

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА МОДЕЛИ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗДРАЖЕНИЯ

¹-Козловский В.И., ²-Пралиев К.Д., ¹-Гончарук В.В., ³-Заводник Л.Б.,
²-Ахметова Г.С., ²-Искакова Т.К., ²-В.К. Ю., ¹-Мухлядо А.В.

¹-УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

²-АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан

³-УО «Гродненский государственный аграрный университет», Гродно, Беларусь

Известно, что ряд производных пиперидина обладает анальгетической активностью. Цель настоящего исследования – изучить анальгетические свойства 18 новых производных пиперидина, а также установить роль опиоидных рецепторов в механизме их анальгетического действия. Исследование выполнено на белых мышах с использованием модели термического раздражения (метод «горячей пластинки»). Установлены два новых соединения, обладающие выраженной анальгетической активностью, причём анальгетический эффект их устранялся антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном, что позволяет отнести эти соединения к опиоидным анальгетикам.

Ключевые слова: новые производные пиперидина, анальгетический эффект, опиоидные рецепторы, термическое раздражение, мыши.

Введение. Для подавления патологической боли в медицине широко используются анальгетики – средства, избирательно угнетающие болевую чувствительность. Имеющиеся в арсенале медицины анальгетические средства далеки от идеала, поэтому существует настоятельная необходимость внедрения в клиническую практику новых анальгетиков. Одной из групп химических соединений, привлекающих особое внимание в отношении поиска новых анальгетиков, являются производные пиперидина. Первым представителем этого класса соединений, внедрённым в клиническую практику в качестве анальгетика, явился меперидин (петидин), синтезированный в 1932 г. В дальнейшем в качестве опиоидных анальгетиков в клиническую практику были внедрены и широко используются в настоящее время другие производные пиперидина, такие как промедол (тримеперидин), фентанил, алфентанил, суфентанил, ре-мифентанил.

В последнее время в клинику в качестве анальгетика внедрён просидол – гидрохлорид 1-(2-этокситил)-4-фенил-пропионилоксипиперидина, полученный учёными Института химических наук Республики Казахстан им. А.Б. Бектурова [2, 5]. Просидол не уступает по анальгетической активности из-вестному анальгетику бупренорфину, отличаясь минимальным количеством побочных эффектов. Были также исследованы 24 новых производных 1-(2-этокси-этил)-пиперидина с различными замещениями в 4-м положении, синтезированных под руководством академика К.Д. Пралиева, из них у трёх соединений выявлены анальгетические свойства [6]. Этим же коллективом учёных синтезирован гидрохлорид 1-(3-этоксипропил)-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина и его кристаллический комплекс с циклодекстрином, зарекомендовавшие себя как высокоактивные анальгетики в экспериментах на животных [1].

Изучение анальгетических свойств производных пиперидина продолжается и в последние годы. Так, были синтезированы новые производные пиперидина, взаимодействующие с ORL1 (opioid receptor like, опиоидоподобный рецептор) – недавно открытым подтипом рецепторов, эндогенный лиганд которых – ноцицептин – участвует в регуляции болевой чувствительности [13]. Выявлены также новые соединения класса производных пиперидина, анальгетический эффект которых обусловлен взаимодействием

с глутаматными NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторами [9], опиоидными сигма- [11] и дельта- [8] рецепторами. Показано, что анальгетической активностью обладают алкалоиды растения *Cassia spectabilis*, по химическому строению являющиеся 2,3,6-замещёнными производными пиперидина [10]. Изучаются также анальгетические свойства аналогов фенциклидина – (1-(1-фенилциклогексил) пиперидина [7].

Таким образом, новые производные пиперидина имеют несомненную перспективу для решения актуальной задачи современной медицины – поиска новых средств, обладающих анальгетической активностью.

Цель исследования: изучить анальгетические свойства 18 новых производных пиперидина, а также установить роль опиоидных рецепторов в механизме их действия.

Материалы и методы исследования. Были изучены 18 новых производных пиперидина с замещениями в 1-м и 4-м положениях, синтезированных в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова». Данные соединения были обозначены лабораторными шифрами АГВ (Алматы – Гродно – вещество) и порядковыми номерами 1–18.

Исследование проведено на 300 белых мышах обоего пола массой 20–30 г. Организация данного исследования соответствует международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, а также требованиям GLP («Good Laboratory Practice»).

Все соединения вводились под кожу в объёме растворителя из расчёта 0,02 мл/г массы животного. При проведении экспериментов растворимые в воде соединения АГВ-1 – АГВ-6 растворяли в воде для инъекций, контролем служили животные, которым вводилась вода для инъекций в объёме 0,02 мл/г массы. Так как АГВ-7 – АГВ-18 нерастворимы в воде, их растворяли в смеси универсального поверхностно-активного вещества TWIN-80 и воды в пропорции 1:10, контрольные животные получали указанную смесь в объёме 0,02 мл/г.

Болевую чувствительность при термическом раздражении оценивали с помощью метода «горячей пластинки» [12]. Мышь помещали на нагретую до 55 – 56°C металлическую площадку, постоянная температура которой поддерживалась с помощью ультратермостата. Регистрировали время

от помещения на горячую площадку до начала облизывания лапок; этот показатель оценивался перед введением исследуемых соединений, а также через 10 мин., 30 мин., 1 ч, 2 ч после их введения. Соединения вводили под кожу в дозе 50 мг/кг.

Для оценки механизма анальгетического действия новых производных пиперидина оценивали влияние антагониста опиоидных рецепторов налоксона (1 мг/кг, под кожу) на анальгетический эффект этих соединений.

Была оценена также острая токсичность соединений, проявивших выраженные анальгетические свойства. С этой целью группам животных (по 6–8 в каждой) вводили под кожу исследуемые соединения в разных дозах, наблюдали за животными в течение 5 суток. Регистрировали признаки интоксикации, продолжительность токсического действия и время гибели животных. Для количественной оценки острой токсичности рассчитывали показатель LD₅₀ (доза, вызвавшая гибель 50% исследуемых животных). Для характеристики эффективности и безопасности исследуемых соединений определяли также показатель ED₅₀ (доза, вызвавшая анальгетический эффект у 50% животных) и терапевтический индекс (ТИ), который вычислялся по формуле:

$$ТИ = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft. Inc.). Поскольку распределение в большинстве групп данных отличалось от нормального, результаты выражались как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль – 75-й процентиль). Сравнение данных с контролем проводилось с помощью непараметрических методов с использованием критерия Манна-Уитни для несвязанных групп. Статистически достоверным различие между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$ [2, 3].

Результаты и их обсуждение. Результаты экспериментов по изучению анальгетической активности новых производных пиперидина представлены в таблице 1.

Установлено, что в дозе 50 мг/кг два из исследуемых новых производных пиперидина – АГВ-9 и АГВ-18 – значительно удлиняли время начала облизывания лапок (табл. 1). Максимальный эффект указанных соединений достигался через 30 мин. после их введения. Кроме того, соединения АГВ-2, АГВ-5 и АГВ-17 вызывали незначительное, но статистически достоверное удлинение времени реакции на боль. При введении в меньших дозах эти соединения не вызывали анальгетического эффекта. Остальные исследуемые соединения не изменяли латентный период реакции на термическое раздражение.

Соединения АГВ-9 и АГВ-18 были исследованы при введении в меньших дозах: 25 мг/кг, 12,5 мг/кг, 6 мг/кг и 3 мг/кг (табл. 2). Из таблицы 2 видно, что соединение АГВ-18 во всех указанных дозах увеличивало латентный период реакции на боль. Соединение АГВ-9 вызвало статистически достоверное увеличение данного показателя в дозах 25 мг/кг и 12,5 мг/кг. Анальгетический эффект АГВ-18 сохранялся на протяжении не менее 4 ч. Так, через 3 ч и 4 ч после введения указанного соединения в дозе 25 мг/кг время до начала облизывания лапок составило, соответственно, 28,8 (21,5; 37,6) сек. и 26,7 (22,9; 36,1) сек.

($p < 0,05$ в обоих случаях). Анальгетический эффект АГВ-9 при введении в той же дозе сохранялся менее 2 ч.

Таблица 1 – Влияние исследуемых новых производных пиперидина, вводимых в дозе 50 мг/кг под кожу, на болевую чувствительность мышей при термическом раздражении (метод «горячей пластинки»)

Соединение	Время до начала облизывания лапок (сек)			
	до введения	10 мин	30 мин	1 ч
АГВ-1	12,5 (9,7;13,5)	11,4 (10,0;18,7)	11,1 (8,5;14,5)	11,5 (8,9;14,2)
АГВ-2	10,0 (8,2;12,9)	13,6 (11,0;18,4)	15,0 (14,0;17,2)	14,7 (12,0;18,8)
АГВ-3	14,9 (13,3;16,0)	17,0 (16,2;18,6)	6,4 (2,3;12,4)	6,9 (2,9;18,7)
АГВ-4	10,2 (8,8;12,2)	13,1 (10,6;16,8)	15,0 (13,8;20,8)	16,1 (11,9;21,6)
АГВ-5	12,5 (10,8;15,2)	13,8 (11,2;22,4)	14,4 (12,9;16,1)	13,1 (11,6;13,7)
АГВ-6	10,1 (9,2;10,1)	12 (10,3;12,5)	15,1 (11,4;18,6)	14,6 (13,8;17,5)
контроль 1	15,2 (7,5;18,2)	10,6 (9,8;11,1)	11,0 (7;13,7)	13,0 (9,7;15,4)
АГВ-7	21,1 (15,0;23,6)	22,9 (20,5;28,5)	21,2 (13,5;24,0)	19,8 (13,0;22,3)
АГВ-8	15,8 (15,0;18,2)	19,6 (16,9;21,7)	22,7 (16,0;23,3)	21,0 (17,1;23,4)
АГВ-9	12,7 (9,2;16,0)	63,6 (46,7;120,0)*	104,5 (41,2;120,0)*	62,5 (28,2;91,2)*
АГВ-10	13,4 (10,3;16,2)	16,5 (13,2;20,5)	22,3 (17,3;25,9)	18,7 (15,9;22,8)
АГВ-11	17,3 (15,7;23,1)	19,0 (17,7;25,4)	19,8 (15,6;24,0)	18,0 (13,8;24,0)
АГВ-12	15,2 (13,0;18,0)	20,8 (14,6;25,9)	20,6 (18,9;22,9)	20,3 (15,9;21,0)
АГВ-13	17,2 (14,4;21,3)	22,4 (18,5;23,6)	23,1 (18,3;23,6)	18,4 (16,6;19,6)
АГВ-14	15,6 (14,8;17,3)	18,0 (15,4;21,7)	27,1 (16,7;28,4)	21,9 (15,8;23,6)
АГВ-15	11,8 (11,3;13,9)	18,3 (14,8;23,4)	17,1 (14,5;20,7)	15,9 (14,3;18,0)
АГВ-16	10,5 (9,5;12,3)	15,7 (14,7;17,1)	19,1 (16,2;27,9)	20,5 (15,3;24,6)
АГВ-17	15,9 (21,0;18,3)	17,3 (15,3;20,2)	31,5 (22,9;36,0)*	20,5 (17,3;28,6)
АГВ-18	1,2 (11,1;12,8)	94,0 (56,3;120,0)*	>120*	120,0 (56,1;120,0)*
контроль 2	16,2 (14,3; 16,9)	19,1 (17,2;23,7)	18,5 (13,3;22,8)	16,3 (14,3;22,5)

Примечание: Числа в скобках – (25-й процентиль; 75 процентиль); контроль 1 – вода для инъекций (к соединениям АГВ-1 – АГВ-6, контроль 2 – смесь TWIN-80 и воды в пропорции 1:10 (для соединений АГВ-7 – АГВ-18); * – статистически достоверное различие в сравнении с контролем ($p < 0,05$))

Таблица 2 – Влияние АГВ-9 и АГВ-18, вводимых в различных дозах, на болевую чувствительность мышей при термическом раздражении

Соединение	Доза (мг/кг), n	Время до начала облизывания лапок (сек)				
		до введения	10 мин	30 мин	1 ч	2 ч
АГВ-9	25, n=6	18,6 (17,3;20,6)	26,2 (22,3;34,1)*	33,9 (29,0;36,7)*	30,5 (24,8;66,4)*	22,8 (20,7;35,9)*
	12,5, n=8	16,7 (14,2;18,6)	25,4 (20,5;30,9)*	26,7 (22,0;39,9)*	20,1 (16,8;34,1)	20,7 (14,3;26,5)
	6, n=6	14,5 (13,0;16,8)	22,2 (19,2;28,2)	22,9(20,1; 33,2)	19,4 (15,1;23,9)	17,1 (16,2;20,9)
АГВ-18	25, n=8	16,2 (15,4;17,2)	29,8 (25,4;35,1)*	62,9 (26,4;120,0)*	107,4 (35,7;120,0)*	69,3 (26,4;120,0)*
	12,5, n=8	13,3 (11,9;16,0)	21,1 (17,1;24,5)	36,1 (28,0;41,3)*	31,4 (23,5;60,1)*	26,2 (22,6;28,7)*
	6, n=13	15,6 (13,9;17,8)	18,1 (14,8;23,1)	31,7 (18,8;34,5)	26,3 (18,5;34,5)*	32,5 (21,4;49,5)*
	3, n=10	15,8 (14,2;24,2)	19,4 (15,9;22,0)	28,9 (20,6;33,9)*	28,6 (21,2;37,6)*	25,2 (21,2;37,6)*
	Контроль	n=8	16,3 (12,9;19,3)	18,1 (14,1;20,2)	19,1 (14,4;25,1)	16,2 (14,1;23,0)

Примечание: числа в скобках – (25-й процентиль; 75 процентиль); * – статистически достоверное различие в сравнении с контролем ($p < 0,05$)

Установлено также, что антагонист опиоидных рецепторов налоксон (1 мг/кг) полностью устранял анальгетический эффект АГВ-18 и частично уменьшал анальгезию, вызванную АГВ-9 (табл. 3). При введении соединений АГВ-9 и АГВ-18 в дозе 50 мг/кг отмечалось некоторое угнетение двигательной активности. При введении данных соединений в меньших дозах существенных изменений внешнего вида и поведения животных не отмечено.

Таблица 3 – Влияние налоксона (1 мг/кг) на анальгетический эффект АГВ-9 и АГВ-18 при термическом раздражении

Лабораторный шифр соединения	Доза (мг/кг, под кожу), число животных (n)	Время до начала облизывания лапок (сек)			
		до введения	10 мин	30 мин	1 ч
АГВ-9	50, n=5	18,7 (12,2;26,0)	43,6 (26,9;70,0)*	94,5 (41,2;120,0)*	62,5 (28,2;91,2)*
	25, n=5	19,6 (17,3;20,6)	26,2 (22,3;34,1)	53,9 (39,0;76,7)*	38,5 (24,8;66,4)*
АГВ-9 + налоксон	50, n=6	17,9 (13,6;24,7)	25,1 (17,1;31,2)	47,0 (32,5;62,0)*	39,5 (24,6;55,4)*
	25, n=6	17,0 (14,6;19,9)	18,0 (12,8;26,1)	29,3 (20,9;33,5)*	22,1 (17,6;27,0)
АГВ-18	25, n=6	16,2 (15,4;17,2)	29,8 (25,4;35,1)*	62,9 (26,4;120,0)*	107,4 (35,7;120,0)*
	12,5, n=6	13,3 (11,9;16,0)	17,1 (12,1;22,5)	36,1 (28,0;41,3)*	31,4 (23,5;60,1)*
АГВ-18 + налоксон	25, n=6	15,6 (13,9;17,8)	13,1 (10,8;18,1)	14,7 (9,8;18,5)	16,3 (11,5;18,5)
	12,5, n=6	10,2 (8,8;12,2)	13,1 (10,6;16,8)	15,0 (13,8;20,8)	16,1(11,9;21,6)

Примечание: * – статистически достоверное различие в сравнении с контролем ($p < 0,05$)

Для оценки безопасности применения соединений АГВ-9 и АГВ-18, проявивших анальгетические свойства, были рассчитаны также показатели ED50 (доза, анальгетический эффект у 50% животных и терапевтический индекс (LD50/LD50). Данные показатели новых производных пиперидина сопоставлены с аналогичными показателями эталонного анальгетического препарата промедола, полученными ранее [6] (см. таблицу 4). Также было установлено, что величины LD50 для АГВ-9 и АГВ-18 составили, соответственно, 108,7 (95,4;129,8) мг/кг и 118,0 (105,3; 138,2) мг/кг. По данному показателю они несколько уступают эталонному анальгетику промедолу, LD50 которого составляет 200,0 (183,3;216,7) мг/кг [6]. Токсическое действие летальных доз АГВ-9 и АГВ-18 проявлялось общим угнетением, затем развивались судороги, сменявшиеся адинамией. Смерть наступала в течение первых суток после введения соединений.

Таблица 4 – Показатели LD50, ED50 и терапевтического индекса (ТИ) для АГВ-9, АГВ-18 и промедола

Вещество	LD ₅₀ (мг/кг)	ED ₅₀ (мг/кг)	ТИ
АГВ-9	108,7 (95,4;129,8)	9,8 (7,5;12,1)	11,1
АГВ-18	118,0 (105,3; 138,2)	2,9 (1,9;3,9)	40,7
Промедол	200,0 (183,3; 216,7)	2,5 (1,2;3,8)	80

Литература

- Ахметова, Г.С. Синтез и фармакологические свойства нового гомолога отечественного оригинального анальгезирующего лекарственного средства просидол / Г.С. Ахметова, А.К. Амантаева, В.К. Ю [и др.] // Известия Томского политехнического университета. – 2010. – Т. 317, №3. – С. 140 – 144.
- Бабаян, Э.А. «Просидол» – оригинальный отечественный синтетический анальгетик центрального действия / Э.А. Бабаян // Новые лекарственные препараты. – 2006. – № 7. – С. 3–6.
- Барков, Н.К. О зависимости фармакологического эффекта от соотношения комби-нируемых веществ / Н.К. Барков // Фармакол. и токсикол. – 1961. -- №1. – С. 36 – 40.
- Боровиков, В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков. – Санкт-Петербург: Питер, 2003. – 688 с.
- Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-фенил-4-пропиони-

Из таблицы 4 видно, что АГВ-18 хотя и не уступает промедолу по силе анальгетического действия (ED50), но несколько уступает последнему по широте терапевтического действия (ТИ). Это обусловлено более высокой токсичностью АГВ-18. Что касается АГВ-9, то указанное соединение обладает малой широтой терапевтического действия.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что из 18 изученных новых производных выраженных анальгетическими свойствами обладают два соединения: гидрохлорид пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-бутил-пиперидин-4-ола (АГВ-9) и гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-бутил-4-циклопропанкарбонил-оксипиперидин (АГВ-18). Ещё три соединения – АГВ-2, АГВ-5 и АГВ-17 – вызвали незначительное удлинение латентного периода реакции на боль на модели термического раздражения в очень высокой дозе – 50 мг/кг.

Недостатком наиболее активного в отношении анальгетического эффекта из исследованных новых производных пиперидина – АГВ-18 – является большая токсичность в сравнении с известным анальгетиком промедолом.

Важно, что это соединение имеет некоторые преимущества, которые могут иметь значение в клинической практике: 1) относительно большая продолжительность действия: анальгетический эффект сохраняется не менее 4 ч, в то время как у промедола только в течение 2 ч [6]; 2) соединение является липофильным, что даёт возможность для создания пероральных лекарственных форм.

Выводы

- Среди исследованных новых производных пиперидина выраженной анальгетической активностью на модели термического раздражения обладают два соединения: АГВ-9 и АГВ-18. Ещё три производных пиперидина – АГВ-2, АГВ-5 и АГВ-17 – вызывают незначительный анальгетический эффект в высоких дозах (не менее 50 мг/кг).
- По анальгетической активности соединение АГВ-18 не уступает эталонному препарату промедолу, но отличается более высокой токсичностью и меньшей широтой терапевтического действия. АГВ-9 отличается малой широтой терапевтического действия.
- Анальгетическое действие АГВ-18 и АГВ-9 обусловлено взаимодействием с опиоидными рецепторами.

Literatura

- Ahmetova, G.S. Sintez i farmakologicheskie svojstva novogo gomologa otechestvennogo original'nogo anal'gezirujushhego lekarstvennogo sredstva prosidol / G.S. Ahmetova, A.K. Aman-taeva, V.K. Ju [i dr.] // Izvestija Tomskogo politehnicheskogo universiteta. – 2010. – Т. 317, №3. – С. 140 – 144.
- Babajan, Je.A. «Prosivol» – original'nyj otechestvennyj sinteticheskij anal'getik cen-tral'nogo dejstvija / Je.A. Babajan // Novye lekarstvennye preparaty. – 2006. – № 7. – С. 3–6.
- Barkov, N.K. O zavisimosti farmakologicheskogo jeffekta ot sootnoshenija kombi-niruemyh veshhestv / N.K. Barkov // Farmakol. i toksikol. – 1961. -- №1. – С. 36 – 40.
- Borovikov, V.P. Statistica. Iskustvo analiza dannyh na komp'yutere / V.P. Borovikov. – Sankt- Peterburg: Piter, 2003. – 688 s.
- Gidrohlorid 1-(2-jetoksijetil)-4-fenil-4-propioniloksi-piperidina, obladajushhij anal'getich-eskoj aktivnost'ju: pat. №

лосипиперидина, обладающий анальгетической активностью: пат. № 1262908/94. Рос. Федерация. / опубл. 27.07.94 // Бюл. № 1. – 4 с.

6. Коршак, Т.А. Нейротропная активность некоторых новых производных пиперидина: дис. ... канд. мед. наук. – Гродно. 1990. – 159 с

7. Ahmadi, A. Synthesis and analgesic effects of new pyrrole derivatives of phencyclidine in mice / A. Ahmadi, J. Solati, R. Hajikhani, S. Pakzad // *Arzneimittelforschung*. – 2011. – Vol. 61, №5. – P. 296 – 300.

8. Le Bourdonnec, B. Spirocyclic delta opioid receptor agonists for the treatment of pain: discovery of N,N-diethyl-3-hydroxy-4-(spiro[chromene-2,4'-piperidine]-4-yl) benzamide (ADL5747) / B. Le Bourdonnec, R.T. Windh, L.K. Leister [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, №18. – P. 5685 – 5702.

9. Swahn, B.M. Two non-racemic preparations of a piperidine-based NMDA antagonist with analgesic activity *Bioorg Med Chem* / B.M. Swahn, K.M. Edvinsson, E. Kallin [et al.] // 1997. – Vol. 5, №7. – P. 1293 – 1299.

10. Viegas, C. Jr. Antinociceptive profile of 2,3,6-trisubstituted piperidine alkaloids: 3-O-acetyl-spectaline and semi-synthetic derivatives of (-)-spectaline / C. Viegas Jr., M.S. Alexandre-Moreira, C.A. Fraga [et al.] // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 2008. – Vol. 56, №4. – P. 407 – 412.

11. Wiese, C. Pharmacological and metabolic characterisation of the potent sigma1 receptor ligand 1'-benzyl-3-methoxy-3H-spiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidine] / C. Wiese, E. Grosse Mastrup, D. Schepmann [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 61, №5. – P. 631 – 640.

12. Woolfe, G. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol) / G. Woolfe, A.D. MacDonald // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1944. – Vol. 80. №3. – P. 300 – 307.

13. Zaveri, N. Characterization of opiates, neuroleptics, and synthetic analogs at ORL1 and opioid receptors / N. Zaveri, W.E. Polgar, C.M. Olsen, C.M. [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 428, №1. – P. 29 – 36.

1262908/94 Ros. Federacija // opubl. 27.07.94, Bjul. № 1. – 4 s.

6. Korshak, T.A. Nejtrotropnaja aktivnost' nekotoryh novyh proizvodnyh piperidi-na: dis. ... kand. med. nauk. – Grodno. 1990. – 159 s.

7. Ahmadi, A. Synthesis and analgesic effects of new pyrrole derivatives of phencyclidine in mice / A. Ahmadi, J. Solati, R. Hajikhani, S. Pakzad // *Arzneimittelforschung*. – 2011. – Vol. 61, №5. – P. 296 – 300.

8. Le Bourdonnec, B. Spirocyclic delta opioid receptor agonists for the treatment of pain: discovery of N,N-diethyl-3-hydroxy-4-(spiro[chromene-2,4'-piperidine]-4-yl) benzamide (ADL5747) / B. Le Bourdonnec, R.T. Windh, L.K. Leister [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, №18. – P. 5685 – 5702.

9. Swahn, B.M. Two non-racemic preparations of a piperidine-based NMDA antagonist with analgesic activity *Bioorg Med Chem* / B.M. Swahn, K.M. Edvinsson, E. Kallin [et al.] // 1997. – Vol. 5, №7. – P. 1293 – 1299.

10. Viegas, C. Jr. Antinociceptive profile of 2,3,6-trisubstituted piperidine alkaloids: 3-O-acetyl-spectaline and semi-synthetic derivatives of (-)-spectaline / C. Viegas Jr., M.S. Alexandre-Moreira, C.A. Fraga [et al.] // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. – 2008. – Vol. 56, №4. – P. 407 – 412.

11. Wiese, C. Pharmacological and metabolic characterisation of the potent sigma1 receptor ligand 1'-benzyl-3-methoxy-3H-spiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidine] / C. Wiese, E. Grosse Mastrup, D. Schepmann [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 61, №5. – P. 631 – 640.

12. Woolfe, G. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol) / G. Woolfe, A.D. MacDonald // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1944. – Vol. 80. №3. – P. 300 – 307.

13. Zaveri, N. Characterization of opiates, neuroleptics, and synthetic analogs at ORL1 and opioid receptors / N. Zaveri, W.E. Polgar, C.M. Olsen, C.M. [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 428, №1. – P. 29 – 36.

ANALGESIC ACTIVITY OF ORIGINAL PIPERIDINE-TYPE SUBSTANCES: EXPERIMENTAL STUDY USING THE MODEL OF THERMAL STIMULATION

¹Kozlovskiy V.I., ²Praliyev K.D., ¹Goncharuk V.V., ³Zavodnik L.B., ²Akhmetova G.S.,
²Iskakova T.K., ²Yu V.K., ¹A.V. Mukhlyado

¹ Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

² Joint-stock company "Institute of Chemical Science named after A. Bekturov", Almaty, Kazakhstan

³ Educational Establishment "Grodno State Agrarian University", Grodno, Belarus

It is known that many derivatives of piperidine possess analgesic activity. The aim of the study is to study analgesic properties of 18 new derivatives of piperidine and to assess the role of opioid receptors in the mechanism of their analgesic action. The study was carried out in white mice using the model of thermal stimulation («hot plate method»). Two new compounds possessing significant analgesic activity were established, and their analgesic effect was abolished by the opioid receptor antagonist naloxone, allowing to attribute these compounds to opioid analgesics.

Key words: new derivatives of piperidine, analgesic effect, thermal stimulation, opioid receptors, mice.

Адрес для корреспонденции: e-mail: vkz45@rambler.ru

Поступила 13.06.2014