

Э. Э. Шульц, Т. Г. Толстикова, С. Е. Толстиков, В. Т. Дайбова,
М. М. Шакиров, А. В. Болкунов, М. П. Долгих

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИНОМОРФИНАНА

Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, schultz@nioch.nsc.ru

Синтезированы аддукты тебаина с N-замещенными малеинимидами, их 3-О и 6-О-деметилпроизводные, а также продукты частичного и полного восстановления карбонильных групп пирролидиндионового фрагмента. Выявлены соединения XII, XIII, XVI, обладающие высокой анальгетической активностью. Показано, что введение атома брома в арильный заместитель способствует пролонгированию анальгетического действия.

Введение в молекулы морфинановых алкалоидов дополнительных гетероциклических фрагментов позволяет получить весьма перспективные опиоиды. Известны, например, индоло- и пирроломорфинаны, являющиеся селективными агонистами и антагонистами κ -, μ - и δ -опиоидных рецепторов [1 – 10]. Серосодержащие алкалоиды морфинановой серии типа (I) также проявляют анальгетическое действие [11, 12]. Перспективными анальгетиками, в отличие от морфина не угнетающими дыхание, оказались производные морфинана, содержащие С-7,8 или С-5,14-аннелированные гидрохиноновые фрагменты (II, III) [12, 13]. В работе [14] показано, что введение арилсукцинимидного фрагмента в молекулу тебаина приводит к селективным μ -опиоидным агонистам.

В настоящей работе синтезированы новые аннелированные производные морфина, содержащие 7,8-гетероциклический фрагмент (сукцинимид, пирролидина или пирролидин-2-она) и исследована взаимосвязь структура – анальгетическая активность в ряду полученных соединений. В основу синтеза целевых соединений положена реакция циклоприсоединения тебаина (IV) к N-замещенным малеинидами (Va – e). Взаимодействие компонентов проходит в этанольном растворе, давая с выходом 80 – 97 % пирролидиндионы (VI – XI). Все соединения имеют *эндо*-конфигурацию, что следует из данных спектров ЯМР ^1H . Например, типичным для доказательства пространственного строения аддуктов является наличие W-константы спин-спинового взаимодействия протонов H^5 и H^{19} (приблизительно 1,5 Гц). Восстановление аддуктов VI, VII и X с помощью LiAlH_4 проходит гладко с образованием пирролидиноморфинанов (XII – XIV). Обработка соединений XII и XIII в стандартных условиях деметилирования привела к получению соответствующих 3-гидроксисоединений (XV, XVI). В аналогичных условиях пирролидиндионы VI, VII и XI претерпевают двойное деметилирование с образованием дигидроксисоединений (XVII – XIX), что указывает на активное влияние карбонильной группы [15]. Селективное превращение аддукта VI в производное пирролидин-2-она (XX) удалось осуществить путем восстановления с помощью борогидрида натрия в

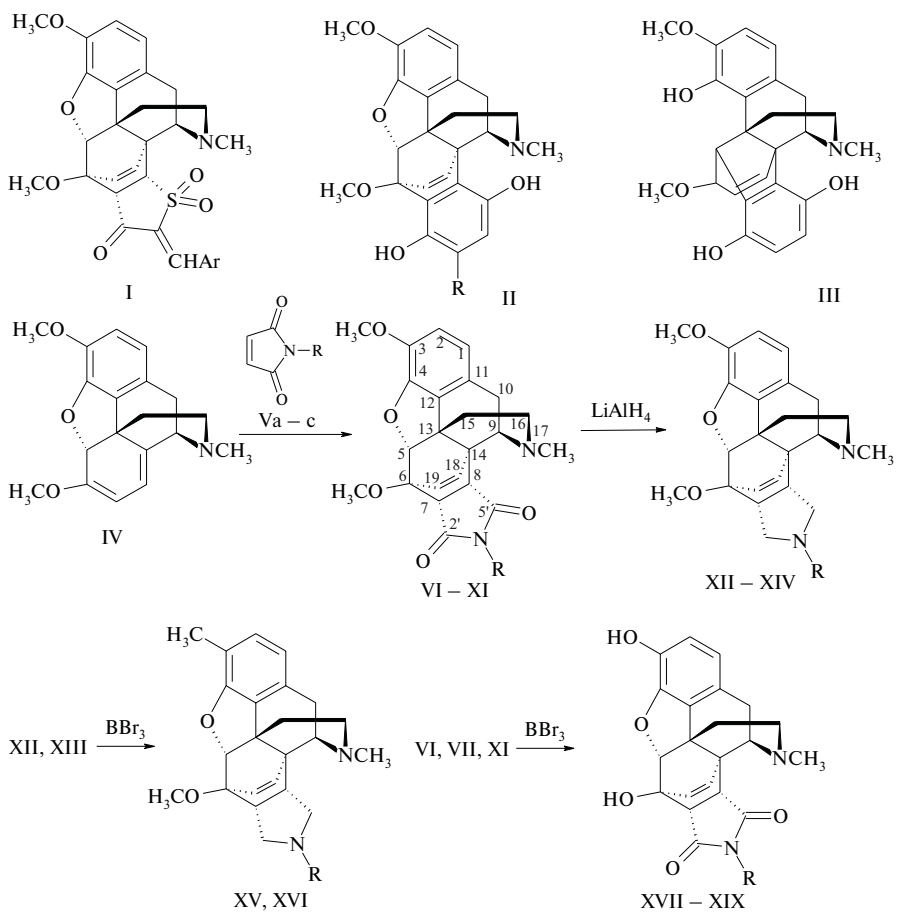
ТГФ в присутствии HCl в этаноле и последующего O-деметилирования соединения (XXI). Пространственное строение аннелированных пирролидин-2-онов XX, XXI установлено с привлечением данных NOESY эксперимента. α -Расположение гидроксильной группы при атоме С-2' следует из наличия NOE-эффекта на протонах H-18 и H-19 при облучении протона гидроксильной группы. Кроме того, при облучении протона H-2' наблюдается NOE-эффект на протонах H-5 и H-7. Строение вновь синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, масс-, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектров.

Экспериментальная химическая часть

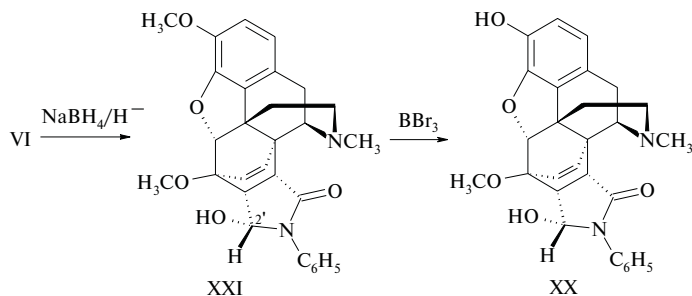
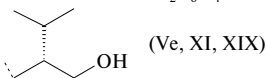
Масс-спектры получены на масс-спектрометре высокого разрешения Finnigan MAT-8200 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 190 – 250 °С). Спектры ЯМР снимали на спектрометрах Bruker AC-200 [рабочая частота 200,13 МГц (^1H) и 50,32 МГц (^{13}C)] и Bruker DRX-500 [рабочая частота 500,13 МГц (^1H) и 125,76 МГц (^{13}C)] для растворов в CDCl_3 или CD_3OD . Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали различные типы протон-протонной и углерод-протонной сдвиговой корреляционной спектроскопии (COSY, COLOC, CORR2D), а также ЯМР ^1H 2D-спектроскопии эффекта Оверхаузера NOESY (для соединений XX, XXI). ИК-спектры регистрировали на приборе VECTOR-22 для образцов в таблетках KBr.

Контроль за протеканием реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ) или щелочной окиси алюминия (элюенты — хлороформ, хлороформ – этанол, 200:1 – 10:1). Данные элементного анализа синтезированных соединений удовлетворяют вычисленным значениям.

$[7\alpha,8\alpha,3',4']\text{-N}'\text{-(Фенил)сукцинимидо-6,14-эндо-этно-6,7,8,14-тетрагидротебаин (VI)}$ получен по методике [16], $[7\alpha,8\alpha,3',4']\text{-N}'\text{-(Фенил)пирролидино-6,14-эндо-этно-6,7,8,14-тетрагидротебаин (IX)}$ — по [17]; синтез и физико-химические константы соедине-



R = C₆H₅ (Va, VI, XII, XV, XVII); C₆H₄-Br(4) (Vб, VII, XIII, XVI, XVIII); CH₂C₆H₄-OMe(4) (Vв, VIII); (CH₂)₂C₆H₅ (Vг, IX); (CH₂)₂C₆H₄-OH(4) (Vд, X, XIV);



ний VII, VIII, X – XIV, XVI, XVIII, XIX описаны нами в работе [15].

[7 α ,8 α ,3',4']-(N'-Фенил-2' α -гидрокси-5'-оксопирролидино)-6,14-эндо-энено-6,7,8,14-тетрагидртебаин (XXI). К раствору 5,9 ммоль сукцинимиды VI в 50 мл безводного ТГФ осторожно небольшими порциями прибавляют 2,24 г (59 ммоль) NaBH₄ (0 °С, в токе аргона). Смесь перемешивают при комнатной температуре 4 ч, затем прикапывают 3 мл (5,9 ммоль) 2,2 М раствора HCl в этаноле. Реакционную массу перемешивают еще 2 ч, затем выливают в 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой отделяют, водный экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, упаривают в вакууме. Остаток растворяют в минимальном

количестве хлороформа и хроматографируют на силикагеле. Фракцию, содержащую продукт, упаривают и перекристаллизовывают из этанола. Получают соединение XXI, выход 72 %; т. пл. 190 – 193 °С. C₂₉H₃₀N₂O₅. ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 710, 760, 796, 910, 940, 1000, 1053, 1081, 1110, 1150, 1250, 1325, 1597, 1626, 1675, 1766, 3023, 3065, 3399. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1,80 – 1,99 (м, 2H, H(15)), 2,30 (м, 1H, H(10)), 2,32 (с, 3H, s, NCH₃), 2,38 (м, 1H, H₁(16)), 2,56 (д, J 8,2 Гц, 1H, H(8)), 2,58 (м, 1H, H(16)), 3,14 (д, J 18,4 Гц, 1H, H(10)), 3,56 (с, 3H, OCH₃), 3,79 (с, 3H, OCH₃), 4,07 (д, J 6,8 Гц, 1H, H(9)), 4,22 (д, J 8,2 Гц, 1H, H(7)), 4,51 (д, J 1,4 Гц, 1H, H(5)), 5,37 (с, 1H, H-2'), 5,49 (д, J 8,7 Гц, 1H, H(19)), 5,73 (дд, J 8,7 и 1,4 Гц, H(18)), 6,48 (д, J 8,2 Гц, 1H, H(1)), 6,60 (д, J 8,2 Гц, 1H,

H(2)), 7,12 (м, 2H, *o*-PhH), 7,36 (м, 3H, *m* + *p*-PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 22,3 (C^{10}), 33,3 (C^{15}), 43,2 (NCH_3), 43,6 (C^8), 44,1 (C^7), 45,3 (C^{14}), 45,7 (C^{16}), 47,9 (C^{13}), 51,9 ($\text{OCH}_3\text{-C}^6$), 56,2 ($\text{OCH}_3\text{-C}^3$), 56,4 (C^9), 79,5 (C^6), 84,3 ($\text{C}^{2'}$), 92,0 (C^5), 113,5 (C^2), 119,7 (C^1), 123,4 ($\text{C}^{2'6''}$), 126,3 ($\text{C}^{4''}$), 127,5 (C^{18}), 128,0 (C^{11}), 128,9 ($\text{C}^{3'5''}$), 132,5 (C^{12}), 134,7 (C^{19}), 136,7 ($\text{C}^{1''}$), 141,8 (C^3), 147,8 (C^4), 174,0 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 486 (69), 471 (26), 311 (89), 310 (100), 255 (29), 190 (21), 176 (34), 162 (25), 121 (29). $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$.

Общая методика О-деметилирования соединений (VI, XII, XXI). К раствору 2 ммоль указанных соединений в 20 мл хлороформа при перемешивании и охлаждении до 0 – 5 °С добавляют 1 М раствор VBr_3 в 20 мл хлороформа. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 3 ч, затем выливают в охлажденный до 3 – 5 °С разбавленный (1:1) раствор гидроокиси аммония и перемешивают при 0 °С 30 мин. Слои разделяют, водный слой экстрагируют хлороформом (2 × 15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 . Осушитель отфильтровывают, маточный раствор пропускают через слой (5,0 г) щелочной окиси алюминия, упаривают, остаток растирают в эфире. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Получают соединения XV, XVII или XX. **Соединение XV.** Выход 72 %; т. пл. 246 – 248 °С. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1,87 (ддд, J 13,2, 4,3 и 1,5 Гц, 1H, H(15)), 2,17 (ддд, J 13,2, 11,8 и 5,6 Гц, 1H, H(15)), 2,39 (м, 1H, H(10)), 2,41 (с, 3H, NCH_3), 2,45 (м, 1H, H(16)), 2,58 (ддд, J 12,6, 11,8 и 1,5 Гц, 1H, H(16)), 2,81 (м, 2H, H(8) и H(2')), 3,16 (м, 2H, H(2'), H(5')), 3,23 (д, J 18,5 Гц, 1H, H(10)), 3,25 (дд, J 9,2 и 6,5 Гц, 1H, H(7)), 3,40 (дд, J 8,9 и 8,1 Гц, 1H, H(5')), 3,55 (с, 1H, $\text{CH}_3\text{-O-C}^3$), 3,89 (д, J 7,8 Гц, 1H, H(9)), 4,65 (дд, J 6,5 и 1,5 Гц, 1H, H(5)), 5,30 (ддд, J 8,8, 1,3 и 1,2 Гц, 1H, H(19)), 5,70 (ддд, J 8,8, 3,3, 1,5 и 1,4 Гц, 1H, H(18)), 6,41 (д, J 8,1 Гц, 1H, H(1)), 6,47 (д, J 8,1 Гц, 1H, H(2)), 7,05 – 7,30 (м, 5H, Ph-H). **Соединение XVII,** выход 72 %; т. пл. 218 – 220 °С. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1,89 – 2,08 (м, 2H, H(15)), 2,43 (м, 2H, H(10) и H(16)), 2,45 (с, 3H, NCH_3), 2,58 (ддд, J 12,4, 12,1 и 2,7 Гц, 1H, H(16)), 2,98 (д, J 8,1 Гц, 1H, H-8), 3,24 (д, J 18,3 Гц, 1H, H(10)), 3,95 (д, J 5,8 Гц, 1H, H(9)), 4,34 (д, J 8,1 Гц, 1H, H(7)), 4,52 (д, J 1,5 Гц, 1H, H(5)), 5,42 (д, J 8,7 Гц, 1H, H(19)), 5,85 (дд, J 8,7 и 1,5 Гц, 1H, H(18)), 6,51 (д, J 8,2 Гц, 1H, H(1)), 6,64 (д, J 8,2 Гц, 1H, H-2), 7,10 (м, 2H, *o*-PhH), 7,40 (м, 3H, *m* + *p*-PhH). **Соединение XX,** выход 70 %; т. пл. 221 – 223 °С. $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 720, 750, 800, 815, 890, 930, 960, 1000, 1050, 1085, 1106, 1160, 1300, 1330, 1500, 1590, 1610, 1668, 1680, 1760, 3300, 3422. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1,82 – 2,03 (м, 2H, H(15)), 2,28 – 2,35 (м, 2H, H(10) и H(16)), 2,42 (с, 3H, NCH_3), 2,55 (д, J 8,0 Гц, 1H, H(8)), 2,58 (м, 1H, H(16)), 3,12 (д, J 18,0 Гц, 1H, H(10)), 3,61 (с, 3H, OCH_3), 4,12 (д, J 6,5 Гц, 1H, H-9), 4,32 (д, J 8,0 Гц, 1H, H-7), 4,62 (д, J 1,4 Гц, 1H, H(5)), 5,39 (д, J 8,7 Гц, 1H,

H-19), 5,42 (с, 1H, H(2')), 5,72 (дд, J 8,7 и 1,4 Гц, 1H, H-18), 6,48 (д, J 8,2 Гц, 1H, H(1)), 6,60 (д, J 8,2 Гц, 1H, H-2), 7,12 (м, 2H, *o*-PhH), 7,40 (м, 3H, *m* + *p*-PhH).

Экспериментальная фармакологическая часть

Анальгетическую активность соединений изучали на белых беспородных мышах массой 20 – 25 г на стандартных моделях экспериментальной боли, включая “уксусные корчи” (0,1 мл 0,75 % уксусной кислоты 0,1 мл/мышь) [18], формалиновый тест (3 % раствор формалина, апоневроз) [19], тесты “горячая пластинка” ($T = 54$ °С) и “отдергивания хвоста” [20]. Исследуемые вещества вводили перорально в виде водно-твинового (твин 80) раствора за 1 ч до воспроизведения модели в дозах 1,0 и 5,0 (ЭД_{50}) мг/кг. Препаратом сравнения служил морфин, вводимый в дозе 6 мг/кг (ЭД_{50}). С каждым соединением было проведено по 3 параллельных опыта (для XV, XVI в тесте “уксусные корчи” — по 5 опытов).

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрического U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни с использованием стандартного пакета программ “Statistica for Windows”.

Установлено, что в тесте “уксусные корчи” среди исследованных соединений наиболее высокую анальгетическую активность проявляют пирролидино-морфинаны XII, XIII, XV и XVI, а в тесте “горячая пластинка” — соединение XVI, содержащее 4-бромфенильный заместитель при атоме азота (таблица).

Все исследуемые соединения VI – XX практически не активны в тесте “отдергивание хвоста”. Однако после введения исследуемых соединений (через

Анальгетическая активность 7,8-аннелированных производных тебана

Соединение	Тест “уксусные корчи” (количество)		Тест “горячая пластинка” (с)
	1,0 мг/кг	5 мг/кг	5,0 мг/кг
VI	6,0 ± 1,7	4,0 ± 1,1	15,1 ± 1,1
VII	3,5 ± 1,4	0,6 ± 0,5*	17,1 ± 1,4*
VIII	4,2 ± 1,0	3,5 ± 1,6*	11,1 ± 0,6
IX	3,6 ± 0,9	4,4 ± 1,9	10,2 ± 1,4
X	3,2 ± 1,0	3,9 ± 1,3	9,1 ± 1,2
XI	–	10,7 ± 2,0	12,1 ± 1,3
XII	3,5 ± 1,4	0	35,8 ± 9,2*
XIII	3,0 ± 1,3	0	14,0 ± 2,4
XIV	3,9 ± 1,0	3,2 ± 0,2*	13,7 ± 2,0
XV	0	0	13,5 ± 2,4
XVI	2,7 ± 0,6*	0	65,8 ± 10,3*
XVII	3,8 ± 1,3	2,8 ± 1,0*	12,5 ± 1,5
XVIII	–	4,5 ± 1,9	20,0 ± 1,2*
XIX	3,5 ± 1,4	1,0 ± 0,08*	10,8 ± 1,4
XX	3,8 ± 1,0	0,8 ± 0,08*	22,2 ± 1,7*
Морфин (6 мг/кг)	–	0	32,3 ± 3,0*
Контроль	7,7 ± 2,1	6,9 ± 1,6	15,6 ± 1,8

* $p < 0,05$ относительно контроля

10 – 15 мин) у животных наблюдается характерный для морфиноподобных агентов синдром Штраубе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 05-03-32365) и гранта Президента РФ на поддержку ведущих научных школ (НШ 1488.3-03).

ЛИТЕРАТУРА

1. A. E. Takemori and P. S. Portoghese, *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.*, **32**, 239 – 269 (1992).
2. H. Schmidhammer, in: *Progress in Medicinal Chemistry*, G. P. Ellis; D. K. Luscombe, A. W. Oxford (eds.), Elsevier Sci., Amsterdam, **35**, 83 – 115 (1998).
3. R. M. Jones, S. A. Hjorth, T. W. Schwarts, and P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.*, **41**(25), 4911 – 4914(1998).
4. A. Coop, R. B. Rothman, C. M. Dersch, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(7), 1073 – 1078 (1999).
5. W. C. Stevens, R. M. Jones, G. Subramanian, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(6), 2759 – 2769 (2000).
6. T. G. Metzger, M. G. Paterlini, D. M. Terguson, and P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.*, **44**(6), 857 – 862 (2001).
7. P. Grundt, F. Martinez-Berwejo, J. W. Lewis, S. M. Husbands, *J. Med. Chem.*, **46**(14), 3174 – 3177(2003).
8. L. Blask, C. Chauvignac, P. Grundt, et al., *J. Med. Chem.*, **46**(25), 5505 – 5511 (2003).
9. R. G. Bhushan, S. K. Sharma, Z. Xie, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(12), 2969 – 2972 (2004).
10. P. Grundt, I. A. Williams, J. W. Lewis, and S. M. Husbands, *J. Med. Chem.*, **47**(21), 5069 – 5075 (2004).
11. G. A. Tolstikov, E. E. Shults, L. V. Spirikhin, *Tetrahedron*, **42**(2), 591 – 600 (1986).
12. T. G. Tolstikova, V. A. Davydova, D. N. Lasareva, F. S. Sarydiy, *Eur. J. Pharmacol.*, **196**, 2336 – 2336 (1990).
13. Г. А. Толстиков, Т. Г. Толстикова, Э. Э. Шульц и др., *Хим.-фарм. журн.*, **26**(11/12), 39 – 45 (1992).
14. A. Shafiee, M. Amanlou, H. Farsam, et al., *Pharm. Chem. Acta Helv.*, **73**(5), 251 – 254 (1999).
15. Э. Э. Шульц, М. М. Шакиров, Г. А. Толстиков и др., *Ж. орган. химии*, **41**(8), 1155 – 1166 (2005).
16. U. Pindur and D. Keilhofer, *Liebigs Ann. Chem.*, № 6, 947 – 953 (1993).
17. J. W. Lewis and W. I. Rushwood, *J. Chem. Soc. (C)*, № 4, 560 – 564 (1970).
18. S. L. Dennis and M. Ronald, *Exp. Neural*, **81**, 167 (1983).
19. T. J. Coderre, M. E. Fundytus, J. E. McKenna, et al., *Pain*, **54**(1), 43 (1993).
20. F. E. D'Amour and D. L. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **72**(1), 74 (1941).

Поступила 05.09.05

SYNTHESIS AND ANALGESICS ACTIVITY OF PYRROLIDINOMORPHINANE DERIVATIVES

E. E. Shul'ts*, T. G. Tolstikova, S. E. Tolstikov, V. T. Daibova, M. M. Shakirov, A. V. Bolkunov, and M. P. Dolgikh

Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

* E-mail: schultz@nioch.nsc.ru

Diels – Alder reactions of (-)-thebaine with N-substituted maleimides lead to cycloadducts with α -facial stereoselectivity. The 3-O- and 6-O-demethyl derivatives as well as the products of complete and partial reduction of carbonyl groups of succinimide moiety were also obtained. Some of the synthesized compounds have proved to be promising analgesics. The introduction of bromine atom into the aryl moiety favors prolongation of the analgesic effect.