

УДК 547.914.3 + 615.322

Анальгетическая активность некоторых фуранодитерпеноидов лабданового ряда и их производных

Е. А. МОРОЗОВА, Т. Г. ТОЛСТИКОВА, Э. Э. ШУЛЬЦ, С. В. ЧЕРНОВ, Ю. В. ХАРИТОНОВ, М. Е. МИРОНОВ, Г. А. ТОЛСТИКОВ
Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН,
проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: morozova@nioch.nsc.ru

Аннотация

Получены производные лабдановых дитерпеноидов – ламбертиановой и фломизоиковой кислот и их эфиров, модифицированные в гетероциклическом фрагменте молекулы. Исследована их анальгетическая активность.

Ключевые слова: ламбертиановая кислота, фломизоиковая кислота, анальгетическая активность

ВВЕДЕНИЕ

Ряд растений, произрастающих в Центральной Азии, используется в народной медицине в качестве нейролептических и психомиметических средств. Действующими началами, определяющими названные свойства этих соединений, являются фуранодитерпеноиды клероданового, неоклероданового и лабданового рядов [1–4]. В последнее десятилетие внимание исследователей привлекло бразильское растение рода *Salvia minorum* (psychoactive mint), листья которого применяются народами районов Амазонии во время традиционных процедур, ведущих к состоянию галлюцинаций [5]. Растение продуцирует сложную смесь дитерпеноидов неоклероданового типа, в том числе 24 метаболита, молекулы которых включают фурановый структурный фрагмент [5, 6]. Особый интерес вызвал один из них – сальвинорин А I, проявляющий уникальную активность в качестве мощного селективного агониста каппа-опиоидных рецепторов [5, 7]. Доступными растительными фуранолабданоидами являются ламбертиановая кислота II и ее метиловый эфир III – метаболиты кедра сибирского [8]. Ламбертиановая кислота легко превращается в другой фураноидсодержащий метаболит – фломизоиковую кислоту IV. Это соеди-

нение образуется в результате ферментативного гидролиза растительных гликозидов, которые содержатся в лекарственных растениях семейства губоцветных (Lamiaceae): *Phlomis* sp. и *Eremostachys* sp. [9, 10]. Для экстрактов этих растений характерны различные виды биологической активности, в том числе анальгетическая.

Проведенные нами ранее исследования фармакологической активности ламбертиановой кислоты II и ее эфира III, а также аминокислотных производных лабданоидов V–VII выявили антидепрессантную и нейротропную активность этих соединений [11, 12].

Целью настоящей работы было изучение анальгетической активности лабданоидов II–IV и их синтетических азотсодержащих производных V–XI (схема 1).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Химия

Для исследования синтезированы разнообразные азотсодержащие производные ламбертиановой и фломизоиковой кислот. Фломизоиковую кислоту IV получали изомеризацией ламбертиановой кислоты II под действием *n*-толуолсульфокислоты при нагревании в бензоле (выход 86 %).

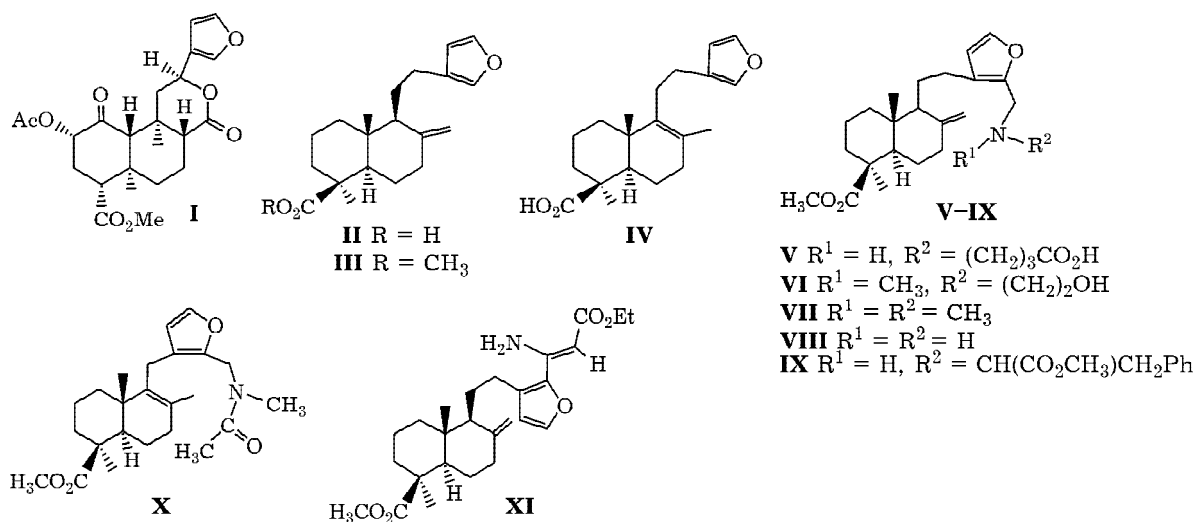
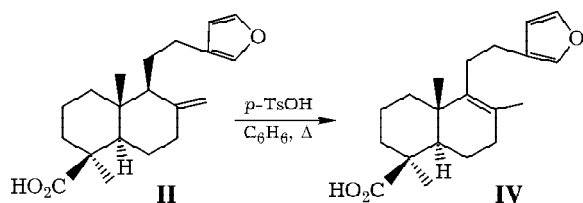


Схема 1.



Соединения **V-VII**, **IX** и **X** получали реакцией Манниха метилламбертианата **III** с различными аминами по методикам, описанным в работе [13]. Синтез соединения **VIII** проводили по схеме 2 с использованием в качестве исходного соединения 16-формилметилламбертианата **XII**. Обработка альдегида **XII** гидроксиламином количественно дает оксим **XIII**, восстановление которого приводит к получению аминометилламбертианата **VIII** (выход 97 %).

Ключевым соединением в синтезе дитерпенового енаминоэфира **XI** является 16-цианометилламбертианат **XIV**, который получали обработкой 16-формилметилламбертианата **XII** водным раствором аммиака в присутствии йода в тетрагидрофуране (выход 91 %) (схема 3). При взаимодействии нитрида **XIV** с цинковым енолятом из этилбромацетата (4 экв.) в растворе ТГФ и последующем гидролизе действием K_2CO_3 образуется енаминоэфир **XI**, который выделили с выходом 92 % после колоночной хроматографии. Соединение **XI** образуется в виде индивидуального стереоизомера.

Ламбертиановую кислоту **II** выделяли по методике, описанной в работе [14]. Физико-химические характеристики соединений

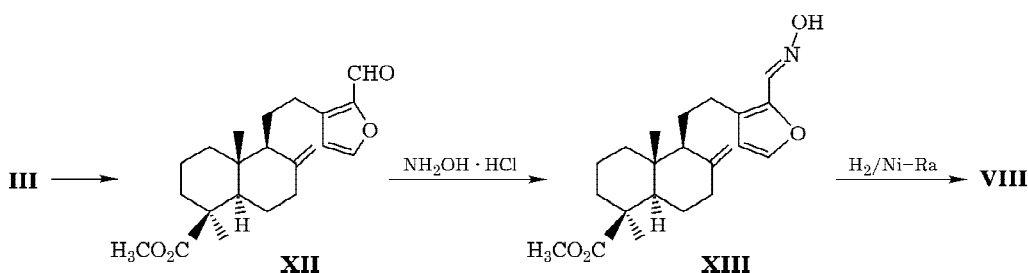


Схема 2.

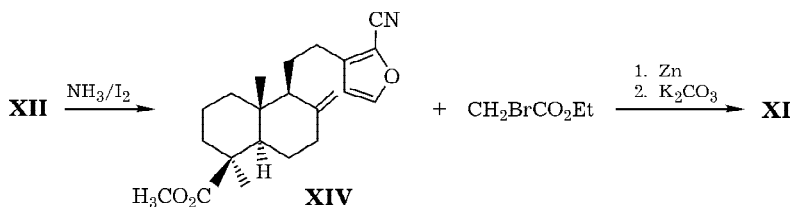


Схема 3.

V–II, IX и X приведены в работе [13]. Соединения **VII** и **VIII** выделяли и далее исследовали в виде оксалатов.

(1S,4aS,5S,8aR)-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидро-нафталин-1-карбоновая кислота [15,16-эпоксид-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овая кислота, фломизоиковая кислота] **IV**. К раствору 8.88 г (28.1 ммоль) ламбертиановой кислоты **II** в 30 мл бензола добавили 0.24 г (1.4 ммоль) *p*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь кипятили 8 ч, растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ). Кристаллизацией фракции продукта из гексана выделили 7.66 г (86 %) соединения **IV**. Т. пл. 119–122 °С, $[\alpha]_{589}^{22.1} +181.50$ (с 0.23, CHCl_3). (По данным [9], $[\alpha]_{\text{D}}^{14} +116.9$ (с 0.31, CH_3OH .) УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 203 (4.05). ИК-спектр, см^{-1} : 3430 (ОН), 1695 (СО). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., *J*, Гц): 0.91 с (3H, C^{20}H_3), 1.06 т.д (1H, H^3 , *J* 13.9, 4.6), 1.24 т (1H, H^1 , *J* 13.1), 1.30 с (3H, C^{19}H_3), 1.41 д (1H, H^5 , *J* 11.9), 1.58 д.м (2H, $\text{H}^{2,2}$, *J* 11.0), 1.66 с (3H, C^{17}H_3), 1.82 т.д (1H, H^{11} , *J* 12.3, 5.5), 1.93 д.м (2H, $\text{H}^{1,11}$, *J* 13.3), 2.01 д (1H, H^7 , *J* 5.7), 2.07–2.34 м (4H, $\text{H}^{3,6,6,7}$), 2.47 т (2H, $\text{H}^{12,12}$, *J* 7.0), 6.31 с (1H, H^{14}), 7.25 с (1H, H^{15}), 7.37 с (1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 17.41 к (C^{20}), 19.06 т (C^2), 19.29 к (C^{17}), 20.26 т (C^{11}), 25.27 т (C^{12}), 28.17 к (C^{19}), 28.48 т (C^6), 33.79 т (C^7), 36.72 т (C^1), 36.92 т (C^3), 39.32 с (C^{10}), 43.38 с (C^4), 53.13 д (C^5), 110.35 д (C^{14}), 125.09 с (C^{13}), 126.91 с (C^8), 137.94 д (C^{15}), 138.38 с (C^9), 142.21 д (C^{16}), 184.31 с (C^{18}). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 317 (21), 316 (94), 301 (22), 235 (37), 234 (36), 221 (31), 189 (100), 188 (36), 133 (62), 119 (45), 105 (33), 91 (35), 82 (39), 81 (60), 56 (37), 43 (61). Найдено: $[M]$ 316.2040. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$. Вычислено: 316.2033.

(1S,10R,5S,9S)-Метил-5-{2-[2-(гидроксиаминаметил)-фуран-3-ил]этил}-1,4a-диметил-6-метилден-декагидронафталин-1-карбоксилат **XIII**. К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.8 ммоль) альдегида **XII** в водном этаноле ($\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O} = 1 : 1$) добавили 0.20 г (2.8 ммоль) гидроксиламина солянокислого и 0.12 г (2.8 ммоль) NaOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем добавили 50 мл воды, продукт извлекали хлороформом (3×50 мл). Орга-

нические вытяжки промывали водой (3×40 мл), сушили MgSO_4 и упаривали. В остатке получили 1.04 г (100 %) соединения **VI** в виде масла. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., *J*, Гц): 0.49 с (3H, C^{20}H_3), 1.00 м (2H, $\text{H}^{1,3}$), 1.15 с (3H, C^{19}H_3), 1.26 д.д (1H, H^5 , *J* 12, 3), 1.46 м, 1.51 м (3H, $\text{H}^{2,9,11}$), 1.55 м (1H, H^{11}), 1.56 д.д (1H, H^1 , *J* 8, 2), 1.74 м, 1.78 м, 1.82 м, (3H, $\text{H}^{2,6,7}$), 1.88 м (1H, H^6), 1.96 м (1H, H^{12}), 2.13 д.м (1H, H^3 , $J_{\text{гем}}$ 13), 2.41 м (1H, H^7), 2.50 м (1H, H^{12}), 3.59 с (3H, OCH_3), 4.57 с, 4.91 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 6.30 д (1H, H^{14} , *J* 2), 7.38 д (1H, H^{15} , *J* 2), 7.96 с (1H, CHNOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.19 к (C^{20}), 19.44 т (C^2), 22.56 т (C^{12}), 23.71 т (C^{11}), 25.78 т (C^6), 28.28 к (C^{19}), 37.65 т (C^3), 38.13 т (C^7), 38.54 т (C^1), 39.67 с (C^4), 43.82 с (C^{10}), 50.72 к (OCH_3), 54.27 д (C^9), 55.70 д (C^5), 106.17 т (C^{17}), 112.22 д (C^{14}), 128.69 с (C^{13}), 138.39 д (CH=), 142.37 с (C^{16}), 143.36 д (C^{15}), 147.23 с (C^8), 177.37 с (C^{18}).

(1S,10R,5S,9S)-Метил-5-{2-[2-(аминометил)-фуран-3-ил]этил}-1,4a-диметил-6-метилден-декагидронафталин-1-карбоксилат **VIII**. К раствору 1.00 г (2.8 ммоль) оксима **XIII** в этаноле добавили 10 мл водного раствора 2 М NaOH и 1 г никеля Ринеля. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 5 ч. Катализатор отфильтровали, растворитель упарили. К остатку добавили раствор щавелевой кислоты в эфире. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.17 г (97 %) оксалата амина **VIII**. Т. пл. 165–168 °С. $[\alpha]_{580} +0.18^\circ$ (с 13.90, CHCl_3). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 193 (2.55), 212 (2.30), 226 (2.37), 242 (2.39). ИК-спектр, см^{-1} : 1156, 1229, 1724 (C=O), 2946 (N_3^+H). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., *J*, Гц): 0.49 с (3H, C^{20}H_3), 1.01 д.т (1H, H^1 , *J* 13.5, 3.2), 1.01 д.т (1H, H^3 , *J* 13.5, 3.2), 1.16 с (3H, C^{19}H_3), 1.28 д (1H, H^5 , *J* 11.2), 1.51 м (3H, $\text{H}^{2,9,11}$), 1.57 м (1H, H^{11}), 1.74 м, 1.82 м, (3H, $\text{H}^{2,6,1}$), 1.87 м (1H, H^7), 1.98 м (1H, H^6), 2.13 д.м (1H, H^3 , $J_{\text{гем}}$ 13.2), 2.28 м (1H, H^{12}), 2.40 д (1H, H^7 , *J* 11.1), 2.53 м (1H, H^{12}), 3.60 с (3H, OCH_3), 4.03 ш.с (2H, CH_2N), 4.56 с, 4.90 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 4.76 ш.с (2H, NH_2), 6.28 с (1H, H^{14}), 7.24 с (1H, H^{15}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.65 к (C^{20}), 19.01 т (C^2), 21.93 т (C^{12}), 23.33 т (C^{11}), 25.43 т (C^6), 27.81 к (C^{19}), 33.01 т (CH_2N), 37.20 т (C^3), 37.77 т (C^7), 38.14 т (C^1), 39.30 с (C^4),

43.89 с (C^{10}), 50.32 к (OCH_3), 54.11 д (C^9), 55.35 д (C^5), 105.67 т (C^{17}), 110.86 д (C^{14}), 124.49 с (C^{13}), 141.08 с (C^{16}), 142.46 д (C^{15}), 146.86 с (C^8), 177.54 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 359.3 (10), 342.3 (14), 330.3 (17), 329.2 (47), 269.2 (25), 161.1 (30), 160.1 (21), 147.1 (49), 123.1 (18), 122.1 (58), 121.1 (72), 119.1 (19), 109.1 (100), 108.1 (18), 107.1 (26), 105.1 (21), 95.1 (23), 94.1 (51), 93.1 (23), 91.1 (25), 83.1 (33), 81.1 (28), 79.1 (22), 67.1 (16), 55.0 (29), 46.0 (14), 45.0 (28), 41.0 (18), 30.0 (20). Найдено: $[M]^+$ 359.2450. $C_{22}H_{33}O_3N$. Вычислено: M 449.2408.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-[2-(2-цианофуран-3-ил)этил]-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (метилловый эфир 16-циано-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты) **XIV**. К раствору 0.50 г (1.40 ммоль) 16-формилметилламбертианата **XII** в 2 мл ТГФ при интенсивном перемешивании добавили 5 мл водного раствора NH_3 (70 ммоль) и 0.39 г (1.54 ммоль) I_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, разбавили 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Органические фракции объединили, промыли водой (3×20 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель упарили, остаток кристаллизовали из гексана. Получили 0.45 г (91 %) нитрила **XIV**. Т. пл. 72–75 °С. $[\alpha]_D^{20} +34.92^\circ$ (с 1.9, хлф). УФ-спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 201 (4.06), 241 (4.02), 279 (3.06). ИК-спектр, cm^{-1} : 788, 894, 1034, 1091, 1124, 1153, 1166, 1204, 1592, 1644, 1678, 1724, 2224, 3070, 3147. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 0.47 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.97 м (1H, H^1), 1.00 м (1H, H^3), 1.14 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.25 дд (1H, H^5 , J 11.7, 2.6), 1.49 м (1H, H^2), 1.58 м (1H, H^9), 1.63 м (1H, H^{11}), 1.73 м, 1.77 м, 1.82 м, (4H, $H^{1,2,6,11}$), 1.87 м (1H, H^7), 1.96 м (1H, H^6), 2.12 д.м (1H, H^3 , J_{gem} 12.3), 2.39 м (2H, $H^{12,7}$), 2.69 м (1H, H^{12}), 3.57 с (3H, OCH_3), 4.54 с, 4.90 с (2H, H^{17}), 6.36 д (1H, H^{14} , J 1.8), 7.43 д (1H, H^{15} , J 1.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.13 к (C^{20}), 19.45 т (C^2), 23.35 т (C^{12}), 23.48 т (C^{11}), 25.77 т (C^6), 28.32 к (C^{19}), 37.68 т (C^3), 38.16 т (C^7), 38.63 т (C^1), 39.78 с (C^4), 43.80 с (C^{10}), 50.69 к (OCH_3), 54.80 д (C^9), 55.73 д (C^5), 106.22 т (C^{17}), 111.13 с (CN), 112.02 д (C^{14}), 123.12 с (C^{13}), 138.98 с (C^{16}), 146.63 д (C^{15}), 146.80 с (C^8), 177.15 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 357 (0.39), 356(2), 355 (9), 340 (10), 296 (15), 249 (13), 189 (26),

181 (12), 122 (11), 121 (100), 119 (11), 110 (37), 107 (22), 109 (19), 105 (14), 95 (11), 93 (17), 91 (15), 81 (27), 79 (15), 67.0 (12), 55.0 (14), 43.9 (19), 41.0 (14). Найдено: $[M]^+$ 355.2137. $C_{22}H_{29}O_3N$. Вычислено: M 355.2142.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(2-(Z)-1-амино-3-этокси-3-оксопроп-1-ен)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат XI. К суспензии 0.55 г (8.46 ммоль) цинка в 3 мл ТГФ в токе аргона добавили 2 капли этилового эфира бромуксусной кислоты и кипятили в течение 15 мин (реакционная смесь приобретает зеленую окраску). В горячую реакционную массу добавили 0.50 г (1.43 ммоль) нитрила **XIV** и по каплям 0.94 г (5.63 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты в течение 1 ч. Реакционную смесь кипятили еще 15 мин, охладили до комнатной температуры, добавили 10 мл ТГФ и 2 мл 50 % водного раствора K_2CO_3 . Перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Органические вытяжки объединили, промыли водой (3×20 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Выделили 0.58 г (92 %) соединения **XI** в виде светло-желтого масла. $[\alpha]_D^{20} -11.3^\circ$ (с 2.9, этанол). УФ-спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 204 (3.98), 266 (3.81), 316 (2.18). ИК-спектр, cm^{-1} : 757, 788, 893, 1032, 1093, 1164, 1238, 1312, 1496, 1550, 1610, 1663, 1723, 3329, 3460. Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., J , Гц): 0.50 с (3H, $C^{20}H_3$), 1.01 м (2H, $H^{1,3}$), 1.16 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.26 м (1H, H^5), 1.28 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0), 1.48 д.м (1H H^2 , J_{gem} 14.3), 1.64 м (2H, $H^{9,11}$), 1.77 м, 1.80 м, (4H, $H^{11,1,2,6}$), 1.88 м (1H, H^7), 1.96 м (1H, H^6), 2.15 д.м (1H, H^3 , J_{gem} 13.3), 2.42 м (1H, H^7), 2.51 м (1H, H^{12}), 2.71 м (1H, H^{12}), 3.60 с (3H, OCH_3), 4.10–4.50 м (2H, NH_2), 4.14 к (2H, OCH_2 , J 7.0), 4.61 с, 4.91 с (2H, H^{17}), 4.95 с (1H, =CH), 6.34 д (1H, H^{14} , J 1.8), 7.37 д (1H, H^{15} , J 1.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.45 к (C^{20}), 14.46 к (CH_3), 19.81 т (C^2), 23.62 т (C^{12}), 24.80 т (C^{11}), 26.06 т (C^6), 28.62 к (C^{19}), 38.02 т (C^3), 38.50 т (C^7), 38.86 т (C^1), 40.16 с (C^{10}), 44.12 с (C^4), 50.95 к (OCH_3), 55.10 д (C^9), 56.04 д (C^5), 58.59 т (CH_2), 82.31 д (CH=), 106.51 т (C^{17}), 114.00 д (C^{14}), 127.06 с (C^{13}), 142.06 с (C^{16}), 143.76 д (C^{15}), 147.68 с

(C⁸), 149.83 с (C=), 170.47 с (CO₂CH₂CH₃), 177.47 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 445 (3), 444 (17), 443 (53), 428 (4), 427 (8), 426 (28), 398 (16) 343 (20), 262 (11), 246 (10), 220 (35), 208(52), 195 (100), 123 (30). Найдено: [M]⁺ 443.2668. C₂₆H₃₇NO₅. Вычислено: M 443.2666.

Фармакология

Все опыты проведены на половозрелых белых беспородных мышах массой 20–25 г. Для изучения аналгетической активности соединений использованы стандартные модели [15]: тесты висцеральной боли “уксусные корчи” (УК) и термической боли “горячая пластина” (ГП). Исследуемые агенты вводили в дозе 5 мг/кг однократно внутривентрикулярно в виде водно-твиновой (твин-80) взвеси (0.5 %) за 1 ч до воспроизведения модели. Животные контрольной группы получали эквивалентный объем воды.

Уксусные корчи вызывали внутрибрюшинно введением уксусной кислоты (0.75 %, по 0.1 мл/мышь), болевую реакцию оценивали по количеству судорог с 5 по 8 мин после введения уксусной кислоты. Процент угнетения болевой реакции (УБР) рассчитывали по формуле: $100 \% \cdot (A - B)/A$, где А, В – среднее количество судорог в контрольной и в тестируемой группах соответственно.

Для воспроизведения теста ГП животных помещали на нагретую до 54 °С платформу и регистрировали время до облизывания задней лапы или подпрыгивания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для всех соединений определены параметры острой токсичности при однократном внутривентрикулярном введении мышам. Показано, что для изучаемых соединений LD₅₀ находится в пределах 600–1200 мг/кг, что позволяет отнести их к 3-му (умеренно-токсическому) классу веществ.

Из данных табл. 1 видно, что сама ламбертиановая кислота **II** в дозе 5 мг/кг не обладает аналгетической активностью в тесте как на висцеральную, так и на термическую боль. Синтезированный изомер ламбертиановой кислоты **IV** на 36 % угнетает болевую реакцию, вызванную химическим раздраже-

ТАБЛИЦА 1

Аналгетическая активность фуранолабданоидов и их аминопроизводных в тестах “уксусные корчи” (УК) и “горячая пластина” (ГП)

Агент	УК, % УБР	ГП, относительное время болевой реакции, %
II	16.3	10.2
III	41.9**	57.5*
IV	35.9***	23.6
V	33.4**	-22.7
VI	0	-20.9
VII	38.9*	5.0
VIII	73.2**	17.7
IX	35.4*	-5.0
X	0	-6.1
XI	43***	29.1

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ относительно контроля.

Примечание. Знаки “+” и “-” означают увеличение и уменьшение латентного времени болевой реакции относительно контрольной группы соответственно.

нием брюшины, но не влияет на термическую чувствительность животных. Метилловый эфир ламбертиановой кислоты **III** обладает аналгетической активностью в обоих тестах: в УК он угнетает болевую реакцию на 42 %, а в ГП на 57.5 % увеличивает латентное время болевой реакции. Необходимо отметить, что все дальнейшие химические трансформации метилламбертианата приводят к потере аналгетической активности полученных соединений в тесте на термическую боль. Что касается висцеральной боли, то введение структурного заместителя в фурановое кольцо соединения **III** у четырех соединений (**V**, **VII**, **IX** и **XI**) практически не изменяет аналгетическую активность в тесте УК, а у двух соединений (**VI** и **X**) приводит к потере аналгетической активности. И только у агента **VIII**, содержащего свободную аминогруппу в боковой цепи, наблюдается существенное увеличение активности (на 31.3 %) по сравнению с самим метилламбертианатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного скрининга аналгетической активности представленных соединений можно констатировать,

что фуранодитерпеноиды лабданового ряда представляют собой анальгетики нового структурного типа, проявляющие достаточно высокую активность в тесте на висцеральную боль.

Работа выполнена при финансовой поддержке Междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН № 93 ("Развитие исследований в области медицинской химии и фармакологии как научной основы разработки отечественных лекарственных препаратов").

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Chinou I. // *Curr. Med. Chem.* 2005. Vol. 12. P. 1295.
- 2 Hanson J. R. // *Nat. Prod. Rep.* 2005. Vol. 22. P. 594.
- 3 Delazar A., Moderassi M., Shoeb M., Nahar L., Reid R. G., Kumarasamy Y., Majinda R. T., Sarker S. D. // *Nat. Prod. Res.* 2006. Vol. 20. P. 167.
- 4 Tang W., Hioki H., Harada K., Kubo M., Fukuyama Y. // *J. Nat. Prod.* 2008. Vol. 71. P. 1760.
- 5 Abas F., Lajis N. H., Shaari K., Israf D. A., Stanslas J., Yusuf U. K., Raof S. M. // *J. Nat. Prod.* 2005. Vol. 68. P. 1090.
- 6 Prisinzano T. E., Rothman R. B. // *Chem. Rev.* 2008. Vol. 108. P. 1732.
- 7 Ansonoff M. A., Zhang J., Czyzyk T., Rothman R. B., Stewart J., Xu H., Zjwiony J., Siebert D. J., Yang F., Roth B. L., Pintar J. E. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 318. P. 641.
- 8 Пентегова В. А., Дубовенко Ж. В., Ралдугин В. А., Шмидт Э. Н. Терпеноиды хвойных растений. Н.: Наука, 1987.
- 9 Katagiry M., Ohtani K., Kasai R., Yamasaki K., Yang C. R., Tanaka O. // *Phytochemistry.* 1993. Vol. 35. P. 439.
- 10 Delazar A., Modarresi M., Shoeb M., Nahar L., Reid R. G., Kumarasamy Y., Majinda R. T., Sarker S. D. // *Nat. Prod. Res.* 2006. Vol. 20. P. 167.
- 11 Толстикова Т. Г., Сорокина И. В., Воевода Т. В., Шульц Э. Э., Толстиков Г. А. // *ДАН.* 2001. Т. 376. С. 271.
- 12 Толстикова Т. Г., Воевода Т. В., Долгих М. П., Сорокина И. В. // *Эксперим. и клин. фармакол.* 2002. Т. 65. С. 9.
- 13 Чернов С. В., Шульц Э. Э., Шакиров М. М., Толстиков Г. А. // *Журнал органической химии.* 2000. Т. 36. С. 1493.
- 14 Толстикова Т. Г., Сорокина И. В., Долгих М. П., Чернов С. В., Харитонов Ю. В., Шульц Э. Э., Толстиков Г. А. // *Хим.-фарм. журн.* 2004. Т. 39. С. 46.
- 15 Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005.