

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2017

Н. И. Зайцева, С. Е. Галан, Л. А. Павлова*

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА АГОНИСТОВ КАППА ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ (ОБЗОР)

НИИ фармации, ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: nzaitseva@gmail.com

В обзорной статье представлены современные направления поиска агонистов каппа опиоидных рецепторов (ОР) с потенциальной анальгетической активностью. Наиболее перспективной является разработка агентов периферического действия и функционально селективных агонистов. Рассмотрены сигнальные события, инициируемые активацией каппа ОР. Приведены структуры известных на сегодняшний день агонистов каппа ОР.

Ключевые слова: агонисты каппа опиоидных рецепторов; функционально селективные агонисты; анальгетики.

В качестве обезболивающих агентов опиоиды применяются в медицине с давних времен и до сих пор остаются наиболее сильными и широко используемыми анальгетиками [1]. Их действие осуществляется через взаимодействие с опиоидными μ -, κ -, δ - и неопиоидными (NOP) рецепторами [2].

Получены доказательства, что в анальгезии центральную роль играют μ -рецепторы [3, 4]. Большинство анальгетиков, используемых в настоящее время для снятия сильной боли, главным образом, действуют на этот тип опиоидных рецепторов (ОР). Однако применение μ -опиоидов связано с серьезными побочными эффектами — привыканием, зависимостью, угнетением дыхания; тошнотой, запорами, нарушением сердечной деятельности и другими [5, 6].

Обнаружение того, что селективные агонисты κ -ОР проявляют обезболивающие свойства, не оказывая нежелательного действия на дыхание и желудочно-кишечный тракт [7, 8], способствует их поиску. Получены вещества, которые по избирательности к κ -ОР в сотни раз превосходят классические агонисты, такие как кетоциклозацин и аналоги [9]. При этом оказалось, что селективные κ -агонисты проявляют свои собственные нежелательные эффекты, включая дисфорию и галлюцинации [10, 11].

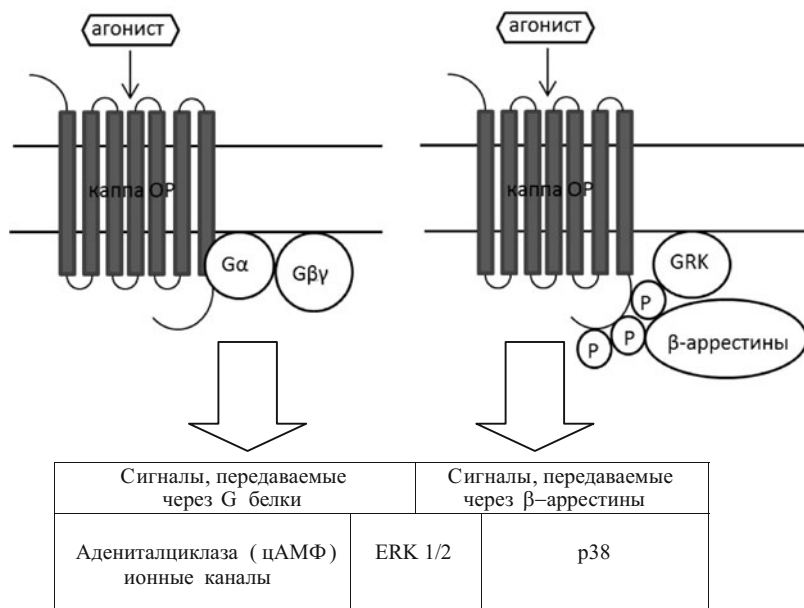
В настоящее время актуальной задачей является поиск агонистов κ -ОР с анальгетической активностью без побочного действия на психику. Среди решений этой задачи можно выделить следующие направления: 1) создание препаратов, которые обладают только периферическим действием, то есть не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и не действуют на ЦНС; 2) поиск функционально селективных веществ, активирующих определенный сигнальный путь (например, путь через G-белки, а не β -аррестины).

κ -ОР

κ -ОР обнаружены во многих системах организма — центральной и периферической нервной системе, пищеварительной, сердечной, эндокринной, иммунной и других [12]. Они вовлечены в регуляцию боли, настроения, поведения, питания, двигательной активности, выполняют нейропротективные и нейроэндокринные функции [13 – 16].

κ -ОР принадлежат к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR). Сигнальные внутриклеточные пути, которые они активируют, многочисленны и во многом зависят от конформации рецептора, которую он принимает при взаимодействии с агонистом. Разные конформации рецептора привлекают и взаимодействуют с различным набором эффекторных молекул, основными из которых являются G-белки и β -аррестины [17].

κ -ОР активация G-белков (рисунок) приводит к таким сигнальным событиям, как ингибирование аденилатциклазы, усиление калиевой и ослабление кальциевой проводимости, мобилизация внутриклеточного кальция, — событиям, с которыми связывают анальгетические свойства κ -ОР [18]. Активация β -аррестинных событий приводит к нарушению G-белковой сигнализации и вызывает десенсибилизацию и интернализацию рецептора, что является одной из причин возникновения привыкания к опиоидам и необходимости увеличения дозы для сохранения обезболивающего эффекта. Кроме того β -аррестины могут инициировать сигнальные каскады, не зависящие от G-белков. Например, κ -ОР с участием β -аррестинных и киназы GRK3 активируют митоген-активируемую протеинкиназу p38 [19]. Показано, что каскад динорфина — κ -ОР — p38 является важным компонентом механизма, регулирующего дисфорические проявления стресса [20].



Сигнальные события κ-ОР.

Конформация рецептора может быть стабилизирована и путем образования гомо- и гетеромеров, а также кластеров с другими белками клеточной поверхности, например, рецепторными тирозинкиназами. Доказано существование δ/κ- и μ/κ-гетеромеров [21 – 23]. Также κ-ОР формируют гетеромеры с β2-адренергическими рецепторами [24]. Получены доказательства участия μ/κ-гетеромеров в модуляции боли [22].

Таким образом, при поиске κ-опиоидного обезболивающего агента следует учитывать то, что на его эффективность, помимо сродства к рецептору, влияют и другие факторы: 1) распределение в организме (способность проникать через ГЭБ) и 2) инициируемые сигнальные и клеточные события.

Агонисты κ-ОР

Агонисты κ-ОР принадлежат к следующим классам химических соединений: пептидам, морфинанам, бензоморфанам, изохинолинонам, дитерпенам, диазабциклононанонам, бензодиазепинам, арилацетамидам, бензимидазолам, бициклическим гуанидинам, триазолам, пиразолам, бензолсульфонамидам (табл. 1).

Пептиды. Эндогенными агонистами κ-ОР являются динорфины, включая динорфин А [25]. κ-ОР избирательность динорфина А характеризуется значениями $K_i(\mu)/K_i(\kappa) = 9$ и $K_i(\delta)/K_i(\kappa) = 28,6$ (табл. 2) [26]. Синтезированы различные модификации молекулы динорфина А [27 – 31]. Показано, что для связывания с κ-ОР важную роль играют Tyr1, Arg7, Lys11, Lys13. При рассмотрении динорфина А в качестве “эталонного” κ-ОР агониста нужно учитывать, что его κ-селективность не так высока (табл. 2), кроме того, динорфин А имеет сродство и к другим рецепторам, включая NMDA и брадикининовые рецепторы [32, 33].

С целью обнаружения более коротких опиоидных пептидов [34] использовали комбинаторную библио-

теку из 6 250 000 тетрапептидов и нашли пептид D-Phe-D-Phe-D-Nle-D-Arg-NH₂, средство которого к κ-ОР составило 1,2 нМ в тесте конкурентного связывания (³H]U69,593) на препаратах мозга морских свинок.

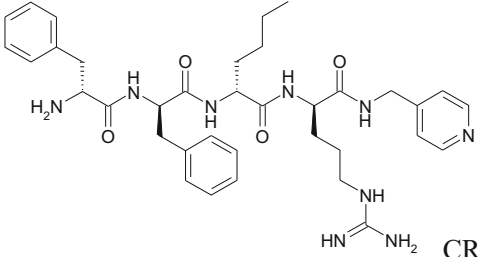
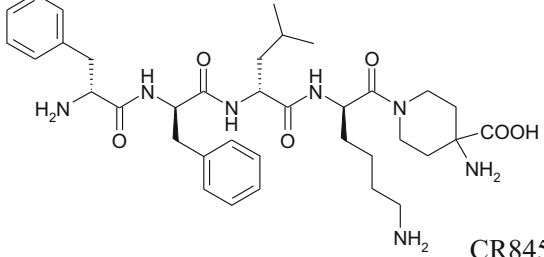
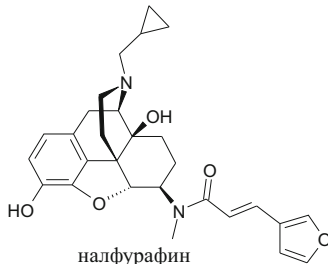
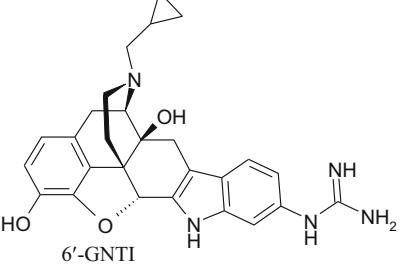
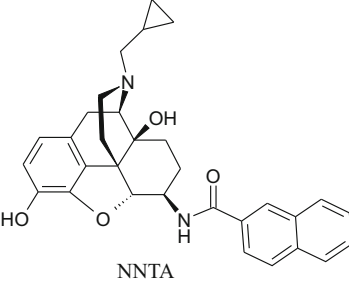
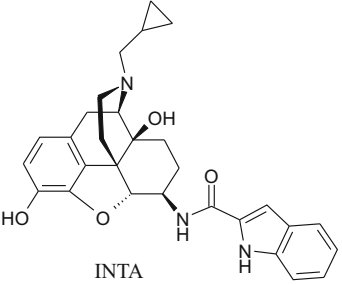
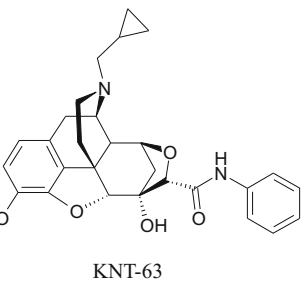
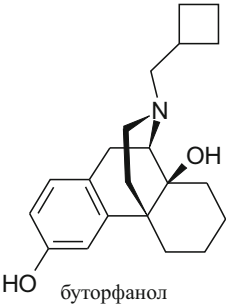
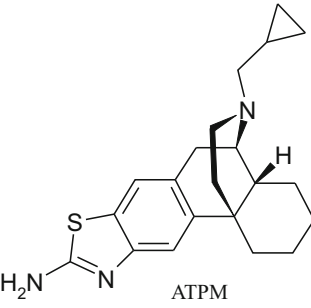
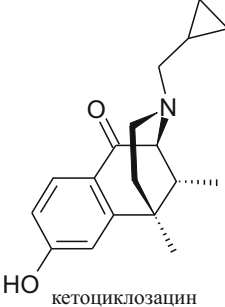
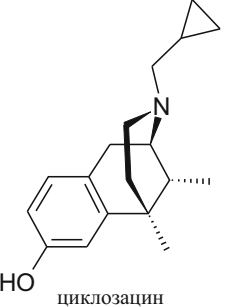
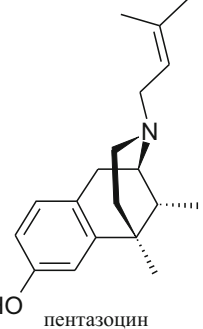
Позже получены замещенные амиды D-Phe-D-Phe-D-Nle-D-Arg-NH(4-пиколил) (CR665) (табл. 1) и D-Phe-D-Phe-D-Val-D-Leu-NH(метилморфолинил), средство которых к κ-ОР составило 0,24 и 0,08 нМ, соответственно, а κ/μ/δ-селективность для ОР человека — 1/16900/84600 и 1/88600/> 1250000 [35, 36]. Оба пептида являются агонистами κ-ОР (EC₅₀ 0,08 и 0,03 нМ в тесте связывания [³⁵S]GTPγS) и дают дозозависимое обезболивание на мышцах в тесте “уксусные корчи” (A₅₀ 0,007 и 0,013 мг/кг). Центральное-опосредованные эффекты пептиды вызывают в дозах, в сотни раз превышающих анальгетические дозы, что подтверждает действие на периферическую нервную систему.

Получена [37] серия аналогов CR665 с κ-селективностью 1/11000 – 200000 по сравнению с μ- и δ-ОР. Аналог, содержащий N-концевой дизамещенный по боковой аминогруппе лизин, выбран для дальнейшего изучения в качестве перорально активного периферического анальгетика.

Бензоморфаны и морфинаны. Помимо кетоциклозацина, первого селективного агониста κ-ОР, в классе бензоморфанов известны циклозацин, бремасоцин, пентазоцин, эптазоцин и другие соединения [38 – 42]. Бремасоцин, пентазоцин и эптазоцин проявляют свойства κ-агонистов и μ-антагонистов [26, 43, 44]. Два последних являются препаратами, используемыми в клинике для обезболивания.

Большинство морфинанов селективны к μ-ОР, однако налфурафин и буторфанол, хотя и принадлежат к этой химической группе, действуют предпочтительно

Структуры агонистов κ-ОР

Класс	Пример
Пептиды	<p>динорфин А: $\text{NH}_2\text{-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu}^5\text{-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro}^{10}\text{-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp}^{15}\text{-Asn-Gln-COOH}$ $\text{D-Phe-D-Phe-D-Nle-D-Arg-NH}_2$</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>CR665</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>CR845</p> </div> </div>
Морфинаны	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>налфурафин</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>6'-GNTI</p> </div> </div> <hr/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>NNTA</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>INTA</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>KNT-63</p> </div> </div> <hr/> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>буторфанол</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>АТРМ</p> </div> </div>
Бензоморфаны	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>кетоциклозацин</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>циклозацин</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>пентазоцин</p> </div> </div>

Класс	Пример
Изохинолиноны	<p>1YY 1YY 2.1</p>
Дитерпены	<p>сальвинорин А PR-38 RB-64</p>
Диазациклононы	<p>HZ2 3FLB</p>
Бензодиазепины	<p>тифлуадом 6E 6I</p>
Арилацетамиды	<p>U-50,488 U-69,593 энадолин</p>
	<p>GR-89,696 14B MAJ-11A</p>
Бензимидазолы	<p>PY-1205 BI 6 BI 42</p>

Класс	Пример
Бидциклические гуанидины, триамины и пиперазины	<p>TPI 614-1 T 7 P 54</p>
	<p>TPI 1818-101 TPI 1818-109</p>
Триазолы, пиразолы и тетрагидропиразолопиримидины	<p>ML138 MPCIE I-10</p>
Бензолсульфонамиды	<p>II-8</p>

на κ -ОР [45, 46]. Для буторфанола значения K_i для $\mu/\delta/\kappa$ -рецепторов (мембраны яичников) составляют и 0,23/5,9/0,079 нМ [47]. Налфурафин в тесте на подвздошной кишке морских свинок в 75 раз избирательнее к κ -, чем к μ -ОР, согласно значениям K_e [45]. Бу-

торфанол и налфурафин — применяемые в клинике препараты, первый в качестве анальгетика, второй — противозудного средства.

Получен [48] оксабицикло[2.2.2]октан KNT-63, который показал к ОР-селективность на препаратах мозга морских свинок ($(K_i(\mu)/K_i(\kappa)) = 1,9$) и обезболивающую активность в тесте “уксусные корчи”.

Изохинолиноны. Изохинолиноновые агонисты к-ОР обнаружены в результате скрининга 72 веществ относительно взаимодействия с 40 рецепторами, сопряженными с G-белками [49]. Соединение 1YY связывается с к-ОР с K_i 0,1 мкМ. Обезболивающая актив-

Таблица 2
Сродство к-опиоидов к $\mu/\delta/\kappa$ -рецепторам человека на СНО клетках [26]

Лиганд	K_i , нМ		
	μ [3 H]DAMGO	δ [3 H]DPDPE-Cl	κ [3 H]U69,593
Динорфин А	4,5 ± 0,1	14,3 ± 0,8	0,5 ± 0,05
(-)Циклозацин	0,1 ± 0	0,8 ± 0,05	0,1 ± 0
(-)Пентазоцин	3,9 ± 0,7	49,3 ± 15,1	2,2 ± 0,2
(-)Бремозоцин	0,2 ± 0,04	0,9 ± 0,5	0,03 ± 0
Бупренорфин	1,5 ± 0,8	4,5 ± 0,4	0,8 ± 0,05
Налорфин	1,2 ± 0,2	44,5 ± 2,9	0,8 ± 0,05
U-50,488H	290,0 ± 14,3	> 10 000	0,2 ± 0,05
U-69,593	1,145 ± 0	> 10 000	0,3 ± 0
Nor-BNI (HCl) ₂	21,0 ± 5	5,7 ± 0,9	0,2 ± 0,05

Таблица 3
Функциональная селективность агонистов к-ОР

Функционально неселективные агонисты	G-белковая селективность	β -аррестинная селективность
\uparrow G белки \uparrow β -аррестины	\uparrow G белки \downarrow β -аррестины	\downarrow G белки \uparrow β -аррестины
U-69,593	Динорфин А	ICI 199,441
Сальвинорин А	(+)U-50,488	GR-89,696

ность показана для соединения 1YY 2.1 в опытах на мышах [50].

Структурной особенностью к-ОР агонистов этого класса, а также дитерпенов, триазолов, пиразолов и бензолсульфонамидов, которые описаны ниже, является отсутствие основных атомов азота.

Дитерпены. Показано, что сальвинорин А, выделенный из растений *Salvia divinorum*, является полным агонистом к-рецепторов [51] и проявляет обезболивающую активность [52]. Однако его терапевтическое использование ограничивают побочные эффекты (седация, дисфория, депрессия) и короткий период действия [11].

На основе структуры сальвинорина получены его аналоги с различной опиоидной селективностью и активностью [53, 54]. Среди аналогов, сохранивших к-селективность, найден 2-О-циннамоилсальвинорин В (PR-38), показавший противовоспалительную и обезболивающую активность без побочного действия на психику [55]. PR-38 рассматривается как препарат для лечения воспалений ЖКТ. к-ОР агонист 22-тиоцианатосальвинорин А (RB-64) вызывает анальгезию без седации и ангедонии в тестах на животных [56, 57].

Диазабициклононаны. Диазабициклононаны, включая соединения HZ2 и 3FLB, показали сродство к к-ОР на мембранах мозга крыс [58 – 60]. По избирательности к к-ОР соединение HZ2 превосходит U-50,488 и U-69,593, не обнаруживая взаимодействия с μ - и δ -ОР при $K_i > 1$ и > 10 мкМ соответственно [61]. В нескольких тестах на мышах HZ2 проявил сильный долгосрочный обезболивающий эффект [61], тогда как 3FLB не показал ни обезболивающей, ни противозудной активности [60], что, возможно, связано, либо с его низким сродством к к-ОР, либо с *in vivo* метаболизмом.

Бензодиазепины. Обнаружено, что тифлуадом проявляет сродство к к-ОР, хотя также взаимодействует и с ССК-А-рецепторами [62, 63]. Позднее на основании 1,4-бензодиазепиновой структуры получены соединения с наномолярным сродством к к-ОР [64, 65]. Так, соединение 6Е обладает сравнимой с тифлуадомом обезболивающей активностью и сродством к к-ОР человека (0,3 и 0,37 нМ, соответственно), а также антиамнестической активностью [65].

Арилацетамиды. Развитие к-агонистов арилацетамидной природы началось с 1982 г. со структуры U-50,488 [66], когда исследователи компании Ujohn Со. открыли новый класс к-опиоидных анальгетиков, содержащих этилендиаминовую фармакофорную группу. Позже были получены как ациклические, так и циклические аналоги с высоким сродством и селективностью к к-ОР, например U-69,593, GR-45,809, GR-89,696, CI-977, DuP747 и другие [67 – 74]. Несмотря на успех в достижении очень высокой селективности к к-ОР и отсутствие их негативного влияния на дыхательный центр, ни одно из них пока не дошло до применения в клинике в качестве обезболивающего средства из-за нежелательных побочных эффектов на

психику. Возможно, решением станет поиск арилацетамидов периферического действия [75, 76]. Полярный агонист к-ОР 14В (K_i 8,7 нМ) не проникает через ГЭБ и эффективен в облегчении висцеральной боли в опытах на животных (ED_{50} 2,35 мг/кг) [75]. В ряду конформационно ограниченных арилацетамидов, содержащих структуру 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, для дальнейшего изучения в качестве анальгетика выбрано соединение MAJ-11А (K_i 35,13 нМ) [76].

Бензимидазолы. к-ОР агонисты найдены среди производных имидазо[1,2-*a*]бензимидазола [77]. Соединение PY-1205 проявило выраженную обезболивающую активность, равную или превосходящую активность буторфанолола в нескольких тестах [78]. Авторы полагают, что вещество действует как на центральном, так и на периферическом уровне. Диапазон доз для анальгетического действия составляет 0,01 – 1 мг/кг при внутривенном введении.

Используя *in silico* поиск [79] среди 10^7 соединений и в дальнейшем скрининг по активации к-ОР, отобрали 374 соединения, показавших > 50 % активации рецептора. После скрининга на близкородственных рецепторах осталось 39 соединений 12 различных химических классов. На основании химической структуры, *in vitro* активности (39 нМ) и селективности по отношению к δ - и μ -рецепторам (200 и 1000 раз) для дальнейшего исследования выбрали соединение с толильным радикалом VI 6 (табл. 1). Одним из важных аспектов было нахождение среди его активных аналогов наиболее полярных соединений, для того чтобы уменьшить способность соединения проникать через ГЭБ и тем самым получить соединения меньшего центрального действия. Найдены 6 производных бензимидазола с наномолярным сродством и хорошей селективностью к к-ОР. В экспериментах на мышах показано, что соединение с тиометилпиррольным фрагментом VI 42 обладает выраженной обезболивающей активностью в тесте “уксусные корчи”, в том числе при пероральном введении.

Бициклические гуанидины, триамины и пиперазины. В результате *in vitro* скрининга комбинаторных библиотек найдены вещества, взаимодействующие с к-ОР, среди бициклических гуанидинов [80], триаминов и пиперазинов [81]. По данным радиолигандного связывания с к-ОР наиболее активным бициклическим гуанидином является TPI 614-1, однако о его селективности и активности ничего не сообщалось. к-ОР селективность триамина T7 составляет 1:71 и 1:714 по сравнению с μ - и δ -ОР [81].

Триазолы, пиразолы и тетрагидропиразолопиримидины. Агонисты к-ОР в ряду триазолов найдены в результате скрининга коллекции 290 000 малых органических молекул и последующей оптимизации структур [82]. Соединение ML138 связывается с к-ОР с $K_i = 2,4$ нМ и проявляет высокую к-селективность (1:792 и 1:2000 к/ μ и к/ δ , соответственно).

Сконструировано [83] производное пиразола MPCIE, которое проявляет обезболивание при различных способах введения, включая пероральный. Дока-

зано, что обезболивание при перорально введенном МРСІЕ опосредовано κ-ОР, поскольку эффект отменяет предварительная обработка антагонистом κ-ОР норбиналторфимином. В экспериментах *in vitro* МРСІЕ отменяет связывание κ-ОР лиганда [3Н]-СІ-977. Пероральное введение МРСІЕ в анальгетических дозах не вызывало седации, запоров и двигательных нарушений. Кроме того, показано, что МРСІЕ уменьшает гиперальгезию в разных моделях на животных.

Тетрагидропиразолопиримидиновые агонисты κ-ОР обнаружены в результате высокопроизводительного скрининга 80000 соединений [84]. Соединение І-10 активно в тесте “уксусные корчи” в дозе 20 – 40 мг/кг. Обезболивающий эффект подавляется норбиналторфимином.

Бензолсульфонамиды. В работе [84] найден еще один класс агонистов κ-ОР — бензолсульфонамиды. Соединение ІІ-8 показало обезболивающую активность в тесте “уксусные корчи” в дозе 20 – 40 мг/кг, которая значительно подавлялась в присутствии норбиналторфимина.

Современные подходы поиска κ-опиоидных анальгетиков. В настоящее время поиск κ-опиоидных анальгетиков без побочных эффектов в основном ведется среди препаратов, которые обладают только периферическим действием, и функционально селективных веществ, которые активируют сигнальные пути, опосредованные G-белками. Также сохраняется интерес к поиску соединений с κ/μ-активностью.

Анальгетики периферического действия. Изначально полагали, что опиоиды проявляют анальгетическую активность, действуя только на ОР головного и спинного мозга. Однако с конца 80-х гг. начали появляться доказательства, что опиоиды активируют также и рецепторы периферических сенсорных нейронов. В дальнейшем периферическая анальгезия стала направлением в терапии боли, которое позволило преодолеть центральные побочные эффекты опиоидов [85, 86].

Основным подходом является поиск гидрофильных соединений с минимальной способностью преодолевать ГЭБ. Агонисты κ-ОР периферического действия известны среди арицетамидов [75, 76, 87], пептидов [35, 37] и бензимидазолов [78].

Пептиды CR665 и CR845 (табл. 1), разрабатываемые компанией CARA Therapeutics (www.caratherapeutics.com), дошли до стадий клинических испытаний. Продвижение первого из них приостановлено в связи с выявленной гиперальгезией. Для внутривенной формы CR845 фаза 2 клинических испытаний на пациентах с острой послеоперационной болью пройдена успешно. Пептид показал значительное ослабление боли с благоприятным профилем по безопасности и переносимости. Сейчас компания разрабатывает пероральную форму CR845 для терапии острой и хронической боли.

Функционально селективные κ-ОР агонисты. Функционально селективные агонисты (“biased ligands”) — это соединения, которые связываются с целевым GPCR и активируют не все сигнальные кас-

кады, а только определенные внутриклеточные события, например, G-белок- или β-аррестин-специфические [88]. Примеры агонистов κ-ОР с различной функциональной селективностью приведены в табл. 3 [89].

Агонист, благоприятствующий реализации G-белковых событий, имеет высокую эффективность их активации и низкую эффективность в активации других сигнальных событий (или даже способность блокировать их). Полагают, что κ-ОР агонисты с такими свойствами позволяют получить новые анальгетики, лишённые побочных эффектов, включая дисфорию [11, 18, 20, 74], седацию и нарушения координации, или агенты с длительным обезболивающим действием [57].

Обнаружена [90] функциональная селективность для 6'-GNTI, агониста κ-ОР из класса морфинанов. Показано, что 6'-GNTI блокирует аккумуляцию аррестинов и интернализацию κ-ОР, вызванную другими κ-ОР агонистами. Авторы предполагают, что на основании структуры 6'-GNTI могут быть получены анальгетики без дисфории и привыкания. Сам 6'-GNTI не проникает через ГЭБ, и его действие на психику не изучено.

Функциональная селективность в пользу G-белковых каскадов обнаружена у дитерпеновых [57], изохинолиновых и триазоловых агонистов κ-ОР [50, 91]. Кроме того, показано [91], что различается и степень активации киназ ERK1/2. Так, соединения с тиофенильным радикалом в позиции 4-N триазолового кольца приводили к меньшей активации ERK1/2, а соединения с пиридилным заместителем проявляли профиль активации ERK1/2, близкий к профилю функционально неселективного агониста U-69,593.

Предполагают, что активация гетеромеров работает согласно принципу функционально селективных агонистов, благоприятствуя определенным сигнальным путям, например, G-белковой сигнализации. Эти предположения способствовали поиску веществ, выборочно связывающихся и активирующих гетеромеры, как подход к сокращению побочных эффектов, связанных с κ-опиоидными агонистами.

Так, отталкиваясь от структуры 6'-GNTI, разработали [92] вещество NNTA, которое активирует κ/μ-гетеромеры.

Позднее попытки выборочно воздействовать на предполагаемые κ-опиоидные гетеромеры без привлечения β-аррестинов привели к соединению INTA с анальгетической активностью без побочных эффектов [93]. Вещество эффективно активировало κ/δ и κ/μ-гетеромеры в НЕК293, обеспечивало обезболивание, не вызывало привыкания и зависимости. Исследования иммунофлуоресценции не показали привлечения β-аррестина 2 к мембранам клеток с коэкспрессией κ/δ.

Соединения с κ/μ-опиоидной активностью. При поиске новых анальгетиков сохраняется интерес к κ-ОР агонистам с частичной μ-опиоидной активностью. Стоит отметить, что применяемые в настоящее время в клинике κ-ОР агонисты буторфанол, пентазо-

цин и бремасозин обладают именно таким профилем связывания с ОР.

Вещество АТРМ (табл. 1) обладает κ- и μ-активностью, его свойства в *in vitro* и *in vivo* тестах охарактеризованы как полный κ-агонист и частичный μ-агонист/μ-антагонист [94]. АТРМ проявляет лучшие обезболивающие свойства по сравнению с агонистом κ-ОР U-50,488H. Относительно побочных эффектов данное вещество также имеет превосходство над U-50,488H — соотношение значений ED₅₀ для седации и обезболивания составляет 11,8 и 3,7 соответственно.

С помощью *in vivo* скрининга (тест отдергивания хвоста) смесевой комбинаторной библиотеки из 1346 соединений нашли соединения TPI 1818-101 и TPI 1818-109 [95] (табл. 1), проявивших дозозависимый обезболивающий эффект, который отменялся μ- и κ/κ-антагонистами. Соединения не показали значительных изменений в двигательной и дыхательной активности животных.

Несмотря на то, что антагонисты κ-ОР рассматриваются в основном как препараты для лечения депрессивных и зависимых состояний [96], они могут представлять интерес и при поиске анальгетиков. Например, среди соединений, действующих по принципу μ-агонист/κ-антагонист и проявляющих анальгетическую активность без дисфории и галлюцинаций, известен препарат дезоцин [97]. Побочным эффектом дезоцина является головокружение, которое мешает его клиническому применению, однако в ряде стран препарат используют для обезболивания при хирургических вмешательствах.

Таким образом, в обзоре показано, что агонисты κ-ОР принадлежат различным классам химических соединений, таким как пептиды, морфинаны, дитерпены, арилацетамиды и другие. В настоящее время в клинике используются представители морфинанов и бензоморфанов (буторфанол, пентазоцин), избирательность которых к κ-ОР невысока. Клиническому применению высоко селективных агонистов κ-ОР мешает нежелательное действие на психику. Однако поиск анальгетиков, действующих через κ-ОР, остается актуальной задачей медицинской химии, так как в результате могут быть найдены средства, не вызывающие привыкания, зависимости, угнетения дыхания и других побочных эффектов μ-опиоидов. Основными направлениями поиска агонистов κ-ОР с анальгетической активностью являются: 1) агенты периферического действия и 2) функционально селективные вещества, способствующие G-белковым сигнальным событиям. Последнее направление только развивается и во многом зависит от дальнейшего изучения молекулярной биологии и биохимии как κ-ОР, так и их гетеромеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. D. Corbett, G. Henderson, A. T. McKnight, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **147** (Suppl 1), S153 – S162 (2006).
2. B. M. Cox, M. J. Christie, L. Devi, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **172**(2), 317 – 323 (2015).

3. H. W. Matthes, R. Maldonado, F. Simonin, et al., *Nature*, **383**, 819 – 823 (1996).
4. B. L. Kieffer, *Trends Pharmacol. Sci.*, **20**, 19 – 26 (1999).
5. S. A. Schug, D. Zech, and S. Grond, *Drug Safety*, **7**(3), 200 – 213 (1992).
6. C. E. Inturrisi, *Clin. J. Pain.*, **18**(4), S1 – S11 (2002).
7. G. E. Leighton, M. A. Johnson, K. G. Meecham, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **92**, 915 – 922 (1987).
8. A. Tavani, M. C. Gambino, and P. Petrillo, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 343 – 344 (1984).
9. J. L. Neumeier, J. M. Bidlack, R. Zong, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(1), 114 – 122 (2000).
10. S. L. Walsh, E. C. Strain, M. E. Abreu, et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, **157**, 151 – 162 (2001).
11. M. Ranganathan, A. Schnakenberg, P. D. Skosnik, et al., *Biol. Psychiatry*, **72**, 871 – 879 (2012).
12. J. Peng, S. Sarkar, and S. L. Chang, *Drug Alcohol Depend.*, **124**(3), 223 – 228 (2012).
13. E. Ur, D. M. Wright, P. M. Bouloux, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **120**(5), 781 – 784 (1997).
14. A. W. Bruijnzeel, *Brain Res. Rev.*, **62**(1), 127 – 146 (2009).
15. T. A. Czyzyk, R. Nogueiras, J. F. Lockwood, et al., *FASEB J.*, **24**(4), 1151 – 1159 (2010).
16. A. T. Knoll, J. W. Muschamp, S. E. Sillivan, et al., *Biol. Psychiatry*, **70**(5), 425 – 433 (2011).
17. K. L. Peirce and R. J. Lefkowitz, *Nat. Rev. Neurosci.*, **2**, 727 – 733 (2001).
18. M. R. Bruchas and C. Chavkin, *Psychopharmacology (Berl.)*, **210**(2), 137 – 147 (2010).
19. M. R. Bruchas, T. A. Macey, J. D. Lowe, et al., *J. Biol. Chem.*, **281**(26), 18081 – 18089 (2006).
20. M. R. Bruchas, B. B. Land, M. Aita, et al., *J. Neurosci.*, **27**(43), 11614 – 11623 (2007).
21. B. A. Jordan and L. A. Devi, *Nature*, **399** (6737), 697 – 700 (1999).
22. S. Chakrabarti, N.-J. Liu, and A. R. Gintzler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**(46), 20115 – 20119 (2010).
23. D. I. Brissett, J. L. Whistler, and R. M. van Rijn, *Eur. J. Pain*, **16**(3): 327 – 337 (2012).
24. B. A. Jordan, N. Trapaidze, I. Gomes, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(1), 343 – 348 (2001).
25. C. Schwarzer, *Pharmacol Ther.*, **123**(3), 353 – 370 (2009).
26. L. Toll, I. P. Berzetei-Gurske, W. E. Polgar, et al., *NIDA Res. Monogr.*, **178**, 440 – 466 (1998).
27. C. Chavkin and A. Goldstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**(10), 6543 – 6547 (1981).
28. I. F. James, W. Fischli, and A. Goldstein, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **228**, 88 – 93 (1984).
29. H. Yoshino, T. Nakazawa, Y. Arakawa, et al., *J. Med. Chem.*, **33**(1), 206 – 212 (1990).
30. V. K. Shukla, S. Lemaire, I. H. Ibrahim, et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **71**(3 – 4), 211 – 216 (1993).
31. A. M. Kawasaki, R. J. Knapp, T. H. Kramer, et al., *J. Med. Chem.*, **36**(6), 750 – 7 (1993).
32. R. M. Caudle and L. Isaac, *Brain Res.*, **443**(1 – 2), 329 – 332 (1988).
33. Y. S. Lee, D. Muthu, S. M. Hall, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 6608 – 6616 (2014).
34. C. T. Dooley, P. Ny, J. M. Bidlack, et al., *J. Biol. Chem.*, **273**(30), 18848 – 18856 (1998).
35. W. Binder, H. Machelska, S. Mousa, et al., *Anesthesiology*, **94**(6), 1034 – 1044 (2001).
36. T. W. Vanderah, T. Largent-Milnes, J. Lai, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **583**, 62 – 72 (2008).
37. F. M. Hughes Jr, B. E. Shaner, J. O. Brower, et al., *Open Med. Chem. J.*, **7**, 16 – 22 (2013).
38. D. Römer, H. Büscher, R. Hill, et al., *Life Sci.*, **27**, 971 – 978 (1980).
39. S. Shiotani, T. Kometani, K. Mitsuhashi, et al., *J. Med. Chem.*, **19**(6), 803 – 806 (1976).

40. T. Kometani and S. Shiotani, *J. Med. Chem.*, **21**(11), 1105 – 1110 (1978).
41. H. F. Fraser and D. E. Rosenberg, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **143**(2), 149 – 156 (1964).
42. G. Ronsisvalle, L. Pasquinnucci, M. S. Pappalardo, et al., *J. Med. Chem.*, **36**, 1860 – 1865 (1993).
43. A. D. Corbett and H. W. Kosterlitz, *Br. J. Pharmacol.*, **89**(1), 245 – 249 (1986).
44. T. Nabeshima, K. Matsuno, H. Kamei, et al., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **48**(2), 173 – 181 (1985).
45. K. Kawai, J. Hayakawa, T. Miyamoto, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 9188 – 9201 (2008).
46. S. Commiskey, L. Fan, I. K. Ho, et al., *J. Pharmacol. Sci.*, **98**(2), 109 – 116 (2005).
47. X. Peng, B. I. Knapp, J. M. Bidlack, et al., *J. Med. Chem.*, **50**(9), 2254 – 2258 (2007).
48. H. Nagase, A. Watanabe, T. Nemoto, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 121 – 124 (2010).
49. K. J. Frankowski, P. Ghosh, V. Setola, et al., *ACS Med. Chem. Lett.*, **1**(5), 189 – 193 (2010).
50. L. Zhou, K. M. Lovell, K. J. Frankowski, et al., *J. Biol. Chem.*, **288**(51), 36703 – 36716 (2013).
51. B. L. Roth, K. Baner, R. Westkaemper, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 11934 – 11939 (2002).
52. C. R. McCurdy, K. J. Sufka, G. H. Smith, et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **83**, 109 – 113 (2006).
53. T. E. Prisinzano and R. B. Rothman, *Chem. Rev.*, **108**, 1732 – 1743 (2008).
54. D. Y. Lee, G. Deng, Z. Ma, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**(20), 4689 – 4692 (2015).
55. M. Salaga, P. R. Polepally, P. K. Zakrzewski, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **92**(4), 618 – 626 (2014).
56. F. Yan, R. V. Bikbulatov, V. Mocanu, et al., *Biochemistry*, **48**(29), 6898 – 6908 (2009).
57. K. L. White, J. E. Robinson, H. Zhu, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **352**(1):98 – 109 (2014).
58. T. Siener, A. Cambareli, U. Kuhl, et al., *J. Med. Chem.*, **43**, 3746 – 3751 (2000).
59. S. Benyhe, Á. Márki, C. Nachtsheim, et al., *Acta Biol. Hung.*, **54**, 147 – 155 (2003).
60. D. Wang, X. Sun, L. M. Bohn, et al., *Mol. Pharmacol.*, **67**, 2173 – 2184 (2005).
61. B. Kögel, T. Christoph, E. Friderichs, et al., *CNS Drug Reviews*, **4**, 54 – 70 (1998).
62. D. Römer, H. H. Büscher, R. C. Hill, et al., *Nature*, **298**, 759 – 760 (1982).
63. R. S. L. Chang, V. J. Lotti, T. B. Chen, et al., *Neurosci. Lett.*, **72**(2), 211 – 214 (1986).
64. A. Cappelli, M. Anzini, S. Vomer, et al., *J. Med. Chem.*, **39**(4), 860 – 872 (1996).
65. M. Anzini, L. Canullo, C. Braile, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(18), 3853 – 3864 (2003).
66. J. Szmuszkowicz and P. F. Von Voigtlander, *J. Med. Chem.*, **25**, 1125 – 1126 (1982).
67. R. A. Lahti, M. M. Mickelson, J. M. McCall, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **109**, 281 – 184 (1985).
68. C. R. Clark, P. R. Halfpenny, R. G. Hill, et al., *J. Med. Chem.*, **31**(4), 831 – 836 (1988).
69. J. C. Hunter, G. E. Leighton, K. G. Meecham, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **101**(1), 183 – 189 (1990).
70. V. Vecchiotti, A. Giordani, G. Giardina, et al., *J. Med. Chem.*, **34**, 397 – 403 (1991).
71. P. Rajagopalan, R. M. Scribner, P. Pennev, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 715 – 720 (1992).
72. D. I. C. Scopes, N. F. Hayes, D. E. Bays, et al., *J. Med. Chem.*, **35**(3), 490 – 501 (1992).
73. A. Naylor, B. D. Judd, J. E. Lloyd, et al., *J. Med. Chem.*, **36**(15), 2075 – 2083 (1993).
74. Y.-M. Tao, Q.-L. Li, C.-F. Zhang, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **584**, 306 – 311 (2008).
75. C. Bourgeois, E. Werfel, F. Galla, et al., *J. Med. Chem.*, **57**(15), 6845 – 6860 (2014).
76. Z.-J. Gan, Y.-H. Wang, Y.-G. Xu, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 5656 – 5673 (2015).
77. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, И. Е. Толпыгин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(7), 7 – 13 (2010).
78. А. А. Спасов, О. Ю. Гречко, Д. М. Шгарева и др., *Эксперим. клин. фармакол.*, **76**(9), 15 – 18 (2013).
79. P. K. Sasmal, C. V. Krishna, S. S. Adabala, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**(4), 887 – 892 (2015).
80. R. A. Houghten, C. Pinilla, M. A. Giulianotti, et al., *J. Comb. Chem.*, **10**, 3 – 19 (2008).
81. A. B. Yongye, J. R. Appel, M. A. Giulianotti, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **17**(15), 5583 – 5597 (2009).
82. K. J. Frankowski, M. P. Hedrick, P. Gosalia, et al., *ACS Chem. Neurosci.*, **3**, 221 – 236 (2012).
83. G. Trevisan, M. F. Rossato, C. I. Walker, et al., *Neuropharmacology*, **73**, 261 – 273 (2013).
84. Y. Wang, M. Yan, G.-Y., Zheng, et al., *Acta Pharmacol. Sin.*, **35**(7), 957 – 966 (2014).
85. C. Stein, M. Schäfer, and H. Machelska, *Nature Med.*, **9**(8), 1003 – 1008 (2003).
86. C. Stein and L. J. Lang, *Cur. Opin. Pharmacol.*, **9**, 3 – 8 (2009).
87. A. Barber, G. D. Bartoszyk, H. M. Bender, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **113**, 1317 – 1327 (1994).
88. X.-T. Chen, P. Pitis, G. Liu, et al., *J. Med. Chem.*, **56**(20), 8019 – 8031 (2013).
89. K. L. White, A. P. Scopton, M.-L. Rives, et al., *Mol. Pharmacol.*, **85**(1), 83 – 90 (2014).
90. M.-L. Rives, M. Rossillo, L.-Y. Liu-Chen, et al., *J. Biol. Chem.*, **287**(32), 27050 – 27054 (2012).
91. K. M. Lovell, K. J. Frankowski, E. L. Stahl, et al., *ACS Chem. Neurosci.*, **6**(8), 1411 – 1419 (2015).
92. A. S. Yekkirala, M. M. Lunzer, C. R. McCurdy, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**(12), 5098 – 5103 (2011).
93. M. Le Naour, M. M. Lunzer, H. D. Powers, et al., *J. Med. Chem.*, **57**(15), 6383 – 6392 (2014).
94. Y.-J. Wang, Y.-M. Tao, F.-Y. Li, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **329**(1), 306 – 313 (2009).
95. K. J. Reilley, M. Giulianotti, C. T. Dooley, et al., *AAPS J.*, **12**(3), 318 – 329 (2010).
96. M. F. Peters, A. Zacco, J. Gordon, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **661**, 27 – 34 (2011).
97. R. Liu, X. P. Huang, A. Yeliseev, et al., *Anesthesiology*, **120**(3), 714 – 23 (2014).

Поступила 17.02.16

PERSPECTIVES OF SEARCH FOR KAPPA-OPIOID RECEPTOR AGONISTS WITH ANALGESIC ACTIVITY (REVIEW)

N. I. Zaitseva*, S. E. Galan, and L. A. Pavlova

Research Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

* e-mail: nzaitseva@gmail.com

Current approaches to the search for new kappa-opioid receptor agonists with potential analgesic activity are reviewed. The most promising ways are based on the development of agents with peripheral activity and biased agonists. Signal events initiated by kappa-opioid receptor activation are considered. Chemical structures of presently known kappa opioids are presented.

Keywords: kappa-opioid receptor agonists; biased agonists; analgesics.