

И. В. Украинец*, А. А. Ткач, О. В. Горохова, А. В. Туров^а,
И. В. Линский^б

**ИССЛЕДОВАНИЕ 3-О-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НАЛОКСОНА
В КАЧЕСТВЕ ЕГО ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОЛЕКАРСТВ**

Предложен эффективный метод получения и осуществлен синтез серии 3-О-ацильных производных налоксона. Обсуждаются особенности пространственного строения и спектры ЯМР исследуемых веществ. Приводятся результаты фармакологических испытаний, показывающие перспективу создания на основе синтезированных соединений антагонистов опиатных рецепторов пролонгированного действия.

Ключевые слова: антагонисты опиатных рецепторов, 3-гидроксиморфинаны, налоксон, пролекарства, ацилирование, РСА.

Известно, что вещества класса "чистых" блокаторов опиатных рецепторов, такие как налоксон и налтрексон, эффективно подавляют фармакологические эффекты наркотиков опиоидного ряда: морфина, героина, метадона и др. Поэтому в настоящее время их широко применяют при острой интоксикации опиоидными наркотиками, а также в противорецидивном лечении больных опиоидной наркоманией [1–4] и алкоголизмом [5–7].

Смысл назначения этих препаратов при опиоидной наркомании состоит в том, чтобы полностью исключить возможность развития опиоидного опьянения в случае употребления больным наркотика. Таким образом, возможный наркотический эксцесс на фоне действия блокаторов опиатных рецепторов не становится началом нового рецидива заболевания. По отношению к алкоголизму терапевтический эффект блокаторов опиатных рецепторов не столь тотален. Например, предотвратить развитие алкогольного опьянения они не в состоянии. У пациентов, как обычно, наблюдаются нарушения походки и речи, происходят изменения в темпе мышления и во времени реакции и т. п. На фоне блокаторов опиатных рецепторов блокируются лишь эмоциональная реакция на прием спиртного и эйфорический компонент его действия, т. е. именно то, ради чего, собственно, и употребляют алкоголь. Вследствие этого, употребление спиртного после приема блокаторов опиатных рецепторов тоже в значительной степени теряет мотивацию.

Тем не менее, несмотря на высокую эффективность, имеющиеся в сегодняшнем арсенале блокаторы опиатных рецепторов применяются в основном как препараты скорой помощи. Их действительно широкому использованию в качестве противорецидивных средств препятствует недостаточная продолжительность действия. Ведь желание нарколо-

гического больного лечиться, а значит, и принимать соответствующие медикаменты, в силу специфики данной группы заболеваний, является весьма неустойчивым. Поэтому исследования по созданию блокаторов опиатных рецепторов пролонгированного действия в наше время приобретают особую актуальность.

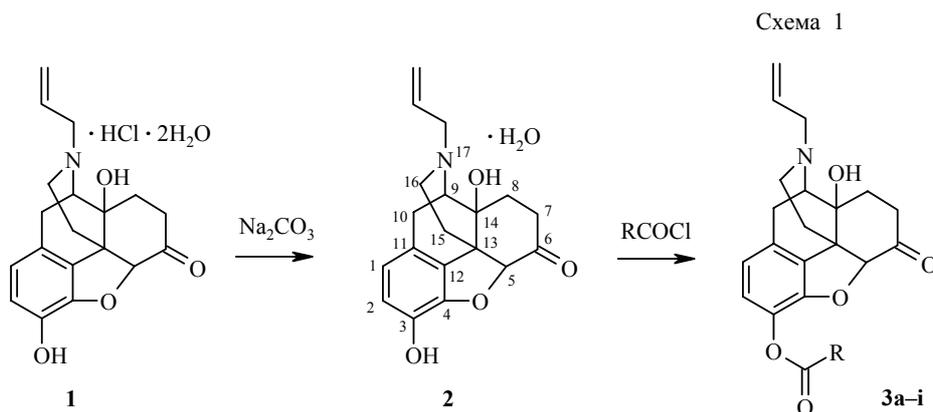
Одним из наиболее простых решений обозначенной выше проблемы, на наш взгляд, может быть биообратимая модификация с превращением в пролекарство одного из уже хорошо известных блокаторов опиатных рецепторов – например, налоксона. Изменения некоторых физико-химических свойств этого лекарства, безусловно, отразятся на его фармацевтических и(или) фармакокинетических характеристиках. Если же эти изменения удастся провести в нужном направлении, то полученное таким образом пролекарство в условиях живого организма будет постепенно превращаться в исходный налоксон, обеспечивая тем самым присущий ему терапевтический эффект, но уже на протяжении более длительного срока.

Анализ химического строения налоксона **1** показывает, что, пожалуй, самым удобным способом его химической модификации в пролекарство является превращение в сложный эфир по одной из гидроксильных групп. Основанием для такого вывода послужили несколько факторов. Прежде всего, это отсутствие опасности перегрузить пролекарством данного типа ферментные системы человеческого организма, поскольку ответственные за биотрансформацию сложных эфиров эстеразы относятся к числу наиболее распространенных ферментов практически во всех органах и тканях, причем в значительных количествах [8].

С другой стороны, неограниченные возможности в изменении строения кислотной части эфира позволяют в широких пределах варьировать такие важнейшие свойства будущего пролекарства, как его растворимость и скорость высвобождения исходного лекарства, что открывает перспективу достижения наиболее оптимального результата.

Наконец, еще одним весьма значительным достоинством предложенного способа является возможность модифицировать налоксон в пролекарство-сложный эфир достаточно простыми и легко осуществимыми химическими реакциями.

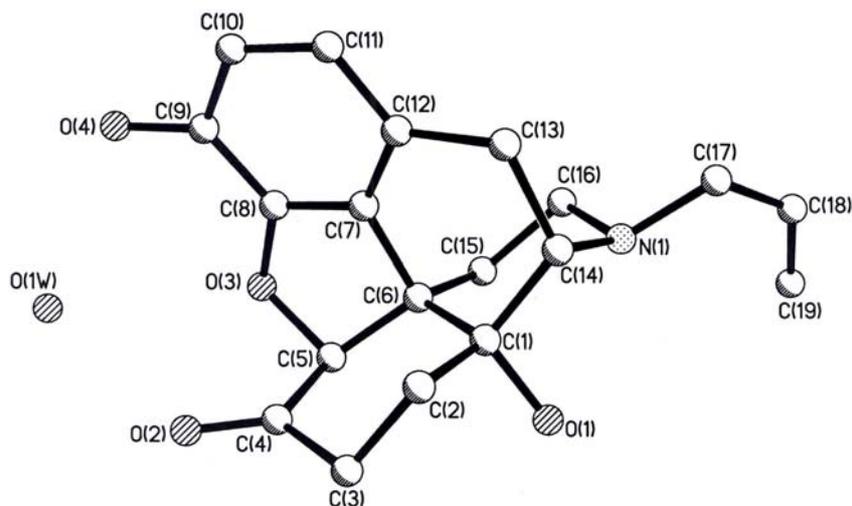
При обработке водного раствора налоксона **1** карбонатом натрия образуется гидрат основания налоксона **2**. При исследовании строения этого соединения методом РСА (см. рис., табл. 1, 2) установлено, что в его каркасной полициклической системе циклогексаноновое ядро находится в конформации *кресло* (параметры складчатости [9]: $S = 0.97$, $\theta = 11.9^\circ$, $\Psi = 15.7^\circ$). Отклонения атомов C(2) и C(5) от лучшей среднеквадратичной плоскости остальных атомов этого цикла составляют -0.68 и 0.41 Å соответственно. Циклогексеновое кольцо имеет конформацию *софа* (параметры складчатости: $S = 0.80$, $\theta = 35.3^\circ$, $\Psi = 1.6^\circ$), в которой атом C(1) отклоняется от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла на -0.73 Å. Пиперидиновый фрагмент находится в конформации *кресло* (параметры складчатости: $S = 1.24$, $\theta = 5.9^\circ$, $\Psi = 6.6^\circ$). Отклонения атомов C(14) и C(15) от лучшей среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют -0.82 и 0.65 Å соответственно.



3 a R = C₈H₁₇, **b** R = C₉H₁₉, **c** R = (CH₂)₈CH=CH₂, **d** R = C₁₀H₂₁, **e** R = C₁₁H₂₃,
f R = C₁₂H₂₅, **g** R = C₁₃H₂₇, **h** R = C₁₄H₂₉, **i** R = C₁₅H₃₁

Дигидрофурановое ядро находится в конформации *конверт*. Отклонение атома C(5) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет -0.52 \AA .

Атом азота имеет пирамидальную конфигурацию, сумма центрированных на нем валентных углов составляет 338° . Аллильный заместитель, имеющий цисоидную конформацию (торсионный угол N(1)–C(17)–C(18)–C(19) $12.5(3)^\circ$), находится в экваториальном положении и развернут практически перпендикулярно связи C(16)–N(1) пиперидинового цикла (торсионные углы C(17)–N(1)–C(16)–C(15) $-170.3(1)^\circ$ и C(16)–N(1)–C(17)–C(18) $77.8(2)^\circ$). Такому положению этого фрагмента способствует отталкивание между атомами пиперидинового, циклогексенового колец и аллильной группы [укороченные внутримолекулярные контакты H(14)...H(17a) 2.18 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.34 [10]), H(13b)...C(17) 2.80 (2.87), H(16b)...C(18) 2.78 (2.87) и H(16b)...C(19) 2.85 \AA (2.87 \AA)].



Строение молекулы гидрата основания налоксона **2** с нумерацией атомов

Таблица 1

Длины связей (*l*) в структуре гидрата основания налоксона 2

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1)–C(17)	1.466(2)	N(1)–C(16)	1.473(2)
N(1)–C(14)	1.482(2)	O(1)–C(1)	1.437(2)
O(2)–C(4)	1.209(2)	O(3)–C(8)	1.387(2)
O(3)–C(5)	1.462(2)	O(4)–C(9)	1.363(2)
C(1)–C(2)	1.516(2)	C(1)–C(6)	1.539(2)
C(1)–C(14)	1.549(2)	C(2)–C(3)	1.538(2)
C(3)–C(4)	1.494(2)	C(4)–C(5)	1.534(2)
C(5)–C(6)	1.544(2)	C(6)–C(7)	1.510(2)
C(6)–C(15)	1.546(2)	C(7)–C(12)	1.366(2)
C(7)–C(8)	1.380(2)	C(8)–C(9)	1.387(2)
C(9)–C(10)	1.398(3)	C(10)–C(11)	1.385(3)
C(11)–C(12)	1.404(2)	C(12)–C(13)	1.511(2)
C(13)–C(14)	1.552(2)	C(15)–C(16)	1.531(2)
C(17)–C(18)	1.492(3)	C(18)–C(19)	1.301(3)

Таблица 2

Валентные углы (ω) в структуре гидрата основания налоксона 2

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(17)–N(1)–C(16)	112.6(1)	C(17)–N(1)–C(14)	113.7(1)
C(16)–N(1)–C(14)	111.7(1)	C(8)–O(3)–C(5)	103.8(1)
O(1)–C(1)–C(2)	106.8(1)	O(1)–C(1)–C(6)	110.8(1)
C(2)–C(1)–C(6)	111.9(1)	O(1)–C(1)–C(14)	107.3(1)
C(2)–C(1)–C(14)	113.9(1)	C(6)–C(1)–C(14)	106.1(1)
C(1)–C(2)–C(3)	110.7(1)	C(4)–C(3)–C(2)	111.3(1)
O(2)–C(4)–C(3)	122.7(1)	O(2)–C(4)–C(5)	120.2(1)
C(3)–C(4)–C(5)	117.1(1)	O(3)–C(5)–C(4)	107.2(1)
O(3)–C(5)–C(6)	105.1(1)	C(4)–C(5)–C(6)	113.5(1)
C(7)–C(6)–C(1)	108.2(1)	C(7)–C(6)–C(5)	98.2(1)
C(1)–C(6)–C(5)	117.7(1)	C(7)–C(6)–C(15)	110.0(1)
C(1)–C(6)–C(15)	109.7(1)	C(5)–C(6)–C(15)	112.2(1)
C(12)–C(7)–C(8)	124.3(1)	C(12)–C(7)–C(6)	127.0(1)
C(8)–C(7)–C(6)	108.7(1)	C(7)–C(8)–O(3)	112.0(1)
C(7)–C(8)–C(9)	120.8(1)	O(3)–C(8)–C(9)	127.1(1)
O(4)–C(9)–C(8)	125.0(2)	O(4)–C(9)–C(10)	119.5(2)
C(8)–C(9)–C(10)	115.5(1)	C(11)–C(10)–C(9)	123.2(2)
C(10)–C(11)–C(12)	120.5(2)	C(7)–C(12)–C(11)	115.6(1)
C(7)–C(12)–C(13)	118.3(1)	C(11)–C(12)–C(13)	125.9(1)
C(12)–C(13)–C(14)	114.7(1)	N(1)–C(14)–C(1)	104.3(1)
N(1)–C(14)–C(13)	116.1(1)	C(1)–C(14)–C(13)	114.8(1)
C(16)–C(15)–C(6)	110.6(1)	N(1)–C(16)–C(15)	110.5(1)
N(1)–C(17)–C(18)	113.7(2)	C(19)–C(18)–C(17)	126.9(2)

Молекула гидрата основания налоксона **2** является в значительной степени стерически напряженной, о чем свидетельствуют укороченные внутримолекулярные контакты Н(2а)...С(7) 2.71 (2.87), Н(2а)...С(12) 2.83 (2.87), Н(2а)...С(13) 2.80 (2.87), Н(16а)...С(7) 2.79 (2.87), Н(16а)...С(12) 2.73 (2.87) и Н(16а)...С(13) 2.70 Å (2.87 Å). Гидроксильная группа при атоме С(1) образует внутримолекулярную водородную связь с атомом азота пиперидинового цикла О(1)–Н(1О)...N(1) (Н...N 1.99 Å, О–Н...N 128°).

В кристалле молекулы соединения **2** связаны друг с другом через мостиковую молекулу воды за счет межмолекулярных водородных связей: О(4)–Н(4О)...О(1w) (Н...О 1.90 Å, О–Н...О 170°), О(1w)–Н(1wa)...О(2) (Н...О 2.14 Å, О–Н...О 168°) и О(1w)–Н(1wb)...О (1)' (0.5+x, –0.5–y, –z) Н...О 1.94 Å, О–Н...О 178°. Также в кристалле обнаружены укороченные межмолекулярные контакты Н(3b)...С(8)' (x–1, y, z) 2.82 (2.87) и Н(3b)...С(9)' (x–1, y, z) 2.76 Å (2.87 Å).

Проведенное рентгеноструктурное исследование показывает, что третичная спиртовая гидроксильная группа в молекуле гидрата основания налоксона **2** оказывается в значительной степени заблокированной. В силу пространственных особенностей молекулы доступ к ней затруднен и поэтому вряд ли она способна легко ацилироваться. Фенольный гидроксил, напротив, не испытывает никаких стерических препятствий и на этом основании, очевидно, можно утверждать, что по нему ацилирование будет проходить в первую очередь. Действительно, многочисленные примеры синтеза ацильных производных 3-гидроксиморфинанов, в том числе налоксона и налтрексона [11–13], экспериментально подтверждают данное предположение.

Создавать в организме депо – а именно на этом основан принцип продления действия многих лекарств – в случае блокаторов опиатных рецепторов наиболее удобно с помощью инъекционных растворов [14–17]. Учитывая эту особенность, для ацилирования основания налоксона **2** мы использовали ряд высших карбоновых кислот, начиная с нонановой и заканчивая гексадекановой. Их выбор обусловлен тем, что благодаря высокой липофильности, а значит и растворимости в жирах, на основе именно таких эфиров гораздо легче создавать соответствующую лекарственную форму, например, масляные инъекционные растворы. Кроме того, подобные "утяжеленные" эфиры *in vivo*, как правило, менее склонны к гидролизу и уже за счет этого оказывают значительно более продолжительное действие, чем их гомологи с низкомолекулярными кислотами.

Согласно известным методикам [11–13], 3-гидроксиморфинаны ацилируют как самими органическими кислотами в присутствии карбодиимидов (в качестве дегидратирующих агентов) и катализаторов типа 4-диметил-аминопиридина, так и их различными производными: изоцианатами, хлорангидридами (сульфохлоридами), ангидридами или смешанными ангидридами, при необходимости с использованием для связывания выделяющихся свободных кислот щелочных металлов, их карбонатов, бикарбонатов или третичных аминов. Во всех случаях реакции проводят в безводных апротонных растворителях за 0.5–24 ч в широком интервале температур, иногда в атмосфере азота.

Как было показано выше, при взаимодействии налоксона **1** с карбо-

натом натрия в воде фенольный гидроксил участия в солеобразовании не принимает. Образующийся же гидрат основания налоксона **2** прекрасно извлекается многими органическими растворителями. Это и послужило основанием предложенного нами метода ацилировать налоксон **1** хлорангидридами карбоновых кислот в двухфазной водно-органической системе в присутствии дешевого, доступного и нетоксичного карбоната натрия. В принципе, как органическую фазу можно использовать любой несмешивающийся с водой и не дающий устойчивых эмульсий растворитель. Однако предпочтение следует отдать хлористому метилу или хлороформу, при работе с которыми существенно облегчается выделение конечных продуктов. В целом данный метод позволяет получать целевые 3-О-ацильные производные налоксона **3a-i** с очень высокими выходами и обеспечивает их чистоту, достаточную для приготовления инъекционных лекарственных форм – по данным ВЭЖХ, содержание основного вещества в каждом из образцов составляет не менее 99.6%.

Все полученные 3-О-ацильные производные налоксона **3a-i** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с относительно низкими температурами плавления (табл. 3), хорошо растворимые в большинстве органических растворителей, практически нерастворимые в воде.

Таблица 3

Характеристики 3-О-ацильных производных налоксона **3a-i**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %	Продолжительность действия по тестам: опийное опьянение (болевая чувствительность), сут
		С	Н	N			
3a	C ₂₈ H ₃₇ NO ₅	<u>72.04</u> 71.92	<u>8.09</u> 7.98	<u>2.93</u> 3.00	66–68	91	5 (6)
3b	C ₂₉ H ₃₉ NO ₅	<u>72.41</u> 72.32	<u>8.27</u> 8.16	<u>2.85</u> 2.91	72–74	93	8 (9)
3c	C ₃₀ H ₃₉ NO ₅	<u>73.10</u> 72.99	<u>8.05</u> 7.96	<u>2.92</u> 2.84	64–66	98	8 (9)
3d	C ₃₀ H ₄₁ NO ₅	<u>72.79</u> 72.70	<u>8.45</u> 8.34	<u>2.76</u> 2.83	69–71	93	8 (8)
3e	C ₃₁ H ₄₃ NO ₅	<u>73.17</u> 73.05	<u>8.61</u> 8.50	<u>2.69</u> 2.75	68–70	95	17 (>19)
3f	C ₃₂ H ₄₅ NO ₅	<u>73.30</u> 73.39	<u>8.72</u> 8.66	<u>2.71</u> 2.67	58–60	98	19 (>19)
3g	C ₃₃ H ₄₇ NO ₅	<u>73.63</u> 73.71	<u>8.75</u> 8.81	<u>2.69</u> 2.60	57–59	97	18 (>19)
3h	C ₃₄ H ₄₉ NO ₅	<u>73.90</u> 74.01	<u>8.87</u> 8.95	<u>2.45</u> 2.54	62–64	99	12 (15)
3i	C ₃₅ H ₅₁ NO ₅	<u>74.24</u> 74.30	<u>8.96</u> 9.09	<u>2.39</u> 2.48	61–63	94	11 (12)

* Растворитель: этанол (соединения **3a,b**) и гексан (соединения **3 c-i**).

Нетривиальное строение 3-О-ацильных производных налоксона **3a-i**

несомненно представляет значительный интерес для спектроскопии ЯМР, хотя по понятным причинам такие исследования не будут простыми. Поэтому сначала нами был проведен детальный анализ спектров ЯМР несколько более простого по структуре исходного соединения – гидрата основания налоксона **2**. Исследуемая молекула содержит большое количество неэквивалентных протонов и осуществить отнесения их сигналов на основании только лишь протонного спектра не удастся. Поэтому мы кроме измерения спектров на ядрах ^1H и ^{13}C произвели также эксперименты по гомоядерной (COSY, NOESY) и гетероядерной ^1H - ^{13}C корреляциям. Все эти эксперименты были выполнены для раствора соединения **2** в ДМСО- d_6 с тем, чтобы получить возможно большую концентрацию раствора и определить положение в спектре сигналов активных протонов. Однако спектр в этом растворителе оказался несколько уширенным, в результате чего точное определение значений некоторых важных для выяснения стереохимических особенностей изучаемого вещества КССВ стало невозможным. По этой причине для анализа спиновых мультиплетов алифатических протонов был также дополнительно измерен спектр гидрата основания налоксона **2** в дейтерохлороформе. Хотя в этом растворителе и не видны сигналы протонов гидроксильных групп, однако все остальные сигналы являются значительно более узкими, что позволяет гораздо точнее найти требуемые КССВ.

Как в протонном, так и в углеродном спектре гидрата основания налоксона **2** имеются некоторые сигналы, отнесение которых является бесспорным. В протонном спектре это сигналы аллильного заместителя, дублеты ароматических протонов Н-1 и Н-2, а также синглет протона Н-5 при узловом атоме углерода между фурановым и циклогексаноновым циклами. В спектре ЯМР ^{13}C в качестве своеобразного репера можно использовать сигнал карбонильного атома С(6), сигналы узловых атомов С(5), С(9) и С(14), положение которых в спектре определяется имеющимися в молекуле электроотрицательными заместителями. Наличие гетероядерных корреляций с такими сигналами позволяет отнести и другие сигналы в протонном и углеродном спектрах. Для удобства мы составили таблицу гомоядерных и гетероядерных корреляций, найденных для сигналов протонов соединения **2**, измеренных в ДМСО- d_6 (табл. 4).

Отнесение сигналов ^1H и ^{13}C в циклогексаноновом фрагменте молекулы удобнее всего основывать на наличии корреляций сигналов всех протонов данного цикла с карбонильным атомом углерода, который поглощает при 209.4 м. д. Как следует из данных табл. 4, имеются две метиленовые группы (7- CH_2 и 8- CH_2) и один метиновый протон (Н-5), сигналы которых коррелируют с карбонильным атомом углерода. Таким образом, к данному фрагменту относятся метиленовые группы с химическими сдвигами ^{13}C 31.8 и 36.5 м. д., с которыми связаны пары геминальных протонов с химическими сдвигами 1.71 и 1.43 м. д., а также 2.88 и 2.06 м. д. соответственно. При этом геминальная пара с сигналами протонов в более слабом поле отвечает метиленовой группе, расположенной по соседству с карбонилем. Об этом свидетельствует наличие

корреляции сигнала одного из протонов данной метиленовой группы при

2.06 м. д., с узловым атомом С(5) при 90.0 м. д. Единственным метиновым протоном, который может дать корреляцию в спектре НМВС с карбонильным атомом углерода, является протон Н-5 с δ 4.75 м. д., находящийся при узловом атоме С(5), расположенном между дигидрофурановым и циклогексановым циклами.

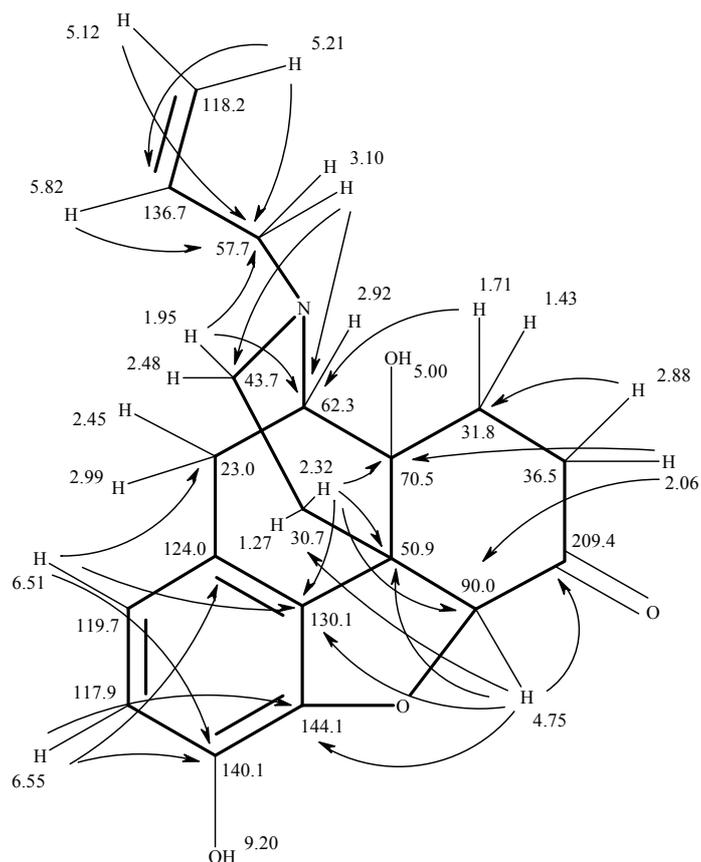
Сигналы ^1H и ^{13}C метиленовых групп 15- CH_2 и 16- CH_2 пиперидинового цикла можно отнести на основании имеющихся корреляций сигналов их атомов углерода с сигналами протонов аллильного заместителя и узлового протона Н-5 с химическим сдвигом 4.75 м. д., о котором говорилось выше. Интерпретация остальных сигналов трудностей не вызывает. На схеме 2 показаны найденные отнесения сигналов в спектре и приведены важнейшие корреляции НМВС, послужившие основанием для таких отнесений. Сигналы протонированных атомов углерода отнесены на основании имеющихся корреляций НМВС (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Гомоядерные и гетероядерные ^1H - ^{13}C корреляции, найденные для гидрата основания налоксона 2

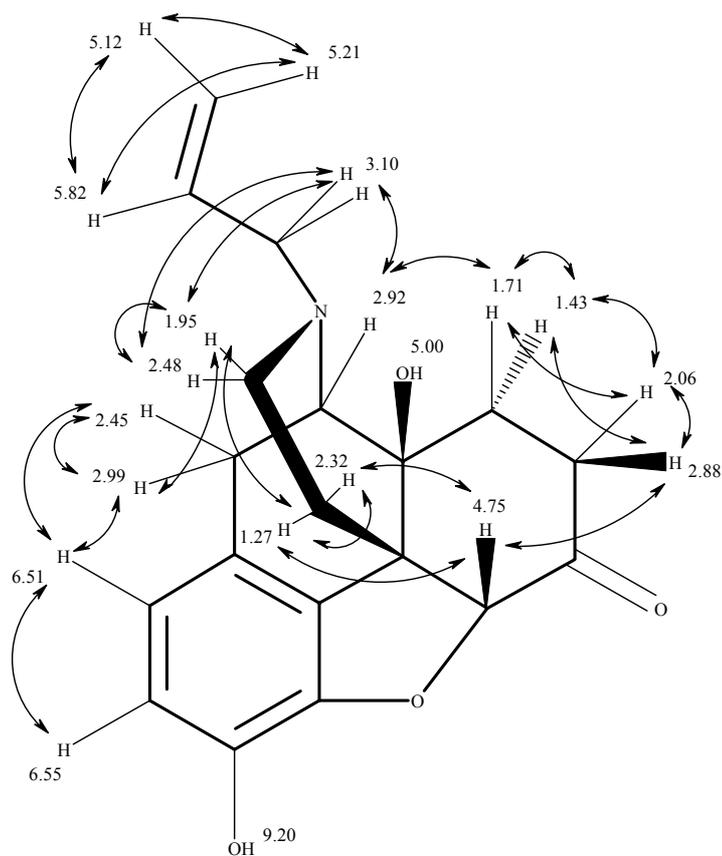
δ , м. д				
^1H	НМВС	НМВС	COSY	NOESY
9.20	–	–	–	5.00 (–), 3.33 (–)
6.55	117.9	144.1, 140.1, 124.0	6.51	6.51, 3.33
6.51	119.7	50.9, 23.0, 140.1, 130.1, 117.9	6.55	6.55, 2.99, 2.48
5.82	136.7	57.7	5.21, 5.12, 3.10	3.10, 2.92, 5.21, 5.12
5.21	118.2	57.7, 136.7	5.12, 3.10	3.10, 5.82
5.12	118.2	57.7	5.21, 3.10	5.82, 5.21
5.00	–	–	–	9.20 (–)
4.75	90.0	209.4, 50.9, 30.7, 144.1, 130.1	–	2.92, 2.32, 1.27
3.10	57.7	62.3, 43.7, 136.7, 118.2	5.12, 5.21	2.99, 2.92, 2.48, 1.95
2.99	23.0	70.5, 62.3, 140.1, 130.1, 124.0, 119.7, 117.9	2.45	2.45, 1.95
2.92	62.3	90.0, 70.5, 57.7, 50.9, 43.7, 23.0	–	3.10, 2.48, 2.06, 1.71, 4.75
2.88	36.5	31.8	2.06, 1.43	3.33, 2.06
2.48	43.7	57.7, 50.9, 30.7, 124.0	2.32, 1.95	2.32, 1.95
2.45	23.0	209.4, 62.3, 144.1, 140.1, 130.1, 124.0, 119.7, 117.9	2.99	2.99, 1.43
2.32	30.7	90.0, 70.5, 50.9, 43.7, 130.1	2.45, 1.95, 1.27	1.27, 1.95, 4.75
2.06	36.5	209.4, 90.0, 70.5	2.88, 1.71, 1.43	2.92, 1.71, 1.43
1.95	43.7	62.3, 57.7, 30.7	2.32, 2.48, 1.27	1.27, 2.48, 2.32
1.71	31.8	209.4, 70.5, 62.3, 50.9, 36.5	1.43, 2.06, 2.22	1.43, 2.92
1.43	31.8	209.4, 36.5	1.71, 2.06, 2.88	1.71, 2.06, 2.45
1.27	30.7	70.5, 50.9, 43.7	1.95, 2.32	2.32, 1.95, 4.75

С х е м а 2



Сделанные отнесения сигналов в протонных спектрах позволили также определить стереохимические особенности строения молекулы гидрата основания налоксона **2** в растворе. С этой целью мы проанализировали спектры COSY и NOESY. На приведенной ниже схеме 3 показаны найденные NOESY корреляции. Наличие корреляции между сигналом протона H-5 при 4.75 м. д. и протонами группы 15-CH₂ свидетельствует о пространственной близости этих протонов. Таким образом, протон H-5 является аксиальным и направлен в сторону пиперидинового цикла, как это показано на схеме. Наличие корреляции сигнала протона H-5 с расположенным при 2.88 м. д. сигналом одного из метиленовых протонов группы 7-CH₂ свидетельствует о том, что данный протон также является аксиальным. Таким образом, его партнер по геминальной паре, поглощающий при 2.06 м. д., имеет экваториальную ориентацию. В геминальной паре метиленовых протонов 8-CH₂ экваториальным является протон с химическим сдвигом 1.71 м. д., поскольку он дает интенсивную корреляцию в спектре NOESY с сигналом протона H-9 при 2.92 м. д., экваториальная ориентация которого определяется строением молекулы. Отсюда следует, что протон данной геминальной пары с химическим сдвигом 1.43 м. д. является аксиальным и имеет антиперипланарную ориентацию относительно других аксиальных протонов, связанных с этим циклом.

Схема 3



Дальнейшие стереохимические выводы можно сделать на основании сравнения значений геминальных и вицинальных КССВ для спиновосвязанных протонных сигналов. Как известно, решение подобных задач возможно только при оперировании с точными значениями КССВ. Нами они получены из спектра ЯМР ¹H, записанного в дейтерохлороформе (см. экспериментальную часть). Так, в циклогексаноновом цикле для протонов групп 7-CH₂ и 8-CH₂ угол между соседними аксиальными протонами в соответствии с пространственной моделью составляет 177°, поэтому, согласно формуле Карплуса [18], для вицинальных взаимодействий, данная КССВ должна быть наибольшей. Отсюда сигнал с химическим сдвигом 1.43 м. д. отвечает аксиальному протону, поскольку для него геминальная и вицинальная КССВ практически совпадают и равны 14.4 Гц. Аналогично, в пиперидиновом цикле аксиальным протонам отвечают сигналы с δ 2.32 и 2.48 м. д., поскольку для них вицинальная КССВ $J = 12.4$ Гц. В циклогексеновом фрагменте для сигнала с химическим сдвигом 2.99 м. д. вицинальная КССВ с протоном Н-9 не наблюдается. Это свидетельствует о том, что двугранный угол между этими протонами близок к 90°. Согласно пространственной модели, такая ситуация должна наблюдаться для аксиального протона метиленовой группы 10-CH₂, поэтому сигнал с химическим сдвигом 2.99 м. д. к нему и отнесен.

Спектры ЯМР ^1H 3-О-ацильных производных налоксона 3а-і

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)
1	2
3а	6.80 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-2); 6.70 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-1); 5.84 (1H, м, β -СН-аллил); 5.22 (1H, д, $^3J = 17.8$, γ -СН-аллил, <i>транс</i>); 5.13 (1H, д, $^3J = 10.7$, γ -СН-аллил, <i>цис</i>); 5.05 (1H, с, 14-ОН); 4.87 (1H, с, H-5); 3.12 (2H, м, NCH ₂); 3.00 (1H, д, $^3J = 15.8$, H-10a); 2.91 (1H, м, H-9); 2.87 (1H, м, H-7a); 2.53 (4H, м, H-10e + H-16e + COCH ₂); 2.32 (1H, м, H-15a); 2.06 (1H, м, H-7e); 1.95 (1H, м, H-16a); 1.74 (1H, м, H-8e); 1.59 (2H, м, COCH ₂ CH ₂); 1.43 (1H, м, H-8a); 1.23 (11H, м, H-15e + (CH ₂) ₅ CH ₃); 0.83 (3H, т, $^3J = 6.7$, CH ₃)
3б	6.80 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-2); 6.71 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-1); 5.84 (1H, м, β -СН-аллил); 5.22 (1H, д, $^3J = 17.8$, γ -СН-аллил, <i>транс</i>); 5.12 (1H, д, $^3J = 10.5$, γ -СН-аллил, <i>цис</i>); 5.05 (1H, с, 14-ОН); 4.87 (1H, с, H-5); 3.11 (2H, м, NCH ₂); 3.00 (1H, д, $^3J = 15.6$, H-10a); 2.92 (1H, м, H-9); 2.87 (1H, м, H-7a); 2.54 (4H, м, H-10e + H-16e + COCH ₂); 2.32 (1H, м, 15-Ha); 2.05 (1H, м, H-7e); 1.95 (1H, м, H-16a); 1.74 (1H, м, H-8e); 1.59 (2H, м, COCH ₂ CH ₂); 1.44 (1H, м, H-8a); 1.23 (13H, м, H-15e + (CH ₂) ₆ CH ₃); 0.82 (3H, т, $^3J = 6.6$, CH ₃)
3с	6.80 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-2); 6.70 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-1); 5.79 (2H, м, β -СН-аллил + (CH ₂) ₈ CH=CH ₂); 5.22 (1H, д, $^3J = 17.8$, γ -СН-аллил, <i>транс</i>); 5.13 (1H, д, $^3J = 10.5$, γ -СН-аллил, <i>цис</i>); 5.05 (1H, с, 14-ОН); 4.97 (1H, д, $^3J = 16.7$, (CH ₂) ₈ CH=CH ₂ , <i>транс</i>); 4.90 (1H, д, $^3J = 10.2$, (CH ₂) ₈ CH=CH ₂ , <i>цис</i>); 4.86 (1H, с, H-5); 3.12 (2H, м, NCH ₂); 2.99 (1H, д, $^3J = 15.5$, H-10a); 2.93 (1H, м, H-9); 2.86 (1H, м, H-7a); 2.54 (4H, м, H-10e + H-16e + COCH ₂); 2.32 (1H, м, 15-Ha); 2.06 (1H, м, H-7e); 1.97 (1H, м, H-16a); 1.74 (1H, м, H-8e); 1.60 (2H, м, COCH ₂ CH ₂); 1.40 (1H, м, H-8a); 1.26 (13H, м, H-15e + (CH ₂) ₆ CH=CH ₂)
3д	6.80 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-2); 6.70 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-1); 5.85 (1H, м, β -СН-аллил); 5.23 (1H, д, $^3J = 17.7$, γ -СН-аллил, <i>транс</i>); 5.12 (1H, д, $^3J = 10.6$, γ -СН-аллил, <i>цис</i>); 5.05 (1H, с, 14-ОН); 4.88 (1H, с, H-5); 3.12 (2H, м, NCH ₂); 3.01 (1H, д, $^3J = 15.8$, H-10a); 2.94 (1H, м, H-9); 2.87 (1H, м, H-7a); 2.55 (4H, м, H-10e + H-16e + COCH ₂); 2.32 (1H, м, 15-Ha); 2.06 (1H, м, H-7e); 1.95 (1H, м, H-16a); 1.74 (1H, м, H-8e); 1.57 (2H, м, COCH ₂ CH ₂); 1.43 (1H, м, H-8a); 1.25 (15H, м, H-15e + (CH ₂) ₇ CH ₃); 0.85 (3H, т, $^3J = 6.6$, CH ₃)
3е	6.80 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-2); 6.70 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-1); 5.84 (1H, м, β -СН-аллил); 5.22 (1H, д, $^3J = 17.4$, γ -СН-аллил, <i>транс</i>); 5.13 (1H, д, $^3J = 10.3$, γ -СН-аллил, <i>цис</i>); 5.04 (1H, с, 14-ОН); 4.87 (1H, с, H-5); 3.12 (2H, м, NCH ₂); 3.00 (1H, д, $^3J = 15.5$, H-10a); 2.93 (1H, м, H-9); 2.87 (1H, м, H-7a); 2.55 (4H, м, H-10e + H-16e + COCH ₂); 2.32 (1H, м, 15-Ha); 2.06 (1H, м, H-7e); 1.93 (1H, м, H-16a); 1.74 (1H, м, H-8e); 1.58 (2H, м, COCH ₂ CH ₂); 1.40 (1H, м, H-8a); 1.22 (17H, м, H-15e + (CH ₂) ₈ CH ₃); 0.83 (3H, т, $^3J = 6.9$, CH ₃)
3ф	6.80 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-2); 6.70 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-1); 5.84 (1H, м, β -СН-аллил); 5.22 (1H, д, $^3J = 17.3$, γ -СН-аллил, <i>транс</i>); 5.12 (1H, д, $^3J = 10.7$, γ -СН-аллил, <i>цис</i>); 5.04 (1H, с, 14-ОН); 4.86 (1H, с, H-5); 3.11 (2H, м, NCH ₂); 3.00 (1H, д, $^3J = 15.3$, H-10a); 2.93 (1H, м, H-9); 2.86 (1H, м, H-7a); 2.56 (4H, м, H-10e + H-16e + COCH ₂); 2.32 (1H, м, 15-Ha); 2.06 (1H, м, H-7e); 1.92 (1H, м, H-16a); 1.74 (1H, м, H-8e); 1.59 (2H, м, COCH ₂ CH ₂); 1.40 (1H, м, H-8a); 1.22 (19H, м, H-15e + (CH ₂) ₉ CH ₃); 0.82 (3H, т, $^3J = 6.5$, CH ₃)

Окончание таблицы 5

1	2
3g	6.80 (1H, д, $^3J = 8.1$, H-2); 6.70 (1H, д, $^3J = 8.1$, H-1); 5.84 (1H, м, β-СН-аллил); 5.21 (1H, д, $^3J = 17.3$, γ-СН-аллил, <i>транс</i>); 5.13 (1H, д, $^3J = 10.6$, γ-СН-аллил, <i>цис</i>); 5.05 (1H, с, 14-ОН); 4.87 (1H, с, H-5); 3.11 (2H, м, NCH ₂); 3.00 (1H, д, $^3J = 15.1$, H-10a); 2.93 (1H, м, H-9); 2.87 (1H, м, H-7a); 2.56 (4H, м, H-10e + H-16e + COCH ₂); 2.31 (1H, м, 15-Ha); 2.05 (1H, м, H-7e); 1.92 (1H, м, H-16a); 1.73 (1H, м, H-8e); 1.59 (2H, м, COCH ₂ CH ₂); 1.40 (1H, м, H-8a); 1.21 (21H, м, H-15 + (CH ₂) ₁₀ CH ₃); 0.82 (3H, т, $^3J = 6.7$, CH ₃)
3h	6.80 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-2); 6.70 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-1); 5.85 (1H, м, β-СН-аллил); 5.22 (1H, д, $^3J = 17.7$, γ-СН-аллил, <i>транс</i>); 5.13 (1H, д, $^3J = 10.4$, γ-СН-аллил, <i>цис</i>); 5.03 (1H, с, 14-ОН); 4.85 (1H, с, H-5); 3.13 (2H, м, NCH ₂); 3.01 (1H, д, $^3J = 15.2$, H-10a); 2.94 (1H, м, H-9); 2.87 (1H, м, H-7a); 2.56 (4H, м, H-10e + H-16e + COCH ₂); 2.33 (1H, м, 15-Ha); 2.06 (1H, м, H-7e); 1.94 (1H, м, H-16a); 1.75 (1H, м, H-8e); 1.60 (2H, м, COCH ₂ CH ₂); 1.41 (1H, м, H-8a); 1.22 (23H, м, H-15e + (CH ₂) ₁₁ CH ₃); 0.83 (3H, т, $^3J = 6.7$, CH ₃)
3i	6.80 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-2); 6.70 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-1); 5.84 (1H, м, β-СН-аллил); 5.22 (1H, д, $^3J = 17.4$, γ-СН-аллил, <i>транс</i>); 5.13 (1H, д, $^3J = 10.6$, γ-СН-аллил, <i>цис</i>); 5.05 (1H, с, 14-ОН); 4.86 (1H, с, H-5); 3.12 (2H, м, NCH ₂); 3.00 (1H, д, $^3J = 15.1$, H-10a); 2.94 (1H, м, H-9); 2.87 (1H, м, H-7a); 2.56 (4H, м, H-10e + H-16e + COCH ₂); 2.32 (1H, м, H-15a); 2.06 (1H, м, H-7e); 1.93 (1H, м, H-16a); 1.74 (1H, м, H-8e); 1.59 (2H, м, COCH ₂ CH ₂); 1.41 (1H, м, H-8a); 1.21 (25H, м, H-15e + (CH ₂) ₁₂ CH ₃); 0.82 (3H, т, $^3J = 6.8$, CH ₃)

С учетом проведенных методом ЯМР исследований строения гидрата основания налоксона **2** задача по интерпретации спектров ЯМР ¹H 3-О-ацильных производных **3a–i** значительно упрощается и фактически сводится к вычленению сигналов протонов кислотных фрагментов (табл. 5).

Изучение специфической активности синтезированных 3-О-ацильных производных налоксона **3a–i** проведено в инъекционных лекарственных формах с этилолеатом в качестве растворителя на беспородных белых крысах.

В результате проведенных биологических испытаний установлено, что 3-О-ацильные производные налоксона **3a–i** действительно проявляют свойства блокаторов опиатных рецепторов и способны в той или иной степени угнетать все основные фармакологические эффекты, вызываемые морфином у крыс: каталептогенный, угнетение дыхания, повышение болевых порогов и т. п. Как и ожидалось, продолжительность специфического (опиопротекторного) действия эфиров **3a–i** оказалась различной и определялась строением модифицирующего кислотного фрагмента (табл. 3). Так, например, максимальный эффект из всех изученных нами веществ обеспечивает эфир налоксона и тридекановой кислоты **3f**. Это соединение после однократной инъекции способно блокировать наркотическое действие морфина в течение 19 сут. Увеличение или, наоборот, уменьшение длины углеводородной цепочки кислотной части молекулы 3-О-ацильных производных налоксона **3a–i** закономерно приводит к постепенному спаду активности. Следует также подчеркнуть, что поведенческие признаки опийного опьянения при деградации эффекта блокаторов опиатных рецепторов возникают раньше, чем изменения в показателях болевой чувствительности, поэтому именно они были главным фактором при решении вопроса о продолжении или прекращении хронического эксперимента. Иначе говоря, различия между экспериментальными и

контрольными группами исчезали сначала в поведенческих признаках опийного опьянения и лишь потом в показателях болевой чувствительности (табл. 3).

Таким образом, проведенное нами исследование открывает реальные перспективы создания блокаторов опиатных рецепторов пролонгированного действия на основе пролекарств, получаемых ацилированием налоксона высшими карбоновыми кислотами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C гидрата основания налоксона **2**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY, гомоядерному эффекту Оверхаузера NOESY-2D, а также гетероядерные корреляционные спектры НМРС и НМБС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{\text{CH}} = 140$ и $^2-^3J_{\text{CH}} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и НМРС составило 128, а в спектрах НМБС – 400. Время смешивания в эксперименте NOESY-2D составляло 500 мс. Спектры ЯМР ^1H остальных соединений записаны на приборе Bruker AC-300 (300 МГц). Во всех случаях внутренний стандарт ТМС. Содержание основного вещества в образцах 3-О-ацильных производных налоксона **3a-i** определялось методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Waters Alliance 2690 с фотодиодной матрицей Waters PAD 996 в качестве детектора. Условия хроматографирования: колонка – Symmetry C8 (Nova Pak C8) размером 3.9×150 мм; скорость потока подвижной фазы – 0.5 мл/мин; температура колонки – 40 °С; объем инъекции 20 мкл; детекция при длине волны 230 нм.

Приготовление подвижной фазы: навеску 0.20 г гептилсульфоната натрия помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и растворяют в 100 мл воды, прибавляют 6 мл хлорной кислоты, 5 мл 25% раствора аммиака, 440 мл 2-пропанола, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор фильтруют под вакуумом на фильтре ПОР 16 или аналогичном.

В работе используют дигидрат гидрохлорида налоксона и этилолеат, соответствующие требованиям Европейской фармакопеи [19].

Гидрат основания налоксона 2. К раствору 3.99 г (0.01 моль) дигидрата гидрохлорида налоксона **1** в 20 мл воды при перемешивании прибавляют 10 мл 15% водного раствора Na_2CO_3 . Через несколько часов выделившийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат на воздухе. После перекристаллизации из ацетона получают гидрат основания налоксона **2** с т. пл. 173–175 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 9.17 (1H, с, 3-OH); 6.55 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-2); 6.51 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1); 5.82 (1H, м, β -CH-аллил); 5.21 (1H, д, $^3J = 16.8$, γ -CH-аллил, *транс*); 5.12 (1H, д, $^3J = 10.0$, γ -CH-аллил, *цис*); 4.95 (1H, с, 14-OH); 4.75 (1H, с, H-5); 3.10 (2H, м, NCH_2); 2.99 (1H, д, $^3J = 18.4$, H-10a); 2.92 (1H, д, $^3J = 6.0$, H-9); 2.88 (1H, м, H-7a); 2.48 (2H, м, H-10e + H-16e); 2.32 (1H, м, 15-Ha); 2.06 (1H, м, H-7e); 1.95 (1H, м, H-16a); 1.71 (1H, м, H-8e); 1.43 (1H, м, H-8a); 1.27 (1H, м, H-15e). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 6.734 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1); 6.606 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-2); 5.830 (1H, м, β -CH-аллил); 5.224 (1H, д, $^3J = 18.8$, γ -CH-аллил, *транс*); 5.187 (1H, д, $^3J = 10.4$, γ -CH-аллил, *цис*); 4.697 (1H, с, H-5); 3.162 (2H, м, NCH_2); 3.091 (1H, д, $^3J = 18.8$, H-10a); 3.050 (1H, м, $^2J = ^3J_{aa} = 14.8$, $^3J_{ae} = 5.2$, H-7a); 3.013 (1H, д, $^3J = 6.0$, H-9); 2.602 (1H, д, д, $^2J = 12.0$, $^3J = 4.8$, H-16e); 2.550 (1H, д, д, $^2J = 18.8$, $^3J = 6.0$, H-10e); 2.408 (1H, м, $^2J = ^3J_{aa} = 12.4$, $^3J_{ae} = 5.2$,

H-15a); 2.310 (1H, м, $^2J = 14.4$, $^3J_{ea} = ^3J_{ee} = 3.2$, H-7e); 2.173 (1H, м, $^2J = ^3J_{aa} = 12.0$, $^3J_{ae} = 3.6$, H-16a); 1.886 (1H, м, $^2J = 13.2$, $^3J_{ee} = 3.2$, $^3J_{ea} = 5.2$, H-8e); 1.630 (1H, м, $^2J = ^3J_{aa} = 14.4$, $^3J_{ae} = 3.2$, H-8a); 1.575 (1H, м, $^2J = 12.8$, $^3J = 2.8$, H-15e). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 209.41 (C(6)); 144.10 (C(4)); 140.07 (C(3)); 136.70 (β -C-аллил); 130.08 (C(12)); 124.01 (C(11)); 119.68 (C(1)); 118.17 (γ -C-аллил); 117.88 (C(2)); 90.01 (C(5)); 70.53 (C(14)); 62.31 (C(9)); 57.68 (α -C-аллил); 50.87 (C(13)); 43.74 (C(16)); 36.48 (C(7)); 31.82 (C(8)); 30.68 (C(15)); 23.01 (C(10)).

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы гидрата основания налоксона **2** ромбические (ацетон), при 20 °C: $a = 7.254(1)$, $b = 13.907(1)$, $c = 16.635(1)$ Å, $V = 1678.0(1)$ Å³, $M_r = 345.38$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_12_12_1$, $d_{\text{выч}} = 1.367$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.099$ мм⁻¹, $F(000) = 736$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 7662 отражений (3707 независимых, $R_{\text{int}} = 0.020$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [20]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.078$ по 3663 отражениям ($R_1 = 0.032$ по 2909 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.992$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент CCDC 672208. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

3-О-Ацильные производные налоксона 3a–i (общая методика). К раствору 3.99 г (0.01 моль) дигидрата гидрохлорида налоксона **1** в 20 мл воды прибавляют 30 мл хлористого метилена, затем 20 мл 20% водного раствора Na₂CO₃ и тщательно перемешивают. После этого, продолжая перемешивание и не допуская слишком бурного выделения CO₂, прибавляют раствор 0.011 моль хлорангидрида соответствующей карбоновой кислоты в 10 мл хлористого метилена (при больших нагрузках необходимо внешнее охлаждение). После прибавления всего хлор- ангидрида реакционную смесь перемешивают 1.5–2 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяют, растворитель удаляют (в конце – в вакууме). Остаток при нагревании растворяют в подходящем растворителе (см. табл. 3) и очищают углем. Полученный раствор оставляют на несколько часов при комнатной температуре и только после того, как основная масса вещества выкристаллизуется (иногда для начала кристаллизации необходимо добавление затравки), 2–3 ч выдерживают при +5 °C. Выделившиеся кристаллы 3-О-ацильного производного налоксона **3** отфильтровывают, промывают охлажденным гексаном и сушат в вакуум-сушильном шкафу при комнатной температуре.

Определение опиопротекторного действия соединений 3a–i проводилось на беспородных белых крысах. Для оценки продолжительности блокирующего действия были взяты две группы экспериментальных животных. Каждому животному основной группы (по 24 на изучаемый образец) подкожно вводили 250 мг тестируемого эфира **3a–i** в виде 1 мл стерильного раствора в этилолеате. Животные контрольной группы получали плацебо – 1 мл чистого этилолеата. Затем через 3 сут всем животным контрольной группы и трем случайно выбранным животным основной группы подкожно вводили высокие дозы опиоида – 1% раствор гидрохлорида морфина в дозе 30 мг/кг. После каждого введения морфина наблюдения за животными велись в течение 2 ч. При этом семикратно (на 5-, 10-, 20-, 40-, 60-, 90- и 120-й мин) оценивали степень тяжести опийного опьянения по характерным для грызунов [21, 22] поведенческим признакам морфийной интоксикации, а также состояние их болевой чувствительности по Гафнеру (механическое раздражение зажимом проксимальной части хвоста) [23].

Для сравнительной характеристики действия 3-О-ацильных производных налоксона **3a–i** результаты выставленных за 2 ч наблюдений семи оценок

состояния животных в баллах всякий раз суммировались и усреднялись по трем одновременно участвующим в эксперименте животным. За срок действия испытуемых образцов принимался период времени между днем их введения и днем, когда разница в реакциях на морфин у животных, взятых из основной и контрольной групп, переставала быть достоверной (достоверность различий оценивалась по критерию Уилкоксона–Манна–Уитни [24]).

Отсутствие опиопротекторного действия у этилолеата было обнаружено уже при первом введении морфина животным контрольной группы. Поэтому в дальнейшем тестовую дозу опиоида вводили с интервалом 2–3 сут только животным основной группы, которых каждый раз случайно выбирали для этого по трое. Во избежание формирования толерантности к морфину, каждому животному вводили данный опиоид однократно и после регистрации поведенческих реакций и оценки состояния болевой чувствительности усыпляли эфиром.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Tucker, A. Ritter, C. Maher, H. Jackson, *Drug Alcohol Rev.*, **23**, 299 (2004).
2. А. И. Минко, И. В. Линский, *Наркология*, ЭКСМО, Москва, 2004.
3. E. M. Krupitsky, E. E. Zvartau, D. V. Masalov, M. V. Tsoi, A. M. Burakov, V. Y. Egorova, T. Y. Didenko, T. N. Romanova, E. B. Ivanova, A. Y. Bespalov, E. V. Verbitskaya, N. G. Neznanov, A. Y. Grinenko, C. P. O'Brien, G. E. Woody, *J. Subst. Abuse Treat.*, **26**, 285 (2004).
4. M. A. Sullivan, F. Garawi, A. Bisaga, S. D. Comer, K. Carpenter, W. N. Raby, S. J. Anen, A. C. Brooks, H. Jiang, E. Akerele, E. V. Nunes, *Drug Alcohol Depend.*, **91**, 289 (2007).
5. B. E. Fuller, T. Rieckmann, D. McCarty, K. W. Smith, H. Levine, *J. Subst. Abuse Treat.*, **28**, 273 (2005).
6. H. M. Pettinati, C. P. O'Brien, A. R. Rabinowitz, S. P. Wortman, D. W. Oslin, K. M. Kampman, C. A. Dackis, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **26**, 610 (2006).
7. D. W. Oslin, W. H. Berrettini, C. P. O'Brien, *Addict. Biol.*, **11**, 397 (2006).
8. С. Г. Кузнецов, С. М. Чигарева, С. М. Рамш, в кн. *Итоги науки и техники. Органическая химия*, Москва, ВИНТИ, 1991, т. 19, с. 25.
9. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
10. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
11. L. Lachmann, R. H. Reiner, E. Shami, W. Spector, DE 2323192 (1973). <http://ep.espacenet.com>
12. B. J. Aungst, M. A. Hussain, US 4673679 (1987). <http://ep.espacenet.com>
13. M. A. Hussain, C. A. Koval, M. J. Myers, E. G. Shami, E. Shefter, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 356 (1987).
14. R. T. Bartus, D. F. Emerich, J. Hotz, M. Blaustein, R. L. Dean, B. Perdomo, A. S. Basile, *Neuropsychopharmacology*, **28**, 1973 (2003).
15. H. R. Kranzler, D. R. Wesson, L. Billot, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **28**, 1051 (2004).
16. B. A. Johnson, N. Ait-Daoud, H. J. Aubin, W. Van Den Brink, R. Guzzetta, J. Loewy, B. Silverman, E. Ehrich, *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **28**, 1356 (2004).
17. H. T. Ngo, R. J. Tait, D. E. Arnold-Reed, G. K. Hulse, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **31**, 605 (2007).
18. C. A. G. Haasnoot, F. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron*, **36**, 2783 (1980).
19. European Pharmacopoeia, 5th Ed., 2007. <http://online.pheur.org/entry.htm>
20. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1

(1998).

21. Н. П. Кравков, *Основы фармакологии*, Госиздат, Москва, 1933.
22. Г. Мейер, Р. Готлиб, *Экспериментальная фармакология как основа лекарственного лечения*, Медгиз, Москва, 1940, т. 1.
23. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, под ред. В. П. Фисенко, ЗАО "ИИА Ремедиум", Москва, 2000, с. 162.
24. С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*, Моріон, Киев, 2000.

*Национальный фармацевтический университет,
Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua*

Поступило 10.12.2007

^a*Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua*

^b*Институт неврологии, психиатрии и наркологии
АМН Украины, Харьков 61068, Украина
e-mail: linsky@niiri.kharkov.com*
