

Получена: 15.20.2023/ Принята: 24.11.2023/ Опубликовано online: 29.12.2023
УДК 615.2:547.822.3

[DOI 10.53511/PHARMKAZ.2024.36.16.038](https://doi.org/10.53511/PHARMKAZ.2024.36.16.038)

А.Е. ХАМИТОВА, Д.А. БЕРИЛЛО, Г.Т. ЖУМАШОВА

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

ОБЗОР НОМЕНКЛАТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПИПЕРИДИНА И МОРФОЛИНА

Актуальность. В статье сообщается о лекарственных средствах, содержащие в своей химической структуре кольцо пиперидина или морфолина. Среди гетероциклических азотсодержащих соединений, структуры пиперидина и морфолина привлекли значительное внимание среди групп исследователей благодаря своим химическим и физическим свойствам, широким спектром биологической активности. В этом обзоре мы приводим лекарственные средства, описываем фармакологическую активность производных пиперидина и морфолина в отношении различных заболеваний, пытаемся подчеркнуть важность пиперидинового и морфолинового кольца в дизайне и разработке лекарств. В статье также дан обзор зарегистрированных на территории Республики Казахстан лекарственных средств, содержащие в химической структуре ядро пиперидина или морфолина. Показана доля отечественных и зарубежных производителей. Выделены лидирующие страны и фармацевтические организации по занимаемой доле на рынке.

Целью исследования является анализ номенклатуры лекарственных средств на основе пиперидина и морфолина.

Основные задачи исследования обзор отечественной и зарубежной научной литературы по лекарственным средствам (ЛС), содержащие в химической структуре ядро пиперидина или морфолина, анализ ассортимента пиперидин и морфолинсодержащих ЛС на основании Государственного реестра лекарственных средств и медицинских изделий (<http://register.ndda.kz/>).

Методы. Контент-анализ официальных источников информации о пиперидин и морфолинсодержащих лекарственных средствах (Государственный Реестр ЛС и МИ).

Результаты контент-анализа показали, что количество зарегистрированных лекарственных средств, содержащие кольцо пиперидина или морфолина составляет 112 и 144 наименований соответственно. Определено, что лекарственные средства, содержащие в химической структуре ядро пиперидина или морфолина занимают 3,4% из всего ассортимента. На рынке представлены лекарственные препараты 35 стран производителей, доля отечественных препаратов содержащие пиперидин занимает лишь 19%, морфолин – 21%, при этом импорт составляет 81% и 79% соответственно, наибольшее число препаратов зарегистрировано из Индии (27%). Отечественные препараты в изучаемой группе лекарственных средств производят 9 фирм производителей, основную часть рынка составляют препараты АО «Нобел фармацевтическая фабрика» (27%), АО «Химфарм» (17%) и ТОО «Абди Ибрахим Глобал Фарм» (11%).

Ключевые слова: пиперидин, морфолин, лекарственные средства, номенклатура, фармацевтический рынок, производители, реестр, контент-анализ

А.Е. Хамитова, Д.А. Берилло, Г.Т. Жумашова
С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық
медицина университеті, Алматы, Қазақстан

A.E. Khamitova, D.A. Berillo, G.T. Zhumashova
Asfendiyarov Kazakh National Medical
University, Almaty, Kazakhstan

ПИПЕРИДИН МЕН МОРФОЛИН НЕГІЗІНДЕГІ ДӘРІЛІК
ЗАТТАРДЫҢ НОМЕНКЛАТУРАСЫНА ШОЛУ

OVERVIEW OF THE NOMENCLATURE OF DRUGS
BASED ON PIPERIDINE AND MORPHOLINE

Өзектілігі. Мақалада химиялық құрылымында пиперидин немесе морфолин сақинасы бар дәрілер туралы айтылады. Құрамында азот бар гетероциклді қосылыстардың ішінде пипери-

Resume: The article reports on medicines containing piperidine or morpholine ring in their chemical structure. Among the heterocyclic nitrogen-containing compounds, the structures of piperidine and mor-

дин мен морфолин құрылымдары химиялық және физикалық қасиеттеріне, биологиялық белсенділігінің кең спектріне байланысты зерттеушілер топтары арасында айтарлықтай назар аударды. Бұл шолуда біз дәрі-дәрмектерді береміз, пиперидин мен морфолин туындыларының әртүрлі ауруларға қарсы фармакологиялық белсенділігін сипаттаймыз, пиперидин мен морфолин сақинасының дәрі-дәрмектерді жобалау мен дамытудағы маңыздылығын атап өтуге тырысамыз. Мақалада сондай-ақ химиялық құрылымында пиперидин немесе морфолин ядросы бар Қазақстан Республикасының аумағында тіркелген дәрілік заттарға шолу берілген. Отандық және шетелдік өндірушілердің үлесі көрсетілген. Нарықтағы үлесі бойынша жетекші елдер мен фармацевтикалық ұйымдар бөлінді.

Зерттеудің мақсаты - пиперидин мен морфолин негізіндегі дәрілік заттардың номенклатурасын талдау.

Зерттеудің негізгі міндеттері химиялық құрылымында пиперидин немесе морфолин ядросы бар дәрілік заттар (ДЗ) бойынша отандық және шетелдік ғылыми әдебиеттерге шолу, дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың мемлекеттік тізілімі негізінде пиперидин мен құрамында морфолин бар ДЗ ассортиментін талдау (<http://register.ndda.kz/>).

Мазмұнды талдау нәтижелері пиперидин немесе морфолин сақинасы бар тіркелген дәрілік заттардың саны сәйкесінше 112 және 144 атауды құрайтынын көрсетті. Химиялық құрылымында пиперидин немесе морфолин ядросы бар препараттар бүкіл ассортименттің 3,4% - алатындығы анықталды. Нарықта 35 өндіруші елдің дәрілік препараттары ұсынылған, құрамында пиперидин бар отандық препараттардың үлесі тек 19%, морфолин – 21% құрайды, бұл ретте импорт тиісінше 81% және 79% құрайды, препараттардың ең көп саны Үндістаннан тіркелген (27%). Зерттелетін дәрілік заттар тобындағы отандық препараттарды 9 өндіруші фирма өндіреді, нарықтың негізгі бөлігін "Нобель фармацевтикалық фабрика" ақ (27%), "Химфарм" АҚ (17%) және "Абди Ибрахим Глобал Фарм" ЖШС (11%) препараттары құрайды.

Түйінді сөздер: пиперидин, морфолин, дәрі-дәрмектер, номенклатура, фармацевтикалық нарық, өндірушілер, тізілім, мазмұнды талдау

pholine have attracted considerable attention among research groups due to their chemical and physical properties, wide spectrum of biological activity. In this review, we present drugs, describe the pharmacological activity of piperidine and morpholine derivatives against various diseases, in an attempt to highlight the importance of piperidine and morpholine rings in drug design and development. The article also provides an overview of medicines registered on the territory of the Republic of Kazakhstan, containing the core of piperidine or morpholine in the chemical structure. The share of domestic and foreign manufacturers is shown. The leading countries and pharmaceutical organizations are identified by their market share.

The aim of the study is to analyze the range of drugs based on piperidine and morpholine.

The main objectives of the study are a review of domestic and foreign scientific literature on medicines containing a piperidine or morpholine core in the chemical structure, an analysis of the range of piperidine and morpholine-containing drugs based on the State Register of Medicines and Medical Devices (<http://register.ndda.kz/>).

The results of the content analysis showed that the number of registered drugs containing a piperidine or morpholine ring is 112 and 144 names, respectively. It was determined that drugs containing the core of piperidine or morpholine in the chemical structure occupy 3.4% of the entire range. Medicines from 35 countries of origin are represented on the market, the share of domestic drugs containing piperidine is only 19%, morpholine - 21%, while imports are 81% and 79%, respectively, the largest number of drugs are registered from India (27%). Domestic drugs in the studied group of drugs are produced by 9 manufacturing companies, the main part of the market is the drugs of Nobel Pharmaceutical Factory JSC (27%), Chimpharm JSC (17%) and Abdi Ibrahim Global Pharm LLP (11%).

Keywords: piperidine, morpholine, drugs, nomenclature, pharmaceutical market, manufacturers, registry, content analysis

Введение. На сегодняшний день можно однозначно утверждать, что значительную роль в фармацевтической промышленности играют гетероциклические соединения, и одним из наиболее распространенных в их числе являются пиперидиновый и морфолиновый циклы.

Пиперидин (гексагидропиридин) (рисунок 1А) представляет собой органический гетероциклический амин, широко используемый в качестве строительного блока и реагента в

синтезе органических соединений, в том числе лекарственных препаратов.

Пиперидинсодержащие соединения представляют собой один из важнейших синтетических лекарственных блоков для создания лекарственных средств, и их синтез давно получил широкое распространение [1].

В последние несколько лет были опубликованы много обзоров, посвященных конкретным методам синтеза произ-

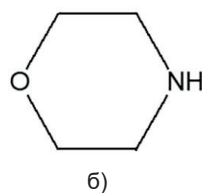
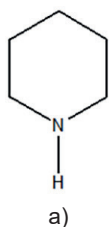


Рисунок 1 - Химические структуры веществ А – пиперидина, Б -морфолина

водных пиперидина [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14], модификации [15] и их фармакологическим исследованиям [16, 17, 18].

Морфолин представляет собой органическое шестичленное соединение, содержащее два гетероатома азота и кислорода (рисунок 1Б). Морфолин присутствует в химической структуре многих одобренных препаратов, а также в биологически активных молекулах. Соединения, содержащие морфолиновое ядро, обладают широким спектром биологической активности, включая антиоксидантную, противомикробную, антидепрессивную, противодиабетическое, противовоспалительное, противорвотное, антиагрегантное, антигиперлипидемическое, бронходилатирующее, анальгетическое, ингибирование ВИЧ-протеазы, противотуберкулезное, снижение аппетита, противоопухолевое действие [19].

В настоящее время проводятся различные исследования в области повышения эффективности молекул, содержащих морфолиновое кольцо, за счет улучшения его фармакокинетических свойств. Это можно сделать, используя замещенное кольцо морфолина, конформационно ограничивая кольцо морфолина или заменяя это кольцо подходящими аналогами морфолина. Литературные исследования показали, что добавление морфолиновой группы к ибупрофену и индометацину повышает селективную ингибирующую активность ЦОГ-2 [20].

Анализ номенклатуры лекарственных средств на основе пиперидина

Пиперидиновый цикл входит в химическую структуру известных на сегодняшний день лекарственных препаратов (таблица 1), проявляющих анестезирующее, противодиазепиноидное, противораковое, антигистаминное, спазмолитическое, антипсихотическое, противосудорожное действия.

Многолетнюю историю насчитывает применение производных пиперидина в качестве опиоидных анальгетических средств. Первым представителем этого класса соединений, внедренным в клиническую практику в качестве анальгетика, является Меперидин (петидин или этил-1-метил-4-фенилпиперидин-4-карбоксилат). Были внедрены в клиническую практику в качестве опиоидных анальгетиков и широко используются в настоящее время другие производные пиперидина, такие как Промедол, Фентанил (N-(1-фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамид) и его производные Алфентанил, Суфентанил (N-[4-(метоксиметил)-1-(2-тиофуран-2-илэтил)-4-пиперидил]-N-фенилпропанамид), Ремифентанил (метил 1-(3-метокси-3-оксопропил)-4-(N-фенилпропанамидо)пиперидин-4-карбоксилат) [21, 22].

Из класса азасахаров на основе пиперидина известны два представителя, N-бутил-1-дезоксигиримидин (Миглустат) и N-гидроксиэтил-1-дезоксигиримидин (Миглитол), в настоящее время вышли на рынок как препараты против, соответственно, болезни Гоше (наиболее распространенной гликофинголипидной лизосомной болезни накопления) и диабета II типа (сахарный диабет) [23]. Ранние исследования показали, что Миглустат также активен против ВИЧ-инфекции. Второй коммерческий препарат Миглитол, является пероральным противодиабетическим препаратом, ко-

торый действует путем ингибирования альфа-глюкозидаз (ферментов гидролиза гликозидов) следовательно, способствует расщеплению сложных углеводов до глюкозы [24].

По результатам исследования Юнуса Умар подтверждена гипотеза о том, что пиперидиновое кольцо в молекулах Карфентанила (метилэфир 4-((1-оксопропил)фениламино)1-(2-фенилэтил)4-пиперидинкарбоновой кислоты) и Ацетилфентанила (N-(1-фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамид) являются основной структурной особенностью, ответственной за их анальгетическую активность [25].

Структура информационного массива пиперидинсодержащих ЛС, регламентируется 112 торговыми наименованиями (ТН) из 15 АТХ-групп и 14 международных непатентованных наименований (МНН). Исследование номенклатуры ЛС по АТХ классификации определило, что ЛС группы N05AX08 (Рисперидон) и R06AX27 (Дезлоратадин) составляют 18% – самый высокий показатель; меньшее количество ЛП представлены L01CA01 (Винбластин) – 1%; N06AB05 (Пароксетин) – 1% (рисунок 2).

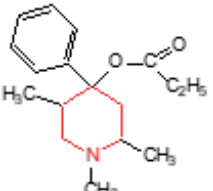
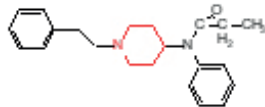
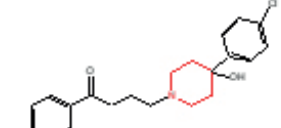
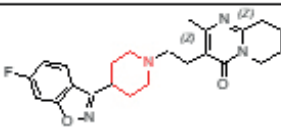
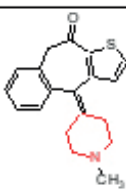
Анализ показал, что фармацевтический рынок зарегистрированных пиперидинсодержащих лекарственных препаратов представлен около 112 наименованиями, в том числе 21 наименований (19%) – отечественного производства; 91 наименований (81%) – импортного производства (рисунок 3). Как следует из данных рисунка 3, рынок пиперидинсодержащих лекарственных препаратов представлен товарами 25 стран-производителей. Лидерами по предложению лекарственных препаратов данной группы в РК являются: Республика Казахстан – 19%, Германия – 13%, Индия – 9%. Основными отечественными производителями являются АО «Химфарм» - 34%, Нобел АФФ – 33% и ТК «Фарм Актобе» - 14% выпускаемой продукции (рисунок 4).

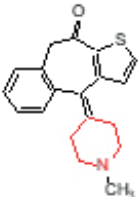
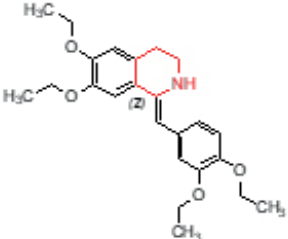
Анализ номенклатуры лекарственных средств на основе морфолина

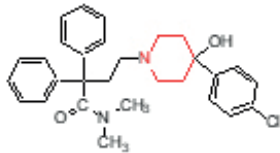
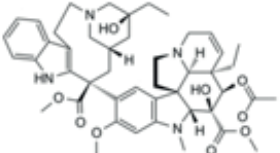
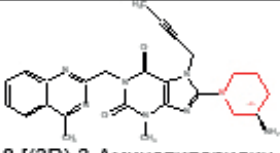
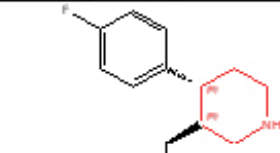
Морфолин - это универсальный фрагмент, привилегированный фармакофор с широким диапазоном фармакологической активности из-за различных механизмов действия. Способность морфолина повышать эффективность молекулы за счет молекулярных взаимодействий с целевым белком или изменять фармакокинетические свойства позволило исследователям эффективно синтезировать морфолиновое кольцо и включать его для разработки различных соединений с разнообразными лечебными свойствами [26].

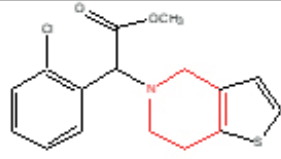
Среди многих различных N-содержащих гетероциклов морфолин представляет собой один из наиболее перспективных каркасов для разработки кандидатов в лекарственные средства для ЦНС благодаря его хорошо сбалансированному липофильно-гидрофильному свойству, меньшему значению рKa и гибкой конформации. Этот гетероцикл был объектом множества исследований, и было опубликовано несколько обзорных статей, касающихся синтетических методов его получения [27, 28], изучению различных биологических активностей, проявляемые соединениями, в которых он обнаружен [29, 30, 31]. Фактически, морфолин используется для моделирования фармакокинетических и фармакодинамических свойств всей структуры, поскольку

Таблица 1 - Перечень лекарственных средств на основе пиперидина

№	Торговое название	Международное непатентованное название	Код АТХ классификации	Фармакологическая активность	Химическая структура
1	Промедол	Тримеперидин	N02AB	Наркотический анальгетик	 <p>1,2,5-Триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид</p>
2	Фентанил	Фентавера	N02AB03	Опиоидный анальгетик	 <p>N-(1-фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамид</p>
3	Матрифен				
4	Галоперидол деканоат	Галоперидол	N05AD01	Нейролептик	 <p>4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он</p>
5	Галоприл Форте				
6	Росемид	Рисперидон	N05AX08	Антипсихотическое средство (нейролептик)	 <p>4-[2-[4-(6-фторбензо[d]изооксазол-3-ил)-1-пиперидил]этил]-3-метил-2,6-диазобисцикло[4.4.0]дека-1,3-диен-5-он</p>
7	Эперон				
8	Торендо				
9	Респонгил				
10	Сизодон				
11	Рисполепт				
12	Конста				
13	Риспаксол				
14	Эслотин	Дезлоратадин	R06AX27	Антигистаминное средство	
15	Доксафин				
16	Дорал				
17	Алгис				

18	Блогир-3				этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11Н-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-в]пиридин-11-илиден)-1-пиперидинкарбоновой кислоты
19	Тадес				
20	Лордес				
21	Дезлор				
22	Софалор				
23	Эриус				
24	Дезрадин				
25	Делорикс				
26	Лоратал	Лоратадин	R06AX13		
27	Кларитин				
28	Лорактив				
29	Ломилан				
30	Монокето	Кетотифен	S01GX08	Антигистаминное средство	 <p>4,9-Дигидро-4-(1-метил-4-пиперидилиден)-10Н-бензо[4,5]циклогепта[1,2-в]тиофен-10-он (и в виде фумарата)</p>
31	Аллергокет				
32	Кетотифен Софарма		R06AX17		
33	Кетотифен				
34	Дротаверин-Дарница	Дротаверин	A03AD02	Спазмолитик	 <p>(1-(3,4-дизтоксибензилиден)-6,7-дизтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (в виде гидрохлорида)</p>
35	Дротаверин				
36	Дротаверина гидрохлорид				
37	Ношверин				
38	Спазмостоп				
39	Спазмолизин				
40	Но-шпа				
41	Но-шпа форте				
42	Яснал				
	Сервонекс				
	Алзансер				
	Алзепил				
43	Лоперамида гидрохлорид "ЛХ"	Лоперамид	A07DA03	Противодиарейное средство	
44	Имодиум				

43	Лоперамида гидрохлорид "ЛХ"	Лоперамид	A07DA03	Противодиарейное средство	 <p>4-(4-Хлорфенил)-4-окси-N,N-диметил-α,α-дифенил-1-пиперидин-бутанамида гидрохлорид</p>
44	Имодиум				
45	Лоперамид-ТК				
46	Винбластин-ЛЭНС	Винбластин	L01CA01	Противоопухолевое средство	 <p>(3aR,4R,5S,5aR,10bR,13aR)-4-ацетокси-3а-этил-9-[(5S,7R,9S)-5-этил-5-гидрокси-9-метоксикарбонил-1,4,5,6,7,8,9,10-октагидро-2H-3,7-метаноазациклоундецино-[5,4-b]-индол-9-ил]-5-гидрокси-8-метокси-6-метил-3а,4,5,5а,6,11,12,13а-октагидро-1H-индолизино-[8,1-сd]</p>
47	Тражента	Линаглиптин	A10BD19	Гипогликемическое средство	 <p>8-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-ил]-7-(бут-2-ин-1-ил)-3-метил-1-[(4-метилхиназолин-2-ил)метил]-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион</p>
	Гликсамби				
	Линаптин				
48	Рексетин	Пароксетин	N06AB05	Антидепрессант	 <p>(3S-транс)-3-((1,3-бензодиоксол-5-илокси)метил)-4-(4-фторфенил)-пиперидин</p>

49	Плавикс	Клопидогрел	B01AC04	Антиагрегант (ингибитор агрегации тромбоцитов)	 <p>Метил-(+)-(S)-альфа-(o-хлорфенил)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4H)-ацетат</p>
50	Зилт				
51	КЛОПИ-75				
52	Ареплекс				
53	Кловикс				
54	Лопигрол				
55	Карум-сановель				
56	Клопидогр ель Вива Фарм				
57	Клопидогр ель-Тева				
58	Клопидогрел ШТАДА				

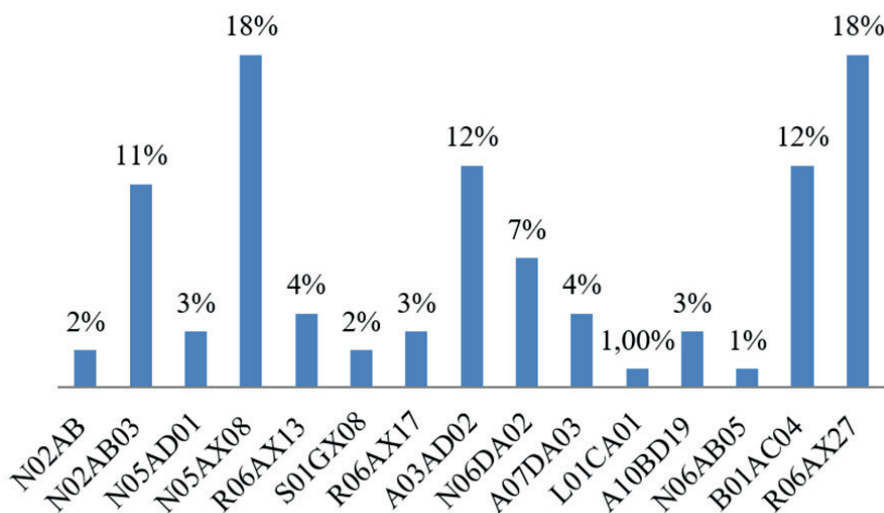


Рисунок 2

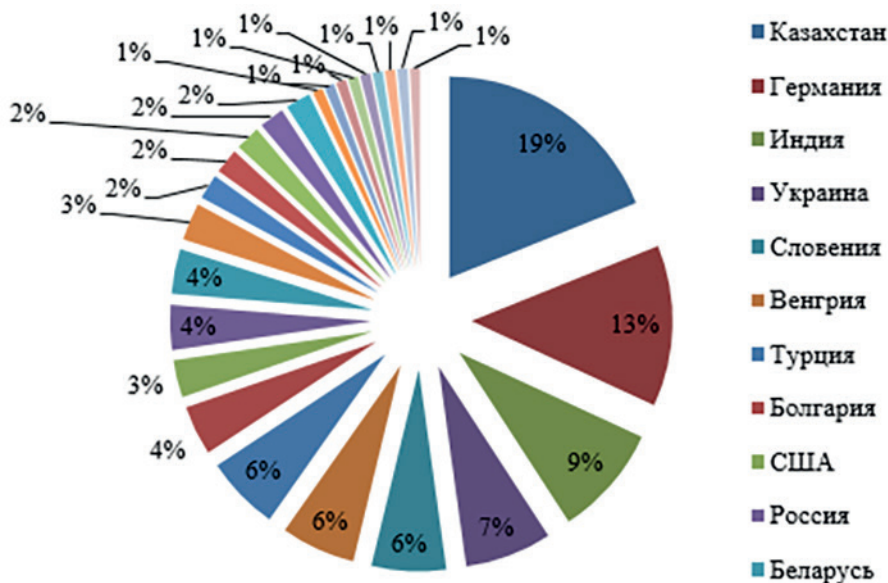


Рисунок 3 - Структура количества пиперидинсодержащих лекарственных препаратов по странам производителям на фармацевтическом рынке Республики Казахстан

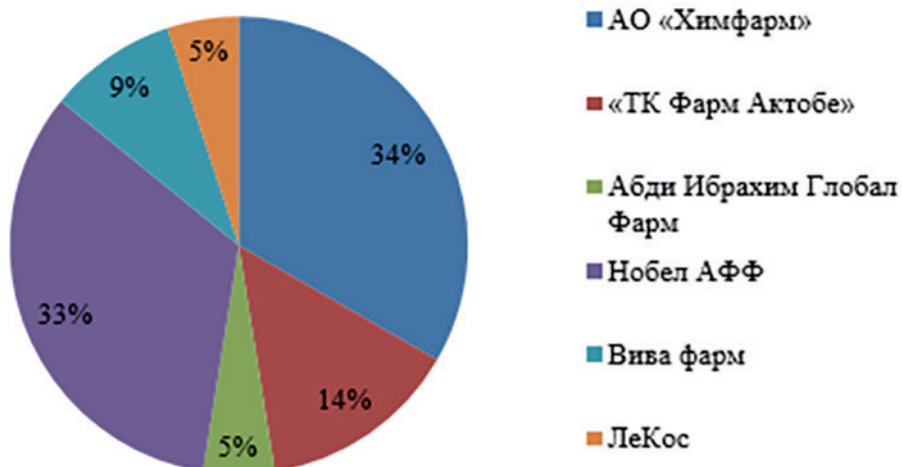
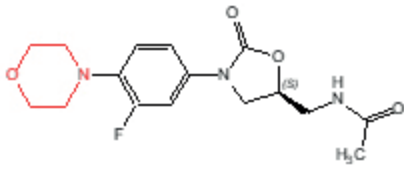
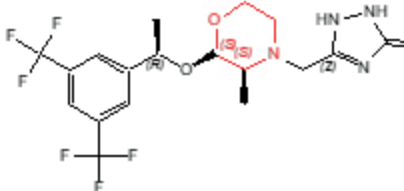
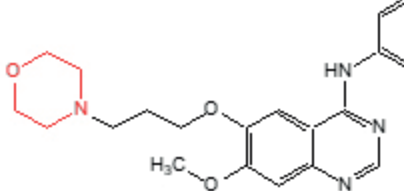
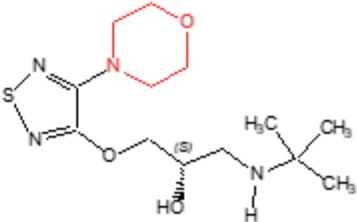
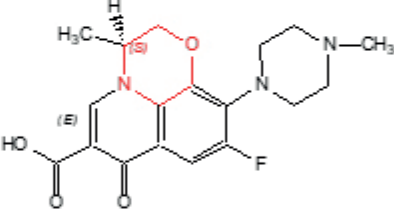
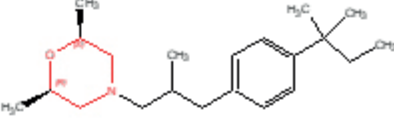
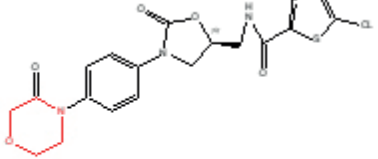
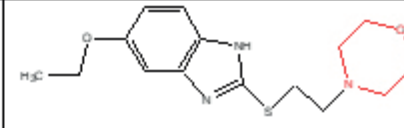


Рисунок 4 - Доля отечественных производителей пиперидинсодержащих ЛС

Таблица 2 - Перечень лекарственных средств на основе морфолина

№	Торговое название	Международное непатентованное название	Код АТХ	Фармакологическая активность	Химическая структура
1	Линзомак	Линезолид	J01XX08	Антибиотик	 <p>(S)-N-((3-[3-фторо-4-(морфонил-4-ил)фенил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил)метил)ацетамид</p>
2	Лизолид-600				
3	Апель				
4	Амизолид				
5	Линозид				
6	Линезолид				
7	Линолид				
8	Линезол				
9	Эменд	Апрепитант	A04AD12	Противорвотное средство	 <p>5-[[[(2S,3R)-2-[(1R)-1-[3,5-Бис(трифторметил)фенил]этокси]-3-(4-фторфенил)морфолин-4-ил]метил]-1,2-дигидро-1,2,4-триазол-3-он</p>
10	Гефитин	Гефитиниб	L01XE02	Противоопухолевое средство	 <p>N-(3-хлоро-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолин-4-илпропокси)хиназолино-4-амин</p>
11	Гефитеро				

12	Азарга	Тимолол	S01ED51	Снижает внутриглазное давление (для лечения глаукомы)	 <p>(S)-1-(tert-бутиламино)-3-[(4-морфолино-4-ил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси]пропан-2-ол</p>				
13	Бринзокс Т								
14	Римосопт								
15	Дорзасопт								
16	Кзоламол								
17	Бринзомол-DF								
18	Латамед								
19	Дортимол-DF								
20	Бритосопт								
21	Лакома-Т								
22	Тизоптан								
23	Латоком								
24	Тимолет								
25	Глатаност-Т								
26	Глаумакс Плюс								
27	Розаком								
28	Дорзопт Плюс								
29	ДуоТрав								
30	Дуопрост								
31	Офтан Тимолол					S01ED01			
32	Арутимол								
33	Тиммал								
34	Окумед								
35	Левоксимед					Левофлоксацин	J01MA12	Антибиотик	 <p>(-)-(S)-9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7H-пиридо[1,2,3-de]1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота гемигидрат</p>
36	Леволет								
37	Тайгерон								
38	Левозин								
39	Леваник								
40	Левамак 250, 500								
41	Таваник								
42	Левозин 250, 500, 750								
43	Левофлоксацин								
44	Потант-сановель								
45	Флаксидел								
46	Девилон								
47	Сигницеф								
48	Офтаквикс								
49	Левофлоксацин-DF								
50	Фунгосепт	Аморолфин	D01AE16	Противогрибковое средство	 <p>(±)-цис-2,6-Диметил-4-[2-метил-3-(п-трет-пентилфенил)пропил]морфолин</p>				
51	Экзоролфинлак								
52	Офломил								
53	Ксарелто	Ривароксабан	B01AF01	Антикоагулянт	 <p>(S)-5-хлоро-N-[[2-оксо-3-[4-(3-оксоморфолин-4-ул)фенил]оксазолидин-5-ул]метил]тиофен-2-карбоксамид</p>				
54	Ривамус								
55	Риваксан								
56	Ривакса								
57	Мибрекс								
58	Ксавобан								
59	Рунаплак								
60	Ассубекс								
61	Ривоксар								

62	Афобазол Ретард	Фабомотизол	N05BX04	Анксиолитик	 <p>5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид</p>
63	Афобазол				

присутствие слабоосновного азота в противоположном положении атома кислорода придает кольцу рKa значение, подобное рН крови, что повышает растворимость и проницаемость в мозг [32]. Поэтому многие известные препараты на основе морфолина используются для лечения различных заболеваний ЦНС. Известные и используемые в клинической практике на сегодняшний день лекарственные средства на основе морфолина представлены в таблице 2. Структура морфолинсодержащих ЛС, представлен 145 торговыми наименованиями (ТН) из 10 АТХ-групп и 8 международных непатентованных наименований (МНН). Исследование номенклатуры ЛС по АТХ классификации определило, что ЛС группы J01MA12 (Левовлаксацин) составляют 30%

– самый высокий показатель; меньшее количество ЛП представлены A04AD12 (Апрепитант) – 1%; D01AE16 (Аморолфин) – 1% (рисунок 5).

Согласно результатам контент-анализа в настоящее время в Республике Казахстан зарегистрировано около 145 торговых наименований лекарственных средств, содержащих ядро морфолина. В результате проведенных нами исследований выявлено, что на долю отечественных производителей приходится 21%, а на долю иностранных производителей 79% рынка морфолинсодержащих лекарственных средств. На рынке представлены в основном препараты стран Республика Казахстан - 22%, Индия - 28%, Турция - 12% (рисунок 6). Среди отечественных производите-

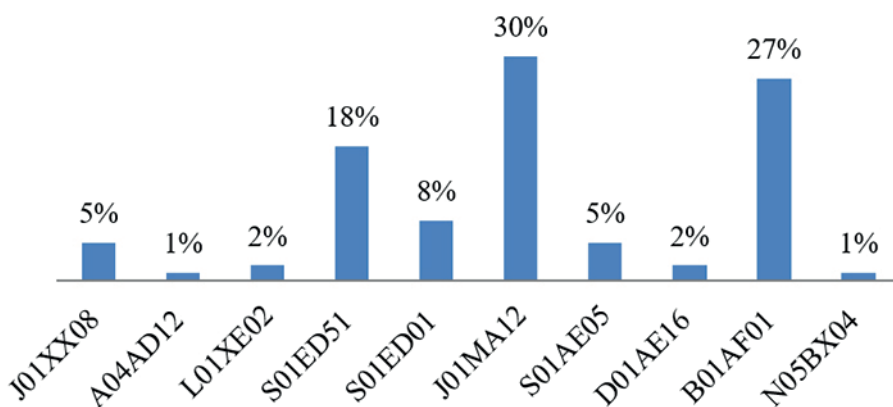


Рисунок 5 - Распределение номенклатуры ЛП по АТХ классификации

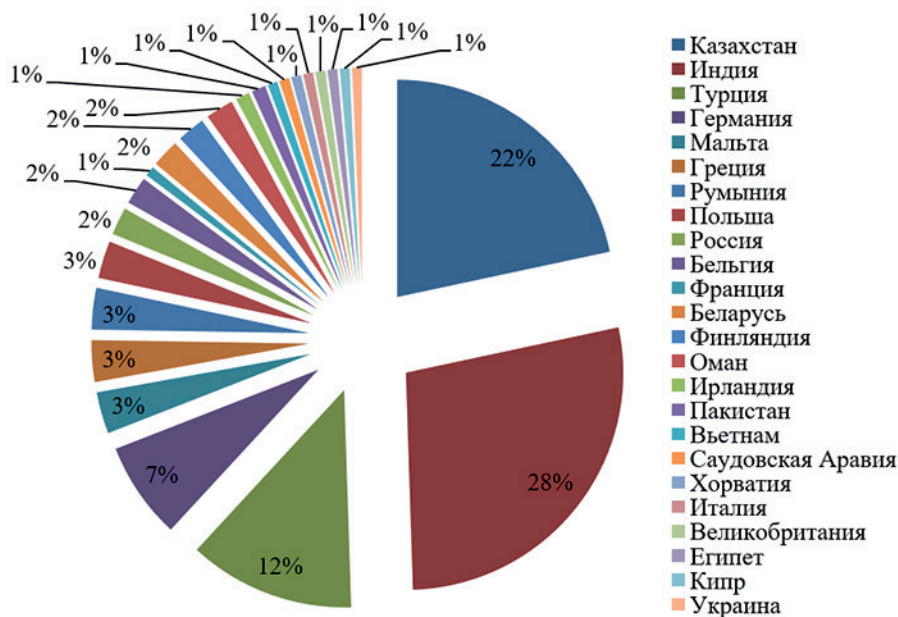


Рисунок 6 - Структура количества морфолинсодержащих лекарственных препаратов по странам производителям на фармацевтическом рынке Республики Казахстан

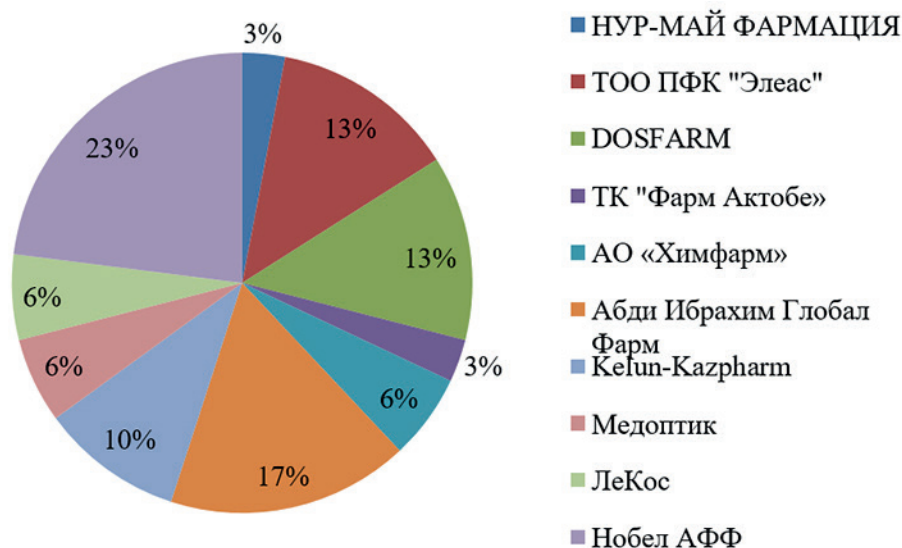


Рисунок 7 - Доля отечественных производителей морфолинсодержащих ЛС

лей лидирующее место занимают Нобел АФФ - 23 %, Абди Ибрахим Глобал Фарм – 17% и по 13% ТОО ПФК "Элеас" и DOSFARM (рисунок 7).

Выводы.

Настоящий обзор лекарственных препаратов был произведен для оценки широты фармакологической активности, актуальности и перспективности для создания новых лекарственных средств на основе пиперидина и морфолина. Согласно анализу Государственного реестра лекарственных средств и медицинских изделий РК количество зарегистрированных лекарственных средств, содержащие кольцо пиперидина или морфолина составляют 112 и 145 наименований соответственно. Структура информационного массива пиперидин и морфолинсодержащих ЛС, представлен 257 торговыми наименованиями, состоящие из 22 между-

народных непатентованных наименований (МНН), включающих 25 АТХ-групп. Лекарственные препараты этой группы представлены 35 странами производителями, среди которых ведущее место занимают Индия, Германия и Турция. Доля отечественных производителей составляет 20%, среди них лидирующее место занимают АО «Нобел фармацевтическая фабрика», АО «Химфарм» и ТОО «Абди Ибрахим Глобал Фарм». Следует отметить, что активные фармацевтические субстанции для производства данной группы лекарственных препаратов являются импортными. Таким образом, поиск и исследование в области разработки отечественной активной фармацевтической субстанции на основе производных пиперидина и морфолина является актуальной задачей для производства оригинальных лекарственных препаратов широкого спектра действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sandmeier T., Carreira E. M. Modern Catalytic Enantioselective Approaches to Piperidines. *Synthetic Approaches to Nonaromatic Nitrogen Heterocycles*. 2020; 249-271.
- Díez-Poza C., Barbero H., Díez-Varga A., Barbero A. The silyl-Prins reaction as an emerging method for the synthesis of heterocycles. *In Progress in Heterocyclic Chemistry*. 2018;30:13-41.
- Kaur G., Devi M., Kumari A., Devi R., Banerjee B. One-Pot Pseudo Five Component Synthesis of Biologically Relevant 1, 2, 6-Triaryl-4-arylamino-piperidine-3-ene-3-carboxylates: A Decade Update. *ChemistrySelect*. 2018;3(34):9892-9910.
- Kaur G., Devi P., Thakur S., Kumar A., Chandel R., Banerjee B. Magnetically separable transition metal ferrites: versatile heterogeneous nano-catalysts for the synthesis of diverse bioactive heterocycles. *ChemistrySelect*. 2019;4(7):2181-2199.
- Park S. B(C6F5)3-Catalyzed sp3 C-Si Bond Forming Consecutive Reactions. *Chinese Journal of Chemistry*. 2019;37(10):1057-1071.
- Sbei N., Listratova A.V., Titov A.A., Voskressensky L.G. Recent advances in electrochemistry for the synthesis of N-heterocycles. *Synthesis*. 2019;51(12):2455-2473.
- Vargas D.F., Larghi E.L., Kaufman T.S. The 6π-azaelectrocyclization of azatrienes. Synthetic applications in natural products, bioactive heterocycles, and related fields. *Natural product reports*. 2019;36(2):354-401.
- Bates R.W., Ko W., Barát V. The endo-aza-Michael addition in the synthesis of piperidines and pyrrolidines. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2020;18(5):810-829.
- Kaur N., Ahlawat N., Verma Y., Grewal P., Bhardwaj P., Jangid N.K. Cu-assisted C–N bond formations in six-membered N-heterocycle synthesis. *Synthetic Communications*. 2020;50(8):1075-1132.
- Neto J.S.S., Zeni G. Ten years of progress in the synthesis of six-membered N-heterocycles from alkynes and nitrogen sources. *Tetrahedron*. 2020;76(4):130876.
- Maurya R.K., Sharma D., Kumari S., Chatterjee R., Khatravath M., Dandela R. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Domino-Cyclization Strategies for Functionalized Heterocyclic/Carbocyclic Compounds. *ChemistrySelect*. 2022;7(28):e202201408.
- Slivka M., Korol N. Synthesis of mononuclear heterocycles via electrophilic cyclization. *Monatshfte für Chemie-Chemical Monthly*. 2022; 153(1):1-8.
- Берилло Д.А. Синтез, свойства и биологическая активность производных гидразидов и тиосемикарбазидов. монография ISBN 978- 601-246-749-9 / Алматы: «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова».2023;251
- Хамитова А.Е. Берилло Д.А. In silico оценка фармакокинетических параметров и токсичности новых производных гидразидов пиперидина и морфолина. *Вестник КазНМУ*. 2022;4(63):90-110.

- 15 Liu G.Q., Opatz T. Recent Advances in the Synthesis of Piperidines: Functionalization of Preexisting Ring Systems. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2018;125:107-234.
- 16 Martinelli D., Bitetto V., Tassorelli C. Lasmiditan: an additional therapeutic option for the acute treatment of migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2021;21(5):491-502.
- 17 McLoman, D. P., Pope, J. E., Gotlib, J., & Harrison, C. N. (2021). Current and future status of JAK inhibitors. *The Lancet*, 398(10302), 803-816.
- 18 Rathore A., Asati V., Kashaw S.K., Agarwal S., Parwani D., Bhattacharya S., Mallick C. The recent development of piperazine and piperidine derivatives as antipsychotic agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(3):362-379.
- 19 R. Kumar R.V., Srinivasa S. Kapur Emphasizing morpholine and its derivatives (maid): typical candidate of pharmaceutical importance. *Int. J.Chem. Sci*. 2016;14:1777e1788
- 20 Gouvea D.P., Vasconcellos F.A., dos Anjos Berwaldt G., Neto A.C.P.S., Fischer G., Sakata R.P., Cunico W. 2-Aryl-3-(2-morpholinoethyl) thiazolidin-4-ones: synthesis, anti-inflammatory in vivo, cytotoxicity in vitro and molecular docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;118:259-265.
- 21 Козловский В.И. и др. Анальгетическая активность оригинальных веществ пиперидинового ряда: экспериментальное исследование на модели термического раздражения. *Журн. ГрГМУ*. 2014;3:38-41.
- 22 Vardanyan R.S., Hruby V.J. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med. Chem*. 2014; 6(4):385-412.
- 23 Dragutan I., Dragutan V., Mitan, C., Vosloo H.C., Delaude L., Demonceau A. Metathesis access to monocyclic iminocyclitol-based therapeutic agents. *Beilstein journal of organic chemistry*. 2011;7(1):699-716.
- 24 Dragutan I., Dragutan V., Demonceau A. Targeted drugs by olefin metathesis: piperidine-based iminosugars. *RSC advances*. 2012;2(3):719-736. DOI: 10.1039/C1RA00910A
- 25 Umar Y. Analysis of the structures, electronic, and spectroscopic properties of piperidine-based analgesic drugs carfentanil and acetylfentanyl. *Arabian Journal for Science and Engineering*. 2022;47(1):511-522.
- 26 Archana Kumari, Rajesh K. Singh Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). *Bioorganic Chemistry*. 2020;96:103578, ISSN 0045-2068, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103578>
- 27 Pal'Chikov V.A. Morpholines. Synthesis and biological activity. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2013;49:787-814.
- 28 Tzara A., Xanthopoulos D., Kourounakis A.P. Morpholine as a scaffold in medicinal chemistry: an update on synthetic strategies. *ChemMedChem*. 2020;15(5):392-403.
- 29 Kourounakis A. P., Xanthopoulos, D., Tzara, A. Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Medicinal Research Reviews*. 2020;40(2):709-752.
- 30 Arshad F., Khan M.F., Akhter W., Alam M.M., Nainwal L.M., Kaushik S.K., Akhter M., Parvez S., Hasan S.M., Shaquiquzzaman M., Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review. *European journal of medicinal chemistry*. 2019;167:324-356.
- 31 Kumari A., Singh, R.K. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). *Bioorganic Chemistry*. 2020;96:103578.
- 32 Lenci E., Calugi L., Trabocchi A. Occurrence of morpholine in central nervous system drug discovery. *ACS Chemical Neuroscience*. 2021;12(3):378-390.

REFERENCES

- 1 Sandmeier T., Carreira E. M. Modern Catalytic Enantioselective Approaches to Piperidines. *Synthetic Approaches to Nonaromatic Nitrogen Heterocycles*. 2020; 249-271.
- 2 Díez-Poza C., Barbero H., Díez-Varga A., Barbero A. The silyl-Prins reaction as an emerging method for the synthesis of heterocycles. *In Progress in Heterocyclic Chemistry*. 2018;30:13-41.
- 3 Kaur G., Devi M., Kumari A., Devi R., Banerjee B. One-Pot Pseudo Five Component Synthesis of Biologically Relevant 1, 2, 6-Triaryl-4-arylamino-piperidine-3-ene-3-carboxylates: A Decade Update. *ChemistrySelect*. 2018;3(34):9892-9910.
- 4 Kaur G., Devi P., Thakur S., Kumar A., Chandel R., Banerjee B. Magnetically separable transition metal ferrites: versatile heterogeneous nano-catalysts for the synthesis of diverse bioactive heterocycles. *ChemistrySelect*. 2019;4(7):2181-2199.
- 5 Park S. B.(C6F5) 3-Catalyzed sp3 C-Si Bond Forming Consecutive Reactions. *Chinese Journal of Chemistry*. 2019;37(10):1057-1071.
- 6 Sbei N., Listratova A.V., Titov A.A., Voskressensky L.G. Recent advances in electrochemistry for the synthesis of N-heterocycles. *Synthesis*. 2019;51(12):2455-2473.
- 7 Vargas D.F., Larghi E.L., Kaufman T.S. The 6π-azaelectrocyclization of azatrienes. *Synthetic applications in natural products, bioactive heterocycles, and related fields. Natural product reports*. 2019;36(2):354-401.
- 8 Bates R.W., Ko W., Barát V. The endo-aza-Michael addition in the synthesis of piperidines and pyrrolidines. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2020;18(5):810-829.
- 9 Kaur N., Ahlawat N., Verma Y., Grewal P., Bhardwaj P., Jangid N.K. Cu-assisted C–N bond formations in six-membered N-heterocycle synthesis. *Synthetic Communications*. 2020;50(8):1075-1132.
- 10 Neto J.S.S., Zeni G. Ten years of progress in the synthesis of six-membered N-heterocycles from alkynes and nitrogen sources. *Tetrahedron*. 2020;76(4):130876.
- 11 Maurya R.K., Sharma D., Kumari S., Chatterjee R., Khatravath M., Dandela R. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Domino-Cyclization Strategies for Functionalized Heterocyclic/Carbocyclic Compounds. *ChemistrySelect*. 2022;7(28):e202201408.
- 12 Slivka M., Korol N. Synthesis of mononuclear heterocycles via electrophilic cyclization. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*. 2022; 153(1):1-8.
- 13 Berillo D.A. Sintez, svojstva i biologičeskaja aktivnost' proizvodnyh gidrazidov i tosemikarbazidov. monografija ISBN 978- 601-246-749-9 / Almaty: «KazNMU im. S.D. Asfendijarova».2023;251
- 14 Hamitova A.E. Berillo D.A. In silico očenka farmakokinetičeskikh parametrov i toksičnosti novykh proizvodnyh gidrazidov piperidina i morfolina. *Vestnik KazNMU*. 2022;4(63):90-110.
- 15 Liu G.Q., Opatz T. Recent Advances in the Synthesis of Piperidines: Functionalization of Preexisting Ring Systems. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2018;125:107-234.
- 16 Martinelli D., Bitetto V., Tassorelli C. Lasmiditan: an additional therapeutic option for the acute treatment of migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2021;21(5):491-502.
- 17 McLoman, D. P., Pope, J. E., Gotlib, J., & Harrison, C. N. (2021). Current and future status of JAK inhibitors. *The Lancet*, 398(10302), 803-816.
- 18 Rathore A., Asati V., Kashaw S.K., Agarwal S., Parwani D., Bhattacharya S., Mallick C. The recent development of piperazine and piperidine derivatives as antipsychotic agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(3):362-379.
- 19 R. Kumar R.V., Srinivasa S. Kapur Emphasizing morpholine and its derivatives (maid): typical candidate of pharmaceutical importance. *Int. J.Chem. Sci*. 2016;14:1777e1788
- 20 Gouvea D.P., Vasconcellos F.A., dos Anjos Berwaldt G., Neto A.C.P.S., Fischer G., Sakata R.P., Cunico W. 2-Aryl-3-(2-morpholinoethyl) thiazolidin-4-ones: synthesis, anti-inflammatory in vivo, cytotoxicity in vitro and molecular docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;118:259-265.
- 21 Kozlovskij V.I. i dr. Anal'getičeskaja aktivnost' original'nyh veshhestv piperidinovogo rjada: jeksperimental'noe issledovanie na modeli termičeskogo razdraženija. *Zhurn. GrGМУ*. 2014;3:38-41.
- 22 Vardanyan R.S., Hruby V.J. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med. Chem*. 2014; 6(4):385-412.
- 23 Dragutan I., Dragutan V., Mitan, C., Vosloo H.C., Delaude L., Demonceau A. Metathesis access to monocyclic iminocyclitol-based therapeutic agents.

- Beilstein journal of organic chemistry. 2011;7(1):699-716.
- 24 Dragutan I., Dragutan V., Demonceau A. Targeted drugs by olefin metathesis: piperidine-based iminosugars. RSC advances. 2012;2(3):719-736. DOI: 10.1039/C1RA00910A
- 25 Umar Y. Analysis of the structures, electronic, and spectroscopic properties of piperidine-based analgesic drugs carfentanil and acetylfentanyl. Arabian Journal for Science and Engineering. 2022;47(1):511-522.
- 26 Archana Kumari, Rajesh K. Singh Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). Bioorganic Chemistry. 2020;96:103578, ISSN 0045-2068, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103578>
- 27 Pal'Chikov V.A. Morpholines. Synthesis and biological activity. Russian Journal of Organic Chemistry. 2013;49:787-814.
- 28 Tzara A., Xanthopoulos D., Kourounakis A.P. Morpholine as a scaffold in medicinal chemistry: an update on synthetic strategies. ChemMedChem. 2020;15(5):392-403.
- 29 Kourounakis A. P., Xanthopoulos, D., Tzara, A. Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. Medicinal Research Reviews. 2020;40(2):709-752.
- 30 Arshad F., Khan M.F., Akhtar W., Alam M.M., Nainwal L.M., Kaushik S.K., Akhter M., Parvez S., Hasan S.M., Shaquiquzaman M., Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review. European journal of medicinal chemistry. 2019;167:324-356.
- 31 Kumari A., Singh, R.K. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). Bioorganic Chemistry. 2020;96:103578.
- 32 Lenci E., Calugi L., Trabocchi A. Occurrence of morpholine in central nervous system drug discovery. ACS Chemical Neuroscience. 2021;12(3):378-390.

Сведения об авторах

Хамитова Акжонас Ермаковна - <https://orcid.org/0000-0001-7978-1468> PhD докторант специальности «Фармация», НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, akzhonas_94@mail.ru +7702-436-39-52

Берилло Дмитрий Александрович - <https://orcid.org/0000-0003-2534-9367> PhD, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, berillo.d@kaznmu.kz +7707-117-69-74

Жумашова Гүлсім Тоқановна – <https://orcid.org/0000-0002-5997-0584> PhD, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, g.zhumashova@mail.ru +7777-963-61-47

Авторлар туралы мәліметтер

Хамитова Акжонас Ермаковна - <https://orcid.org/0000-0001-7978-1468> "Фармация" мамандығының PhD докторанты, "С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., akzhonas_94@mail.ru +7702-436-39-52

Берилло Дмитрий Александрович - <https://orcid.org/0000-0003-2534-9367> PhD, Фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының доценті, "С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., berillo.d@kaznmu.kz +7707-117-69-74

Жумашова Гүлсім Тоқановна – <https://orcid.org/0000-0002-5997-0584> PhD, Фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының меңгерушісі, "С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" КЕАҚ, Алматы қ., g.zhumashova@mail.ru +7777-963-61-47

Information about authors

Khamitova Akzhonas Ermakovna - <https://orcid.org/0000-0001-7978-1468> PhD student of the specialty "Pharmacy", Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, akzhonas_94@mail.ru +7702-436-39-52

Berillo Dmitry Aleksandrovich - <https://orcid.org/0000-0003-2534-9367> PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Pharmacognosy and Botany, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, berillo.d@kaznmu.kz +7707-117-69-74

Zhumashova Gulsim Tokanovna – <https://orcid.org/0000-0002-5997-0584> PhD, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Pharmacognosy and Botany, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, g.zhumashova@mail.ru +7777-963-61-47

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.