

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА В КАЧЕСТВЕ СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ НЕЙРОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ВАСИЛЮК А.А., КОЗЛОВСКИЙ В.И.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №2. – С. 8-17.

PROMISING DIRECTIONS FOR THE APPLICATION OF PIPERIDINE DERIVATIVES AS STRUCTURAL COMPONENTS OF NEUROTROPIC DRUGS

VASILYUK A.A., KOZLOVSKY V.I.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(2):8-17.

Резюме.

Пиперидин является одним из наиболее распространённых гетероциклов, а его производные встречаются во множестве фармакологических групп, в том числе среди нейротропных средств. Многочисленны данные соединения среди анальгетиков, и, помимо «классических» промедола, фентанила и его производных, в работе приведены результаты исследований новых соединений с анальгетической активностью и пиперидиновым циклом. Рассмотрены обзоры по таким пиперидиновым антипсихотическим средствам, как галоперидол и рисперидон, а также освещены новые соединения, демонстрирующие антипсихотическую активность через влияние на дофаминовые и серотониновые рецепторы. Проанализированы данные о влиянии метилфенидата на головной мозг при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), которые помогают понять происходящие при данном заболевании нарушения. Тиагабин рассмотрен как противоэпилептическое средство, которое уменьшает количество приступов при резистентных формах парциальной эпилепсии, а также уменьшает активацию микроглии и может иметь эффективность при нейродегенеративных заболеваниях. Последний раздел посвящен средствам для лечения болезни Альцгеймера (БА), а именно донепезилу, его модификациям и некоторым новым соединениям, потенциально способным тормозить прогрессирование БА через торможение синтеза белка Аβ42.

Ключевые слова: производные пиперидина, опиоидные анальгетики, антипсихотические средства, болезнь Паркинсона, Болезнь Альцгеймера, эпилепсия.

Abstract.

Piperidine is one of the most common heterocycles, and its derivatives are found in many pharmacological groups, including neurotropic drugs. These compounds are numerous among analgesics, and, in addition to “classical” promedol, fentanyl and its derivatives, the paper presents the results of studying new compounds with analgesic activity and piperidine cycle. Reviews of such piperidine antipsychotics as haloperidol and risperidone have been considered, and new compounds showing antipsychotic activity through their effects on dopamine and serotonin receptors have been elucidated. The data on the influence of methylphenidate on the brain in case of attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) have been analyzed, which help to understand the disturbances occurring in this disease. Tiagabine has been considered as an antiepileptic agent reducing the number of seizures in resistant forms of partial epilepsy, as well as the activation of microglia and may be effective in neurodegenerative diseases. The last section is devoted to drugs for the treatment of Alzheimer’s disease (AD), namely donepezil, its modifications, and some new compounds potentially capable of inhibiting AD progression through the inhibition of Aβ42 protein synthesis.

Key words: piperidine derivatives, opioid analgesics, antipsychotic drugs, Parkinson’s disease, Alzheimer’s disease, epilepsy.

Согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии, гетероциклическими соединениями, также называемыми гетероциклами, являются соединения, характеризующиеся тем, что некоторые или все атомы в их молекулах объединены в кольца, содержащие по крайней мере один атом элемента, отличного от углерода. Гетероциклические соединения играют одну из ключевых ролей в открытии и разработке новых лекарственных веществ благодаря разнообразию их биологических свойств [1]. Значительное количество антибактериальных, противовирусных, противогрибковых, противовоспалительных и противоопухолевых средств по своему химическому строению являются гетероциклами [2].

Одним из наиболее часто встречающихся гетероциклов, обнаруживаемых в фармацевтических средствах, является пиперидин [3]. Это шестичленный насыщенный гетероцикл с одним атомом азота, который получил своё название от латинского названия черного перца *Piper nigrum*, из которого впервые был выделен Эрстедом в 1819 году. Производные пиперидина встречаются во многих фармакологических группах, в том числе среди противоаллергических, противовоспалительных, обезболивающих, антиоксидантных, антипсихотических, противодиабетических, противоопухолевых, антибактериальных, противомаларийных, противогрибковых средств [4].

Производные пиперидина с анальгетическими свойствами

Почти 100-летнюю историю насчитывает применение производных пиперидина в качестве опиоидных обезболивающих средств. Первым представителем этого класса соединений, внедрённым в клиническую практику в качестве анальгетика, явился меперидин (петидин), синтезированный в 1932 г. В дальнейшем в качестве опиоидных анальгетиков в клиническую практику были внедрены и широко используются в настоящее время другие производные пиперидина, такие как промедол (1949), фентанил (1968) и его производные алфентанил (1986), суфентанил (1984), ремифентанил (1996), которые относятся к 4-анилидопиперидиновому ряду [5, 6]. Как и другие опиоидные анальгетики, производные пиперидина применяются при болевых синдромах различного происхождения и интенсивности, но, к сожалению, имеют целый ряд побочных эффек-

тов, таких как тошнота, рвота, запор, чрезмерная седация, помутнение чувств, головокружение, угнетение дыхания, формирование зависимости [7].

Действие опиоидных анальгетиков осуществляется через взаимодействие с опиоидными μ -, κ -, δ - и ноцицептивными (ORL-1) рецепторами. Получены доказательства, что в анальгезии центральную роль играют μ -рецепторы [7, 8], через которые реализуют свое обезболивающее действие и используемые в настоящее время пиперидиновые опиоидные анальгетики [9]. Взаимодействие с μ -рецепторами обуславливает не только высокую эффективность пиперидиновых опиоидов, но и выраженные вышеперечисленные побочные эффекты. Поэтому уже несколько десятилетий ведется поиск опиоидов, в том числе производных пиперидина, которые обладают более благоприятным соотношением эффективности/безопасность, в частности, благодаря взаимодействию соединений не с μ -рецепторами, а преимущественно с κ -, δ - и ноцицептивными опиоидными рецепторами.

Так, 4'-пиперидинопиперидин (PP), 4-(аминотетил)пиперидин (AMP) и их производные (PP1-3 и AMP4-9) продемонстрировали больший, чем у средства сравнения петидина, анальгетический потенциал. Исследуемые производные показали потенциальное связывание с μ -опиоидным рецептором, выраженную анальгетическую активность с ранним и продолжительным действием в относительно низких дозах [9, 10]. В другом исследовании оценивали обезболивающий потенциал производных синтетических четвертичных солей алкилпиперидина с фенацилбромидом (I (1a-1f) и II (IIa-IIf)). Соединения получали путем растворения в этаноле пиперидин-2-метанола и пиперидин-2-этанола и фенацилбромидов. Обнаружено, что производные алкилпиперидина I-II преимущественно более сильные анальгетики по сравнению с исходными соединениями. Соединения с фенильным замещением в бензольном кольце в пара-положении показали наиболее высокую анальгетическую активность [10].

Много работ посвящено модификации уже имеющихся опиоидов, в частности, фентанила. Расширение либо сжатие пиперидинового цикла фентанила значительно снижает его обезболивающую активность, что подтверждает ключевую роль данного цикла в формировании анальгетического эффекта. Так, N-фенэтильные гомологи фентанила показали в 150-200 раз меньшую анальгетическую активность в сравнении с

фентанилом. С другой стороны, метилирование данного анальгетика в 3-м положении приводит к выраженному усилению анальгетического действия, тогда как метильное замещение во 2-ом и 2,5-ом положениях значительно снижает анальгетическую активность. Наиболее сильным анальгетиком среди аналогов 3-метилфентанила оказался цис-(+)-N-(3-метил-1-(2-фенилэтил)-4-пиперидил]-N-фенилпропанамид, ED₅₀ которого составило 0,00058 мг/кг, что в 6700 раз меньше, чем у морфина [6].

Одним из аспектов, которые необходимо учитывать при поиске новых анальгетиков, является изучение влияния константы диссоциации (рКа) соединений на анальгетическую активность опиоидов. Имеются данные, что при снижении константы диссоциации опиоидных соединений до значений, близких к кислоте рН поврежденных тканей, обезболивающий эффект реализуется преимущественно за счет активации периферических μ -опиоидных рецепторов, при этом центральные побочные эффекты не возникают. Группой исследователей были синтезированы и изучены два производных пиперидина со сниженной константой диссоциации. Это соединение (\pm)-N-(3-фтор-1-фенетилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропионамид (NFEPP), для получения которого было проведено фторирование пиперидинового кольца в фентаниле, и соединение (\pm)-N-[1-(2-фтор-2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]-N-фенилпропионамид (FF3), снижение рКа которого было достигнуто путем замещения водорода на фтор у этилиденного мостика в исходной молекуле фентанила [11].

Поиск производных пиперидина с анальгетической активностью проводится и в странах СНГ. С начала 70-х гг. прошлого века в лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им. А.Б. Бектурова (Алматы, Республика Казахстан) проводятся систематические синтетические и стереохимические исследования замещенных производных пиперидина по поиску высокоэффективных анальгетиков. Среди синтезированных N- и C-замещенных 4-фенил-4-пропионилоксипиперидинов обнаружен ряд соединений, превышающих по анальгетической активности морфин и промедол в 3...30 раз, а по широте фармакологического действия – в 2...100 раз, и в дозах, вызывающих обезболивание, не проявляющих наркотического эффекта. Одним из эффективных и технологичных

оказалось соединение под названием Просидол – гидрохлорид 1-(2-этоксипропионил)-4-фенил-4-пропионилоксипиперидина, внедренный в медицинскую практику России и Казахстана. По своему обезболивающему действию просидол не уступает такому популярному за рубежом анальгетику, как бупренорфин. Наличие минимальных нежелательных побочных эффектов у этого лекарственного средства связано, по-видимому, с присутствием в его молекуле этоксиэтильного заместителя у атома азота пиперидинового цикла [12].

Нами была изучена анальгетическая активность 13 производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом, которые были получены сотрудниками Института химических наук имени А.Б. Бектурова. Соединениям был присвоен шифр АГВ и номера 22-34. Из 13 новых производных пиперидина выраженной анальгетической активностью в дозе 50 мг/кг на моделях химического и термического раздражения обладали соединения АГВ-22, АГВ-23, АГВ-26, АГВ-34. Наиболее выраженный эффект показало соединение АГВ-22, которое в дозе 50 мг/кг на моделях превзошло по анальгетической эффективности диклофенак, а максимальный эффект АГВ-22 достигался через 60 мин после его введения [13]. Соединение АГВ-23 на модели химического раздражения в дозах 10, 20 и 50 мг/кг превзошло по анальгетическому эффекту диклофенак и, в дозе 50 мг/кг, было сопоставимо с диклофенаком на модели термического раздражения. Важно отметить, что LD₅₀ АГВ-23 для мышей при подкожном введении составило 680 мг/кг [14], а аналогичный показатель для диклофенака, по данным фирмы-производителя, 390 мг/кг [15].

Антипсихотические свойства производных пиперидина

Антипсихотические средства (АС) можно разделить на две большие группы: типичные (ТАС) и атипичные (ААС). История применения производных пиперидина в качестве АС началась в 1958 году, когда был синтезирован галоперидол, который до настоящего времени является наиболее часто используемым АС [16, 17]. Помимо галоперидола, к ряду ТАС относятся другие пиперидиновые производные бутирофенона – бромперидол, моперон, трифлуперидол, бенперидол, мельперон, пипамперон, спиперон. К ТАС дифенилбутил-пиперидинам относятся пимозид, пенфлюридол, флуспирилен. Встречаются про-

изводные пиперидина и среди ААС: рисперидон, палиперидон, сертиндол [16, 18].

ТАС эффективно купируют положительные симптомы шизофрении (бред, галлюцинации) за счет блокады D2-рецепторов, но недостаточно действуют на негативные симптомы (апатия, социальное отчуждение) и когнитивные нарушения [19]. ААС благодаря влиянию не только на дофаминовые, но и на серотониновые рецепторы, эффективно подавляют позитивные, негативные и когнитивные симптомы шизофрении [20].

Из многочисленных пиперидиновых АС наиболее часто используемыми являются галоперидол и рисперидон. Согласно данным обзора 2015 года, в котором сопоставляли галоперидол и другие ТАС, эффективность прототипа ТАС галоперидола при шизофрении и других психозах не отличается от других ТАС. Кроме того, галоперидол характеризуется аналогичным по сравнению с другими ТАС профилем побочным эффектов и лучше других АС облегчает положительные симптомы шизофрении [17]. Сравнение рисперидона с плацебо, согласно данным обзора 2016 года, показало, что группы пациентов с шизофренией, принимающие рисперидон, с большей вероятностью достигают значительного клинического улучшения психического состояния по сравнению с группами, принимающими плацебо [21]. Однако, по данным другого обзора, рисперидон, в сравнении с другими ААС, чаще вызывает экстрапирамидные расстройства и оказывает большее влияние на уровень пролактина [22]. Интересным также является исследование, в котором провели сравнение терапевтической эффективности галоперидола и рисперидона при шизофрении. И рисперидон, и галоперидол были эффективны при лечении негативных симптомов шизофрении, при этом галоперидол оказался более эффективным на 2-й неделе терапии, а рисперидон – на 8-ой неделе [23].

Поскольку все имеющиеся в настоящее время АС не лишены недостатков, не прекращается поиск новых АС, преимущественно среди веществ, влияющих не только на дофаминовые, но и на серотониновые рецепторы. Так, группой исследователей синтезирован ряд производных 2-замещенных-5-тиопропилпиперазина(пиперидин)-1,3,4-оксадиазолов. Из 20 производных (каждому соединению присваивался номер от 7 до 26) 3 (14,16 и 22) проявляют высокое сродство к D2, 5-HT1A и 5-HT2A-рецепторам. Наиболее пер-

спективным оказалось соединение под номером 22, которое продемонстрировало высокое сродство к D2, D3, 5-HT1A и 5-HT2A-рецепторам, низкое сродство к 5-HT2C и H1-рецепторам. Модели на животных *in vivo* показали, что соединение 22 уменьшает симптомы психоза, преимущественно влияя на мезолимбическую область, а не на нигростриарную (подобно ААС), и при этом в терапевтических дозах практически не вызывает экстрапирамидные двигательные нарушения. Немаловажным является тот факт, что соединение 22 в экспериментальных моделях на животных оказалось более эффективным, чем ААС клозапин [20].

Еще одним перспективным АС с пиперидиновым циклом является N-(2-гидроксифенил)-1-[3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)пропил]пиперидин-4-карбоксамид (сокращенное название D2AAK4). В дозе 100 мг/кг D2AAK4 обладает выраженными антипсихотическими свойствами на модели амфетаминовой гиперактивности. Оценка взаимодействия с различными типами рецепторов показало, что D2AAK4 обладает умеренным сродством к D1, D2, D3, 5-HT2A-рецепторам и 5-HT7-рецепторам. Немаловажным является низкое сродство D2AAK4 к H1- и M1-рецепторам, так как низкое сродство АС к этим рецепторам связывают с меньшим влиянием на массу тела и сердечную деятельность [24].

Метилфенидат как основное средство для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности

Гидрохлорид метилфенидата [(dl-трео-метил-2-фенил-2-(2-пиперидил) ацетат] является стимулятором центральной нервной системы, который синтезирован еще в 1949 году и используется для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности, нарколепсии, хронического нарушения сна [25]. Несмотря на то, что данное лекарственное средство имеет уже более чем 60-летнюю историю, под пристальным вниманием клиницистов и исследователей метилфенидат находится последние 20 лет.

Исследования данного средства позволяют не только раскрыть влияние производных пиперидина на центральную нервную систему, но и понять изменения, происходящие в головном мозге, в частности, при СДВГ [26]. По структуре метилфенидат похож на амфетамин, и общепринятым механизмом его действия является инги-

бирование обратного захвата норэпинефрина и дофамина путем ингибирования пресинаптических транспортеров дофамина и норэпинефрина [27]. Также было продемонстрировано, что метилфенидат обладает агонистической активностью к 5-HT_{1A}-рецепторам, а также активирует α 2-адренорецепторы, что подтверждает резкое снижение влияния метилфенидата на когнитивные симптомы СДВГ при сочетании его с блокаторм α 2-адренорецепторов идазоксаном [26]. Помимо этого, метилфенидат способствует опосредованной NMDA-рецепторами возбуждающей синаптической передаче через влияние на σ 1-рецепторы посредством активации PLC/РКС сигнального пути [28]. Протеинкиназа C- δ (PKC- δ) относится к семейству протеинкиназ, ферментов, осуществляющих фосфорилирование белков и участвующих тем самым в сигнальных каскадах клеток, а фосфолипаза C (PLC- γ), в свою очередь, опосредует синаптическую пластичность, дифференцировку клеток и рост аксонов [29]. Таким образом, в том числе благодаря исследованию влияния метилфенидата на головной мозг пациентов с СДВГ, в настоящее время известно, что при СДВГ развивается нарушение в системе синаптической передачи дофамина и норэпинефрина с сопутствующей дисфункцией серотонинового, ацетилхолинового, опиоидного и глутаматного пути [26].

Тиагабин – противоэпилептическое средство с потенциальной противопаркинсонической активностью

Противоэпилептические средства (ПЭС) чаще всего используются в формате монотерапии. К сожалению, некоторым пациентам недостаточно одного противоэпилептического препарата для контроля приступов, особенно часто это встречается при парциальных формах эпилепсии. Тиагабин – производное пиперидина [30], разработанное более 20 лет назад, которое назначается в качестве дополнительного ПЭС. Тиагабин ингибирует обратный нейрональный захват γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [3] посредством торможения переносчика ГАМК – GAT1, который участвует в транспорте ГАМК через биологическую мембрану в синаптическую щель и из нее [31]. По результатам Кокрейновского обзора 2014 года, посвященному эффективности тиагабина при лечении резистентных форм парциальной эпилепсии, тиагабин при комбинировании с другими ПЭС уменьшает количество приступов при резистентных формах парциальной эпилепсии. Тем не менее, добавление тиагабина к стандартной схеме лечения связано с увеличением частоты таких побочных эффектов, как головокружение, утомляемость, нервозность и тремор [32].

Кроме эпилепсии, с нарушением работы переносчика ГАМК GAT1 связаны такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона [31], поэтому не прекращаются исследования по изучению влияния тиагабина на течение данных заболеваний. ГАМК является главным тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе, но имеются данные, что ГАМК также оказывает подавляющее влияние на иммунную систему в головном мозге [33]. Исследования показали, что активацию микроглии вызывает возбуждение глутаматергических нейронов, а усиление ГАМК-ергической нейротрансмиссии, наоборот, уменьшает активацию микроглии [30]. Активация микроглии приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, которые запускают каскад воспалительных реакций [34], индуцирующих апоптоз нейронов при нейродегенеративных расстройствах, в частности, при болезни Паркинсона. Было показано, что тиагабин уменьшает активацию микроглии, тем самым обеспечивая частичную защиту nigrostriatalной области и уменьшая моторный дефицит у мышей *in vivo* на моделях болезни Паркинсона. Это позволяет рассматривать тиагабин как одно из новых направлений в лечении не только болезни Паркинсона, но и других нейродегенеративных заболеваний [30].

Перспективные направления применения производных пиперидина при болезни Альцгеймера

Перспективные направления применения производных пиперидина при болезни Альцгеймера

В патогенезе болезни Альцгеймера, помимо длительной активации микроглии, о которой говорилось выше [34], огромное значение имеет нарушение в деятельности холинергических нейронов (включая разрушение клеток) [35]. В настоящее время ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) являются одной из двух основных групп, применяемых при БА. Одним из антихолинэстеразных средств (АХЭС), одобренным FDA (Food and Drug Administration) еще в 1996 году для лечения БА [36, 37], является донепезил, который содержит в своей формуле пиперидиновое кольцо [3].

Донепезил – это обратимый и высокоселективный ингибитор АХЭ, уменьшающий распад ацетилхолина в синаптической щели, тем самым усиливающий холинергическую передачу [38]. В Кокрейновском обзоре 2018 года было проанализировано 30 исследований с общим количеством пациентов – 8257 человек. В результате анализа сделаны выводы, что у людей с БА, которые принимали 10 мг донепезила в день в течение шести месяцев, отмечаются более высокие показатели когнитивных функций (например, мышление и запоминание), чем у пациентов, принимавших плацебо. Следовательно, донепезил способствует стабилизации когнитивных способностей и помогает поддерживать повседневную активность. Большинство побочных эффектов, возникающих на фоне приема донепезила, были описаны как легкие. Чаще всего наблюдались тошнота, рвота и диарея [37].

Помимо синтеза новых соединений, в поисках потенциально новых полезных свойств проводят модификации уже имеющихся соединений. Так, группой исследователей проведены различные структурные модификации донепезила. При замене в молекуле донепезила бензилпиперидина на незамещенный пиперидин антихолинэстеразная активность соединения снизилась. Производные 3-гидрокси-6-оксима(пиперидин-1-илметил)пиколинальдегида оказались реактиваторами АХЭ. Присоединение бензилпиперидина с гетероциклическими кольцами пиридина привело к тому, что соединение снижало активность не только АХЭ, но и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) [39]. БуХЭ относится к семейству ферментов холинэстераз, его физиологическая роль изучена недостаточно, однако уже точно известно, что одной из его функций является дублирование роли АХЭ в условиях функциональной недостаточности последней [40]. Была присоединена бензилпиперидиновая часть донепезила к конденсированному гетероциклическим кольцам фталазина, хинолина, тетрагидробензотиофина, индола, все полученные соединения уменьшали активность холинэстеразы. Гибридные молекулы донепезила с феруловой кислотой показали более высокую ингибирующую активность по отношению к БуХЭ, чем к АХЭ, помимо этого данные соединения продемонстрировали антиоксидантную активность, а также торможение агрегации Аβ-белка. Гибридные молекулы донепезила с производным такрина снижали активность АХЭ и БуХЭ. Гибридные молекулы донепезила

с натуральными соединениями, флавоноидами, кумаринами и куркумином, показали антиоксидантную активность, а также ингибировали АХЭ и МАО [39].

Однако основные средства, доступные в настоящее время для лечения БА, это ингибиторы холинэстеразы – такрин, галантамин, ривастигмин, донепезил и блокатор NMDA-рецепторов мемантин [36], только облегчают симптомы, но не влияют на прогрессирование заболевания [41]. В настоящее время основная теория патогенеза БА предполагает, что накопление патологических форм амилоида Аβ является первичным патологическим процессом при БА. Накопление пептидов Аβ приводит к их олигомеризации и образованию β-амилоидных бляшек. Эти бляшки вызывают провоспалительный ответ, способствуя окислительному стрессу в нейронах и нарушая нормальную активность киназ и фосфатаз, что приводит к формированию нейрофибрилярного клубка [42]. β-амилоидные бляшки образуются из белка Аβ42, который является продуктом расщепления белка-предшественника амилоида (APP). В результате опосредованного β-секретазой расщепления APP образуется растворимый фрагмент (β-APP) и мембраносвязанный участок (С-99). Затем γ-секретазы расщепляет С-99, образуется белок Аβ42, который и формирует нерастворимые агрегаты, основные компоненты β-амилоидных бляшек. Теоретически ингибирование β-секретазы или γ-секретазы будет предотвращать образование белка Аβ42, следовательно, предотвращать образование бляшек и тормозить прогрессирование БА [43].

Так, уже были представлены химические формулы производных пиперидина, которые селективно ингибируют γ-секретазу и потенциально полезны для лечения БА. Водород в пиперидиновом цикле замещали на галогены (фтор и хлор) в различных комбинациях в положениях 1,2 или 3 [43]. Еще ранее был представлен ряд соединений, различных модификаций N-замещенного спиро[бензоксазепин-пиперидина], которые на клеточной модели снижали образование Аβ-белка, вероятнее, за счет ингибирования γ-секретазы, но не оказывали влияния на активность β-секретазы [44]. В другом исследовании сообщили о синтезе ряда 4,4-дизамещенных производных пиперидина, которые также снижали в мозге мышей секрецию белка Аβ42 [45].

Выше обсуждалось, что при БА одним из звеньев патогенеза является усиление окисли-

тельного стресса, поэтому проводится поиск соединений, которые, помимо основных механизмов лечебного эффекта при БА, проявляют также антиоксидантную активность. В одном из исследований было изучено 13 N-замещенных производных пиперидина, аналогов карбамоилпиперидина, под номерами 16-26, 29 и 30. Соединения 16, 19, 20-23, 29 и 30 показали, помимо ингибирования АХЭ, значительное снижение количества кислородных радикалов. Эти новые аналоги карбамоилпиперидина можно использовать в качестве шаблона для создания мультитаргетных препаратов для лечения БА, которые сочетают антихолинэстеразную активность и антиоксидантные свойства. [46].

Заключение

Пиперидиновый цикл встречается почти в каждой фармакологической группе. Многочисленны пиперидиновые производные и среди нейротропных лекарственных средств. Обзор литературных данных о производных пиперидина показал, что данная группа соединений является не только структурным компонентом множества нейротропных средств с многолетней историей применения, но и перспективным прекурсором лекарственных веществ с потенциальными обезболивающими, антипсихотическими, антиоксидантными, противоэпилептическими свойствами, а также с перспективой применения при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезнях Паркинсона и Альцгеймера.

Литература

- Asif, M. Biological Potential and Chemical Properties of Pyridine and Piperidine Fused Pyridazine Compounds: Pyridopyridazine a Versatile Nucleus / M. Asif // Asian J. Chem. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 1, N 1. – P. 29–35.
- Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box / P. Martins [et al.] // Molecules. – 2015 Sep. – Vol. 20, N 9. – P. 16852–16891.
- Baumann, M. An overview of the synthetic routes to the best-selling drugs containing 6-membered heterocycles / M. Baumann, I. R. Baxendale // Beilstein J. Org. Chem. – 2013 Oct. – Vol. 9. – P. 2265–2319.
- Structurally simple synthetic 1,4-disubstituted piperidines with high selectivity for resistant Plasmodium falciparum / M. N. Ngemenya [et al.] // BMC Pharmacol. Toxicol. – 2018 Jul. – Vol. 19, N 1. – P. 42.
- Анальгетическая активность оригинальных веществ пиперидинового ряда: экспериментальное исследование на модели термического раздражения / В. И. Козловский [и др.] // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 3. – С. 38–41.
- Vardanyan, R. S. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications / R. S. Vardanyan, V. J. Hraby // Future Med. Chem. – 2014 Mar. – Vol. 6, N 4. – P. 385–412.
- Bradley, C. S. Avoiding Opioids and Their Harmful Side Effects in the Postoperative Patient: Exogenous Opioids, Endogenous Endorphins, Wellness, Mood, and Their Relation to Postoperative Pain / C. S. Bradley, F. D. Parsa // Hawaii J. Med. Public Health. – 2016 Mar. – Vol. 75, N 3. – P. 63–67.
- Зайцева, С. Е. Перспективы поиска агонистов каппа-опиоидных рецепторов с анальгетической активностью (обзор) / Н. И. Зайцева, С. Е. Галан, Л. А. Павлова // Хим.-фармацевт. журн. – 2017. – Т. 51, № 10. – С. 3–11.
- Synthesis, Pharmacological Evaluation and In-Silico Studies of Some Piperidine Derivatives as Potent Analgesic Agents / S. Ansari [et al.] // J. Dev. Drugs. – 2017. – Vol. 6, N 1. – P. 2–9.
- Analgesic activity of alkyl piperidine derivatives / S. Jahan [et al.] // Pak. J. Pharm. Sci. – 2016 Jan. – Vol. 29, N 1. – P. 77–82.
- Opioid receptor signaling, analgesic and side effects induced by a computationally designed pH-dependent agonist [Electronic resource] / V. Spahn [et al.] // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – 8965.
- Синтез и фармакологические свойства нового гомолога отечественного оригинального анальгезирующего лекарственного средства просидол / Г. С. Ахметова [и др.] // Изв. Том. политехн. у-та. – 2010. – Т. 317, № 3. – С. 140–143.
- Василук, А. А. Скрининг анальгетической активности новых производных пиперидина на моделях химического и термического раздражения / А. А. Василук, В. И. Козловский // Современные достижения молодых ученых в медицине 2020 [Электронный ресурс] : сб. материалов VII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 27 нояб. 2020 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2020. – С. 46–49. – 1 электрон. опт. диск.
- Василук, А. А. Сравнение анальгетических свойств новых производных пиперидина на моделях термического и химического раздражения / А. А. Василук, Е. Ю. Гизмонт, А. П. Кравчук // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 72-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск 12-13 мая 2020 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2020. – С. 687–690.
- Safety data sheet: Diclofenac (sodium salt) [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.caymanchem.com/msds/70680m.pdf>. – Date of access: 31.03.2021.
- Vardanyan, R. Classes of Piperidine Based Drugs / R. Vardanyan // Vardanyan, R. Piperidine-Based Drug Discovery / R. Vardanyan. – Tucson, 2017. – P. 303–308.
- Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders (Review) / M. Dold [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015 Jan. – Vol. 1. – CD009831.
- Данилов, Д. С. Современная классификация антипсихотических средств и их значение для клинической практики (современное состояние вопроса и его перспективы) / Д. С. Данилов // Обзорение психиатрии и мед. психологии. – 2010. – № 3. – С. 36–42.
- Хаустова, Е. А. Атипичные антипсихотики при шизофрении: эффективность, безопасность, стратегии лечения / Е. А. Хаустова, В. Г. Безшейко // Нейронews. – 2014. – № 1.

- C. 23–27.
20. Synthesis and Evaluation of a Series of 2-Substituted-5-Thiopropylpiperazine (Piperidine)-1,3,4-Oxadiazoles Derivatives as Atypical Antipsychotics / Yin Chen [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 4. – e35186.
21. Risperidone versus placebo for schizophrenia / R. D. Rattehalli [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016 Dec. – Vol. 12, N 12. – CD006918.
22. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia / K. Komossa [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011 Jan. – Vol. 1. – CD006626.
23. The Therapeutic Effectiveness of Risperidone on Negative Symptoms of Schizophrenia in Comparison with Haloperidol: A Randomized Clinical Trial / A. Mirabzadeh [et al.] // Basic. Clin. Neurosci. – 2014. – Vol. 5, N 3. – P. 212–217.
24. N-(2-Hydroxyphenyl)-1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl) propyl] piperidine-4-Carboxamide (D2AAK4), a Multi-Target Ligand of Aminergic GPCRs, as a Potential Antipsychotic / A. A. Kaczor [et al.] // Biomolecules. – 2020 Feb. – Vol. 10, N 2. – P. 349.
25. Vardanyan, R. Piperidine Based Drug Discovery / R. Vardanyan // Vardanyan, R. 2-Substituted and 1,2-Disubstituted Piperidines / R. Vardanyan. – Tucson, 2017. – C. 3. – P. 103–118.
26. Faraone, S. V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities / S. V. Faraone // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2018 Apr. – Vol. 87. – P. 255–270.
27. Methylphenidate off-label use and safety [Electronic resource] / T. Trenque [et al.] // Springerplus. – 2014 Jun. – Vol. 3. – P. 286.
28. Methylphenidate Enhances NMDA-Receptor Response in Medial Prefrontal Cortex via Sigma-1 Receptor: A Novel Mechanism for Methylphenidate Action / Chun-Lei Zhang [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 12. – e51910.
29. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики / Т. А. Гудашева [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 3–13.
30. Tiagabine Protects Dopaminergic Neurons against Neurotoxins by Inhibiting Microglial Activation / J. Liu [et al.] // Scientific RepOrts. – 2015 Oct. – Vol. 5. – P. 15720.
31. Zafar, S. Molecular Dynamic Simulations to Probe Stereoselectivity of Tiagabine Binding with Human GAT1 [Electronic resource] / S. Zafar, I. Jabeen // Molecules. – 2020 Oct. – Vol. 25, N 20. – P. 4745.
32. Pulman, J. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy / J. Pulman, A. G. Marson, J. L. Hutton // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014 May. – Vol. 5, N 5. – CD001908.
33. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation / R. Bhat [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010 Feb. – Vol. 107, N 6. – P. 2580–2585.
34. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease / Wen-Ying Wang [et al.] // Ann. Transl. Med. – 2015 Jun. – Vol. 3, N 10. – P. 136.
35. Discovery, synthesis, biological evaluation and structure-based optimization of novel piperidine derivatives as acetylcholine-binding protein ligands / J. Shen [et al.] // Acta Pharmacol. Sinica. – 2017. – Vol. 38. – P. 146–155.
36. Szeto, J. Y. Y. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia / J. Y. Y. Szeto, S. J. G. Lewis // Curr. Neuropharmacol. – 2016. – Vol. 14, N 4. – P. 326–338.
37. Birks, J. S. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease / J. S. Birks, R. J. Harvey // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018 Jun. – Vol. 6, N 6. – CD001190.
38. Anand, P. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's diseases / P. Anand, B. Singh // Arch. Pharm. Res. – 2013 Apr. – Vol. 36, N 4. – P. 375–399.
39. Mohsin, N. A. Donepezil: A review of the recent structural modifications and their impact on anti-Alzheimer activity / N. A. Mohsin, M. Ahmad // Braz. J. Pharm. Sci. – 2020. – Vol. 56.
40. Петров, К. А. Холинэстеразы: взгляд нейробиолога / К. А. Петров, А. Д. Харламова, Е. Е. Никольский // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 160–167.
41. Maia, M. A. BACE-1 and γ -Secretase as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease / M. A. Maia, E. Sousa // Pharmaceuticals (Basel). – 2019 Mar. – Vol. 12, N 1. – P. 41.
42. Lane, C. A. Alzheimer's disease / C. A. Lane, J. Hardy, J. M. Schott // Eur. J. Neurol. – 2018 Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 59–70.
43. Blass, B. E. Bridged Piperidine Derivatives Useful as γ -Secretase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease / B. E. Blass // ACS Med. Chem. Lett. – 2018 Dec. – Vol. 10, N 1. – P. 6–7.
44. Synthesis and biological activity of N-substituted spiro[benzoxazepine-piperidine] A β -peptide production inhibitors / Y. Laras [et al.] // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2008 Dec. – Vol. 23, N 6. – P. 996–1001.
45. Lead optimization of 4,4-biaryl piperidine amides as γ -secretase inhibitors / J. Close [et al.] // Bio. Med. Chem. Letters. – 2012. – Vol. 22, N 9. – P. 3203–3207.
46. Youssef, K. M. N-substituted-piperidines as Novel Anti-alzheimer Agents: Synthesis, antioxidant activity, and molecular docking study / K. M. Youssef, I. M. Fawzy, H. I. El-Subbagh // F. J. Pharm. Sci. – 2018. – Vol. 4, N 1. – P. 1–7.

Поступила 09.02.2021 г.

Принята в печать 15.04.2021 г.

References

1. Asif M. Biological Potential and Chemical Properties of Pyridine and Piperidine Fused Pyridazine Compounds: Pyridopyridazine a Versatile Nucleus. Asian J Chem Pharm. Sci. 2016;1(1):29-35.
2. Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, et al. Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. Molecules. 2015 Sep 16;20(9):16852-91. doi: 10.3390/molecules200916852
3. Baumann M, Baxendale IR. An overview of the synthetic routes to the best-selling drugs containing 6-membered heterocycles. Beilstein J Org Chem. 2013 Oct 30;9:2265-319. doi: 10.3762/bjoc.9.265
4. Ngemenya MN, Abwenzoh GN, Ikome HN, Zofou D, Ntie-Kang F, Efange SMN. Structurally simple synthetic 1,4-disubstituted piperidines with high selectivity for resistant Plasmodium falciparum. BMC Pharmacol Toxicol. 2018 Jul 4;19(1):42. doi: 10.1186/s40360-018-0233-2
5. Kozlovskii VI, Praliev KD, Goncharuk VV, Zavodnik LB, Akhmetova GS, Iskakova TK, i dr. Analgesic activity of

- original substances of the piperidine series: an experimental study on a model of thermal irritation. *Zhurn GrGMU*. 2014;(3):38-41. (In Russ.)
6. Vardanyan RS, Hruby VJ. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med Chem*. 2014 Mar;6(4):385-412. doi: 10.4155/fmc.13.215
7. Bradley CS, Parsa FD. Avoiding Opioids and Their Harmful Side Effects in the Postoperative Patient: Exogenous Opioids, Endogenous Endorphins, Wellness, Mood, and Their Relation to Postoperative Pain. *Hawaii J Med Public Health*. 2016 Mar;75(3):63-7.
8. Zaitceva SE, Galan SE, Pavlova LA. Prospects for the Search for kappa-opioid receptor Agonists with analgesic activity (review). *Khim-Farmatsevt Zhurn*. 2017;51(10):3-11. (In Russ.)
9. Ansari S, Arifl S, Mushtaq N, Ahmed A, Akhtar S, Munawar R, et al. Synthesis, Pharmacological Evaluation and In-Silico Studies of Some Piperidine Derivatives as Potent Analgesic Agents. *J Dev Drugs*. 2017;6(1):2-9. doi: 10.4172/2329-6631.1000170
10. Jahan S, Akhtar S, Kamil A, Mushtaq N, Saify ZS, Arif M. Analgesic activity of alkyl piperidine derivatives. *Pak J Pharm Sci*. 2016 Jan;29(1):77-82.
11. Spahn V, Del Vecchio G, Rodriguez-Gaztelumendi A, Temp J, Labuz D, Kloner M, et al. Opioid receptor signaling, analgesic and side effects induced by a computationally designed pH-dependent agonist. *Sci Rep*. 2018;8:8965. doi: 10.1038/s41598-018-27313-4
12. Akhmetova GS, Amantaeva AK, Praliev KD, Moiseeva LM, Lukianova MS, Koltunova AA, i dr. Synthesis and pharmacological properties of a new homologue of the domestic original analgesic drug prosidol. *Izv Tom Plitekh U-ta*. 2010;317(3):140-3. (In Russ.)
13. Vasiliuk AA, Kozlovskii VI. Synthesis and pharmacological properties of a new homologue of a domestic original analgesic drug PROSIDOL Screening of the analgesic activity of new piperidine derivatives on models of chemical and thermal irritation. V: Grodn gos med un-t; redkol: EN Krotkova (otv red) [i dr]. *Sovremennye dostizheniia molodykh uchenykh v meditsine 2020 [Elektronnyi resurs]: sb materialov VII Resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, Grodno, 27 noiab 2020 g. Grodno, RB; 2020. R. 46-9. 1 elektron opt disk*. (In Russ.)
14. Vasiliuk AA, Gizmont Elu, Kravchuk AP. Comparison of analgesic properties of new piperidine derivatives on models of thermal and chemical irritation. V: Viteb gos med un-t; Shchastnogo AT, red. *Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 72-i nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh, Vitebsk 12-13 maia 2020 g. Vitebsk, RB; 2020. P. 687-90*. (In Russ.)
15. Safety data sheet: Diclofenac (sodium salt). Available from: <https://www.caymanchem.com/msdss/70680m.pdf>. [Accessed 31th March 2021].
16. Vardanyan R. Classes of Piperidine Based Drugs. In: Vardanyan R. *Piperidine-Based Drug Discovery*. Tucson; 2017. P. 303-8.
17. Dold M, Samara MT, Li C, Tardy M, Leucht S. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 16;1:CD009831. doi: 10.1002/14651858.CD009831.pub2
18. Danilov DS. Modern classification of antipsychotic drugs and their significance for clinical practice (current state of the issue and its prospects). *Obozrenie Psikiatrii Med Psikhologii*. 2010;(3):36-42. (In Russ.)
19. Khaustova EA, Bezsheiko VG. Atypical antipsychotics in schizophrenia: efficacy, safety, treatment strategies. *Neironews*. 2014;(1):23-7. (In Russ.)
20. Yin Chen, Xiangqing Xu, Xin Liu, Minquan Yu, Bi-Feng Liu, Guisen Zhang. Synthesis and Evaluation of a Series of 2-Substituted-5-Thiopropylpiperazine (Piperidine)-1,3,4-Oxadiazoles Derivatives as Atypical Antipsychotics. *PLoS One*. 2012;7(4):e35186. doi: 10.1371/journal.pone.0035186
21. Rattehalli RD, Zhao S, Li BG, Jayaram MB, Xia J, Sampson S. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 15;12(12):CD006918. doi: 10.1002/14651858.CD006918.pub3
22. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD006626. doi: 10.1002/14651858.CD006626.pub2
23. Mirabzadeh A, Kimiaghalam P, Fadai F, Samiei M, Daneshmand R. The Therapeutic Effectiveness of Risperidone on Negative Symptoms of Schizophrenia in Comparison with Haloperidol: A Randomized Clinical Trial. *Basic Clin Neurosci*. 2014;5(3):212-7.
24. Kaczor AA, Targowska-Duda KM, Silva AG, Kondej M, Biala G, Castro M. N-(2-Hydroxyphenyl)-1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl) propyl] piperidine-4-Carboxamide (D2AAK4), a Multi-Target Ligand of Aminergic GPCRs, as a Potential Antipsychotic. *Biomolecules*. 2020 Feb 24;10(2):349. doi: 10.3390/biom10020349
25. Vardanyan R. Piperidine Based Drug Discovery. In: Vardanyan R. *2-Substituted and 1,2-Disubstituted Piperidines*. Tucson; 2017. C 3. P. 103-18.
26. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Apr;87:255-270. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.02.001
27. Trenque T, Herlem E, Taam MA, Drame M. Methylphenidate off-label use and safety. *Springerplus*. 2014 Jun;3:286. doi: 10.1186/2193-1801-3-286
28. Chun-Lei Zhang, Ze-Jun Feng, Yue Liu, Xiao-Hua Ji, Ji-Yun Peng, Xue-Han Zhang, et al. Methylphenidate Enhances NMDA-Receptor Response in Medial Prefrontal Cortex via Sigma-1 Receptor: A Novel Mechanism for Methylphenidate Action. *PLoS One*. 2012;7(12):e51910. doi: 10.1371/journal.pone.0051910
29. Gudasheva TA, Tarasiuk AV, Povarnina Plu, Seredenin SB. Brain neurotrophic factor and its low-molecular-weight mimetics. *Farmakokinetika Farmakodinamika*. 2017;(3):3-13. (In Russ.)
30. Liu J, Huang D, Xu J, Tong J, Wang Z, Huang L, et al. Tiagabine Protects Dopaminergic Neurons against Neurotoxins by Inhibiting Microglial Activation. *Sci Rep*. 2015 Oct 26;5:15720. doi: 10.1038/srep15720
31. Zafar S, Jabeen I. Molecular Dynamic Simulations to Probe Stereoselectivity of Tiagabine Binding with Human GAT1. *Molecules*. 2020 Oct 16;25(20):4745. doi: 10.3390/molecules25204745
32. Pulman J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012

- May 16;5(5):CD001908. doi: 10.1002/14651858.CD001908.pub2
33. Bhat R, Axtell R, Mitra A, Miranda M, Lock C, Tsien RW, et al. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 9;107(6):2580-5. doi: 10.1073/pnas.0915139107
 34. Wen-Ying Wang, Meng-Shan Tan, Jin-Tai Yu, Lan Tan. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*. 2015 Jun;3(10):136. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.49
 35. Shen J, Yang X, Yu M, Xiao L, Zhang X, Sun H, et al. Discovery, synthesis, biological evaluation and structure-based optimization of novel piperidine derivatives as acetylcholine-binding protein ligands. *Acta Pharmacol Sinica*. 2017;38:146-55.
 36. Szeto JYY, Lewis SJG. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;14(4):326-38. doi: 10.2174/1570159x14666151208112754
 37. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 18;6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3
 38. Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's diseases. *Arch Pharm Res*. 2013 Apr;36(4):375-99. doi: 10.1007/s12272-013-0036-3
 39. Mohsin NA, Ahmad M. Donepezil: A review of the recent structural modifications and their impact on anti-Alzheimer activity. *Braz J Pharm Sci*. 2020;56. doi: 10.1590/s2175-97902019000418325
 40. Petrov KA, Kharlamova AD, Nikolskii EE. Cholinesterases: a neurophysiologist's view. *Geny Kletki*. 2014;9(3):160-7. (In Russ.)
 41. Maia MA, Sousa E. BACE-1 and γ -Secretase as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019 Mar 19;12(1):41. doi: 10.3390/ph12010041
 42. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):59-70. doi: 10.1111/ene.13439
 43. Blass BE. Bridged Piperidine Derivatives Useful as γ -Secretase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. *ACS Med Chem Lett*. 2018 Dec 7;10(1):6-7. doi: 10.1021/acsmchemlett.8b00544
 44. Laras Y, Pietrancosta N, Tomita T, Iwatsubo T, Kraus JL. Synthesis and biological activity of N-substituted spiro[benzoxazepine-piperidine] A β -peptide production inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2008 Dec;23(6):996-1001. doi: 10.1080/14756360701832706
 45. Close J, Heidebrecht R, Hendrix J, Li C, Munoz B, Surdi L, et al. Lead optimization of 4,4-biaryl piperidine amides as γ -secretase inhibitors. *Bio Med Chem Letters*. 2012;22(9):3203-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.03.038
 46. Youssef KM, Fawzy IM, El-Subbagh HI. N-substituted-piperidines as Novel Anti-alzheimer Agents: Synthesis, antioxidant activity, and molecular docking study. *F J Pharm Sci*. 2018;4(1):1-7. doi: 10.1016/j.fjps.2017.06.002

Submitted 09.02.2021

Accepted 15.04.2021

Сведения об авторах:

Василюк А.А. – аспирант кафедры фармакологии им. профессора М.В. Кораблева, Гродненский государственный медицинский университет;

Козловский В.И. – д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии им. профессора М.В. Кораблева, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Vasilyuk A.A. – postgraduate of the Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev, Grodno State Medical University;

Kozlovsky V.I. – Doctor of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230005, г. Гродно, ул. Большая Троицкая, 4, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии им. профессора М.В. Кораблева. E-mail: kapri7475uta@gmail.com – Василюк Анна Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230005, Grodno, 4 Bolshaya Troitskaya str., Grodno State Medical University, Chair of Pharmacology Named after Professor M.V. Korablev. E-mail: kapri7475uta@gmail.com – Anna A. Vasilyuk.