

Э. Лукевиц

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА
В АРСЕНАЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(К 150-летию химии пиридина)

Почти 150 лет прошло с того заседания Эдинбургского королевского общества, на котором Т. Андерсон сообщил о выделении пиколина из каменноугольной смолы (апрель 1846 года). Через несколько лет им же из костяной смолы были выделены лутидин и пиридин. Потребовалось еще немало усилий для доказательства его структуры (Кернер, 1869; Дьюар, 1871), проведения химического синтеза (Рамзей, 1877) и формирования представлений о пиридине как азабензоле (Ладенбург, 1888). Но первый шаг был сделан. Три сообщения Т. Андерсона положили начало химии пиридина, производные которого оказались широко распространенными и в живой природе, а в большинстве случаев обладали высокой биологической активностью (например, кофермент никотинамидадениндинуклеотид, алкалоиды никотин, анабазин, рицинин, атропин, кокаин).

Высокой биологической активностью обладает и ряд довольно простых производных пиридина. Никотиновая кислота и ее амид содержатся в органах животных и являются простетическими группами ферментов кодегидразы I и кодегидразы II, которые являются переносчиками водорода и осуществляют окислительно-восстановительные процессы.

Суточная потребность в никотиновой кислоте для взрослого человека составляет около 20 мг, при ее недостаточности развивается пеллагра. Никотиновая кислота (и ее амид) является специфическим противопеллагрическим средством, но она обладает и сосудорасширяющим действием и гипохолестеринемической активностью. Учитывая это, среди производных никотиновой кислоты и других производных пиридина уже более 75 лет ведется поиск новых биологически активных веществ, что привело к открытию ряда важных классов лекарственных средств.

Еще в 20-х годах нашего столетия в медицинскую практику был внедрен аналептик кордиамин (диэтиламид никотиновой кислоты), применяемый при острых и хронических расстройствах кровообращения, при понижении сосудистого тонуса и ослаблении дыхания. В конце сороковых годов появляются противотуберкулезные средства на основе гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид, глюкониазид, пасиниазид, стрептониазид, позднее и фтивазид). В 50-х годах особое значение приобретают соли пиридинальдоксимов как реактиваторы холинэстеразы — противоядия при отравлении фосфорорганическими соединениями (дипироксим, обидоксим). В 60-х годах свое место в арсенале лекарственных средств занимают тетрагидропиридин- и пиперидинсодержащие нейролептики бутирофенонового ряда (дроперидол, бенперидол, бромперидол), противорвотное средство домперидон, противовоспалительные препараты на основе аминопиридина (пироксикам), кардиотоник на основе аминопиридона амринон, антиатеросклеротический препарат пармидин (карбамат 2,6-бисгидроксиметилпиридина), спазмолитики и антигистаминные средства на основе пиперидина (наибольшая реализация в конце 80-х годов у терфенадина), антиастматический препарат кетотифен.

В начале 90-х годов из 1500 наиболее известных препаратов — 91 производные пиперидина и 73 — производные пиридина. Особое место

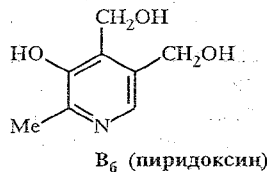
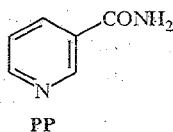
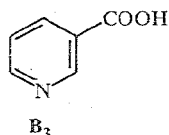
занимают 1,4-дигидропиридины. На их основе создан новый класс антагонистов кальция. Главным представителем этих препаратов, годовая реализация которого превышает 2 миллиарда американских долларов, является нифедипин (адалат фирмы Байер, прокардия фирмы Файзер), применяемый для понижения кровяного давления и при стенокардии.

В настоящее время создано еще несколько десятков препаратов 1,4-дигидропиридинового ряда, обладающих более специфическим или же пролонгированным действием. Некоторые из них ингибируют агрегацию тромбоцитов и потенцируют действие противоопухолевых веществ.

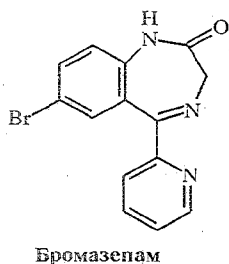
Ряд лекарственных средств на основе производных пиридина приведен в последующем списке препаратов, а весь номер журнала посвящен химии пиридина, которая встречает свое 150-летие новыми идеями и результатами.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

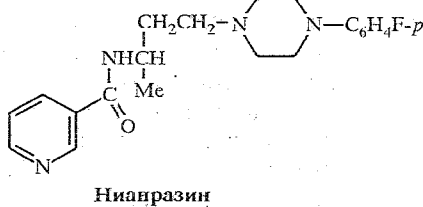
Витамины



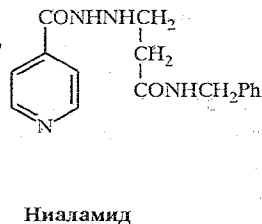
Транквилизатор



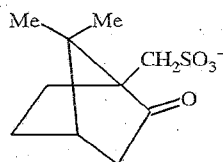
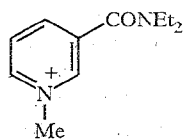
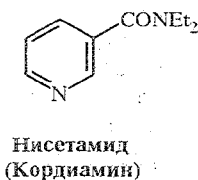
Седативное средство



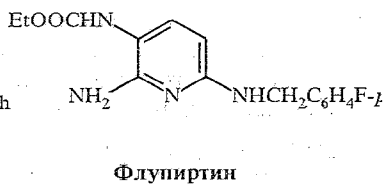
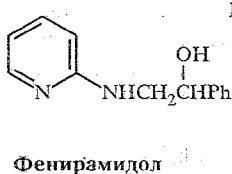
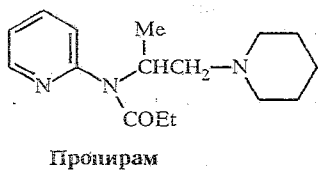
Антидепрессант



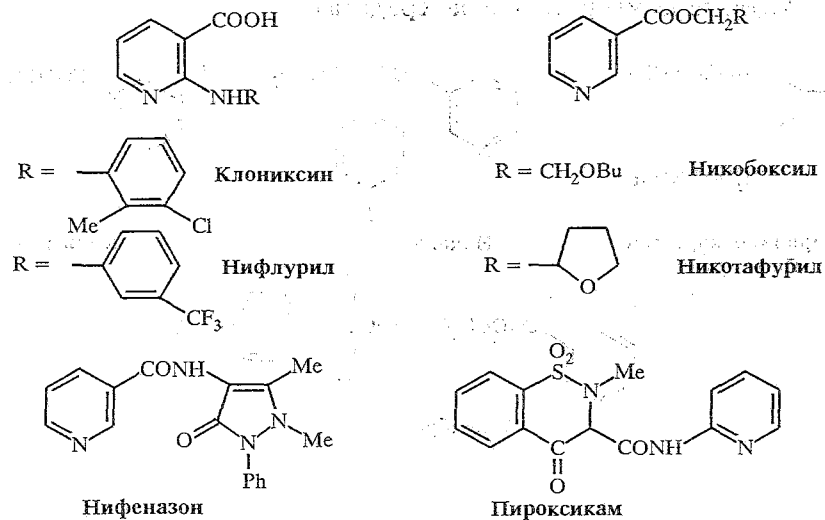
Аналептические средства



Анальгезирующие средства



Противовоспалительные средства



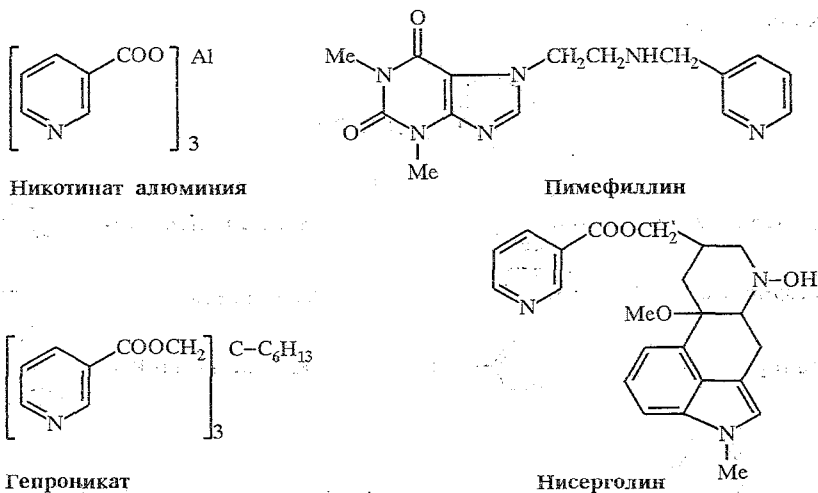
Антиаритмик

Антихолинэстеразное средство

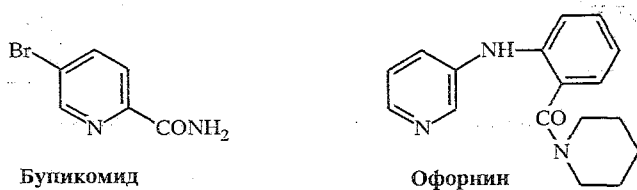
Кардиотоник



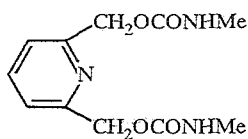
Спазмолитические и сосудорасширяющие средства



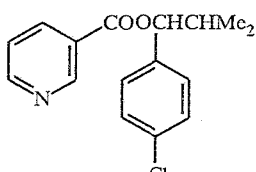
Антигипертензивные средства



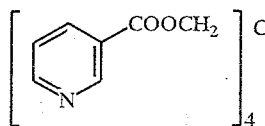
Антиатеросклеротические средства



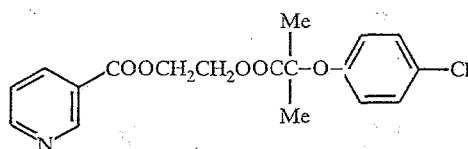
Пиридинокарбамат
(Пармидин)



Никоклонат

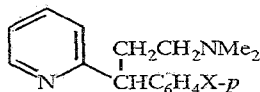


Нисеритрол



Этофибрат

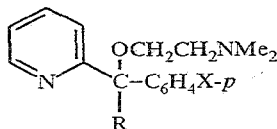
Противогистаминные средства



Фенирамин X = H

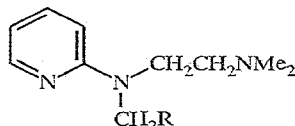
Бромфенирамин X = Br

Хлорфенирамин X = Cl

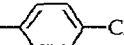


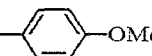
Карбиноксамин R = H, X = Cl


Доксиламин R = Me, X = H




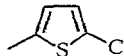
Трипролидин R = 

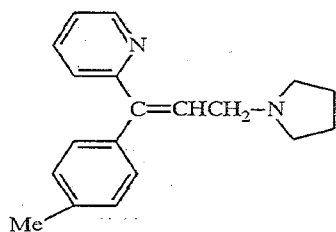
Хлорпирам R = 

Мепирамин R = 

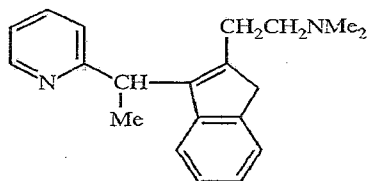
Метацирилен R = 

Тенилдиамин R = 

Хлорпицилен R = 

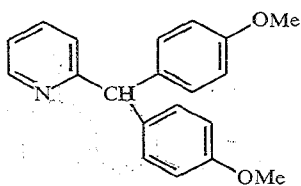


Трипролидин

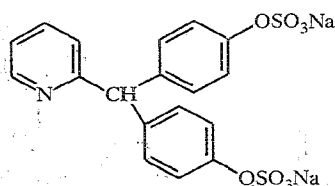


Диметинден

Слабительные средства

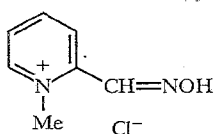


Бисакодил

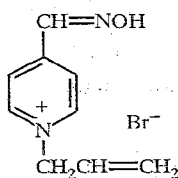


Пикосульфол

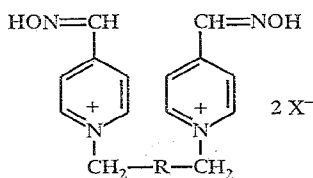
Реактиваторы холинэстеразы



Пралидоксим

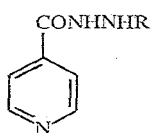


Аллоксим



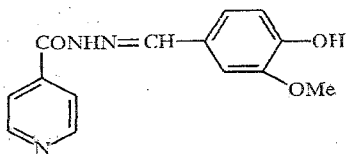
R = CH₂, X = Br Дипроксим
R = O, X = Cl Обидоксим

Противотуберкулезные средства

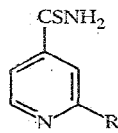


R = H Изониазид

R = *i*-Pr Ипроиазид



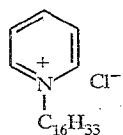
Фтивазид



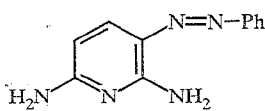
R = Et Этиоамид

R = Pr Протиоамид

Антисептические средства

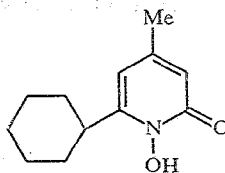


Цетилпиридиния
хлорид



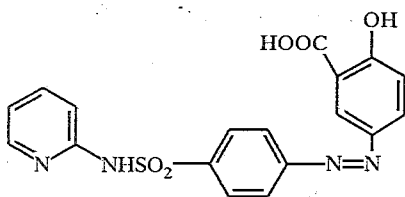
Феназопиридин

Фунгицид

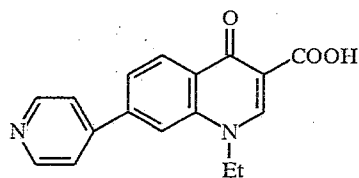


Циклопирокс

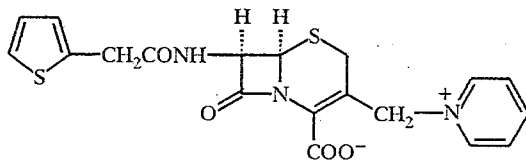
Антибактериальные средства



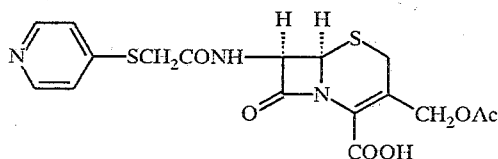
Салазосульфapyридин



Розоксацин

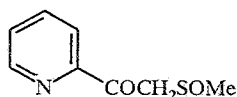


Цефалоридин

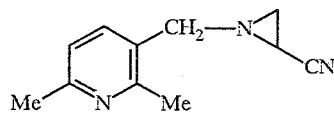


Цефapирин

Противоопухолевые средства



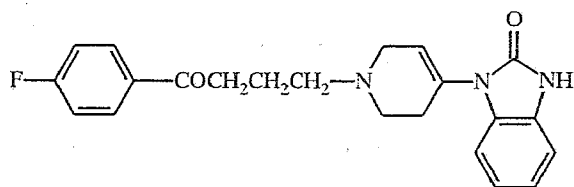
Окисурам



Цнамексон
(иммуномодулятор)

ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОПИРИДИНА

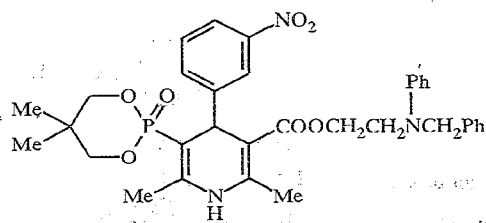
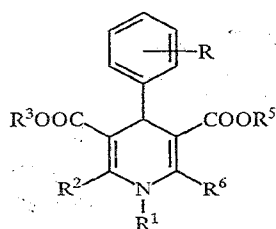
Нейролептик



Дроперидол

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОПИРИДИНА

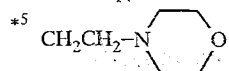
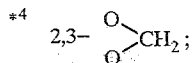
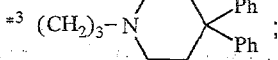
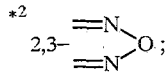
Антигипертензивные средства и вазодилататоры
1,4-дигидропиридинового ряда



Эфонидипин

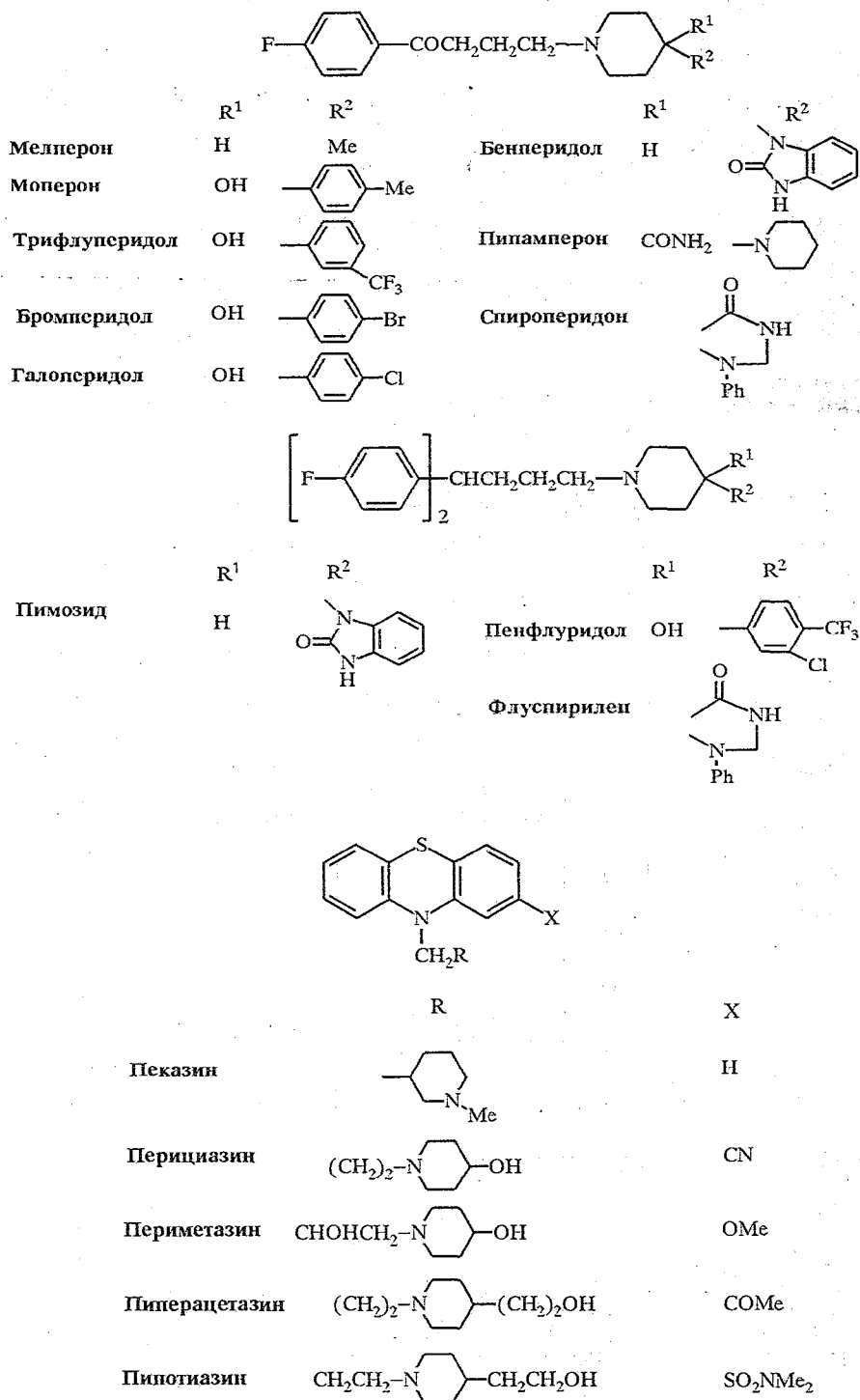
Название	R ¹	R ²	R ⁶	R ³	R ⁵	R
Амлодипин	H	Me	*	Me	Et	2-Cl
Дародипин	H	Me	Me	Et	Et	* ²
Исрадипин	H	Me	Me	Me	Pr- <i>i</i>	* ²
Никардипин	H	Me	Me	Me	(CH ₂) ₂ NMeCH ₂ Ph	3-NO ₂
Нигулдипин	H	Me	Me	Me	* ³	3-NO ₂
Нилвадипин	H	Me	CN	Pr- <i>i</i>	Me	3-NO ₂
Нилудипин	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ OPr	CH ₂ CH ₂ OPr	3-NO ₂
Нимодипин	H	Me	Me	Pr- <i>i</i>	CH ₂ CH ₂ OMe	3-NO ₂
Нисолдипин	H	Me	Me	Me	CH ₂ CHMe ₂	2-NO ₂
Нитрендипин	H	Me	Me	Me	Et	3-NO ₂
Нифедипин	H	Me	Me	Me	Me	2-NO ₂
Оксодипин	H	Me	Me	Me	Me	* ⁴
Риодипин	H	Me	Me	Me	Me	2-OCHF ₂
Фелодипин	H	Me	Me	Me	Et	2,3-ди-Cl
Флордипин	* ⁵	Me	Me	Et	Et	2-CF ₃

* CH₂OCH₂CH₂NH₂;

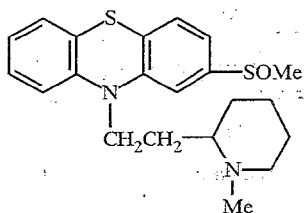


ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА

Нейролептические средства

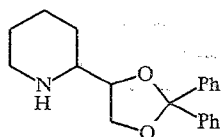


Седативное средство



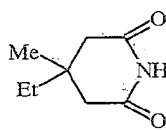
Мезоридазин

Антидепрессант



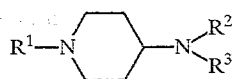
Диоксадрел

Аналептик



Бемегрид

Анальгезирующие средства



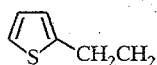
Пиперилон

R¹
Me

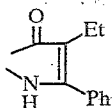
R²

R³

Суфentanил



COEt



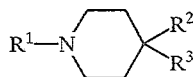
CH₂OMe

Фентанил

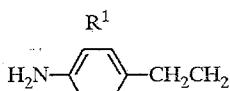
PhCH₂CH₂

COEt

Ph



Анилеридин



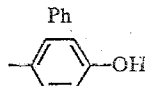
R²
COOEt

R³

Кетобемидон

Me

COEt



Пиритрамид

Ph₂C(CN)CH₂CH₂

CONH₂



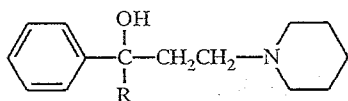
Феноперидин

PhCH(OH)CH₂CH₂

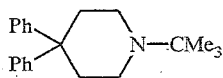
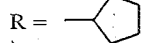
COOEt

Ph

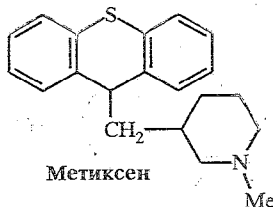
Антипаркинсонические средства



Цикримин

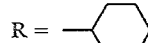


Будипин

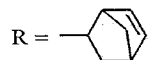


Метиксен

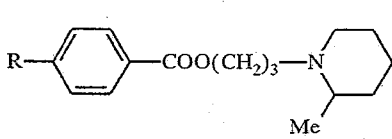
Тригексифенил



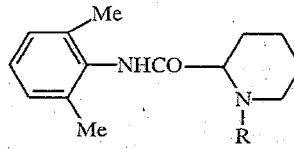
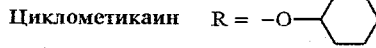
Бипериден



Местноанестезирующие средства

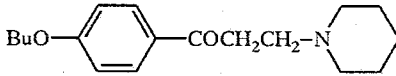


Пиперокаин R = H

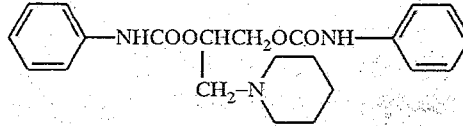


Мепивакаин R = Me

Бупивакаин R = Bu

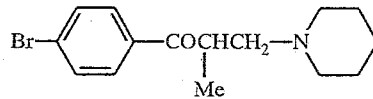


Диклонин



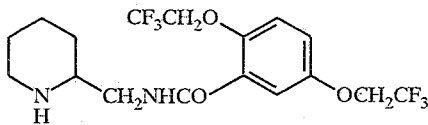
Диперодон

Мышечный релаксант



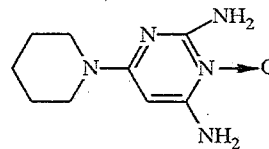
Эперизон

Антиаритмик



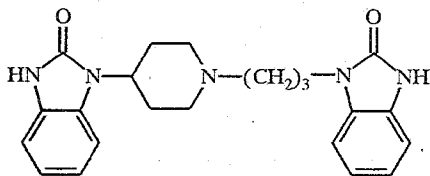
Флекаинид

Антигипертензивное средство

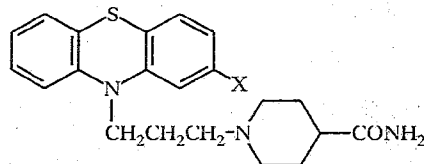


Миноксидил
(стимулирует рост волос)

Противорвотные средства

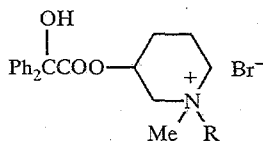


Домперидон



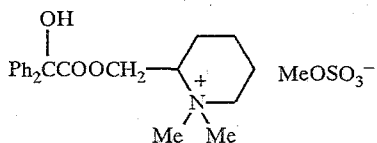
Метопимазин X = SO₂Me
Пипамазин X = Cl

Спазмолитические, сосудорасширяющие средства

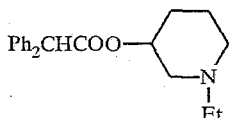


Мепензолатбромид R = Me

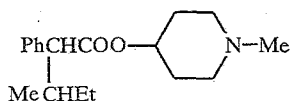
Пипензолатбромид R = Et



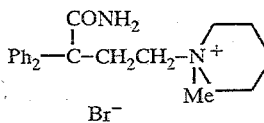
Бевониум



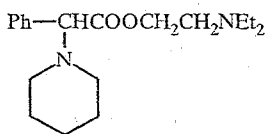
Пиперидолаг



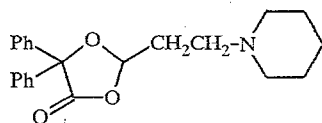
Пентапиперид



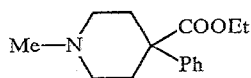
Фензивериния бромид



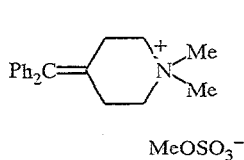
Биетамиверин



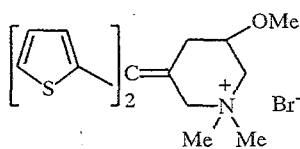
Пипоксолан



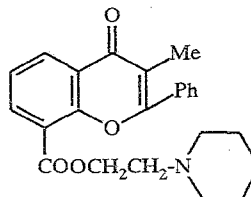
Петидин



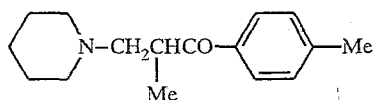
Дифеманил



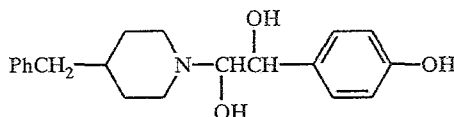
Тимепидия бромид



Флавоксат

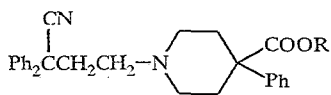


Толперизон



Фенпропил

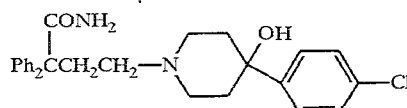
Средства против диарей



Дифеноксин R = H

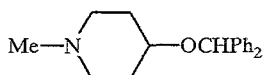
Дифеноксилат R = Et

Бутоксилат R = Bu

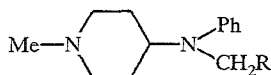


Лоперамид

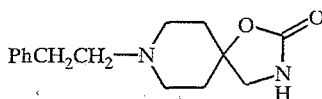
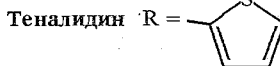
Антигистаминные средства



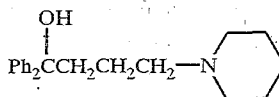
Дифенилпиралин



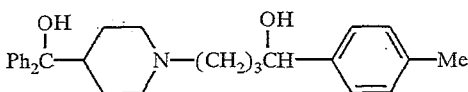
Бамипин R = Ph



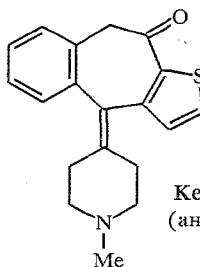
Фенспирид



Дифенидон

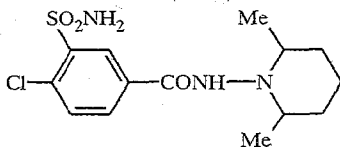


Терфенадин

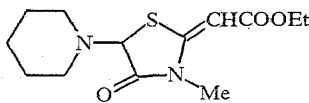


Кетотифен
(антиастматик)

Диуретические средства



Клопамид



Этозолин