

Новые перспективные анальгетики

Е.А.Морозова, А.В.Болкунов, М.П.Долгих, Т.Г.Толстикова, Э.Э.Шульц

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворозжцова СО РАН, Новосибирск

Ключевые слова: пирролидиноморфинаны, анальгетическая активность, электрофизиологические показатели, налоксон.

Одной из задач современной фармакологии является поиск новых анальгетических агентов, имеющих высокую эффективность, сходную с морфином, и при этом не обладающих побочными эффектами. Широкое распространение получил синтез опиоидов путем синтетических трансформаций алкалоида тебаина [3]. При этом введение дополнительных гетероциклических фрагментов в молекулу тебаина позволяет получать перспективные анальгетические агенты [2].

В результате циклоприсоединения тебаина к N-замещенным маленимидам были синтезированы новые производные морфина, содержащие 7,8-гетероциклический фрагмент. В результате скринингового тестирования более двух десятков соединений этого типа были выбраны два наиболее эффективных агента I и II.

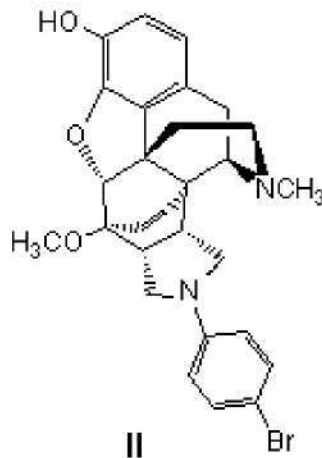
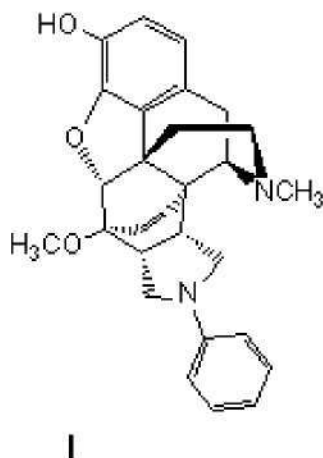
морфин, вводимый аналогично в дозе 6 мг/кг.

Для определения возможных механизмов анальгетической активности агентов животным вводили налоксон подкожно в дозе 1 мг/кг.

Для выяснения характерных для морфина побочных эффектов на автоматизированном электрофизиологическом комплексе LabLinc ("Coulbourn Inst.", США) определяли воздействие исследуемых агентов на электрофизиологические показатели сердца (ЭКГ, ЧСС), артериальное давление и дыхание. Для этого животным вводили агенты внутривенно в дозе 1,8 мг/кг.

Статистическую обработку данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) при помощи компьютерной программы "Origin 7.0".

Результаты и обсуждение. Соединения I и II



Целью данной работы являлось описание фармакологических свойств выбранных агентов, исследование взаимосвязи структура – активность и возможных механизмов анальгетической активности.

Материалы и методы. Опыты были проведены на нелинейных мышах массой 20-25 г. Анальгетическую активность соединений изучали на стандартных моделях экспериментальной боли: тесты "горячая пластина" ($T = 54^{\circ}\text{C}$) и "отведение хвоста" ($T = 54^{\circ}\text{C}$).

Исследуемые агенты вводили однократно внутрижелудочно в виде водно-глицеринового (твин 80) раствора за 1 час до воспроизведения модели в дозе $\text{ED}_{50} = 5,0$ мг/кг. Эталонном сравнения служил

являются пирролидино-производными тебаина. После введения исследуемых агентов (через 15-30 мин) у животных наблюдается характерный для морфиноподобных агентов синдром Штраубе.

В стандартных моделях оба соединения проявляют сходную с морфином высокую анальгетическую активность ($p < 0,001$), полностью предотвращая развитие болевой реакции. Пролонгированность анальгетического эффекта в тесте приведена в табл. Следует отметить, что анальгетическая активность соединения I постепенно снижается к 3-му часу эксперимента, в то время как соединение II сохраняет высокую, сравнимую с морфином, активность на протяжении всего опыта. Такое различие в анальгетической эффективности, возмож-

но, связано с наличием атома брома в арильном фрагменте у агента II.

В тесте «горячая пластина» соединение I не

давления. В то же время введение соединения II приводит к снижению давления (в среднем на 16%) и не оказывает никакого влияния на ЭКГ и дыхание.

Динамика анальгетического действия производных
пирролидиноморфина в тесте «укусные корчи»

Таблица

Агент, 5 мг/кг	Количество корчей			
	Через 30 мин	Через 1 час	Через 2 часа	Через 3 часа
I	0 ± 0	0 ± 0 **	0 ± 0 *	3,83 ± 2,16
II	0 ± 0	0 ± 0 **	0 ± 0 *	0 ± 0 *
Контроль	6,0 ± 1,37	5,0 ± 1,44	6,67 ± 2,16	6,67 ± 2,16
Морфин, 6 мг/кг	-	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

Примечание ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

активно, в то время как соединение II, содержащее 4-бромфенильный заместитель при атоме азота, обладает анальгетической активностью, превосходящую активность морфина в 2 раза. Способность бромсодержащего производного подавлять термические и химические болевые реакции позволяет предположить о связывании его в большей степени, чем морфина, с μ - и χ -рецепторами [1].

На модели «отведение хвоста» оба соединения практически не активны (10% от максимально возможного эффекта), поскольку считается, что данный тест отражает в основном взаимодействие с σ -рецепторами. К тому же морфин на этой модели тоже не активен [4].

Для определения вовлечения опиоидной системы в механизм обезболивания исследуемыми соединениями, их анальгетический эффект был исследован на фоне введения налоксона, который является антагонистом опиоидной системы. Было показано, что введение налоксона снижает анальгетический эффект соединений только на 28 и 28,8% соответственно ($p < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о частичном вовлечении опиоидной системы в механизм анальгетической активности этих соединений.

Электрофизиологический анализ агентов I и II на крысах показал, что соединение I имеет побочные эффекты, аналогичные морфину, такие как незначительное угнетение дыхания, брадикардию и нестабильность артериального систолического

Выводы. Новые производные морфина, содержащие 7,8-гетероциклический фрагмент, обладают высокой анальгетической активностью. В механизм этой анальгетической активности опиоидная система вовлечена только частично. Введение атома брома в арильный заместитель при атоме азота увеличивает пролонгированность анальгетического эффекта и снимает побочные эффекты, свойственные морфину.

Литература

1. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. // Лиганды опиатных рецепторов. – М., Наука. 1985. 272 с.
2. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э. // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровское сообщение. 2002. № 7. С.9-20.
3. Casy A.F., Parfitt R.T. Opioid analgesics. – Chemistry and Receptors. N.Y., L.: Plenum Press. 1986. P.9-104.
4. Stephen D.L., Melzack R. // Exp. Neurol. 1983. V.81 (1). P.167-176.

Работа выполнена при поддержке Интеграционной программы Сибирского отделения РАН (№ 146) «Разработка лекарственных и профилактических препаратов для медицины. Фундаментальные основы и их реализация».

New perspective analgesics

E.A. Morozova, A.V. Bolkunov, M.P. Dolgikh, T.G. Tolstikova, E.E. Shults

N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS, Russia, Novosibirsk

Key words: pyrrolidinomorphinanes, analgesic activity, electrophysiological parameters, naloxone.

Searching for new analgesics with high efficiency and lack of side effects is one of the aims of the present pharmacology. The analgesic activity and electrophysiological parameters of 7,8-heterofused pyrrolidinomorphinan derivatives were studied. It was shown that these compounds had high analgesic activity in different tests. The opioid system is involved in this mechanism of analgesia just in part. Introduction of single bromine atom in the aryl moiety assists to the prolongation of analgesic activity and reducing of the side effects typical to morphine.