

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ  
 ПРОИЗВОДНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДИНА И  
 ТЕТРАГИДРОПИРАНА

Э. В. ВЛАСЕНКО, А. С. АЗЛИВЯН

Согласно данным многочисленных исследований, заместители в молекуле шестичленного гетероцикла, содержащего азот, определяют характер фармакологического действия соединения. Известно, что производные пиперидина, имеющие в 4-м положении цикла различные заместители, обладают свойствами анальгетиков [4, 10, 11, 13, 14, 16—20], наличие в молекуле соединения CN-группы может придать веществу обезболивающие свойства [15].

В настоящей работе приводятся данные об анальгетической активности 20-ти производных замещенных пиперидина и тетрагидропирана, синтезированных в ИТОХ [1—3, 5—9].

*Материал и методика.* Анальгезиометрию производных замещенных пиперидина и тетрагидропирана проводили методом «горячей пластинки» [12]. Каждую дозу вещества испытывали на 6-ти белых мышах массой 20—22 г. Соединения вводили внутривенно, контрольная группа животных получала изотонический раствор хлорида натрия. Всего в опытах было использовано 600 животных. Полученные данные статистически обрабатывали методами Стьюдента-Фишера, Литчфилда и Уилкоксона. В качестве стандартного препарата использовали гидрохлорид морфина.

Токсикологические свойства испытуемых соединений изучали на мышцах-самцах массой 18—21 г при внутривенном введении. Каждая доза вещества была испытана на 6-ти животных.

*Результаты и обсуждение.* Установлено, что производные замещенные пиперидина и тетрагидропирана, содержащие в 4-м положении цикла нитрильную группу, обладают анальгетической активностью (таб.). По типу действия соединения относились к наркотическим анальгетикам, так как после введения вещества у животных развивался «симптом Штрауба», повышалась двигательная активность и обезболивающий эффект предупреждался налорфином (специфический антагонист морфина). Среди производных пиперидина указанными свойствами обладали соединения с радикалами —ОН,—NH—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и —NH<sub>2</sub> (транс-изомер). В дозе 10 мг/кг они оказывали обезболивающее действие. Однако с повышением дозы развивались явления острого отравления, маскирующие возможное повышение анальгезии.

Сравнительная характеристика производных замещенных пиперидина и тетрагидропирана

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Доза мг/кг	Анальгезиометрия		ЛЛ <sub>50</sub> Мг/кг
					%	P	
М О Р Ф И Н				21	99	<0,002	440 (403,5 ÷ 483,9)
0,9%-ный раствор NaCl				—	11	—	—
—OH	—CH <sub>3</sub>	—	N—CH <sub>3</sub>	10	53	<0,01	31,1 (29,8 ÷ 34,4)
—NH—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—CH <sub>3</sub>	—	N—CH <sub>3</sub>	10	52	<0,01	43,7 (38,1 ÷ 50,0)
—NH <sub>2</sub> (транс)	—CH <sub>3</sub>	—	N—CH <sub>3</sub>	10	50	<0,002	62 (55,9 ÷ 69,8)
—N — O	—	—CH <sub>3</sub>	0	10	79	<0,002	33 (23,2 ÷ 42,2)

Аналогичная картина выявляется у производных замещенных тетрагидропирана. Соединения с морфолильным радикалом в дозе 10 мг/кг обладают высокой анальгетической активностью.

Соединения, содержащие в 4-м положении —COOH и —CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> группы, анальгетическим свойством не обладали.

Таким образом, данные опытов выявили у соединений, содержащих в 4-м положении цикла нитрильную группу, способность оказывать болеутоляющее действие независимо от характера гетероатома (азот или кислород).

Институт тонкой органической химии АН АрмССР

Поступило 31.X 1979 г.

### ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՊԵՐԻԴԻՆԻ ԵՎ ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՊԻՐԱՆԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԱՆԱԼԳԵՏԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Է. Վ. ՎԼԱՍՆԵԿՈ, Ա. Ս. ԱԶԻՎՅԱՆ

Պիպերիդինի և տետրազիդրոպիրանի ածանցյալները, որոնք ցիկլի 4-րդ դիրքում ունեն CN-խումբ, ցուցաբերում են նարկոտիկ անալգետիկների հատկություններ, սակայն CN-խմբի առկայությունը, միաժամանակ հանգիցնում է այդ նյութերի թունավորության խիստ մեծացման:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вартанян С. А., Тосунян А. О. и др. Арм. хим. журн., 27, 417, 1974.
2. Вартанян С. А., Багдасарян М. Р. и др. Арм. хим. журн., 30, 723, 1977.

3. Мадакян В. Н., Тосунян А. О. и др. Арм. хим. журн., 29, 66, 1976.
4. Сырнева Ю. И. Фармакол. и токсикол., 13, 2, 26, 1950.
5. Тосунян А. О., Багдасарян М. Р. и др. Арм. хим. журн., 28, 42, 1975.
6. Тосунян А. О., Мадакян В. Н. и др. Арм. хим. журн., 28, 216, 1975.
7. Тосунян А. О., Багдасарян М. Р. и др. Арм. хим. журн., 28, 297, 1975.
8. Тосунян А. О., Багдасарян М. Р. и др. Арм. хим. журн., 29, 59, 1976.
9. Тосунян А. О., Вартамян С. А. и др. Арм. хим. журн., 30, 709, 1977.
10. Успехи в создании новых лекарственных форм. 142, 155, 167, М., 1973.
11. Харкевич Д. А. Гаглиоблокирующие средства. М., 1962.
12. Chen S. Y., Beckman H. Science, 113, 631, 1951.
13. Colville R. J. J. am. pharm. ass., 45, 727, 1956.
14. Corne S. J. Nature, 181, 1717, 1958.
15. Janssen P. A. J. pharm. a. pharmacol., 13, 513, 1961.
16. Lee G. E. J. pharmacol., 13, 339, 1958.
17. Liering L. J. org. chem., 12, 911, 1947.
18. Mason D. T. Brit. J. pharmacol., 10, 124, 1955.
19. Sprinks A. J. pharmacol., 13, 501, 1958.
20. Sprink A. Nature, 181, 1397, 1958.