

УДК 547.914.3

## Гидроксикетоны пара-ментанового ряда – перспективные анальгетики

А. В. ПАВЛОВА, Т. Г. ТОЛСТИКОВА, Е. А. МОРОЗОВА, О. В. АРДАШОВ, И. В. ИЛЬИНА, К. П. ВОЛЧО, Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: [volcho@nioch.nsc.ru](mailto:volcho@nioch.nsc.ru)

### Аннотация

Приведены данные по изучению анальгетической активности монотерпеноида пара-ментанового ряда – 2-гидрокси-3-метил-6-(1-метилэтенил)циклогекс-3-енона. Обнаружено, что два его пространственных изомера (2*R*,6*S* и 2*S*,6*R*) в дозе 2.5 мг/кг проявляют высокую анальгетическую активность и в значительной степени блокируют развитие болевого синдрома, вызванного введением уксусной кислоты. На модели “горячая пластина” показано существенное влияние абсолютной конфигурации терпеноида на направленность действия.

**Ключевые слова:** монотерпеноиды пара-ментанового ряда, анальгетическая активность, мышцы

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большие успехи, достигнутые в разработке анальгетических препаратов, до сих пор остаются неразрешенными проблемы, связанные с недостаточной селективностью и нежелательными побочными эффектами анальгетиков. В этой связи поиск новых низкотоксичных и высокоэффективных анальгетиков новых структурных типов представляет одну из важных проблем [1].

Недавно было показано, что (–)-ментол (–)-**1** (схема 1), природный монотерпеноид пара-ментанового ряда, при интрацеребровентрикулярном введении (непосредственно в желудочки мозга) обладает существенной анальгетической активностью в тестах “горячая пластина” и “уксусные корчи” [2]. Интересно, что его оптический антипод (+)-мен-

тол (+)-**1** не проявил значимой анальгетической активности в указанных тестах. Таким образом, кислородсодержащие терпеноиды пара-ментанового ряда можно рассматривать в качестве перспективных веществ для поиска новых анальгетических агентов.

В настоящей работе впервые изучена анальгетическая активность монотерпеноида пара-ментанового ряда – гидроксикетона **2**.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### Синтез (+)-(2*S*,6*R*)-2-гидрокси-3-метил-6-(1-метилэтенил)циклогекс-3-енона (+)-(2*S*,6*R*)-**2**

Вербенон (+)-**4** синтезировали из (+)- $\alpha$ -пинена (+)-**3** (Aldrich,  $[\alpha]_D^{20} +50.5$  (масло), 97% ee) в соответствии с методикой, описанной в работе [3] (схема 2). Эпоксид вербенона (+)-**5** получили из вербенона (+)-**4** по методике, представленной в работе [4].

К суспензии 720 мг глины K10 (Fluka), предварительно прокаленной в течение 3 ч при 100–110 °С, в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавили при перемешивании раствор 300 мг (1.81 ммоль) эпоксид (+)-вербенона (+)-**5** в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение

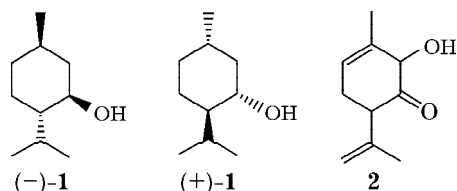


Схема 1.

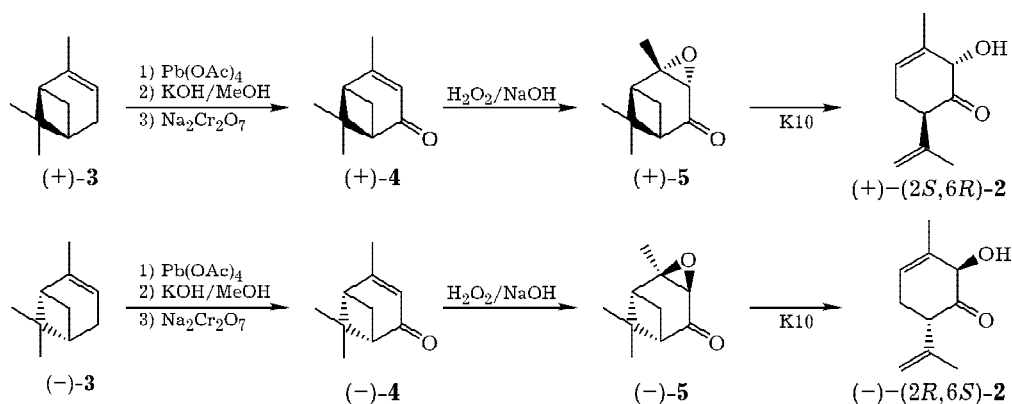


Схема 2.

1 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровали, промыли этилацетатом, растворитель отогнали. Остаток делили колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (60–200  $\mu$ ; Merck), элюент – раствор диэтилового эфира в гексане от 5 до 100 %. Получили 50 мг (0.30 ммоль, 17 %) соединения (+)-(2*S*,6*R*)-2 ( $[\alpha]_D^{29} +59.5$  (с 1.13,  $\text{CHCl}_3$ )). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (+)-(2*S*,6*R*)-2 идентичен спектру, приведенному авторами работы [4].

#### Синтез (-)-(2*R*,6*S*)-2-гидрокси-3-метил-6-(1-метилэтил)циклогекс-3-енона (-)-(2*R*,6*S*)-2

Вербенон (-)-4 синтезировали из (-)- $\alpha$ -пинена (-)-3 (Fluka,  $[\alpha]_D^{20} -48.4$  (масло), 94 % *ee*) в соответствии с методикой, описанной в работе [4] (см. схему 2). Эпоксид вербенона (-)-5 получили из вербенона (-)-4 по методике, приведенной авторами [4].

Аналогично методике получения соединения (+)-(2*S*,6*R*)-2, из 300 мг эпоксид (-)-вербенона (-)-5 получили 30 мг (10 %) соединения (-)-(2*R*,6*S*)-2 (94 % *ee* (ГЖХ-МС);  $[\alpha]_D^{29} -50.7$  (с 0.52,  $\text{CHCl}_3$ )). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (-)-(2*R*,6*S*)-2 совпал со спектром, опубликованным в работе [4].

#### Исследование анальгетической активности

Эксперимент проводили на самцах бесплодных мышей массой 22–25 г. Экспериментальные группы были сформированы по восемь животных в каждой.

“Укусные корчи” воспроизводили путем внутрибрюшинного введения 0.75 % уксусной кислоты по 0.1 мл на одно животное. Исследуемые агенты вводились однократно внутрижелудочно за 1 ч до воспроизведения модели в дозе 2.5 мг/кг. Контролем служили животные с введением только уксусной кислоты. Оценка активности осуществлялась по количеству корчей в течение 3 мин.

В тесте “горячая пластина” животных помещали на медную пластину (54 °С). Исследуемые агенты вводили однократно внутрижелудочно за 1 ч до воспроизведения модели в дозе 2.5 мг/кг. Животным контрольной группы вводили соответствующий растворитель. Эффект оценивали по продолжительности нахождения животного на горячей пластине до первой “вокализации” (в секундах).

Эталон сравнения (диклофенак натрия) вводили однократно внутрижелудочно за 1 ч до воспроизведения модели в дозе 10 мг/кг.

Острая токсичность соединения 2 определялась при однократном внутрижелудочном способе введения по методу Кербера.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения направленного скрининга фармакологической активности монотерпеноидов *para*-ментанового ряда для изучения анальгетической активности выбран гидроксикетон 2. Соединение (-)-(2*R*,6*S*)-2 с энантиомерным избытком 60 % было ранее получено и описано в работе [4], данных о его фармакологической активности в литературе нет.

Синтез обоих энантиомеров соединения **2** с высокой оптической чистотой осуществлен с использованием (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов **3** в соответствии с известными методиками [3, 4] (см. схему 2).

Взаимодействием (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов **3** с тетраацетатом свинца с последующим омылением и окислением получены соответствующие (+)- и (-)-вербеноны **4**. Эпоксидирование вербенонов водным пероксидом водорода и изомеризация синтезированных эпоксидов (+)- и (-)-**5** в присутствии монтмориллонитовой глины K10 привели к получению искомым кетоспиртов (+)- $(2S,6R)$ -**2** и (-)- $(2R,6S)$ -**2** соответственно.

Анальгетическая активность соединений (-)- $(2R,6S)$ -**2** и (+)- $(2S,6R)$ -**2** изучена в дозе 2.5 мг/кг при пероральном введении на модели висцеральной боли “уксусные корчи” и в тесте “горячая пластина”, характеризующем термическое раздражение.

Обнаружено, что соединения (-)- $(2R,6S)$ -**2** и (+)- $(2S,6R)$ -**2** в дозе 2.5 мг/кг в значительной степени (59–72 %) блокируют развитие болевого эффекта, вызванного введением уксусной кислоты, и проявляют высокую анальгетическую активность, сопоставимую с таковой референс-препарата диклофенака натрия, доза которого в 4 раза превышала дозу исследуемых агентов (табл. 1).

В тесте “горячая пластина” соединение (-)- $(2R,6S)$ -**2** в дозе 2.5 мг/кг увеличивает время нахождения животного до первой “вокализации” на 21 %, проявляя тем самым невысокий анальгетический эффект (см. табл. 1). Его оптический антипод, соединение (+)- $(2S,6R)$ -**2**, напротив, уменьшает время нахождения животного на горячей пластине до первой “вокализации” на 29 %, проявляя незначительную гиперальгезию.

Изучение острой токсичности соединения **2** показало, что его LD<sub>50</sub> превышает 1000 мг/кг, т.е. оно обладает существенно меньшей острой токсичностью по сравнению с токсичностью диклофенака натрия (LD<sub>50</sub> 370 мг/кг) [5].

ТАБЛИЦА 1

Анальгетическое действие соединений (-)- $(2R,6S)$ -**2** и (+)- $(2S,6R)$ -**2**

Группа/агент	Доза, мг/кг	“Уксусные корчи”, количество	“Горячая пластина”, с
Контроль		10.0±0.8	12.3±1.4
(-)- $(2R,6S)$ - <b>2</b>	2.5	3.8±1.5*	14.9±1.5
Контроль		9.0±0.9	20.5±2.7
(+)- $(2S,6R)$ - <b>2</b>	2.5	3.7±1.1*	14.6±1.7
Контроль		8.4±0.84	20.4±2.2
Диклофенак натрия	10	0.75±0.41*	33.4±2.3*

\* $p < 0.05$  относительно контроля.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами обнаружено, что гидроксикетон **2** с пара-ментановым остовом при пероральном введении сочетает низкую токсичность с высокой анальгетической активностью в тесте “уксусные корчи”, моделирующем висцеральную боль. В тесте “горячая пластина” показано, что направленность действия зависит от абсолютной конфигурации соединения **2**: соединение с  $2R,6S$ -конфигурацией обладает небольшой анальгетической активностью, а его оптический антипод, напротив, вызывает незначительную гиперальгезию.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 08-03-13516 офи\_ц).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Katzung B. G. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. NY: Appleton and Lange, 2007. P. 489–507, 573–596.
- 2 Galeotti N., Mannelli L. Di C., Mazzanti G., Bartolini A., Ghelardini C. // Neurosci. Lett. 2002. Vol. 322. P. 145.
- 3 Sivik M. R., Stanton K. J., Paquette L. A. // Org. Synth. 1996. Vol. 73. P. 57.
- 4 Il'ina I. V., Volcho K. P., Korchagina D. V., Barkhash V. A., Salakhutdinov N. F. // Helv. Chim. Acta. 2006. Vol. 89. P. 507.
- 5 Сюбаев Р. Д., Машковский М. Д., Шварц Г. Я., Покрышкин В. И. // Хим.-фарм. журн. 1986. Т. 20. С. 33.