

С. А. Демченко¹, Н. М. Чаленко², Т. А. Бухтіарова¹,
Н. М. Серединська¹, Л. С. Бобкова¹, О. Є. Ядловський¹,
А. М. Демченко¹

Синтез й анальгезуюча активність 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a] азепінів

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

²Харківський національний медичний університет

Ключові слова: анальгетична активність,
диклофенак натрію, 6,7,8,9-тетрагідро-
5H[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіни

Контроль болю та запалення залишається важливою й не до кінця вирішеною проблемою [1]. Однією з найпоширеніших груп лікарських засобів, що застосовуються з цією метою, є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), серед яких одним з найвикористовуваних є диклофенак. Диклофенак натрію, як і інші НПЗЗ, має протизапальний і знеболювальний ефект, зумовлений пригніченням біосинтезу простагландинів, кінінів та інших медіаторів запалення й болю, зменшенням проникності капілярів і стабілізуючим впливом на лізосомальні мембрани [2]. Серед недоліків, притаманних диклофенаку й більшості НПЗЗ, є недостатня терапевтична ефективність і широкий спектр побічних ефектів (ульцерогенна дія, гематотоксичність, гепатотоксичність та ін.), що суттєво обмежує їхнє застосування. Впровадження в медичну практику вибіркового інгібіторів ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід, цефекоксид та ін.) не змогло повною мірою задовільними вимоги клініки, оскільки даній групі препаратів притаманна значна кількість небажаних реакцій (розлади з боку серцево-судинної системи, гематотоксичність, гепатотоксичність та ін.) [2, 3]. Тому пошук нових НПЗЗ, що переважають за ефективністю та/чи безпекою існуючі, залишається актуальним завданням сучасної фармаколо-

гії й ведеться в різних класах хімічних сполук, у тому числі серед конденсованих азотовмісних гетероциклів.

Мета дослідження – синтезувати та вивчити анальгетичну активність похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну порівняно з відомим анальгетиком диклофенаком натрію на етапі первинного фармакологічного скринінгу.

Матеріали та методи. Досліджувані сполуки – похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну (рис. 1) були синтезовані у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Вони одержані за схемами 1 та 2, зображеними на рисунку 2.

2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7H-азепін 1 одержано алкілуванням капролактаму диметилсульфатом за методом [4]. Гідразиди відповідних карбонових кислот 3, 4, 5 і 6 були одержані за стандартними методиками кип'ятінням відповідних естерів з надлишком гідрозин-гідрату. Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук проводили методом тонкошарової хроматографії на платівках Silufol, F₂₅₄, 1 × 10 см, елюенти суміші хлороформ – метанол і етилацетат – гексан (9 : 1 і 1 : 1 v/v відповідно) зі застосуванням УФ-детектора за довжини хвилі опромінення 254 і 356 нм. Температури плавлення вимірювали на малогабаритному нагрівальному столі зі спостережним пристроєм РНМК 05 (VEB Analytik, Dresden). Спектри ¹H ЯМР знімалися на спектрометрі Varian Gemini 400 MHz (внутрішній стандарт

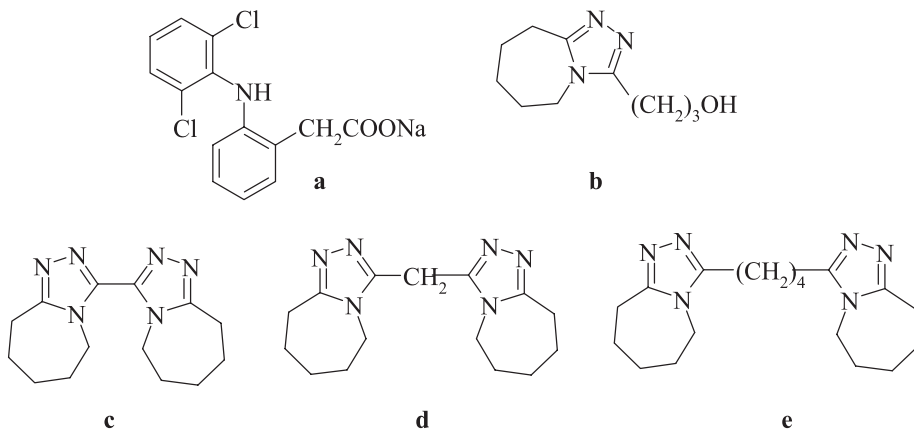


Рис. 1. Структурні формули диклофенаку натрію (а) та похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (b-e)

Схема 1

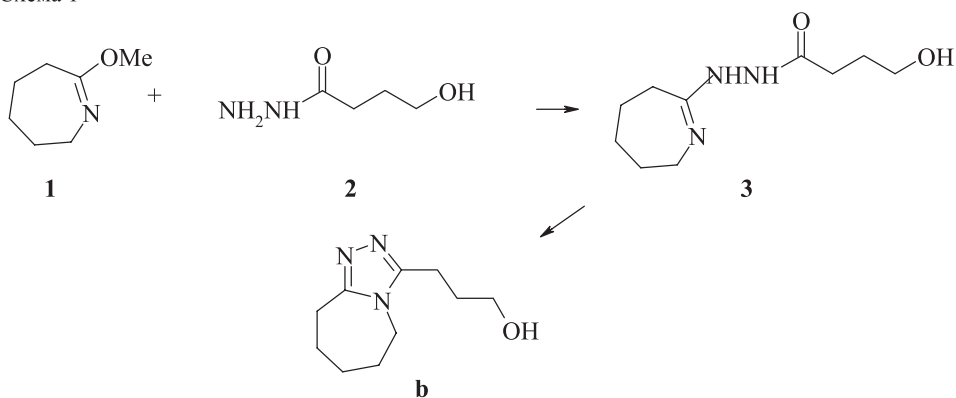


Схема 2

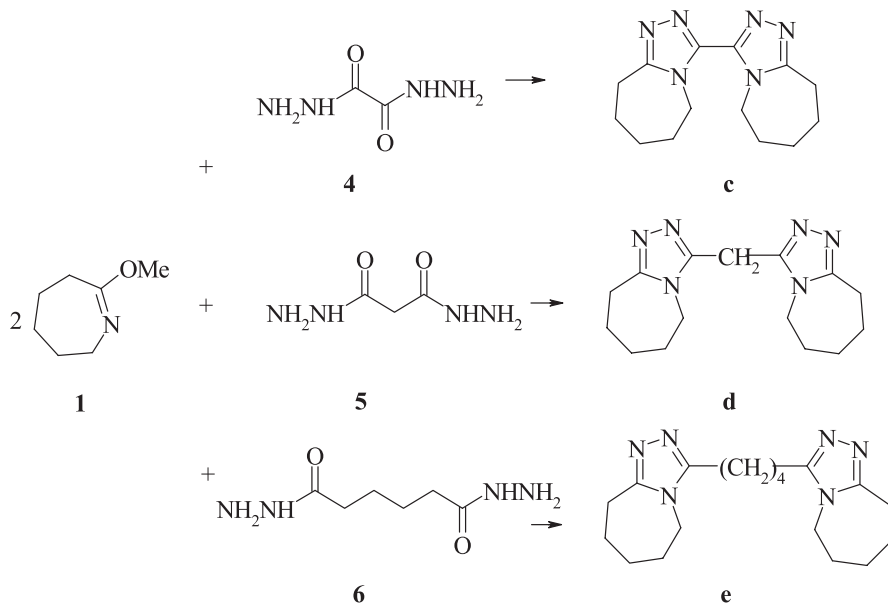


Рис. 2. Схеми синтезу похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну b-e

ТМС, розчинник ДМСО-d6). Ліпофільність (LogP) синтезованих сполук розраховували за допомогою програми ACD LogP.

Синтез 3-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)-пропан-1-олу (b). Суміш 1,40 г (0,011 моль) 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну **1** та 1,18 г (0,01 моль) гідразиду 3-оксипропіонової кислоти **2** у 50 мл етанолу кип'яють протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад проміжного продукту **3**, що утворився, відфільтровують і сушать. Без додаткового очищення останній кип'яють у 50 мл крижаної оцтової кислоти протягом 30 хв. Після охолодження реакційну суміш виливають у 200 мл води з льодом. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать. Вихід 1,58 г (81%). Т. пл. 110–112 °С (з бензола). Найдено, %: N 21,3 C₁₀H₁₇N₃O. Вирахувано, %: N 21,5. Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,66–1,83 (м, 12Н, 6,7,8,6¹,7¹,8¹(CH₂)₆), 3,03 (т, 4Н, 9,9¹(CH₂)₂), 4,49 (т, 4Н, 5,5¹(CH₂)₂). Log P = 0,24 ± 0,59.

Синтез 3,3'-біс-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінілу) (c). Суміш 2,79 г (0,022 моль) 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну **1** та 1,18 г (0,01 моль) оксаліл дигідрозиду **4** нагрівають у 50 мл етанолу й кип'яють протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад проміжного N,N'-ди-(4,5,6,7-5 тетрагідро-3Н-азепіно-2-іл)-оксаліл дигідрозиду, що утворився, відфільтровують і сушать. Без додаткового очищення останній кип'яють у 50 мл крижаної оцтової кислоти протягом 30 хв. Після охолодження реакційну суміш виливають у 200 мл води з льодом. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать. Вихід 2,04 г (75%). Т. пл. 120–121 °С (з бензола). Найдено, %: N 30,6 C₁₄H₂₀N₆. Вирахувано, %: N 30,9. Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,66–1,83 (м, 12Н, 6,7,8,6¹,7¹,8¹(CH₂)₆), 3,03 (т, 4Н, 9,9¹(CH₂)₂), 4,49 (т, 4Н, 5,5¹(CH₂)₂). Log P = 1,90 ± 0,67.

Синтез 1,4-ди-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл) метану (d). Суміш 2,79 г (0,022 моль) 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну **1** та 1,74 г (0,01 моль) дигідра-

зиду малонової кислоти **5** нагрівають у 50 мл етанолу та кип'яють протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад проміжного продукту, що утворився, відфільтровують і сушать. Без додаткового очищення останній кип'яють у 50 мл крижаної оцтової кислоти протягом 30 хв. Після охолодження реакційну суміш виливають у 200 мл води з льодом. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать. Вихід 1,80 г (63%). Т. пл. 173–175 °С (з гексана). Найдено, %: N 29,2 C₁₅H₂₂N₆. Вирахувано, %: N 29,4. Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,67 (м, 8Н, 2(CH₂)₂), 1,84 (м, 4Н, 2(CH₂)₂), 2,94 (т, 4Н, 9,9¹(CH₂)₂), 4,13 (т, 4Н, 5,5¹(CH₂)₂), 4,37 (с, 2Н, CH₂). 1,90 ± 0,66.

Синтез 1,4-ди-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл) бутану (e). Суміш 2,79 г (0,022 моль) 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну **1** і 1,74 г (0,01 моль) дигідрозиду адипінової кислоти **6** нагрівають у 50 мл етанолу та кип'яють протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад проміжного продукту, що утворився, відфільтровують і сушать. Без додаткового очищення останній кип'яють у 50 мл крижаної оцтової кислоти протягом 30 хв. Після охолодження реакційну суміш виливають у 200 мл води з льодом. Осад, що утворився, відфільтровують і сушать. Вихід 2,67 г (69%). Т. пл. 65–67 °С (з гексану). Найдено, %: N 25,3 C₁₈H₂₈N₆. Вирахувано, %: N 25,6. Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,54–1,66 (м, 12Н, (CH₂)₆), 1,79 (м, 4Н, (CH₂)₂), 2,69 (т, 4Н, (CH₂)₂), 2,83 (м, 4Н, 9,9¹(CH₂)₂), 3,91 (т, 4Н, 5,5¹(CH₂)₂). 1,90 ± 0,66.

Первинну оцінку анальгетичної активності проведено на моделях термічної («гаряча платівка») [5] і хімічної (оцтовокислі «корчі») [6] стимуляції. Дослідження виконано на білих нелінійних мишах-саміцях масою (20 ± 2) г, отриманих з ПП «Біомодельсервіс». Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні, вони отримували їжу та воду *ad libitum*.

Тест-речовини (досліджувані речовини) та препарат порівняння, диклофенак натрію, вводили тваринам у тест-дозі 25 мг/кг маси тіла внутрішньош-

лунково, використовуючи як розчинник водно-спиртову суміш (5 % спирту) з додаванням емульгатора 5 % (твіну-20). Об'єм отриманої водно-спиртової емульсії, що вводили тваринам, не перевищував 0,2 мл на одну тварину.

У тесті «гаряча платівка» на приладі Hot-plate meter (Ugo Basile, Італія) тестування проводили на мишах (по 5 мишей у групі), в яких вихідне значення латентного періоду реакції «облизування» лапки не перевищувало 20 с. Латентний період реакції в секундах вимірювали через 1 год після введення тест-речовин. Розраховували процент зміни до вихідного латентного періоду реакції в кожній групі.

Моделювання вісцерального болю проводили шляхом внутрішньоочеревинного введення мишам 0,6 % розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла через 1 год після введення тваринам тест-речовин (дослідні групи, по 7 мишей у групі) або розчинника (контрольна група, 10 мишей у групі). Підрахунок кількості «корчів» проводили з 5 по 15 хв після введення оцтової кислоти. Виразовували відсоток інгібіції числа «корчів» у дослідних групах відносно контролю.

Протизапальну активність досліджували на моделі карагенінового набряку, що характеризує циклооксигеназний шлях запалення [7]. Досліджувані речовини вводили перорально за 1 год до субплантарного введення 0,05 мл 1 % розчину карагеніну. Кількість тварин у групі складала 6 мишей. Критерієм оцінки був відсоток інгібіції набряку порівняно з контролем [8].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за методом

Стьюдента. Достовірними вважали зміни в разі $P < 0,05$ [9].

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів дослідження анальгезуючої активності 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4-]триазоло[4,3-a]азепінів (**b-e**), отриманих у тестах «гаряча платівка» і «корчі», викликані оцтовою кислотою, показав їхній високий анальгезуючий потенціал. Як видно з даних таблиці 1, сполуки (**c, e**) виявили високий рівень зміни латентного періоду реакції, що перевищував такий для диклофенаку натрію (у 1,3 і 1,7 разу відповідно). Варто зауважити, що заміна пропілгідроксильного фрагмента в положенні 3 триазоло-азепінового циклу (сполука **b**) на відповідний триазоло-азепіновий фрагмент (сполука **c**) призводить до стрибкоподібного зростання анальгетичного ефекту (у 2,9 разу). Аналогічне посилення анальгетичного ефекту спостерігається для сполук, до структури яких входить два триазоло-азепінових фрагменти, з'єднаних між собою аліфатичним ланцюжком (сполуки **d, e**).

Результати визначення анальгезуючої активності сполук (**b-e**), які наведено в таблиці 2, демонструють, що в дозі 25 мг/кг відсоток інгібіції числа «корчів» складає від 88,23 до 59,55 %, у разі диклофенаку натрію – 61,02 %. Цікаво відзначити, що кращий результат показали сполуки з двома триазоло-азепіновими фрагментами, з'єднаними між собою безпосередньо (сполука **c**), або тільки через одну метиленову групу (сполука **d**). Сполуки, структура яких містить довший вуглеводнений радикал – тетра- або триметиленовий (сполуки **e** та **b** відповідно), проявили близькі результати, співставні з такими для диклофенаку натрію (табл. 2).

Таблиця 1

Анальгезуюча активність сполук b-e у тесті «гаряча платівка»

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Латентний період реакції, с ($M \pm m$)		Зміна латентного періоду реакції, %
		вихідне значення	60 хв	
b (IFT294)	25,0	9,26 ± 1,61	12,52 ± 0,83	+ 35,20
c (IFT286)	25,0	13,06 ± 1,66	26,18 ± 5,83	+ 100,45
d (IFT287)	25,0	10,94 ± 2,06	17,96 ± 2,49	+ 64,17
e (IFT293)	25,0	9,44 ± 2,25	21,74 ± 5,01	+ 130,29*
Диклофенак натрію	25,0	8,72 ± 1,10	15,46 ± 1,22	+ 77,29*

Примітка. * $P < 0,05$ порівняно з вихідним значенням.

Аналгезуюча активність сполук *b-e* у тесті оцтовокислі «корчі»

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Число «корчів» у контролі (M ± m)	Число «корчів» у досліді (M ± m)	Інгібіція числа «корчів», %
b (IFT294)	25,0	27,20 ± 2,03	10,20 ± 2,94	- 62,50*
c (IFT286)	25,0	27,20 ± 2,03	3,20 ± 1,66	- 88,23*
d (IFT287)	25,0	23,40 ± 2,05	7,20 ± 1,03	- 69,23*
e (IFT293)	25,0	27,20 ± 2,03	11,00 ± 3,61	- 59,55*
Диклофенак натрію	25,0	27,20 ± 2,03	10,20 ± 2,34	- 61,02*

Примітка. Тут і в табл. 3: *P < 0,05 порівняно з контролем.

Противапальна активність сполук *b-e* у тесті «карагеніновий набряк»

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Маса лапи, мг (M ± m)		Інгібіція набряку, %
		контроль	дослід	
b (IFT294)	25,0	45,40 ± 2,48	39,20 ± 4,77	- 13,65
c (IFT286)	25,0	45,40 ± 2,48	35,40 ± 2,34	- 22,02
d (IFT287)	25,0	64,60 ± 1,51	40,20 ± 5,52	- 37,70*
e (IFT293)	25,0	45,40 ± 2,48	32,40 ± 4,39	- 28,63*
Диклофенак натрію	25,0	45,40 ± 2,48	22,80 ± 4,57	- 49,77*

За результатами дослідження проти-запальної активності сполуки (**b-e**) виявили невисокий ефект (табл. 3). Проте сполуки (**c**, **d**, **e**) з двома триазоло-азепіновими фрагментами є активнішими, ніж сполука (**b**) з гідроксипропільним радикалом.

Висновки

1. Синтезовано нові похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4-]триазоло[4,3-*a*]азепіну за реакцією 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7*H*-азепіну з відповідними гідразидами/дигідразидами

ми в середовищі етанолу з виходом 63–81 %.

2. Результати проведених досліджень аналгезуючої активності в досліді *in vivo* (моделі термічної та хімічної стимуляції) свідчать, що синтезовані сполуки виявили аналгезуючу дію вищу або співставну з такою для референс-препарату (диклофенаку натрію). Показано посилення аналгетичного ефекту для сполук, до структури яких входить два триазоло-азепінових фрагменти, безпосередньо або через одну метиленову групу з'єднаних між собою.

1. Schaeffer A. J. Epidemiology and evaluation of chronic pelvic pain syndrome in men International / A. J. Schaeffer // Journal of Antimicrobial Agents. – 2008. – V. 31, № 1. – P. 108–111.
2. Rao P. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond / P. Rao, E. E. Knaus // J Pharm Pharm Sci. – 2008. – V. 11, № 2. – P. 81s–110s.
3. Pirlamarla P. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease / P. Pirlamarla, R. M. Bond // Trends. Cardiovasc. Med. – 2016. – V. 26, № 8. – P. 675–680.
4. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом / В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Н. С. Курятов [и др.] // ХГС. – 1973. – № 11. – С. 1532–1535.
5. Komlos E. Morfin – prostigmin synergismus / E. Komlos, J. Porsreser, J. Knole // Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae. – 1950. – № 1. – P. 77–83.
6. Wood R. L. Animal models in analgesic testing / R. L. Wood // Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives. Kuhar M., Pasternak J. (Eds) Raven Press / New-York. – 1941. – V. 42. – P. 74.

-
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації); за ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
8. *Тринус Ф. П.* Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. – Київ : Здоров'я, 1975. – 240 с.

**С. А. Демченко, Н. М. Чаленко, Т. А. Бухтиарова, Л. С. Бобкова,
Н. М. Серединська, О. Є. Ядловський, А. М. Демченко**

Синтез й анальгезуюча активність 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло [4,3-а]азепінів

Біль і запалення складають одну з головних причин (11–40 %) звернення до лікаря в системі первинної медичної допомоги. Сучасна фармакотерапія больових синдромів і запалення є недостатньо ефективною та безпечною. Тому пошук нових ефективних знеболюючих і протизапальних лікарських засобів є важливим і актуальним.

Мета дослідження – синтезувати та вивчити анальгетичну активність нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну порівняно з диклофенаком натрію на етапі первинного фармакологічного скринінгу.

Синтезовано нові [3-] і [3,3']-заміщені 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіни. Синтез проведено шляхом взаємодії еквімолярних кількостей 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну з гідразидом монокарбоненої кислоти. Нові похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну одержані за реакцією 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну з відповідними дигідрозидами дикарбоненових кислот у середовищі етанолу з виходом 63–81 %. Будову та чистоту всіх отриманих речовин підтверджено даними ЯМР ¹Н спектроскопії. Нові похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну виявили високу анальгетичну активність у тестах «гаряча платівка» і «корчів», викликаних оцтовою кислотою.

Вивчені сполуки за анальгетичною активністю переважають/не поступаються референтному препарату диклофенаку натрію. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого вивчення похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінів як нових потенційних анальгетичних засобів.

Ключові слова: анальгетична активність, диклофенак натрію, 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіни

**С. А. Демченко, Н. Н. Чаленко, Т. А. Бухтиарова, Л. С. Бобкова,
Н. Н. Серединская, О. Е. Ядловский, А. М. Демченко**

Синтез и анальгетическая активность 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло [4,3-а]азепинов

Боль и воспаление являются одними из главных причин (11–40 %) обращения к врачу в системе первичной медицинской помощи. Современная фармакотерапия болевых синдромов и воспаления недостаточно эффективна и безопасна. Поэтому поиск новых эффективных обезболивающих и противовоспалительных лекарственных средств является важным и актуальным.

Цель исследования – синтезировать и изучить анальгетическую активность новых производных 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепина по сравнению с диклофенаком натрия на этапе первичного фармакологического скрининга.

Синтезированы новые [3-] и [3,3']-замещенные 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепина. Синтез проведен путем взаимодействия эквивалентных количеств 2-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-7Н-азепина с гидразидом монокарбоненовой кислоты. Новые производные 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепина получены по реакции 2-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-7Н-азепина с соответствующими дигидразидами дикарбоненовых кислот в среде этанола с выходом 63–81 %. Строение и чистота всех полученных веществ подтверждены данными ЯМР ¹Н спектроскопии. Новые производные 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепина проявили высокую анальгетическую активность в тестах «горячая пластинка» и «корчи», вызванные уксусной кислотой.

Изученные соединения по анальгетической активности превосходят/не уступают референтному препарату диклофенаку натрия. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения производных 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепина в качестве новых потенциальных анальгетических средств.

Ключевые слова: анальгетическая активность, диклофенак натрия, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепины

**S. A. Demchenko, N. M. Chalenko, T. A. Bukhtiarova, L. S. Bobkova,
N. M. Seredinska, O. E. Yadlovskiy, A. M. Demchenko**

Synthesis and analgesic activity of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazoles[4,3-a]azepines

Pain is among the main reasons (11–40 %) for requesting the medical care, but current pharmacotherapy of pain syndrome is not sufficiently effective and safe. Therefore the search for new effective analgesic drugs remains an important medical task.

The aim of the study was to synthesize new derivatives of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo [4,3-a]azepine and to research their analgesic activities in comparison with diclofenac sodium at the stage of primary pharmacological screening.

The [3-] and [3,3']-substituted 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepines were synthesized. The synthesis was carried out by the interaction of equimolar amounts of 2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-7H-azepine with hydrazide of monocarboxylic acids. The new derivatives of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine were obtained by the reaction of 2-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-7H-azepine with the corresponding dihydrazide of dicarboxylic acids in ethanol with the release of 63–81 %. The structure and purity of all substances were confirmed by the data of ¹H NMR spectroscopy. The new derivatives of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine revealed high analgesic activity at the «hot plate» test and under «writhing» caused by acetic acid.

New synthesized compounds have significant analgesic potential and are superior/not inferior to the reference drug diclofenac sodium. The data obtained substantiate the expediency of further study of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine derivatives as new potential analgesic agents.

Key words: analgesic, diclofenac sodium, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepines

Надійшла: 28 серпня 2018 р.

Контактна особа: Демченко С. А., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ, буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.