

УДК 547.823:615.212

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ГОМОЛОГА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОРИГИНАЛЬНОГО АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРОСИДОЛ

Г.С. Ахметова, А.К. Амантаева, В.К. Ю, К.Д. Пралиев, Л.М. Моисеева*,
М.С. Лукьянова*, А.А. Колтунова*, Е.И. Воронина*

АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», г. Алматы
*ООО «Новокузнецкий научно-исследовательский химико-фармацевтический институт»
E-mail: praliyev@rambler.ru

На основе 1-(3-этоксипропил)-4-оксопиперидина синтезирован его третичный фениловый спирт и пропионовый эфир последнего, который проявляет высокую анальгетическую активность.

Ключевые слова:

Пиперидин, анальгетическая активность, опиатное действие.

Key words:

Piperidine, analgesic activity, opiate activity.

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины продолжает оставаться борьба с болью. В настоящее время во всем мире среди производных различных классов органических соединений ведутся интенсивные исследования в области поиска и внедрения в широкую медицинскую практику высокоэффективных анальгетиков центрального действия, не обладающих или обладающих минимальным (слабым) наркотическим потенциалом, так называемых идеальных анальгетиков. Важность этой задачи определяется тем, что применяемые в практике медицины сильнодействующие анальгетики (морфин, промедол, фентанил, бупренорфин, морадол, трамал и др.) обладают выраженным наркотическим потенциалом и многократное назначение их может привести к развитию наркомании. Это в свою очередь способствует росту незаконного потребления и оборота наркотиков. Серьезными побочными эффектами, характерными для практически всех наркотических анальгетиков, являются угнетение дыхания и другие нарушения жизненно важных функций организма.

С начала 70-х гг. прошлого века в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук (ИХН) им. А.Б. Бектурова проводятся систематические синтетические и стереохимические исследования замещенных производных пиперидина по поиску высокоэффективных анальгетиков. Эти исследования осуществлялись в двух главных направлениях: синтез, стереохимия, изучение химических и спектральных свойств новых производных пиперидина, с одной стороны, и установление зависимости между химической (пространственной) структурой полученных соединений и их фармакологической активностью, с другой. В результате получены новые научные данные, позволяющие сделать важные выводы о взаимосвязи тонкой химической (стереохимической) структуры веществ с их реакционной способностью, спектральными и, что особенно важно, фармакологическими (анальгетическими) свойствами.

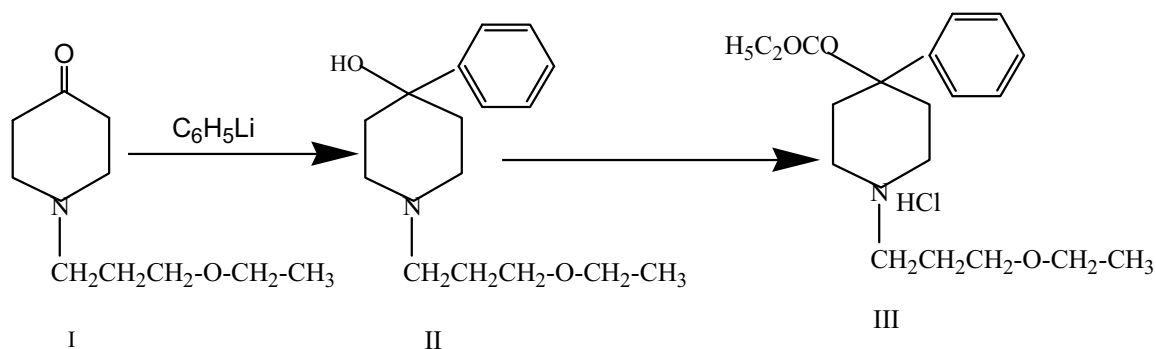
Среди синтезированных N- и C-замещенных 4-фенил-4-пропионилоксиопиперидинов [1] обнаружен ряд препаратов, превышающих по анальгетической активности морфин и промедол в 3...30 раз, а по широте фармакологического действия – в 2...100 раз, и в дозах, вызывающих обезболивание, не проявляющих наркотического эффекта. Полученные в ИХН производные пиперидина были изучены на анальгезирующую активность в лаборатории фармакологии Новокузнецкого научно-исследовательского химико-фармацевтического института. Анализ результатов фармакологических исследований синтезированных соединений позволил установить ряд важных закономерностей зависимости между их строением и анальгетической активностью, что позволяет вести целенаправленный синтез эффективных анальгетических средств. Одним из эффективных и технологичных оказался препарат под названием ПРОСИДОЛ – гидрохлорид 1-(2-этоксипропил)-4-фенил-4-пропионилоксиопиперидина [2–5], внедренный в медицинскую практику России и Казахстана.

По своему обезболивающему действию просидол не уступает такому популярному за рубежом анальгетику как морфин. Наличие минимальных нежелательных побочных эффектов у этого препарата связано, по-видимому, с присутствием в его молекуле этоксиэтильного заместителя у атома азота пиперидинового цикла.

Экспериментальная часть

С целью выяснения влияния второй метиленовой группы между атомами азота и кислорода в молекуле просидола был осуществлен синтез 1-(3-этоксипропил)-4-фенил-4-оксиопиперидина (II) и его пропионового эфира (III).

Взаимодействие 1-(3-этоксипропил)-4-оксиопиперидина (I) с фениллитием в абсолютном диэтиловом эфире с последующим разложением образовавшегося литиевого алкоголята водой приводит к образованию фенилпиперидола (II) с 85%-м выходом.



В ИК спектре пиперида (II) (табл. 1) отсутствует интенсивная полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы в области 1720 см^{-1} и появляется полоса поглощения в области 3602 см^{-1} , характерная для гидроксильной группы, а также появляются полосы поглощения фенольного кольца в области $704\text{--}760\text{ см}^{-1}$.

Таблица 1. Выходы и физико-химические характеристики соединений II–III

№ соед.	Выход, %	Радиальная функция R_f	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Полосы поглощения в ИК-спектре, см^{-1}			
				C-O-C	C=O	O-H	Ph
II	85,0	0,35	101...102	1120	–	3602	704...760
II HCl	85,7	0,35	141...142	1144	–	3592	704...760
III	88,9	0,65	157...159	1176	1740	–	704...760

В спектре ЯМР ^{13}C (табл. 2) синглетный сигнал C_4 атома углерода соединения (II) смещается в более сильное поле и проявляется в области $71,0\text{ м.д.}$, также появляются сигналы фенольного радикала в области $124,5\text{--}148,4\text{ м.д.}$

С целью изучения фармакологических свойств, выяснения влияния природы ацильного остатка и получения гомолога просидола этерификацией пиперида (II) смесью пропионового ангидрида и хлористого пропионила при комнатной температуре без растворителя был получен гидрохлорид 1-(3-этоксипропил)-4-фенил-4-пропионилокси-пиперида (III) с выходом $88,9\%$, представляющий собой устойчивое, хорошо кристаллизирующееся вещество белого цвета.

Строение синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР ^{13}C и ИК, индивидуальность – тонкослойной хроматографией. Выходы, физико-химические характеристики полученных соединений II, III приведены в табл. 1, 2.

ИК спектр сложного эфира (III) характеризуется появлением интенсивной полосы поглощения сложноефирного карбонила при 1740 см^{-1} , в области $704\text{--}760\text{ см}^{-1}$ имеется дублетная полоса, характерная для монозамещенной фенольной группы и простой эфирной связи в области 1176 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^{13}C пропионового эфира (III) присутствует синглетный сигнал сложноефирного

карбонила в области $172,5\text{ м.д.}$, синглетный сигнал C_4 атома углерода этого соединения резонирует в области $77,9\text{ м.д.}$, также наблюдаются сигналы атомов углерода фенольного радикала в области $124,2\text{--}141,4\text{ м.д.}$

Спектры ЯМР ^{13}C (табл. 2) с широкополосной развязкой от протонов для соединений II–III полностью соответствуют их предполагаемому углеродному составу. Отнесение сигналов углеродных атомов проведено по спектрам монорезонанса ЯМР ^{13}C , исходя из формы и ширины отдельных компонент мультиплетов.

Таблица 2. Значения химических сдвигов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C соединений II–III (м.д.)

№ соед.	$\text{C}_{2,6}$	$\text{C}_{3,5}$	C_4	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$	Ph	$\text{C}=\text{O}$ R	R
II	49,4 т	38,2 т	71,0 с	55,6 т; 27,1 т; 69,0 т; 66,0 т; 15,1 к	148,4 с; 128,2 д; 126,8 д; 124,5 д	–	–
III	48,7 т	32,5 т	77,9 с	55,5 т; 24,2 т; 67,0 т; 66,3 т; 15,0 к	141,4 с; 128,6 д; 128,0 д; 124,2 д	172,5 с	28,3 т; 9,0 к

Гидрохлорид 1-(3-этоксипропил)-4-фенил-4-пропионилокси-пиперида под лабораторным шифром АН-29 и его комплекс с β -циклодекстрином под лабораторным шифром АН-75 изучены на анальгетическую, противосудорожную активность и острую токсичность. Данные сопоставлялись с показателями промедола и трамала. Результаты исследования представлены в табл. 3–8.

Анальгетическое действие соединения исследовали, используя метод химического (тест «корч»), термического (тест «горячей пластинки») и механического (метод Сангайло) раздражения. Соединение и эталонный препарат вводили подкожно, начиная с дозы $1/5$ от летальной дозы LD_{50} . Контрольные животные получали дистиллированную воду. Химическое раздражение вызывали внутрибрюшинным введением $0,6\%$ раствора уксусной кислоты. Исследуемые соединения вводили за 30 мин до уксусной кислоты. Подсчитывали количество корчей у каждой мыши в течение 15 мин . Определяли эквивалентную дозу ЭД_{50} соединения,

как дозу, уменьшающую количество корчей на 50 %, и широту фармакологического действия (LD_{50}/ED_{50}).

Термическое раздражение мышам (тест «горячей пластинки») наносили, помещая животных на нагретую до 55 °С металлическую пластинку. Показателем болевой реакции считали облизывание лапок или прыжки, время появления которых принимали за порог болевой чувствительности. Полная анальгезия – отсутствие реакции на боль в течение 30 с. Тестировали соединения с интервалом 15...30 мин в течение 2 ч. При термическом раздражении определяли ED_{50} по полной анальгезии и широту фармакологического действия. Анальгетическое действие соединений при механическом раздражении на невоспаленную ткань изучали на крысах путем дозированного сдавливания хвоста (метод Сангайло). Порог болевой чувствительности измеряли в мм рт.ст. Полной анальгезией считали отсутствие реакции на боль при давлении более 100 мм рт.ст.

Опиатное действие соединения изучали в опытах на мышах при термическом раздражении (тест «горячей пластинки») по способности антагониста опиатных анальгетиков налорфина (20 мг/кг) уменьшать обезболивающий эффект исследуемого соединения. В опытах *in vitro* на изолированной подвздошной кишке морской свинки изучали характер взаимодействия соединений с μ -опиатными рецепторами при электростимуляции по методу Kosterlitz, Watt. Оценивали агонистическое действие соединений по способности блокировать сокращения подвздошной кишки в условиях электростимуляции.

Противосудорожные свойства изучали в опытах на мышах по способности предупреждать тонические судороги, вызванные максимальным электрошоком (сила тока 50 мА, напряжение 20 В, длительность 0,2 с).

Острую токсичность (LD_{50}) определяли после однократного внутрибрюшинного введения мышам исследуемого соединения.

Обсуждение результатов

Изучение анальгетической активности соединения АН-29 показало, что при химическом, термическом и механическом раздражении АН-29 превосходит промедол в 2...2,5 раза, а трамал в 10...25 раз. Соединение АН-29 безопаснее трамала в 3,2...8,6 раз и существенно не отличается от промедола (табл. 3).

Соединение АН-29 является опиатным анальгетиком, о чем свидетельствует снятие анальгетического эффекта налорфином, а также способность блокировать сокращения отрезка кишки в условиях электростимуляции (табл. 4).

По способности связываться с опиатными рецепторами соединение АН-29 занимает промежуточное положение между морфином и промедолом. Абстинентный синдром после отмены АН-29, потенцированный налорфином, выражен значительно слабее, чем у морфина и трамала (табл. 5).

Таблица 3. Анальгетическая активность при химическом, термическом и механическом раздражении

Соединение	Химическое раздражение (мышы)		Термическое раздражение (мышы)		Механическое раздражение (крысы)	
	ED_{50} , мг/кг	$(LD_{50}/ED_{50})^*$	ED_{50} , мг/кг	$(LD_{50}/ED_{50})^*$	ED_{50} , мг/кг	$(LD_{50}/ED_{50})^*$
АН-29	0,22 (0,11...0,45)	318,2	1,40 (0,96...2,04)	50,0	≈0,4	175,0
АН-75	2,00 (1,07...3,74)	250,00	7,00 (4,73...10,36)	71,43	0,41 (0,24...0,71)	-
Промедол	0,46 (0,29...0,74)	297,8	3,2 (3,60...3,8)	42,8	1,00 (0,81...1,24)	137,0
Трамал	4,20 (3,10...5,7)	47,6	12,00 (7,40...19,4)	16,7	9,8 (6,4...14,9)	20,4

*Индекс широты фармакологического действия.

Таблица 4. Способность блокировать сокращения подвздошной кишки морской свинки при электростимуляции (агонистическая активность)

Соединение	Концентрация в кювете, моль	Изменение амплитуды сокращений, %	Блокирующая активность, $ЭК_{50}$, моль
АН-29	$5 \cdot 10^{-7}$	-82,29±7,02	1,65 (0,49...5,61)·10 ⁻⁷
	$2 \cdot 10^{-7}$	-58,49±4,66	
	$1 \cdot 10^{-7}$	-32,86±3,57	
Морфин	$2 \cdot 10^{-6}$	-91,96±4,27	0,94 (0,37...2,35)·10 ⁻⁷
	$1 \cdot 10^{-6}$	-71,96±6,15	
	$2 \cdot 10^{-7}$	-65,81±3,40	
	$1 \cdot 10^{-7}$	-52,15±2,11	
Промедол	$2 \cdot 10^{-8}$	-23,56±2,57	4,2 (2...8,8)·10 ⁻⁷
	$2 \cdot 10^{-6}$	-78,17±6,55	
	$1 \cdot 10^{-6}$	-70,48±3,81	
	$2 \cdot 10^{-7}$	-30,23±4,50	
	$1 \cdot 10^{-7}$	-27,78±3,07	

Таблица 5. Способность вызывать развитие физической зависимости в сравнении с морфином и трамалом. Количество животных в начале опыта – 10

Соединение	Проявление абстиненции		
	Начало прыжков, мин	Животные с прыжками / выжившие	Среднее количество прыжков
Контроль	16,50	2/10	0,50±0,30
АН-29	3,00	4/9	0,89±0,59
АН-75	7,5	2/7	8,00±5,07
Морфин	3,19	7/7	34,43±18,22
Трамал	11,25	4/10	9,90±4,67

Соединение АН-29 обладает противосудорожной активностью (табл. 6).

Нами обнаружено, что в опытах на мышах при химическом и термическом раздражении по анальгетической активности АН-75 в 2...2,5 раза превосходит трамал и в 4 раза уступает промедолу, а в опытах на крысах при механическом раздражении АН-75 эффективнее промедола в 2,5 раза и трамала – в 24,0 раза (табл. 3). Сравнение величины ин-

декса широты фармакологического действия показало, что соединение АН-75 безопаснее трамала 4...5 раз и 1,7 раз промедола.

Таблица 6. Противосудорожная активность АН-29

Соединение	Доза, мг/кг	n*	ЭД ₅₀ , мг/к подкожно
АН-29	28	6/6	12 (8,57...16,8)
	20	5/6	
	14	4/6	
	10	2/6	
	7	0/6	

*Отношение числа животных, предохраненных от судорог, к числу животных в опыте.

Соединение АН-75 является опиатным анальгетиком, о чем свидетельствует его способность блокировать сокращения отрезка кишки в условиях электростимуляции (табл. 7).

Таблица 7. Способность блокировать сокращения подвздошной кишки морской свинки при электростимуляции (агонистическая активность)

Соединение	Изменение амплитуды сокращений, %
АН-75*	-61,75±10,92
Морфин*	-65,81±3,40
Промедол*	-30,23±4,5

*Концентрация соединения в кювете $2 \cdot 10^{-7}$ моль.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пралиев К.Д. С- и N- замещенные моно- и бициклические пиперидины: синтез, стереохимия, превращения и свойства. Новые синтетические анальгетики и анестетики. // Азотистые гетероциклы и алкалоиды: Матер. I Междунар. конф. – Москва, 2001. – С. 130–138.
2. Гидрохлорид 1-(2-этоксипропил)-4-фенил-4-пропионилокси-пиперидина, обладающий анальгетической активностью: пат. 1262908 Рос. Федерация. № 1262908/94; опубл. 27.07.94. Бюл. № 1. – 4 с.
3. Бабаян Э.А. «Просидол» – оригинальный отечественный синтетический анальгетик центрального действия // Новые лекарственные препараты. – 2006. – № 7. – С. 3–6.

Абстинентный синдром после отмены АН-75, потенцированный налорфином, выражен на уровне трамала, но значительно меньше, чем после отмены морфина (табл. 5).

Из таблицы 8 следует, что соединение АН-75 менее токсично, чем промедол, трамал и АН-29. Токсические свойства соединения АН-29 более выражены, чем у промедола и трамала.

Таблица 8. Острая токсичность в сравнении с промедолом и трамалом

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг при внутрибрюшинном введении
АН-75	500
АН-29	70
Промедол	137
Трамал	200

Выводы

На основе 1-(3-этоксипропил)-4-оксопиперидина осуществлен синтез гидрохлорида 1-(3-этоксипропил)-4-фенил-4-пропионилокси-пиперидина (АН-29) и его кристаллического комплекса с β-циклодекстрином (АН-75).

Синтезированные соединения представляют интерес для практической медицины в качестве обезболивающих средств.

4. Осипова Н.А., Арбузова Г.Р. «Просидол» – уникальный отечественный опиоидный анальгетик в универсальной неинвазивной лекарственной форме // Новые лекарственные препараты. – 2006. – № 7. – С. 7–15.
5. Новиков Г. А., Вайсман М.А., Рудой С.В., Самойленко В.В. Перспективы применения «просидола» для лечения хронической боли у онкологических больных // Новые лекарственные препараты. – 2006. – № 7. – С. 16–25.

Поступила 17.03.2010 г.