

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 547.822.3:615.212-092.9

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2023.3.73>А. А. Василюк¹, В. И. Козловский¹, В. К. Ю²

СКРИНИНГ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА С ЗАМЕЩЕНИЯМИ В 1-ОМ И 4-ОМ ПОЛОЖЕНИЯХ

¹Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Республика Беларусь

²Ордена Трудового Красного Знамени Институт химических наук
им. А. Б. Бектурова, г. Алматы, Республика Казахстан

Боль, являясь важным физиологическим защитным и предупреждающим фактором, продолжает оставаться серьезной медицинской проблемой. Несмотря на стремительное развитие медицинской науки, достижения в сфере купирования болевых синдромов остаются низкими, и проблема боли продолжает требовать пристального внимания медицинского сообщества. Пиперидиновый цикл является одним из часто встречаемых в природных и синтетических биологически активных веществах гетероциклов. Многие соединения производные пиперидина обладают обезболивающими свойствами, в частности, к ним относятся широко известные анальгетики фентанил и промедол, которые многие десятилетия занимают важное место в фармакотерапии болевых синдромов высокой интенсивности. В исследовании изучена и проанализирована анальгетическая активность 13 новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях. Установлено, что высокую анальгетическую активность на двух моделях – «уксусные корчи» и «горячая пластинка» – в нескольких дозах показывают соединения АГВ-22 и АГВ-23, а АГВ-31 и АГВ-34 высокоэффективны только на модели «горячей пластинки». Выявлено, что по анальгетической активности данные соединения не уступают анальгетику сравнения диклофенаку либо превосходят его. Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать АГВ-22, 23, 31 и 34 как перспективные в качестве новых обезболивающих лекарственных средств.

Ключевые слова: производные пиперидина, боль, анальгетики, термическое раздражение, химическое раздражение, мышцы.

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 году Международная Ассоциация по изучению боли (The International Association for the Study of Pain) анонсировала новое определение боли, согласно которому боль – это неприятное сенсорное переживание, эмоциональное сигнальное чувство и переживание, связанное с повреждением ткани либо с воздействием потенциально повреждающих факторов или описываемое в терминах повреждения [1, 2].

Несмотря на то, что боль является важным защитным и предупреждающим фактором, необходимым для развития и выживания человека в постоянно изме-

няющихся условиях внешней среды, она, безусловно, снижает качество жизни, социальную и бытовую адаптацию пациентов [3]. Болевой синдром является одной из наиболее распространенных медицинских проблем и, несмотря на постоянное развитие всех ветвей медицинской науки, эффективность фармакотерапии длительно существующих болевых синдромов сегодня остается низкой – менее 50% [4]. К причинам этого можно отнести нехватку знаний об этиологии и патогенезе разных видов болевых синдромов, многочисленные индивидуальные особенности пациентов (в т. ч. генетический полиморфизм), большую вариабельность индивидуальной оценки и характеристики боли, распро-

страненность среди врачей «шаблонного» выбора обезболивающего средства. При этом, если для купирования острой боли чаще всего актуальных анальгетиков достаточно, то лечение хронических болевых синдромов зачастую осложняется нежелательными реакциями и снижением эффективности обезболивающих средств. Таким образом, широкого выбора анальгетиков на рынке в ряде случаев становится недостаточно для полного и длительного обезболивания, и проблема купирования боли, а следовательно, и поиска новых соединений с анальгетической активностью, продолжает быть актуальной.

Одним из наиболее распространенных в природных и синтетических биологически активных веществах является пиперидиновый гетероцикл [5, 6]. К настоящему времени синтезировано несколько десятков тысяч соединений с пиперидиновым циклом, которые имеют широкий спектр химической и биологической активности [6], в т. ч. пиперидиновый цикл встречается среди противовоспалительных и обезболивающих лекарственных средств [7, 8]. Однако пиперидиновый цикл продолжает привлекать внимание исследователей по всему миру, а за последние 5 лет ему было посвящено более 7000 статей (по данным сервиса SciFinder Американского химического общества CAS). Это связано с тем, что пиперидиновый цикл обладает выгодной структурой, позволяющей изменять химическую конфигурацию и модифицировать физические свойства соединений [9].

Наркотическим анальгетикам – производным пиперидина промедолу и фентанилу – уже более 50 лет (синтезированы в 1949 и 1968 году соответственно) [10]. Их механизм действия, как и механизм большинства опиоидов, обусловлен связыванием μ -опиоидными рецепторами [11]. Воздействием на данный тип рецепторов определяется не только высокая эффективность наркотических анальгетиков, но и частые нежелательные реакции, среди которых тошнота и рвота, запор, сонливость, заторможенность сознания, угнетение дыхания и сердечной деятельности, наркотическая зависимость [12]. Учитывая высокую эффективность и распространенность нежелательных реакций, исследователи, несмотря на многие неудачные попытки, продолжают поиск производных пипери-

дина с более выгодным профилем безопасности и эффективности.

Так, синтезированы производные пиперидина с анальгетической активностью, механизм действия которых обусловлен взаимодействием с опиоидными $\sigma 1$ - [13] и δ -рецепторами [14]. Интересным является исследование анальгетических свойств серии аналогов 4-бензил-4-(диметиламино)пиперидинила, в ходе которого обнаружено соединение с двойной активностью: антагонистической по отношению к ванилоидным рецепторам 1-го типа (TRPV1) и агонистической к μ -опиоидным рецепторам. Такой комбинированный механизм помогает усилить анальгетический эффект и уменьшить побочные эффекты, связанные с воздействием на каждый тип рецепторов по отдельности [15]. Много работ посвящено модификации уже имеющихся опиоидов, в частности, фентанила [10], его производных норсуфентанила [16] и карфентанила [17], трамадола [18]. В результате каждого исследования получены соединения, демонстрирующие высокую анальгетическую активность и высокое сродство к μ -опиоидным рецепторам. В ряде исследований синтезированные производные пиперидина демонстрировали анальгетическую активность, которая не связана с воздействием на опиоидные рецепторы, а обусловлена ингибированием циклооксигеназы и снижением синтеза продуктов арахидоновой кислоты простагландинов [19, 20].

Учитывая вышесказанное, производные пиперидина являются перспективными предикторами поиска новых анальгетически активных соединений. Целью данного исследования стало изучить анальгетическую активность 13 новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились производные пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях, название которых представляет собой шифр АГВ (Алматы-Гродно-вещество) и порядковые номера от 22 до 34. Соединения синтезированы сотрудниками Института химических наук Ордена Трудового Красного Знамени им. А. Б. Бектурова (г. Алматы, Республика Казахстан) [21]. Структурные формулы соединений представлены на рисунке 1.

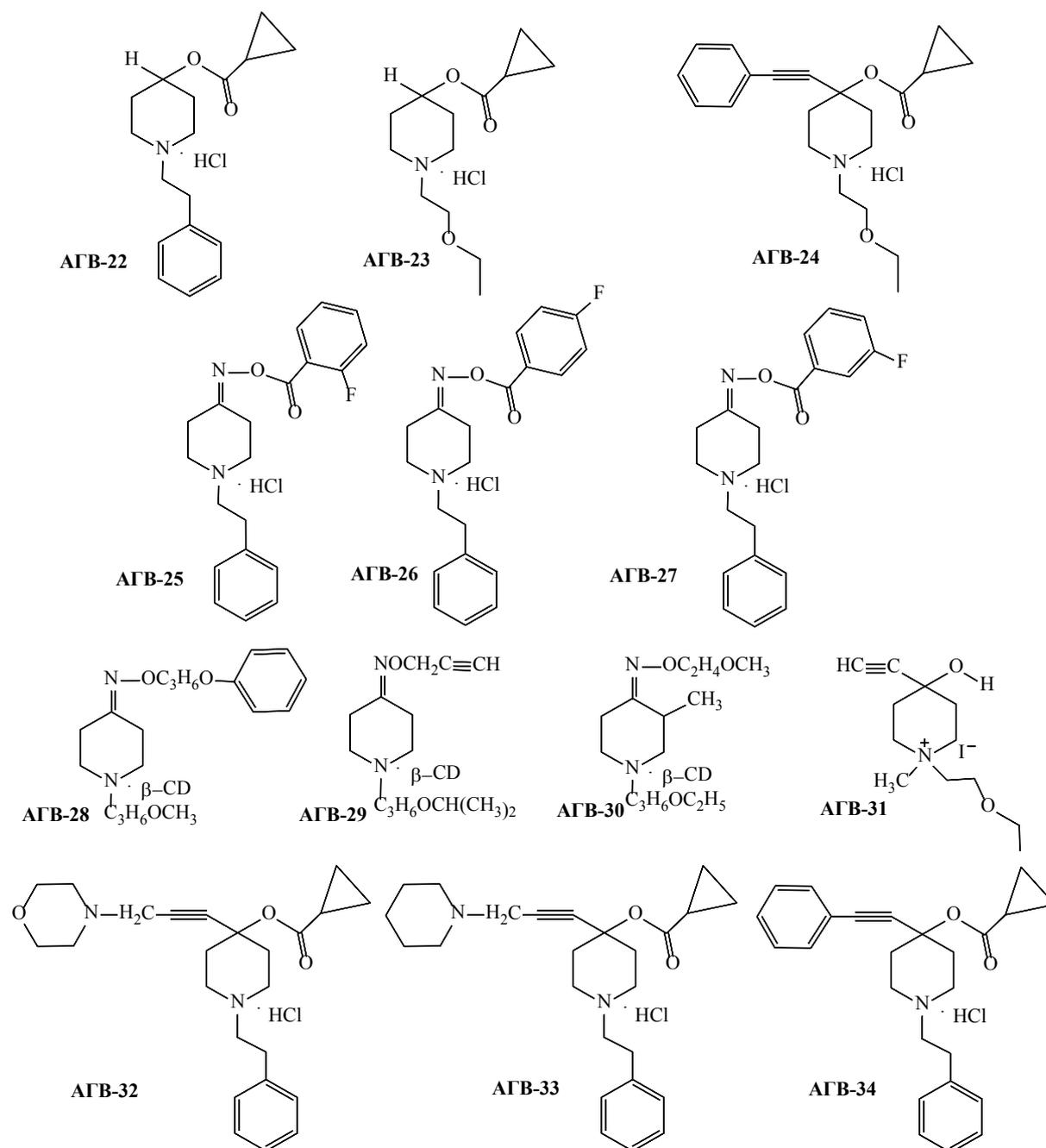


Рисунок 1. – Структурные формулы исследуемых производных пиперидина

Исследование анальгетической активности соединений проведено на двух моделях – термического и химического раздражения. Эксперименты выполнены на 472 белых мышах обоего пола массой 30–40 г, животные разделялись на группы по 8 животных. Исследуемые соединения/анальгетики сравнения вводили однократно подкожно в область между лопатками. Животным контрольных групп вводили эквивалентный объем растворителя. Учитывая различную растворимость соединений, имелось 2 контрольные группы: контроль 1,

которой вводили воду для инъекций (для соединений AGB-23, 24, 25, 31, диклофенак, которые хорошо растворимы в воде), контроль 2, которой вводили смесь TWIN-80 и воды в соотношении 1:4 (для соединений AGB-22, 26 и 34, которые в воде плохо растворимы). Исследование выполнялось с разрешения Комитета по биомедицинской этике и деонтологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». В качестве препарата сравнения была изучена анальгетическая активность диклофенака на-

трия (раствор для инъекций 25 мг/мл 3 мл, Борисовский ЗМП).

Модель термического раздражения (метод «горячей пластинки») является популярным тестом для оценки острой температурной болевой чувствительности у мышей и крыс и позволяет выявить анальгетически активные соединения, уменьшающие соматическую поверхностную и острую боль [22, 23]. В ходе эксперимента свободно движущееся лабораторное животное (в данном случае мышь) помещалось на горячую металлическую поверхность ультратермостата с постоянной температурой 55 °С. Сразу после помещения животного начиналось измерение латентного периода (с помощью секундомера) – периода от момента помещения мыши на горячую площадку термостата до появления признаков болевой реакции. К таким признакам относили облизывание задних лапок и подпрыгивание. Чтобы избежать теплового повреждения тканей, при нахождении животного на горячей пластинке в течение 60 сек и отсутствии проявлений болевого поведения тест прекращался. После замера исходного латентного периода (до введения соединений/препарата сравнения) проводили подкожное введение соединений, после чего спустя 10, 30 и 60 мин повторяли описанный выше тест с помещением животных на горячую пластинку.

Модель «уксусных корчей» является одним из наиболее распространенных методов изучения анальгетической активности новых соединений и позволяет смоделировать острую висцеральную боль, вызванную химическим раздражителем [22, 24]. Для этого через 10 мин после подкожного введения исследуемых соединений/препарата сравнения внутрибрюшинно вводили 1% раствор уксусной кислоты (0,05 мл на 10 г массы животного). Спустя 10 минут начинали наблюдение за животными на протяжении еще 15 минут, в ходе которых регистрировали у животных «корчи» – специфическую для данной модели болевую реакцию, для которой характерно чередование сокращения и расслабления брюшных мышц с последующим вытягиванием задних конечностей и выгибанием спины. Эффективными считали соединения, которые уменьшали количество «корчей» в сравнении с контрольной группой более чем на 50%.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistica 10.0. Поскольку в группах количество животных было небольшим и распределение данных отличалось от нормального, результаты оценивали с помощью непараметрических методов. Рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й перцентиль – 75-й перцентиль) (в таблицах данные представлены следующим образом: медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)). Сравнение данных с контролем проводили с помощью непараметрических методов с использованием критерия Манна-Уитни для несвязанных групп. Статистически достоверным различие между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные на модели термического раздражения в дозе соединений 50 мг/кг, представлены в таблице 1. Из 13 исследованных производных анальгетическую активность показали АГВ-22, 23, 25, 26, 29, 34. Однако лишь эффект АГВ-22 и АГВ-23 сохранялся на протяжении 60 мин. Что немаловажно, анальгетическая активность АГВ-23 в дозе 50 мг/кг превосходит активность диклофенака, а активность АГВ-22 в данной дозе значительно выше анальгетика сравнения.

Для соединений АГВ-22 и АГВ-23, продемонстрировавших наибольшую активность в дозе 50 мг/кг, были выполнены эксперименты в дополнительных дозах, а для АГВ-22 время наблюдения увеличили на 15 мин. Полученные результаты представлены в таблице 2. АГВ-22 статистически достоверно увеличивало латентный период реакции на раздражитель в дозах 10 и 20 мг/кг на протяжении 60 мин. В данных дозах не отмечалось четкой тенденции к увеличению латентного периода, как в дозе 50 мг/кг, а через 75 мин после начала измерений анальгетический эффект АГВ-22 утрачивал свое статистическое значение и не отличался от контрольной группы. На модели термического раздражения препарат сравнения диклофенак в дозах 10 и 20 мг/кг практически не изменял болевую чувствительность мышей, соответственно, АГВ-22 на данной модели значительно превосходит диклофенак.

Таблица 1. – Результаты экспериментов на модели термического раздражения в дозе 50 мг/кг

Соединение	Латентный период (сек)			
	исходный	10 мин	30 мин	60 мин
АГВ-22	19 (18;21)	30 (29;39)***	44,5 (30;55,5)***	50,5 (34;55,5)***
АГВ-23	13 (11;17,5)	23(19,5;30,5)**	19,5(15,5;31,5)*	20,5(14;39,5)*
АГВ-24	14 (10;20)	23 (12;27)	16 (10;28)	24 (21;26)
АГВ-25	15 (14;20)	18 (14;25)*	31 (20;38)*	21 (12;40)
АГВ-26	15 (12;20)	23 (16; 26)*	22 (17; 32)*	20 (15;35)
АГВ-27	13 (7;18)	16 (12;26)	14 (13;26)	23 (16;26)
АГВ-28	11 (9;20)	13 (10;22)	12 (9;26)	12 (10;22)
АГВ-29	19 (16;21)	18,5 (17;24)*	20 (18;23)	23 (17;37)
АГВ-30	12 (10;13)	12,5 (12;14)	10,5 (8;14)	10,5 (10;13)
АГВ-31	11 (8;13)	13 (8;16)	10 (8;14)	10 (9;12)
АГВ-32	11 (9;15)	12 (10;16)	14 (10;18)	12 (9;16)
АГВ-33	13 (8;18)	16 (10;20)	13 (10;17)	12 (8;15)
АГВ-34	18,5 (17,5; 24,5)	21,5 (16; 26,5)*	18,5 (15,5;21)	20,5 (15,5; 27,5)
Диклофенак	14 (12;18)	17 (15;18)*	23 (16;26)*	19 (17;24)*
Контроль 1	12 (8;16)	12,5 (10;16)	12,5(11;15)	16 (10;23)
Контроль 2	15 (7;20)	14 (9;16)	10(7;14)	11(8;19)

Примечание: * – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$; ** – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,005$; *** – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,0005$; n (количество животных в группе) = 8.

Таблица 2. – Результаты экспериментов на модели термического раздражения в дополнительных дозах

Соединение, доза	Латентный период				
	исходный	10 мин	30 мин	60 мин	75 мин
АГВ-22, 5 мг/кг	18 (16; 18)	18 (17; 20)	19 (16; 20)	21 (17; 23)	17 (13; 20)
АГВ-22, 10 мг/кг	17 (13; 18)	26 (23; 28)*	20 (19; 21)*	20 (19; 23)*	12 (16; 20)
АГВ-22, 20 мг/кг	15,5 (13; 17)	18 (16; 19)*	25(19;33)**	24 (19; 45)*	14 (12; 15)
АГВ-23, 10 мг/кг	12,5 (10; 15)	18,5 (14; 20)	13 (11; 14)	18,5 (10; 21)	
АГВ-23, 20 мг/кг	15 (11; 18)	19 (15; 20)	13 (11; 16)	18 (13; 20)	
Диклофенак, 10 мг/кг	12 (11; 15)	12,5 (11; 16)	15 (13; 18)	15,5 (15; 17)	
Диклофенак, 20 мг/кг	9,5 (7; 12,5)	13 (8,5; 18)	14 (13; 28)	27 (24; 27)*	
Контроль	12 (8; 18)	13 (10; 16)	12 (8; 20)	15,5 (10,0; 18,0)	12 (10; 19)

Примечание: * – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$; ** – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,005$; n (количество животных в группе) = 8.

Результаты, полученные на модели химического раздражения в дозе соединений 50 мг/кг, представлены в таблице 3. Статистически достоверно снижали интенсивность болевой реакции и соответствовали критерию эффективности АГВ-22, 23, 24, 26, 27, 31 и 34, при этом активность соединений на данной модели сопоставима с активностью диклофенака.

Соответственно, для АГВ-22, 23, 24, 26, 27, 31 и 34 были выполнены эксперименты в дополнительных дозах, результаты представлены в таблице 4. Соединения АГВ-22 и АГВ-34 уменьшали болевую реакцию на раздражитель в дозах 5, 10 и 20

мг/кг, АГВ-23 и АГВ-31 – в дозах 10 и 20 мг/кг, АГВ-24 и АГВ-26 – только в дозе 20 мг/кг. При этом все проявившие анальгетическую активность соединения не уступали диклофенаку.

Как обсуждалось выше, во многих литературных источниках сообщается о синтезе и исследовании производных пиперидина, обладающих анальгетической активностью. В результате проведенных экспериментов можно сказать, что исследованные производные не стали исключением: 9 из 13 исследованных соединений продемонстрировали в той или иной степени анальгетическую активность. Однако

на обеих моделях активность сохранялась только у АГВ-22, 23, 26 и 34. При этом высокоэффективными при термическом раздражении в нескольких дозах оказались АГВ-22 и АГВ-23, а продолжительность

действия АГВ-26 и АГВ-34 на данной модели была слишком короткой. Поэтому из 9 соединений с анальгетической активностью с высоким анальгетическим потенциалом обладают 2 – АГВ-22 и АГВ-23.

Таблица 3. – Результаты экспериментов на модели химического раздражения в дозе 50 мг/кг

Соединение	Количество «корчей»	Количество «корчей» в % к контролю
АГВ-22	0 (0; 0)***	0
АГВ-23	5,5 (1,5; 8,0)**	25,0
АГВ-24	8,5 (2,0; 10,5)**	38,6
АГВ-25	10,0 (3,0; 21,0)	40,0
АГВ-26	4,0 (1,0; 5,0)**	19,0
АГВ-27	2,5 (1,0; 9,0)*	11,9
АГВ-28	12,0 (0; 13,0)*	57,1
АГВ-29	16,0 (14,0; 23,0)	76,2
АГВ-30	17,0 (14,5; 20,0)	81,0
АГВ-31	7,0 (1,0; 10,0)**	31,8
АГВ-32	13,0 (8,0; 21,0)	61,9
АГВ-33	15,0 (3,0; 25,0)	71,4
АГВ-34	8,0 (3,0; 13,0)*	38,1
Диклофенак	4,0 (1,0; 10,0)**	18,2
Контроль 1	22,0 (15,0; 32,0)	
Контроль 2	21,0 (13,0; 28,0)	

Примечание: * – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$; ** – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,005$; *** – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,0005$; n (количество животных в группе) = 8.

Таблица 4. – Результаты экспериментов на модели химического раздражения в дополнительных дозах

Соединение	Доза (мг/кг)	Количество «корчей»	Количество «корчей» в % к контролю
АГВ-22	5	4 (0; 10)*	17,4
	10	3 (1,5; 8,5)**	13,0
	20	5 (4; 8)*	21,7
АГВ-23	10	7 (3,5; 13,5)**	36,8
	20	8 (4; 17)**	42,1
АГВ-24	10	13 (9; 17)	68,4
	20	9,5 (1; 11)*	50,0
АГВ-26	10	9,5 (7; 13,5)	41,3
	20	8 (6; 11)**	34,8
АГВ-27	20	12,5 (9; 24)	54,4
АГВ-31	10	7 (4; 16,5)*	30,4
	20	4,5 (1; 17,5)*	19,6
АГВ-34	5	8,5 (8; 11)*	37,0
	10	6 (5; 14)*	26,1
	20	7 (6; 10)*	30,4
Диклофенак	10	13 (4,5; 17,5)	68,4
	20	7 (4; 18)**	36,8
Контроль 1		19 (12; 28)	
Контроль 2		23 (10; 26)	

Примечание: * – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$; ** – различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,005$; n (количество животных в группе) = 8.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате проведенных экспериментов установлено, что анальгетической активностью из 13 производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях обладают 9.

2. Наибольшим потенциалом из исследованных соединений обладают АГВ-22 и АГВ-23, которые по анальгетической активности не только не уступают референс-препарату диклофенак, но в некоторых дозах и превосходят его эффекты.

3. Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость дальнейших доклинических исследований АГВ-22 и АГВ-23 и позволяют рассматривать их как перспективные в качестве новых обезболивающих лекарственных средств.

SUMMARY

A. A. Vasilyuk, V. I. Kozlovsky, V. K. Yu
SCREENING OF ANALGESIC ACTIVITY
OF A NUMBER OF NEW PIPERIDINE
DERIVATIVES WITH SUBSTITUTIONS
IN THE 1st AND 4th POSITIONS

Pain, being an important physiological protective and preventive factor, continues to be a serious medical problem. Despite rapid development of medical science achievements in the field of pain syndromes arrest remain low and the problem of pain continues to require close attention from the medical community. The piperidine period is one of heterocycles often found in natural and synthetic biologically active substances. Many compounds derived from piperidine have analgesic properties, in particular, these include well-known analgesics fentanyl and promedol which have taken an important place in pharmacotherapy of high-intensity pain syndromes for many decades. The study examined and analyzed analgesic activity of 13 new piperidine derivatives with substitutions in the 1st and 4th positions. It has been established that compounds AGV-22 and AGV-23 show high analgesic activity in several doses on two models – “acetic acid-induced writhings” and “hot plate” –, but AGV-31 and AGV-34 are highly effective only on the “hot plate” model. It has been revealed that in terms of analgesic activity these compounds are not inferior to the reference analgesic diclofenac but are superior to it. Thus, the data

obtained allow us to consider AGV-22, 23, 31 and 34 as promising in the capacity of new analgesic drugs.

Keywords: piperidine derivatives, pain, analgesics, thermal irritation, chemical irritation, mice.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли / Н. Н. Яхно [и др.] // Рос. журн. боли. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 5–7.

2. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises / S. N. Raja [et al.] // Pain. – 2020. – Vol. 161, iss. 9. – P. 1976–1982.

3. Баринов, А. Н. Диагностический триумвират боли: от понимания — к действию / А. Н. Баринов, М. Н. Плужникова // Рос. мед. журн. – 2021. – № 4. – С. 54–58.

4. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles / R. Baron [et al.] // Pain. – 2017. – Vol. 158, N 2. – P. 261–272.

5. Baumann, M. An overview of the synthetic routes to the best-selling drugs containing 6-membered heterocycles / M. Baumann, I. R. Vaxendale // Beilstein j. of organic chemistry. – 2013. – Vol. 9. – P. 2265–2319.

6. Пулатова, Н. У. Синтез и свойства производных пиперидина / Н. У. Пулатова, О. С. Максумова // Universum: химия и биология. – 2021. – Т. 6, № 84. – С. 5–8.

7. Structurally simple synthetic 1,4-disubstituted piperidines with high selectivity for resistant Plasmodium falciparum / M. N. Ngemenya [et al.] // BMC pharmacology & toxicology. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 1–7.

8. Особенности строения, синтеза и биологической активности пиперидина и его производных / К. Д. Пралиев [и др.] // Вестн. Казахского Нац. мед. ун-та. – 2020. – № 2. – С. 418–425.

9. Frolov, N. A. Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications / N. A. Frolov, A. N. Vereshchagin // Intern. j. of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, iss 3. – P. 1–52.

10. Vardanyan, R. S. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications / R. S. Vardanyan, V. J. Hrubby // Future medicinal chemistry. – 2014. – Vol. 6, N 4. – P. 385–412.

11. Synthesis, pharmacological evaluation and in-silico studies of some piperidine derivatives as potent analgesic agents / S. Ansari [et al.] // J. of developing drugs. – 2017. – Vol. 6, iss. 1. – P. 1–9.

12. Stephan, B. C. Avoiding opioids and their

harmful side effects in the postoperative patient: exogenous opioids, endogenous endorphins, wellness, mood, and their relation to postoperative pain / B. C. Stephan, F. D. Parsa // *Hawai'i j. of medicine & public health.* – 2016. – Vol. 75, N 3. – P. 63–67.

13. Pharmacological and metabolic characterisation of the potent signal receptor ligand 1'-benzyl-3-methoxy-3H-spiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidine] / C. Wiese [et al.] // *The j. of pharmacy and pharmacology.* – 2009. – Vol. 61, N 5. – P. 631–640.

14. 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 [et al.] // *J. of medicinal chemistry.* – 2009. – Vol. 52, N 18. – P. 5685–5702.

15. Discovery of dual-acting opioid ligand and TRPV1 antagonists as novel therapeutic agents for pain / H. Lee [et al.] // *Europ. j. of medicinal chemistry.* – 2019. – Vol. 182. – P. 1–31.

16. Synthesis of novel norsufentanil analogs via a four-component Ugi reaction and in vivo, docking, and QSAR studies of their analgesic activity / M. Nami [et al.] // *Chem. biology & drug desing.* – 2018. – Vol. 91, N 4. – P. 902–914.

17. Synthesis and μ -Opioid Activity of the Primary Metabolites of Carfentanil / F. L. Hsu [et al.] // *ACS medicinal chemistry letters.* – 2019. – Vol. 10, N 11. – P. 1568–1572.

18. Discovery of 3-((dimethylamino)methyl)-4-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-N-phenylpiperidine-1-carboxamide as novel potent analgesic / H. Huang [et al.] // *Europ. j. of medicinal chemistry.* – 2020. – Vol. 189.

19. Antinociceptive profile of 2,3,6-trisubstituted piperidine alkaloids: 3-O-acetyl-spectraline and semi-synthetic derivatives of (-)-spectraline / C. Jr. Viegas [et al.] // *Chem. & pharmaceutical bul.* – 2008. – Vol. 56, N 4. – P. 407–412.

20. Benzophenone-N-ethyl piperidine ether analogues – synthesis and efficacy as anti-inflammatory agent / S. A. Khanum [et al.] // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2009. – Vol. 19, N 7. – P. 1887–1891.

21. Пралиев, К. Д. Направленный синтез новых фармакологически активных веществ в ряду производных 4-этинил-4-гидроксиопиридина / К. Д. Пралиев, И. А. Поплавская // *Азотистые гетероциклы и алкалоиды: материалы Первой Международ. конф. "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"*, Москва, 9-12 окт. 2001 г. / ред.: В. Г. Карцев, Г. А. Толстикова. – Москва: Иридиум-Пресс, 2001. – Т. 1. – С. 484–489.

22. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Д. А. Бондаренко [и др.] // *Биомедицина.* – 2011. – № 2. – С. 84–94.

23. Animal models of pain: Diversity and

benefits / C. Abboud [et al.] // *J. of neuroscience methods.* – 2021. – Vol. 348.

24. An overview of animal models of pain: disease models and outcome measures / N. S. Gregory [et al.] // *The j. of pain.* – 2013. – Vol. 14, iss. 11. – P. 1255–1269.

REFERENCES

1. Iakhno NN, Kukushkin ML, Churiukanov MV, Davydov OS, Bakhtadze MA. International Association for the Study of Pain's New Definition of Pain. *Ros zhurn boli.* 2020;18(4):5–7. doi: 10.17116/pain2020180415. (In Russ.)

2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976–82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939

3. Barinov AN, Pluzhnikova MN. Diagnostic triumvirate of pain: from understanding to action. *Ros med zhurn.* 2021;(4):54–8. (In Russ.)

4. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Grucco G et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain.* 2017;158(2):261–72. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000753

5. Baumann M, Baxendale IR. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein J Org Chem.* 2013;9:2265–319. doi:10.3762/bjoc.9.265

6. Pulatova NU, Maksumova OS. Synthesis and properties of piperidine derivatives. *Universum: khimiia i biologii.* 2021;6(84):5–8. doi:10.32743/UniChem.2021.84.6.11853. (In Russ.)

7. Ngemenya MN, Abwenzoh GN, Ikome HN, Zofou D, Ntie-Kang F, Efange SMN. Structurally simple synthetic 1,4-disubstituted piperidines with high selectivity for resistant *Plasmodium falciparum*. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19(1):1–7. doi:10.1186/s40360-018-0233-2

8. Praliev KD, Akhmetova GS, Diusenova NZh, Boshkaeva AK, Omarova RA, Poroikov VV. Features of the structure, synthesis and biological activity of piperidine and its derivatives. *Vestn Kazakhskogo Nats med un-ta.* 2020;(2):418–25. (In Russ.)

9. Frolov NA, Vereshchagin AN. Piperidine Derivatives: Recent Advances in Synthesis and Pharmacological Applications. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):1–52. doi: 10.3390/ijms24032937

10. Vardanyan RS, Hruby VJ. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med Chem.* 2014;6(4):385–412. doi: 10.4155/fmc.13.215

11. Ansari S, Arif S, Mushtaq N, Ahmed A, Akhtar S, Munawar R et al. Synthesis, pharmacological evaluation and in-silico studies of some

- piperidine derivatives as potent analgesic agents. *J Dev Drugs*. 2017;6(1):1–9. doi:10.4172/2329-6631.1000170
12. Stephan BC, Parsa FD. Avoiding opioids and their harmful side effects in the postoperative patient: exogenous opioids, endogenous endorphins, wellness, mood, and their relation to postoperative pain. *Hawaii J Med Public Health*. 2016;75(3):63–7
13. Wiese C, Maestrup E, Schepmann D, Vela JM, Holenz J, Buschmann H et al. Pharmacological and metabolic characterisation of the potent sigma1 receptor ligand 1'-benzyl-3-methoxy-3H-spiro[[2]benzofuran-1,4'-piperidine]. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(5):631–40. doi: 10.1211/jpp/61.05.0012
14. Le Bourdonnec B, Windh RT, Leister LK, Zhou QJ, Ajello CW, Gu M et al. 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). *J Med Chem*. 2009;52(18):5685–702. doi: 10.1021/jm900773n
15. Lee H, Ahn S, Ann J, Ha H, Yoo YD, Kim YH et al. Discovery of dual-acting opioid ligand and TRPV1 antagonists as novel therapeutic agents for pain. *Eur J Med Chem*. 2019;182:1–31. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111634
16. Nami M, Salexi P, Dabiri M, Bararjanian M, Gharaghani S, Khoramjouy M et al. Synthesis of novel norsufentanil analogs via a four-component Ugi reaction and in vivo, docking, and QSAR studies of their analgesic activity. *Chem Biol Drug Des*. 2018;91(4):902–14. doi: 10.1111/cbdd.13157
17. Hsu FL, Walz AJ, Myslinski JM, Kong L, Feasel MG, Goralski TDP et al. Synthesis and μ -Opioid Activity of the Primary Metabolites of Carfentanil. *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(11):1568–72. doi: 10.1021/acsmchemlett.9b00404
18. Huang H, Wang W, Xu X, Zhu C, Wang Y, Liu J et al. Discovery of 3-((dimethylamino)methyl)-4-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-N-phenylpiperidine-1-carboxamide as novel potent analgesic. *Eur J Med Chem*. 2020;189. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112070
19. Viegas CJr, Alexandre-Moreira MS, Fraga CA, Barreiro EJ, Bolzani VS, Miranda AL. Antinociceptive profile of 2,3,6-trisubstituted piperidine alkaloids: 3-O-acetyl-spectaline and semi-synthetic derivatives of (-)-spectaline. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2008;56(4):407–12. doi: 10.1248/cpb.56.407
20. Khanum SA, Girish V, Suparshwa SS, Khanum NF. Benzophenone-N-ethyl piperidine ether analogues – synthesis and efficacy as anti-inflammatory agent. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(7):1887 – 91. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.02.070
21. Praliev KD, Poplavskaja IA. Targeted synthesis of new pharmacologically active substances in the series of 4-ethynyl-4-hydroxypiperidine derivatives. V: Kartsev VG, Tolstikov GA, redactory. *Azotistye geterotsikly i alkaloidy. Materialy Pervoi Mezhdunar konf "Khimii i biologicheskaja aktivnost' azotistyx geterotsiklov i alkaloidov"*; 2001 Okt 9-12; Moskva. Moskva, RF: Iridium-Press; 2001. T. 1. s. 484 – 9. (In Russ.)
22. Bondarenko DA, D'iachenko IA, Skobtsov DI, Murashev AN. In vivo models for studying analgesic activity. *Biomeditsina*. 2011;(2):84–94. (In Russ.)
23. Abboud C, Duvéau A, Bouali-Benazzouz R, Masse K, Mattar J, Brochoire L et al. Animal models of pain: Diversity and benefits. *J Neurosci Methods*. 2021;348. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108997
24. Gregory NS, Harris AL, Robinson CR, Dougherty PM, Fuchs PN, Sluka KA. An overview of animal models of pain: disease models and outcome measures. *J Pain*. 2013;14(11):1255–69. doi:10.1016/j.jpain.2013.06.008

Адрес для корреспонденции:
230023, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Большая Троицкая, 4,
Гродненский государственный
медицинский университет,
кафедра фармакологии
им. проф. М. В. Кораблева,
тел. +375447837445,
e-mail: kapri7475uta@gmail.com,
Василюк А. А.

Поступила 20.09.2023 г.