

**О ЗАВИСИМОСТИ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ОТ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ
НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ПИПЕРИДОЛОВ**

Выявлены некоторые зависимости анальгетического действия от химического строения в ряду 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинил- и 1-(2-этоксиэтил)-4-алкил-4-ацилпиперидинов.

Введение новых фрагментов в молекулу соединения-лидера является рациональным способом поиска фармакологически активных соединений. Исследованиями, проводимыми в лаборатории химии лекарственных веществ Института химических наук им. А.Б. Бектурова МОН РК на протяжении нескольких десятков лет, показано, что модификация синтезированного ранее в лаборатории и выбранного в качестве основного базового синтона 1-(2-этоксиэтил)пиперидона-4 приводит к веществам, обладающим широким спектром фармакологического действия.

Придерживаясь на настоящем этапе наших знаний убеждения об ограниченных возможностях, которые химическая структура сама по себе, без учета ряда других факторов, может дать для предвидения фармакологических эффектов, не следует также пренебрегать достигнутыми успехами в этой области. Известно, что, с одной стороны, существенная трансформация химической структуры фармакологических агентов в ряде случаев не приводит к изменению основного фармакологического действия, а иногда ведет к его потере, с другой стороны, совсем незначительная химическая модификация соединения коренным образом меняет его фармакологическое действие.

Начало настоящей работе положили сведения об обезболивающей активности производных N-алкоксиалкил-4-пиперидола с заместителем, содержащим $-C\equiv C-$

связь при C₄ пиперидинового кольца [1–3]. Среди них особое место занимает анестетик и антиаритмик *казкаин* – гидрохлорид бензойного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-этинилпиперидола-4 [1]. Выбранная стратегия поиска биологически активных соединений базируется на анализе данных фармакологического исследования синтезированных веществ по принципу первичного отбора. Тактика исследования заключается в химической модификации 1-(2-этоксиэтил)пиперидона-4 с последующей фармакологической оценкой действия новых производных.

Замена терминального водорода этинильной группы *казкаина* на алкильный заместитель должна была привести к изменению фармакологических свойств. С этой целью взаимодействием 1-(2-этоксиэтил)пиперидона-4 с различными моноалкилзамещенными ацетиленами получен ряд 4-алкинилпиперидолов-4 [4], гидрирование которых привело к соответствующим насыщенным спиртам [5], ацилированием третичных ненасыщенных и насыщенных 4-гидроксипиперидинов получены соответствующие сложные эфиры [4-7].

Синтезированные сложные эфиры 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинилпиперидолов в виде оксалатов или комплексов указанных соединений с β-циклодекстрином (ЦД) прошли первичный фармакологический скрининг в Казахском научно-исследовательском ветеринарном институте.

Важные моменты, которые необходимо отметить, следующие: 1) исследуемые вещества относятся к двум гомологическим рядам, генетически друг с другом связанным, – производным 1-(2-этоксиэтил)-4-ацилоксипиперидина, содержащим алкинильную или алкильную группы в 4-положении кольца; 2) результаты фармакологических испытаний получены с использованием одних и тех же методик для определения одного вида активности в параллельно поставленных опытах, в одинаковых условиях (концентрации веществ, животные, препараты сравнения и т.д.). Это позволяет выявить зависимости, существующие между химической структурой вещества и его фармакологическим действием.

Данные фармакологического скрининга синтезированных соединений представлены в таблице и на рис. 1–3. Следует обратить внимание на то, что трудность выявления закономерностей «структура – активность» также заключается

в том, что некоторые ацилоксипиперидины исследовались в виде их щавелевокислых солей, а другие – в виде комплексов оксалатов с ЦД. Поскольку свойства ЦД комплексов включения отличаются от свойств самих веществ (более низкая токсичность, большая продолжительность действия и др.), мы провели сравнения в ряду оксалатов и комплексов оксалатов 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинил- и 1-(2-этоксиэтил)-4-алкилпиперидолов с ЦД.

Анализ сведений о фармакологической активности производных позволил выявить некоторую зависимость между их химическим строением и фармакологической активностью. Так, если препарат *казкаин* и некоторые его производные обладали местноанестезирующим действием [1–3], то можно отметить довольно редко наблюдаемую особенность, что практически все синтезированные 1-(2-этоксиэтил)-4-*алкинил*-4-ацилоксипиперидины в той или иной мере являются анальгетиками, причем в отличие от препарата сравнения трамала они вызывают наступление полной анальгезии (таблица, рис. 1–3).

На рис. 1 приведены диаграммы анальгетической активности и токсического действия оксалатов 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинил-4-*пропионилокси*- и 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинил-4-*бензоилокси*пиперидинов. Можно заметить, что длина цепочки алкинильного заместителя существенно не влияет на активность оксалатов *пропионовых* эфиров 4-алкинил-4-оксипиперидинов – продолжительности вызываемых ими полной и общей анальгезии, находятся приблизительно в одном пределе (от 77 до 130 и 160–213 мин соответственно), при этом токсичность C₅H₇-, C₆H₉- и C₉H₁₅- замещенных (142–235 мг/кг) оказалась сравнимой с токсичностью трамала (175 мг/кг), а C₇H₁₁-производное обладало самым низким ее показателем (более 800 мг/кг) (рис. 1).

Таблица. Анальгетическая активность производных 4-замещенных 1-(2-этоксиэтил)пиперидолов-4



R	R ₁								
	CH ₃			C ₂ H ₅			C ₆ H ₅		
	Продолжительность, анальгезии, мин		Токсичность	Продолжительность, анальгезии, мин		Токсичность	Продолжительность, анальгезии, мин		Токсичность
	полная	общая		полная	общая		полная	общая	
C≡CC ₃ H ₇ ¹	113,4±12,3 ¹	180 ¹	>800 ¹	105,0±0,0 ¹	180 ¹	235 ¹	>240 ¹	>240 ¹	>1500 ¹
C≡CC ₄ H ₉	>240 ²	>240 ²	900,0±93,00 ²	76,7±33,1 ¹	213,33±11,3 ¹	141,5±7,07 ¹	223,3±6,7 ¹	>240 ¹	390,0±67,08 ¹
C≡CC ₅ H ₁₁	216,7±9,8 ²	>240 ²	480 ²	120,0±30,0 ¹	>120 ¹	>800 ¹	122,3±17,32 ¹	180,0 ¹	761,0±33,3 ¹
C≡CC ₇ H ₁₅	221,7±14,3 ²	>240 ²	668±90,97 ²	130,0±15,8 ¹	180,0 ¹	175±7,07 ¹	Отс. ¹	Отс. ¹	-
C ₅ H ₁₁	176,7±11,3 ¹	>240 ¹	141,5±7,07 ¹	186,7±7,8 ¹	>240 ¹	140±7,07 ¹	Отс. ¹	Отс. ¹	220±33,33 ¹
C ₆ H ₁₃	Отс. ¹	Отс. ¹	>400	125,0±18,0 ²	180 ²	210±7,07 ²	Отс. ¹	Отс. ¹	300-400 ¹
C ₇ H ₁₅	Отс. ¹	Отс. ¹	>500 ¹	Отс. ²	Отс. ²	145±13,06 ²	Отс. ¹	Отс. ¹	100 ¹
C ₉ H ₁₉	145±5,0 ²	180,0 ²	174±24,22 ²	50,0±18,0 ²	180,0 ²	140±7,07 ²	115,0±10,0 ²	180,0 ²	620,0±32,73 ²
Трамал ³	Отс.	75,0±9,1,	175±30,15						

¹ – оксалат,

² – Комплекс оксалата с β -циклодекстрином.

³ – Препарат сравнения.

Известно, что введение фенильной группировки в 4-положение пиперидинового кольца наряду с увеличением обезболивающего действия приводит к повышению токсичности препаратов. Как оказалось, оксалаты **бензойных** эфиров 4-алкинил-4-оксипиперидинов оказались более активными – по продолжительности анальгезии они превосходят пропионовые эфиры. С удлинением алкильной цепочки 4-алкинил-4-бензоилоксипиперидинов анальгетическое действие падает: продолжительность полной и общей анальгезии уменьшается в ряду $C_5H_7 > C_6H_9 > C_7H_{11} > C_9H_{15}$, причем следует отметить, что оксалат бензойного эфира 4-(нонин-1-ил)замещенного пиперида не является анальгетиком.

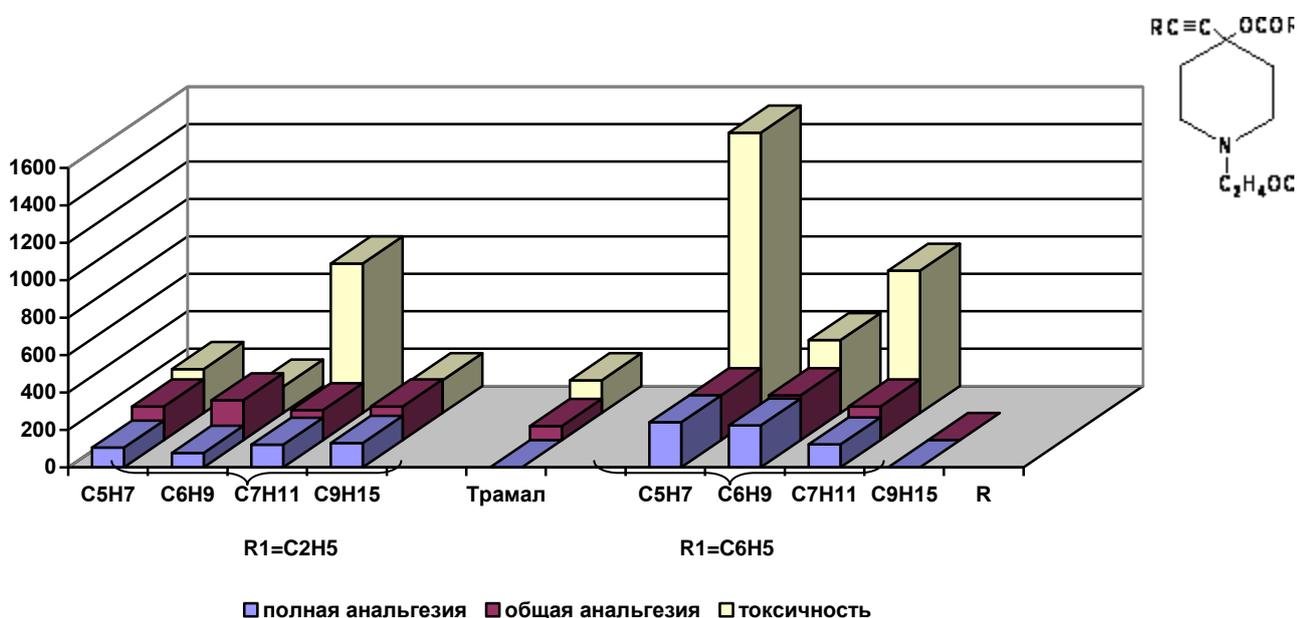


Рис. 1. Анальгетическая активность (мин) и токсичность (мг/кг) оксалатов пропионовых и бензойных эфиров 1-(2-этоксиэтил)-4-(С4-С9)- алкинилпиперидолов-4

Из рис. 1, 2 можно видеть, что вопреки ожиданиям бензойные эфиры 4-(алкин-1-ил)пиперидолов обладают относительно низкой токсичностью (от 390 до более 1500 мг/кг), при этом из четырех эфиров менее токсичным оказался 1-(2-этоксиэтил)-4-(**пентин**-1-ил)-4-бензоилоксипиперидин. Наряду с ростом токсического действия с увеличением длины алкинильной цепочки заместителя при С₄ наблюдается падение анальгетической активности.

Хорошо прослеживается изменение анальгетического действия и токсичности 1-(2-этоксиэтил)-4-(*пентин*-1-ил)-4-ацилоксипиперидинов в зависимости от природы ацильного остатка (рис. 2). Так, по действию уксусный и пропионовый эфиры ненасыщенного спирта приблизительно одинаковы, тогда как бензойный эфир превосходит их по активности более чем в 2,5 раза, при этом являясь менее токсичным.

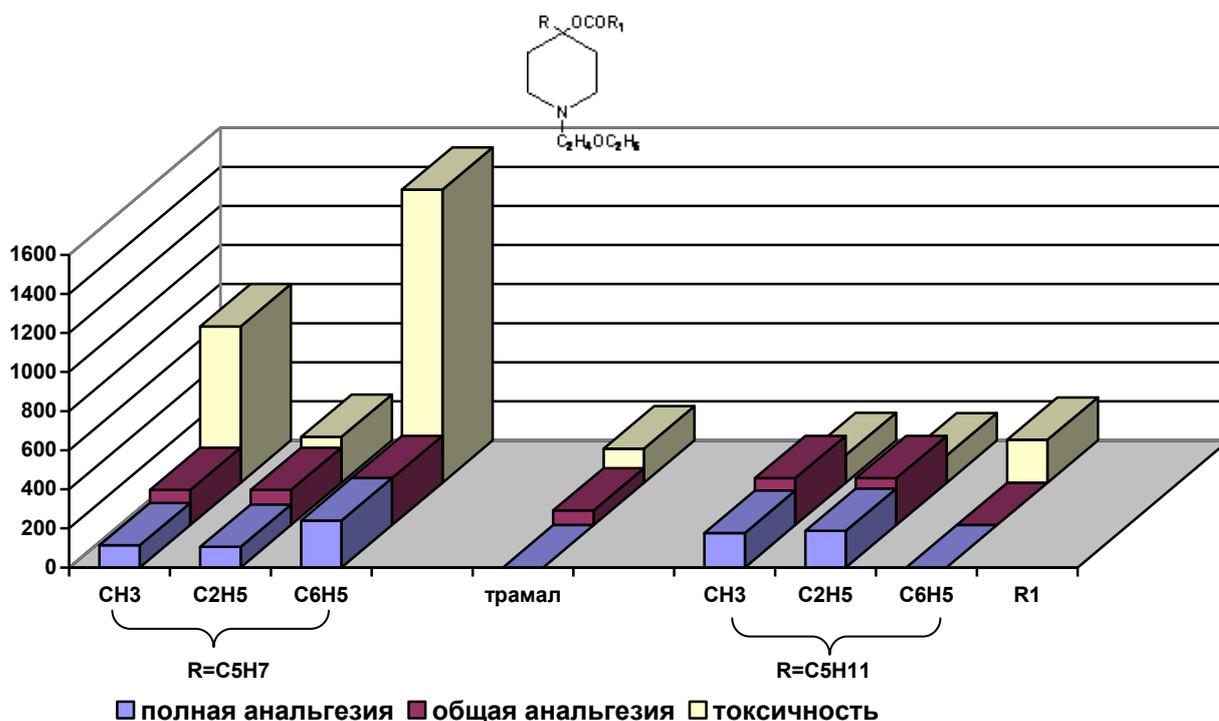


Рис. 2. Анальгетическая активность (мин) и токсичность (мг/кг) оксалатов уксусного, пропионового и бензойного эфиров 1-(2-этоксиэтил)-4-(пентин-1-ил)- и 1-(2-этоксиэтил)-4-пентилпиперида-4

Как правило, наличие тройной связи в молекуле вещества обеспечивает более низкую токсичность. Для установления влияния полного насыщения тройной связи алкинильного заместителя в 4-положении пиперидинового кольца на активность рассмотрены приведенные на рис. 2 сравнительные диаграммы анальгетической активности и токсичности оксалатов 1-(2-этоксиэтил)-4-(пентин-1-ил)-4-ацилоксипиперидинов и соответствующих им 4-пентилпроизводных. Данные свидетельствуют о том, что гидрирование тройной связи привело, как и ожидалось, к значительному росту токсичности. Например, если токсичность уксусного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-пентил-4-

пиперидола составляла более 800 мг/кг, то у его гидрированного производного она возросла более чем в 5,7 раза (141 мг/кг).

Продолжительность полной анальгезии, вызываемой 1-(2-этоксиэтил)-4-**пентил**-4-**ацетилокси**- и 1-(2-этоксиэтил)-4-пентил-4-**пропионилокси**пиперидином, по сравнению с соответствующими ненасыщенными аналогами возрастает в 1,5 и 1,8 раза. Отмечено, что замена алкинильного заместителя на алкильный в 1-(2-этоксиэтил)-4-(**пентин-1-ил**)-4-**бензоилокси**пиперидине, превосходившем по активности уксусный и пропионовый эфиры, привела к полной потере анальгетической активности.

Более того, обращает на себя внимание тот факт, что ни один оксалат 1-(2-этоксиэтил)-4-(C_5 - C_7 -**алкил**)-4-**бензоилокси**пиперидинов не проявляет обезболивающего действия, а их токсичность с ростом цепи алкильного радикала при C_4 увеличивается с 220 до 100 мг/кг.

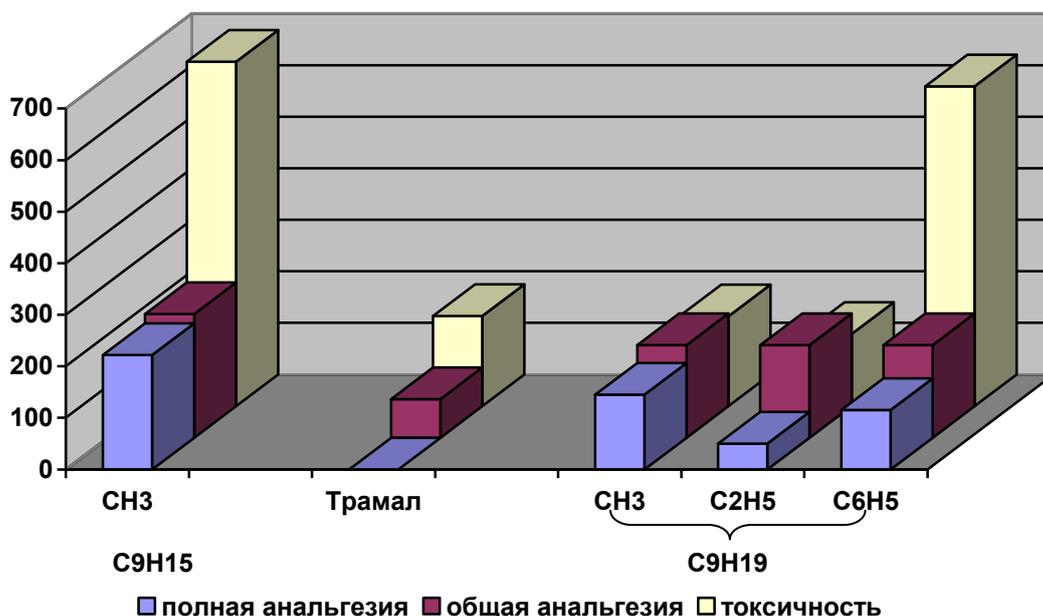


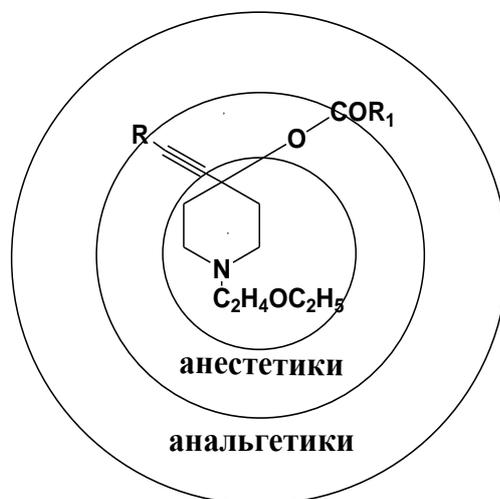
Рис. 3. Анальгетическая активность (мин) и токсичность (мг/кг) комплексов оксалатов уксусного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-(нонин-1-ил)- и 1-(2-этоксиэтил)-4-нонил-4-ацилоксипиперидинов с ЦД

Что касается ЦД комплексов оксалатов, то сравнение можно провести между ЦД комплексом оксалата уксусного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-(нонин-1-

ил)пиперидола-4 и его насыщенным аналогом. Как и в ряду оксалатов уксусных эфиров пиперидолов-4, можно заметить увеличение токсичности в 3,8 раза при переходе от 4-алкинил- к 4-алкил-4-ацетил-оксипиперидину на фоне незначительного падения анальгетической активности (рис. 3).

Как видно, замена ацетильного остатка на пропионильную или бензоильную группы не сказывается на общей продолжительности анальгезии. из трех эфиров самая низкая продолжительность полной анальгезии (50 мин) характерна для пропионового эфира, а уксусный и бензойный эфиры одинаковы по действию (около 140 мин).

«Генетический код» обезболивающих препаратов на основе пиперидина, содержащих этинильную группу в заместителе при C₄, можно представить в виде круга, напоминающего мишень. Только вместо «десятки» - пиперидиновый цикл с 1-(2-этоксипропионильным) заместителем, в последующих кругах – втором и третьем обозначены радикалы при C₄ (этинильная и ацилокси группа).



В зависимости от типа замещения этинила соединение может проявлять те или иные обезболивающие свойства. Например, если $R=H$ или $-CH=CH_2$, то соединение обладает местноанестезирующей активностью [1, 2]; когда $R=Ph$, наблюдается пограничное состояние: анестезирующее действие сохраняется, и появляется слабая анальгетическая активность [3]; замещение терминального водорода этинильной группы на Alk приводит к проявлению анальгетического

действия. Длительность действия и токсичность анальгетиков на основе 4-алкинилпиперидина определяют длина алкильной цепочки при этинильной группе и природа ацильного заместителя. Если рассматривать схему, минуя второй уровень, т.е. как бы визуальнo вычлeняя тройную связь, то, например, от пропионовых эфиров спиртов, где $R = C \equiv CPh$ или $C \equiv CC_5H_{11}$, сразу можно прийти к анальгетикам – *просидолу* или 1-(2-этоксиэтил)-4-пентил-4-пропионилоксипиперидолу.

Следовательно, в некотором приближении можно сделать заключение, что варьируя характер и длину цепи алкильного заместителя при C_4 , изменяя природу ацильного заместителя, можно создавать потенциально фармакологически активные вещества с заданным действием. Конечно, при этом не нужно забывать, что выявленные закономерности между структурой вещества и его действием не имеют универсального характера, поскольку они установлены на основании скрининга очень узкого ряда 4-алкинил- и 4-алкил-4-ацилпроизводных, полученных на основе 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина, и не учитывают всех возможных взаимодействий лекарственного вещества с живым организмом.

В результате фармакологического скрининга обнаружены и другие неожиданные факты: помимо обезболивающего действия производные 1-(2-этоксиэтил)-4-(алкин-1-ил)-4- и 1-(2-этоксиэтил)-4-алкил-4-ацилоксипиперидолы обладают спазмолитической и антибактериальной активностью, в частности, в отношении микобактерий туберкулеза.

Таким образом, полученные результаты дают основание считать, что 1-(2-этоксиэтил)пиперидон-4, несомненно, является соединением-лидером и может быть отнесен к так называемым «привилегированным структурам», поскольку даже незначительные изменения в его структуре приводят к увеличению активности, снижению токсичности и зачастую возникновению новых биологических свойств.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Пат. 3137 РК. Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилоксопиперидина, обладающий местноанестезирующей активностью / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К., Тараков С.А., Босяков Ю.Г., Утепбергенова Р.К., Шин С.Н., Кадырова Д.М. // БИ. №1. 19696.
- 2 *Пралиев К.Д., Ю В.К., Фомичева Е.Е., Ахметова Г.С.* Взаимосвязь структуры производных пиперидина с местно-анестезирующей активностью // *Новости науки Казахстана*. Алматы, 2000. С. 24-26.
- 3 *Ю В.К., Салита Т.А.* Синтез производных 1-(2-этоксиэтил)пиперидона, установление связи между строением и обезболивающей активностью // *Тез. докл. 3-й Гродненской областной конф. молодых ученых и специалистов*, Гродно, 1986. С. 24.
- 4 *Орынбекова З.О., Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К.* Синтез ряда новых 1-(2-этоксиэтил)-4-алкилэтинил-4-гидроксипиперидинов и их некоторых сложных эфиров // *Мат. междунаrod. научной конф. «Актуальные проблемы науки и образования в области химии и биологии»*. Алматы, 2005. С. 335–338.
- 5 *Исакова Т.К., Орынбекова З.О., Пралиев К.Д.* Синтез новых производных пиперидина // *Мат-лы. III Междунаrod. конф. по теорет. и exper. химии*. Караганда, 2006. С. 222–223.
- 6 Предпат. РК №17638. Бензойный эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-(гептин-1-ил)-пиперидин-4-ола и промежуточный продукт его синтеза / Пралиев К.Д., Ю В.К., Исакова Т.К., Джансенгирова А.Т., Орынбекова З.О., Шин С.Н. // *БИ.2006. Бюл.изобр. №8. 3с.*
- 7 Предпат. РК №17639. Бензойный эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-(пентин-1-ил)пиперидин-4-ола и промежуточный продукт его синтеза / Пралиев К.Д., Ю В.К., Исакова Т.К., Джансенгирова А.Т., Орынбекова З.О., Шин С.Н. // *БИ. 2006. Бюл. изобр. №8. 2с.*

Резюме

1-(2-Этоксиэтил)-4-алкинил- жќне 1-(2-этоксиэтил)-4-алкил-4-ацилокси- пиперидиндердiг ќатарында анальгетикалыћ ќсердiг химиялыћ ќрылысына кейбiр тќуелдiлiктерi аныћталынды.

Институт химических наук

им. А.Б. Бектурова,

г. Алматы

Поступила 05.03.07 г.