,62	3,3 ± 0,65	-39,0*
Д-28	41	7,5 ± 0,32	4,62 ± 0,53	-42,6*
Д-29	118	4,3 ± 0,65	2,00 ± 0,43	-53,5*
Д-27	8,9	10,0 ± 0,64	7,6 ± 0,54	-23,9
Д-31	14,6	4,3 ± 0,65	3,08 ± 0,74	-25,4
Диклофенак	8	8,3 ± 0,86	4,6 ± 1,15	-45,57*

Примечание: *p < 0,05 по отношению к контролю.

Таблица 3

Антиноцицептивная активность производных 4,5-полиметиленимидазола на модели «горячей пластины» у белых мышей, n = 7

Шифр соединения	Доза, 1/10 ЛД ₅₀ , мг/кг	Латентный период реакции, с		
		Исходное	60 мин	Изменение к исходному, %
Д-36	260	9,2 ± 1,26	11,6 ± 1,42	+20,8
Д-32	29	12,58 ± 0,79	24,4 ± 4,61	+110,3*
Д-33	129	15,84 ± 0,79	42,78 ± 6,13	+170,2*
Д-28	41	16,8 ± 1,87	27,1 ± 0,34	+67,7*
Д-29	118	13,32 ± 0,81	24,48 ± 1,63	+79,1*
Д-27	8,9	17,12 ± 0,62	52,5 ± 6,61	+207,0*
Д-31	14,6	9,72 ± 0,29	14,36 ± 0,59	+47,7*
Диклофенак	3,2	8,04 ± 0,77	16,80 ± 4,25	+109,00**

Примечание: *p < 0,05 по отношению к исходному; **p < 0,01 по отношению к исходному.

ли предположить у исследованных соединений наличие анальгезирующей и противовоспалительной активности (табл. 1).

Исследуемые соединения существенно отличались по своей острой токсичности: соединения Д-36, Д-33, Д-29 – малотоксичные, Д-32, Д-28, Д-31, Д-27 – умеренно токсичные соединения [5]. Экспериментальная верификация прогноза проведена на модели антиэкссудативной активности – каррагениновый отек – характеризующей циклооксигеназный путь воспаления и на модели «горячей пластины», характеризующей супраспинальный уровень анальгезии. Данные прогноза в значительной степени совпали с экспериментальными данными. Достоверный антиэкссудативный эффект выявили соединения Д-32, Д-33, Д-28, Д-29 (табл. 2). При этом исследуемые соединения не уступали по своей эффективности, на данной модели, препарату сравнения диклофенак, угнетающему образование отека на 45,57%. Также все производные 4,5-полиметиленимидазола, кроме соединения Д-36, проявили достоверный антиноцицептивный

эффект (табл. 3). При этом молекулы под шифрами Д-32, Д-33, Д-27 показали анальгезирующую активность в эксперименте, которая превосходила аналогичную величину референтного препарата.

Полученные данные показали перспективность поиска потенциальных анальгетиков и НПВС, среди производных 4,5-полиметиленимидазола и позволили выделить Д-32 как наиболее перспективное соединение, проявляющее значительную антиэкссудативную активность (-50,0%) и анальгезирующий эффект в эксперименте (+110,3%).

Выводы

Выявлен ряд соединений (производные 4,5-полиметиленимидазола), перспективный для поиска новых анальгетических и противовоспалительных средств.

Выделено наиболее перспективное соединение Д-32, проявляющее значительную антиэкссудативную активность (-50,0%) и анальгезирующий эффект (+110,3%), не уступающее в эксперименте по активности диклофенаку.

References

1. Kanner R. Sekrety lecheniya boli [Secrets of pain treatment]. Moskva: Binom, 2006;400.
2. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistika v nauke i biznese [Statistics in science and business]. Kiev: Morion, 2002;640.
3. Prozorovskiy VB, Prozorovskaya MP, Demchenko VM. Ekspres-metod opredeleniya sredney effektivnoy dozy i ee oshibki [The rapid method of determining of the median effective dose and its error]. *Toxicol. Vestnik*. 1998;1:28-32.
4. Sadyr AV, Lagunin AA, Philimonov DA, et al. Internet-sistema prognoza spectra biologicheskoy aktivnosti khimicheskikh soedineniy [The Internet system of prediction of the spectrum of biological activity of chemical compounds]. *Chim.-Pharm. zhurn*. 2002;36(10):21-26.
5. Stefanov OV. Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv (metodichni rekomendatsii) [Preclinical studies of drugs (guidelines)]. Kiev: Avicena, 2001;528.
6. Trinus FP, Mochort NA, Klebanov BM. Nesteroidnye protivovospalitelnye sredstva [Non-steroidal anti-inflammatory agents]. Kiev: Zdorov'ya, 1975;240.
7. Boger DL, Miyauchi H, Du W. Discovery of a Potent, Selective, and Efficacious Class of Reversible 6-Ketoheterocycle Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase Effective as Analgesics. *J. Med. Chem.* 2005; 48(6): 1849-1856.
8. Fischer L, Hornig M, Pergola C, et al. The molecular mechanism of the inhibition by licofelone of the biosynthesis of 5-lipoxygenase products. *British Journal of Pharmacology*. 2007;152(4):471-480.
9. Handley DA, Carvoni P, McCray JE, et al. Preclinical Enantioselective Pharmacology of (R)- and (S)-Ketorolac. *J Clin Pharmacol*. 1998;38:25-35.
10. Komlos E, Porsreser J, Knole J. Morfin – prostigmin synergismus. *Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae*. 1950;1:77-83.
11. Sondhi SM, Johar M, Rajvanshi S. Anticancer, Anti-inflammatory and Analgesic Activity Evaluation of Heterocyclic Compounds Synthesized by the Reaction of 4-Isothiocyanato-4-methylpentan-2-one with Substituted o-Phenylenediamines, o-Diaminopyridine and (Un)Substituted o. *Australian Journal of Chemistry*. 2001;54(1):69-74.