

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ АЛКАЛОИДЫ ТЕВИНОЛЬНОГО И  
ОРВИНОЛЬНОГО РЯДА И СПОСОБЫ ИХ МОДИФИКАЦИИ**

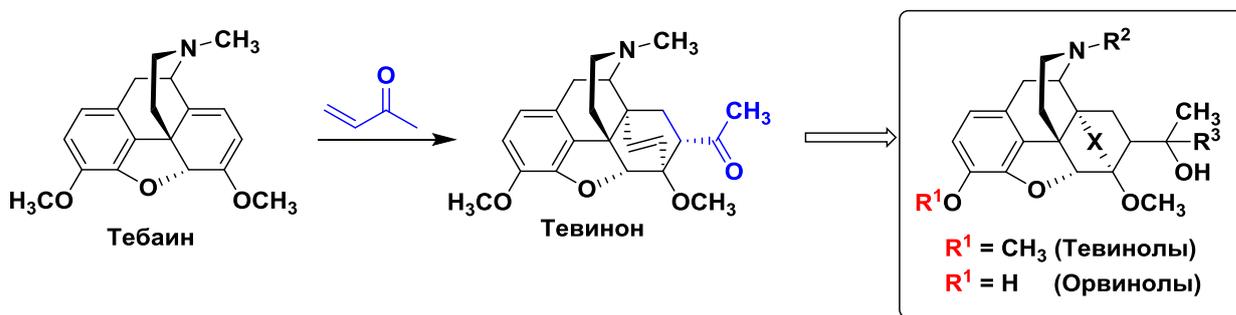
1.4.3 – Органическая химия

Автор: Зеленцова Мария Валерьевна  
Научный руководитель: д.х.н. Моисеев Сергей Константинович

Москва – 2024

Тевинолы и их 3-*O*-деметилованные производные орвинолы – представители важнейшего класса полусинтетических лигандов опиоидных рецепторов (ОР), которые получают модификацией природного алкалоида тебаина (Схема 1). Наличие в структуре тебаина диенового фрагмента позволяет ему вступать в реакции Дильса-Альдера. Так, в 1967 году английским химиком Кеннетом Бентли был получен аддукт тебаина с метилвинилкетонам – тевинон, который и является исходным соединением для синтеза тевинолов и орвинолов. Впоследствии такие мостиковые соединения стали называть соединениями Бентли.

Схема 1.



Лекарственные средства на основе опиоидов используются в качестве сильных анальгетиков в онкологии, хирургии, военной медицине и медицине катастроф, для лечения острых передозировок опиоидов в хирургии и наркологии, для диагностики и лечения наркоманий и алкоголизма, лечения нарушений работы желудочно-кишечного тракта, ожирения, как противокашлевые средства и т. д.

Однако положительные эффекты лигандов ОР могут сопровождаться целым комплексом нежелательных и даже смертельно опасных побочных эффектов, основными из которых являются угнетение дыхания (вплоть до его полной остановки), развитие запоров, физической и психической зависимости, толерантности и т. д. В связи с этим, важнейшим направлением химических исследований в области лигандов ОР является поиск новых соединений данного типа с повышенной селективностью к определенным типам опиоидных рецепторов и пониженным уровнем нежелательных побочных эффектов.

Известно, что введение атомов фтора в молекулы физиологически активных соединений способно влиять как на выраженность эффекта, так и на профиль активности. Наша идея заключается в замене части атомов водорода на фтор в одном из фармакофорных фрагментов тевинолов и орвинолов – положении С(20) (рис. 1).



3. Продемонстрировать возможность проведения *N*-функционализации и *O*-деметилирования полученных С(21)-дифтортевинолов.

На первом этапе работы нам было необходимо получить дифторкетоны **3** и **4** (рис. 2), которые будут являться исходными соединениями для синтеза целевых третичных спиртов, содержащих CF<sub>2</sub>H-группу в положении С(20). Начали с разработки метода получения кетона **3**.

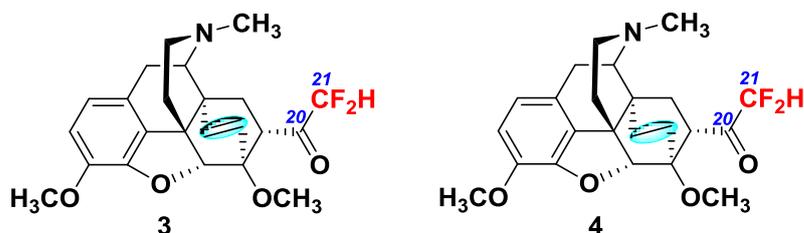
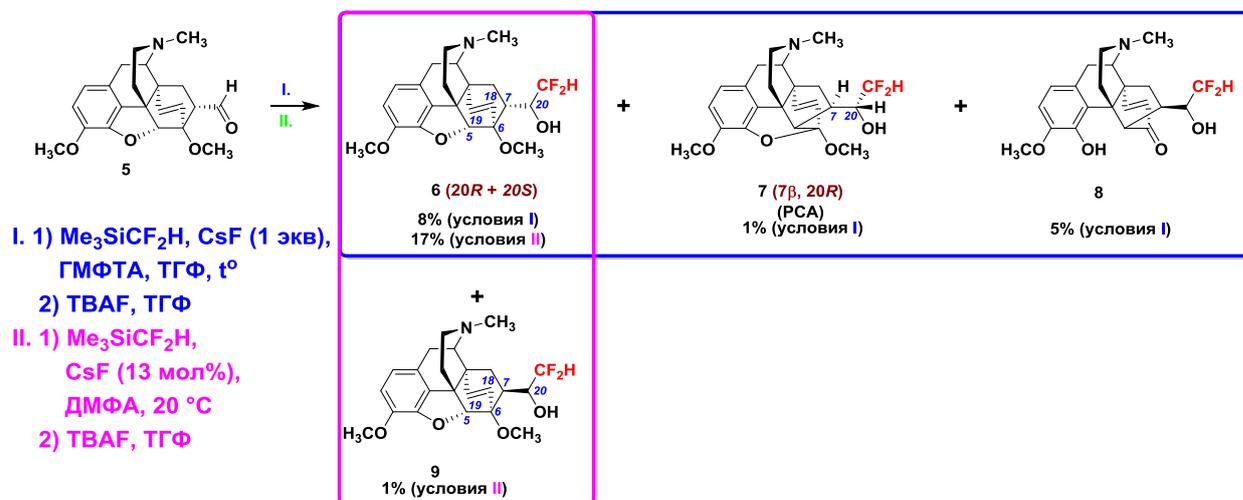


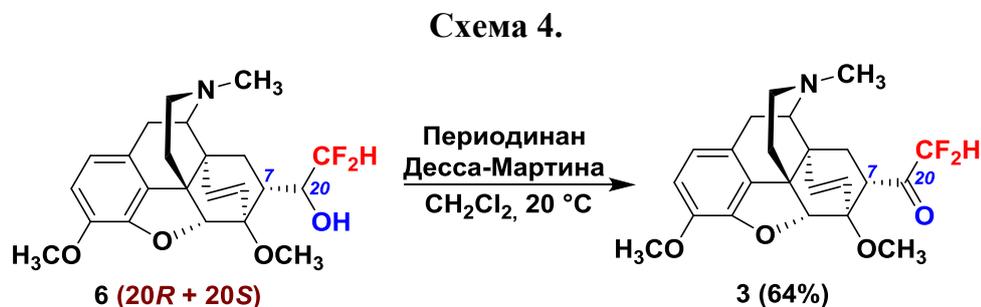
Рисунок 2.

Для этого в качестве исходного соединения взяли альдегид – тевиаль (**5**) и вводили его в реакцию с (диформетил)триметилсиланом (Схема 3). В зависимости от условий реакции образуются разные продукты. Во всех случаях наблюдается образование целевых вторичных спиртов **6** в виде смеси С(20)-эпимеров. В более жестких условиях (1 экв. CsF) также были выделены продукт перегруппировки **7**, структура которого подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, и продукт его гидролиза **8**. В более мягких условиях (12% мол. CsF) образуются исключительно вторичные спирты, с небольшим выходом также был выделен 7β-эпимер вторичного спирта **9**.

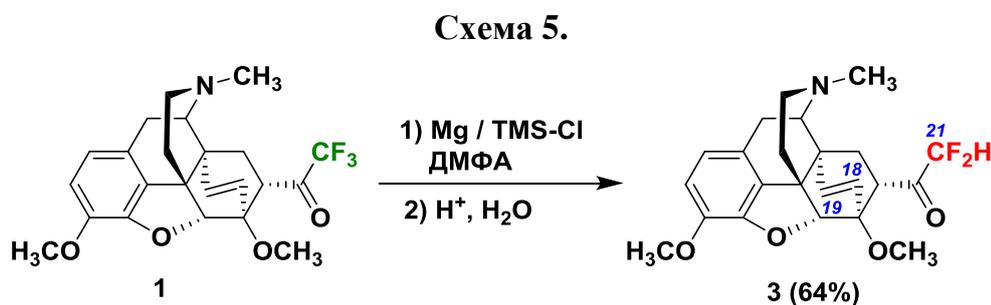
Схема 3.



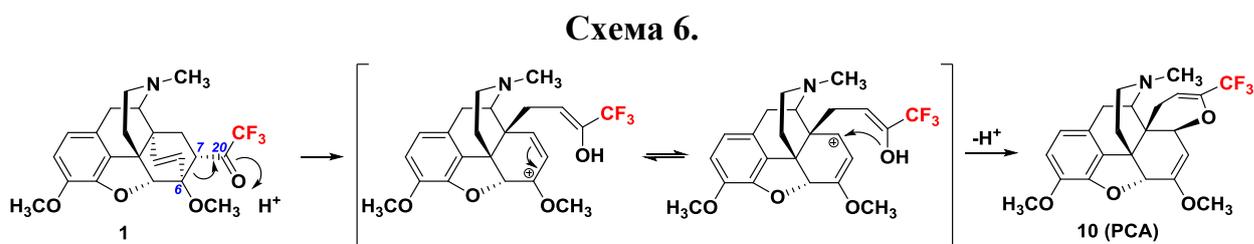
Смесь вторичных спиртов **6**, эпимерных при C(20), окисляли по Дессу-Мартину и получали необходимый кетон **3** с выходом 64% (Схема 4). Однако сложности с выделением исходных спиртов и их низкий выход на предыдущей стадии делают данный подход неудачным.



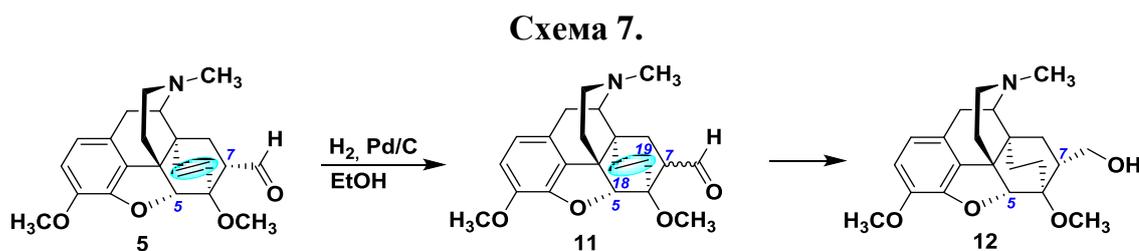
Поэтому мы решили исследовать альтернативный путь получения кетона **3**. Взяли легкодоступный трифтортевинон (**1**) и вводили его в реакцию дефторирования под действием магния в присутствии триметилхлорсилана (Схема 5). В результате получили необходимый кетон **3** с 18,19-двойной связью с выходом 64%.



Далее необходимо было получить 18,19-гидрированный аналог кетона **3** и весьма привлекательным подходом выглядит использование аналогичной реакции. Для осуществления данного подхода сперва было необходимо прогидрировать трифтортевинон (**1**). Но даже в достаточно жестких условиях конверсия исходного кетона **1** составила всего 15%, а с помощью колоночной реакции был выделен совершенно иной продукт – простой эфир **10** (Схема 6). По-видимому, в ходе реакции происходит разрыв связи C(6)-C(7) с протонированием карбонильного атома кислорода с последующим алкилированием аллильного карбокатиона.



Поэтому решили получить гидрированный трифторкетон из альдегида. Стали гидрировать тевиаль (**5**), оказалось, что данная реакция чувствительна к времени проведения (Схема 7, Таблица 1). При проведении гидрирования в течение 25 минут образуется  $7\alpha$ -эпимер **11** с небольшим количеством продукта полного восстановления – первичного спирта **12**. При увеличении времени гидрирования начинает протекать эпимеризация при C(7) и в реакционной смеси наблюдается наличие  $7\beta$ -эпимера **11**. При гидрировании в течение 16 часов образуется исключительно первичный спирт **12**.



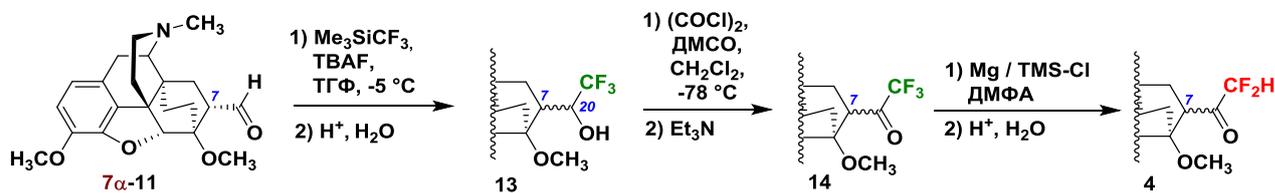
**Таблица 1** – Гидрирование альдегида **5** ( $H_2$ , Pd/C, 1 атм.) и соотношение образующихся продуктов (соотношение определяли по интегральным интенсивностям сигналов H(5) и CHO в спектрах  $^1H$  ЯМР реакционных смесей).

Время гидрирования, мин	Соотношение продуктов, %		
	$7\alpha$ - <b>11</b>	$7\beta$ - <b>11</b>	<b>12</b>
25	90	-	10
60	70	20	10
900	-	-	100

Чистый  $7\alpha$ -эпимер альдегида **11** вводили в реакцию с реактивом Рупперта-Пракаша (Схема 8). В результате получали смесь вторичных спиртов **13** в виде четырех эпимеров как при C(7), так и при C(20). Эту смесь спиртов **13** подвергали окислению по Дессу-Мартину, что привело к образованию C(7)-эпимерных кетонов **14**, которые вводили в реакцию дефторирования. Однако данная реакция

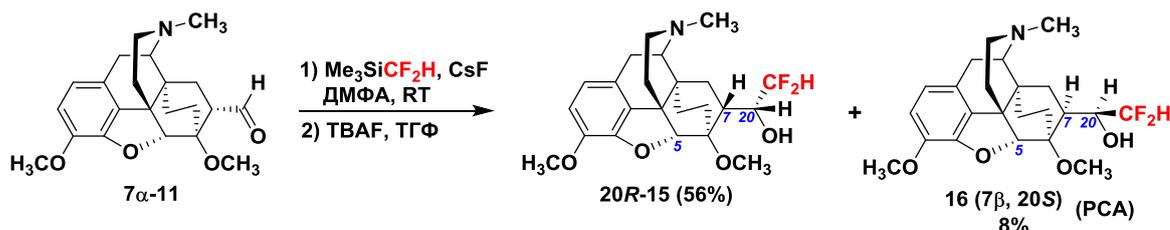
протекает заметно хуже, чем в случае ненасыщенного аналога. Спустя 4 суток конверсия исходных кетонов составила всего 50% и выделить необходимый кетон **4** нам не удалось.

### Схема 8.



Снова взяли гидрированный альдегид **7α-11** и вводили в его реакцию с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  (Схема 9). В результате получили смесь вторичных спиртов – целевой **7α**-эпимер **20R-15** и **7β**-эпимер **16**, абсолютная конфигурация которого подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

### Схема 9.



**7α**-Эпимер вторичного спирта **20R-15** окисляли по Дессу-Мартину и в результате получили целевой **18,19**-дигидро-**21,21**-дифтортевинон **4** (Схема 10).

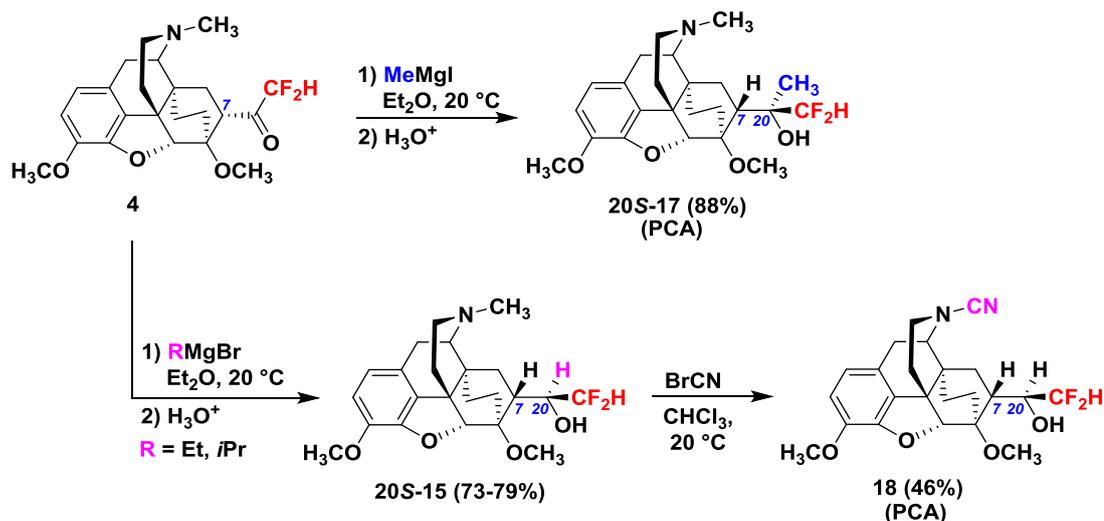
### Схема 10.



На следующем этапе работы нам было необходимо разработать методы стереоселективного получения каждого из **C(20)**-эпимеров фторированных третичных спиртов. В целом получать такие спирты можно исходя из фторированных кетонов взаимодействием с металлоорганическими соединениями, или из нефторированных кетонов путём взаимодействия с неким фторирующим агентом.

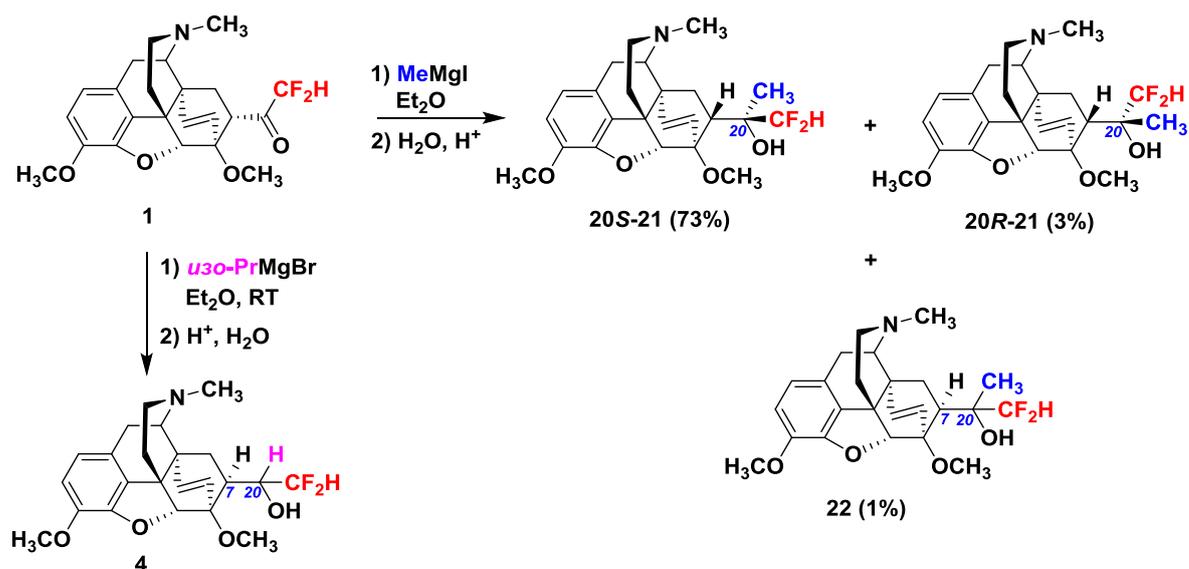
Сначала изучили взаимодействие дифторкетонов с реактивами Гриньяра. Взаимодействие кетона **4** с MeMgI приводит к образованию целевого третичного спирта **17** в виде единственного 20*S*-эпимера (Схема 11). При использовании реактивов Гриньяра, содержащих β-водородные атомы (EtMgBr, *изо*-PrMgBr), происходит восстановление карбонильной группы до вторичного спирта 20*S*-**15**. Этот спирт переводили в твёрдое цианопроизводное **18** и с помощью рентгеноструктурного анализа устанавливали 20*S*-конфигурацию хирального центра при С(20).

Схема 11.



В случае кетона **3** с ненасыщенной мостиковой связью реакция с MeMgI протекает менее селективно (Схема 14), образуются оба С(20)-эпимера третичного спирта 20*R*-**19** и 20*S*-**19** с 7α-конфигурацией с преимущественным образованием 20*S*-эпимера. Также с небольшим выходом был выделен 7β-эпимер третичного спирта **20**. Взаимодействие кетона **3** с *изо*-PrMgBr приводит к образованию вторичного спирта **6**.

Схема 14.

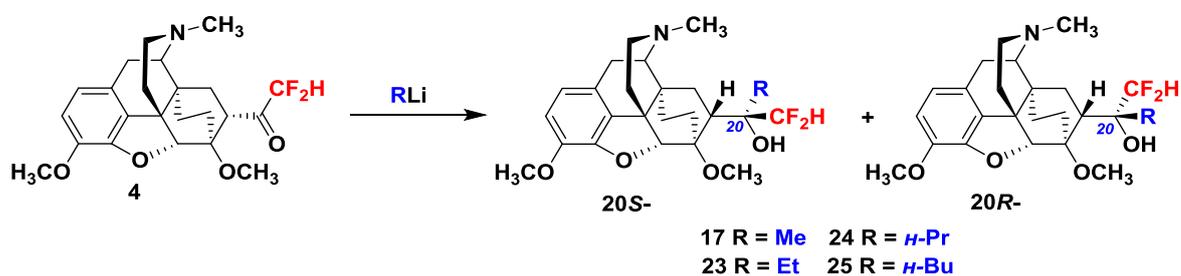


Таким образом, с помощью магнийорганических соединений возможно получать третичные спирты исключительно с метильным заместителем при С(20).

Поэтому, для решения проблемы получения серии третичных спиртов решили использовать литийорганические соединения, которые, как известно, менее склонны к протеканию процесса восстановления карбонильной группы.

Кетон **4** вводили в реакцию с рядом алкильных литийорганических соединений (Схема 15, Таблица 2). Практически во всех случаях образуется смесь целевых третичных спиртов в виде смеси С(20)-эпимеров из которой основной 20S-эпимер может быть легко выделен с помощью колоночной хроматографии или перекристаллизации.

Схема 15.



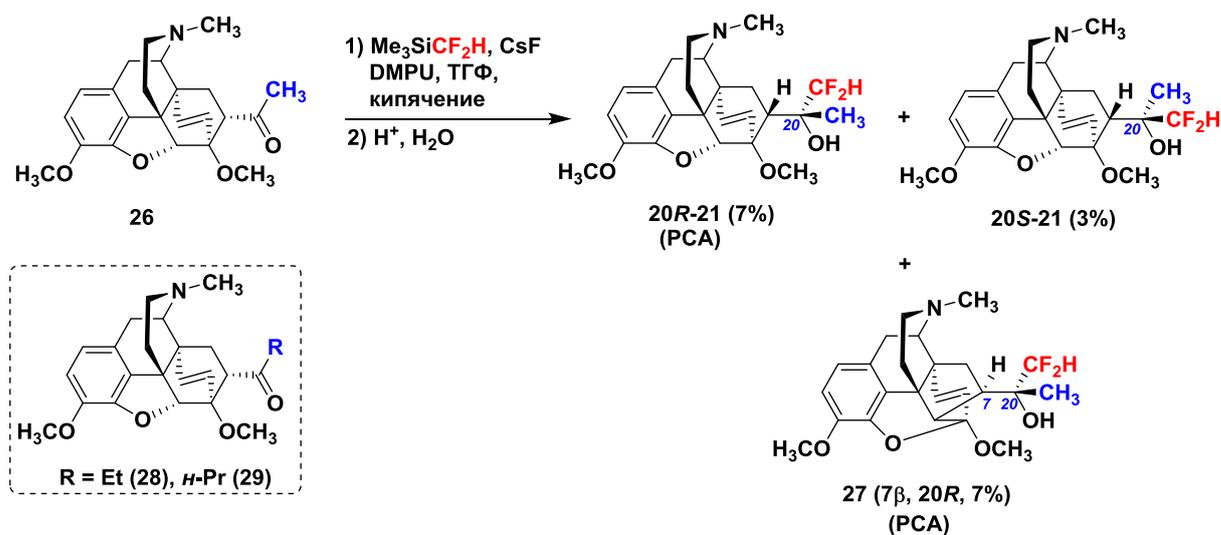
**Таблица 2** – Результаты реакции кетона **4** с RLi.

RLi	Растворитель	T, °C	Время, мин	Конверсия <b>4</b> , %	20S : 20R	Выход 20S, %
MeLi	ТГФ	-78	120	93	5 : 1	32
MeLi	Et <sub>2</sub> O	-78	30	100	1 : 0	80
EtLi	ТГФ	-78	60	85	10 : 1	41
EtLi	Et <sub>2</sub> O	-78	180	50	5 : 1	23
<i>n</i> -PrLi	ТГФ	-78	60	65	1 : 0	32
<i>n</i> -BuLi	ТГФ	-78	60	100	3 : 1	25

Этот подход позволил получить нам ряд 20S-эпимеров третичных спиртов **17**, **23-25** содержащих дифторметильную группу и различные алкильные заместители в положение C(20).

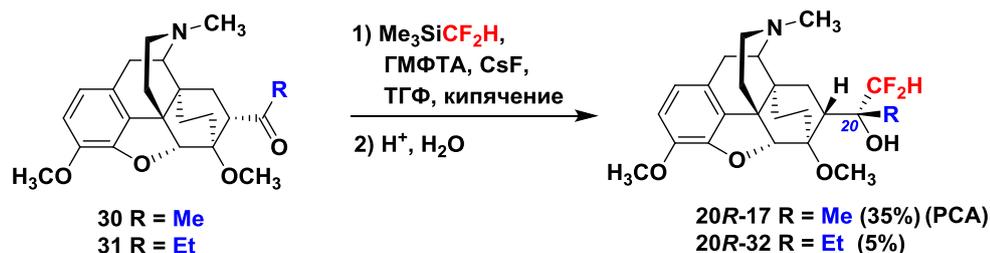
Альтернативный путь получения третичных спиртов заключается во взаимодействии нефторированных кетонов с неким фторирующим агентом, в данном случае с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>2</sub>H. Реакция тевинона (**26**) с этим реагентом приводит к образованию необходимых спиртов **21** с преимущественным образованием 20R-эпимера (Схема 16). Также образуется некоторое количество продукта перегруппировки **27**. Однако, выходы в данной реакции достаточно скромные, а кетоны с этильной **28** и *n*-пропильной **29** группами в реакцию вовсе не вступали.

**Схема 16.**



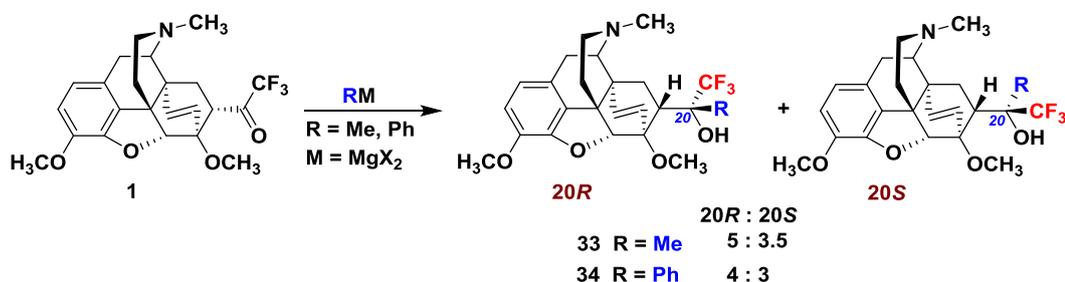
Кетоны с насыщенной мостиковой связью реагируют чуть лучше. Дигидротевинон (**30**) в аналогичных условиях дает необходимый третичный спирт **17** в виде единственного 20R-эпимера (Схема 17). Также в реакцию вступал и этильный кетон **31**, хотя и выход спирта 20R-**32** составил всего 5%.

### Схема 17.



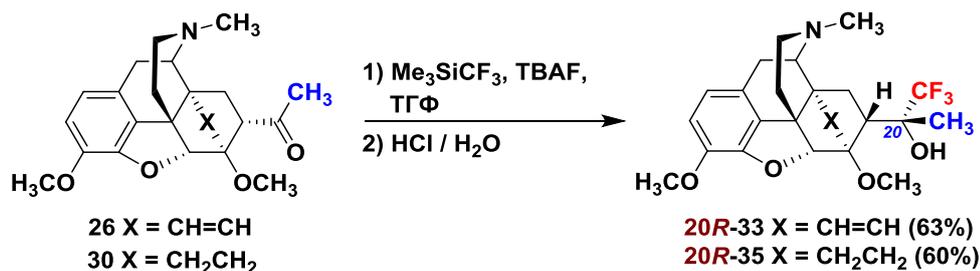
Ранее уже упоминалось о получении трифтортевинона (**1**) и о его использовании в качестве исходного соединения для синтеза фторированных тевинолов. Конкретно были получены спирты с метильным **33** и фенильным **34** заместителями (Схема 18).

### Схема 18.



Также ранее была продемонстрирована возможность взаимодействия нефторированных кетонов **26** и **30** с реактивом Рупперта-Пракаша (Схема 19).

### Схема 19.

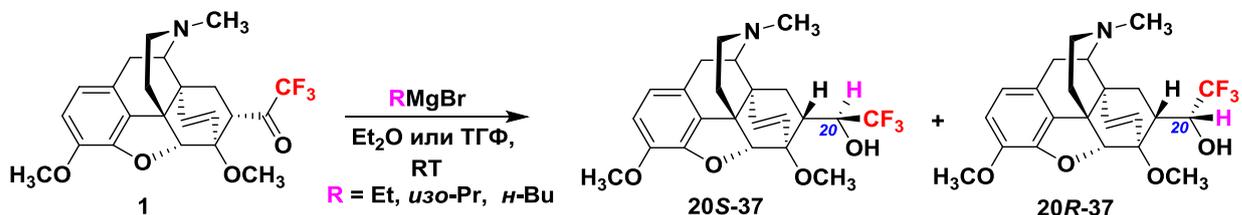


Однако ни условия для преимущественного образования каждого из C(20)-эпимеров, ни методы получения серий этих третичных спиртов разработаны не были.

Поэтому на следующем этапе исследования мы изучали реакцию трифтортевинона (**1**) с металлоорганическими соединениями. Начали с реактивов Гриньяра, содержащих  $\beta$ -водородные атомы (Схема 20). Здесь, как и в случае дифторированных кетонов, происходит восстановление карбонильной группы с образованием смеси C(20)-эпимерных вторичных спиртов **37**. Такой же результат

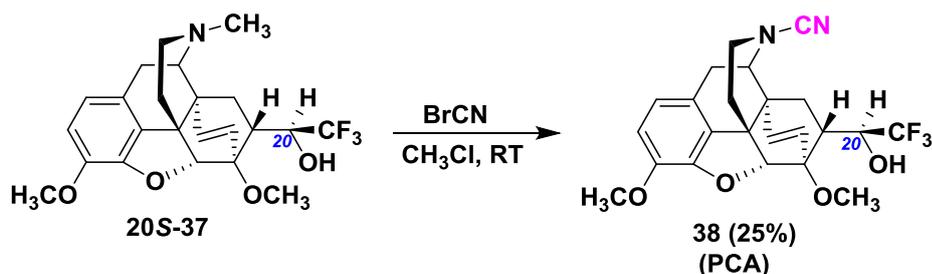
наблюдается и при использовании *изо*-PrLi, по-видимому, вследствие стерических затруднений для подхода объемного изопропильного заместителя к карбонильной группе кетона **1**.

Схема 20.



Абсолютную конфигурацию преобладающего эпимера вторичного спирта **37** определяли с помощью рентгеноструктурного анализа его *N*-цианопроизводного **38** (Схема 21).

Схема 21.



Ранее в нашей лаборатории было показано, что взаимодействие  $\text{AgMgX}$  с кетоном **1** в ТГФ приводит к образованию смеси *C*(20)-эпимерных спиртов **34**, **39-42** (Схема 22, Таблица 3) с преобладанием *20S*-эпимеров (PCA). При этом химические сдвиги группы  $\text{CF}_3$  в спектрах  $^{19}\text{F}$  ЯМР *20S*-эпимеров имели очень близкие значения (около  $-68.5 \div -68.7$  м. д.).

Нами обнаружено, что постоянство химических сдвигов группы  $\text{CF}_3$  в спектрах  $^{19}\text{F}$  ЯМР характерно не только для *20S*-, но и для *20R*-эпимеров (около  $-73.9$  м.д., Таблица 3). Таким образом, в случае соединений такого типа величина химического сдвига может быть использована для установления абсолютной конфигурации при *C*(20) на основании данных  $^{19}\text{F}$  ЯМР.

Схема 22.

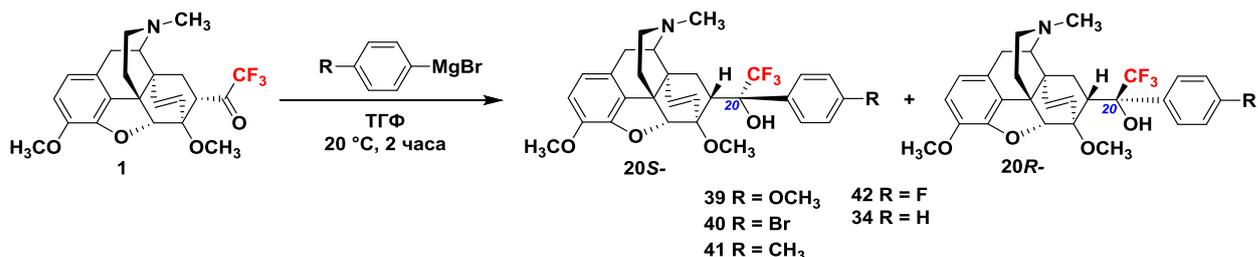


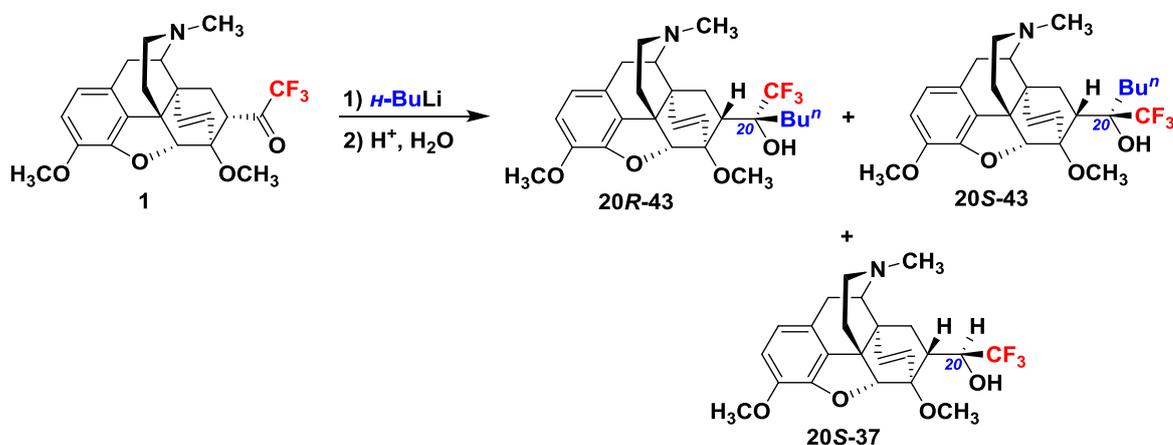
Таблица 3 – Результат реакции между кетоном **1** и ArMgBr.

Продукт	Выход эписмера, %	20S- : 20R <sup>1</sup>	δ(CF <sub>3</sub> ), м.д.		Внутримолекулярная водородная связь в 20S-эписмерах	
			20S	20R	ОН...О/Å	О–Н–О (°)
<b>39</b>	37	4 : 3	-68.74	-73.98	1.95(5)	137(4)
<b>40</b>	28	4 : 1	-68.67	-73.87	1.8635(17)	140.09(12)
<b>41</b>	40	4 : 1	-68.63	-73.90	1.8576(15)	156.11(12)
<b>42</b>	33	4 : 3	-68.71	-73.97	1.876(3)	138.00(19)
<b>34</b>	34	4 : 3	-68.50	-73.61	н/д	н/д

<sup>1</sup>Определяли по соотношению интегральных интенсивностей в спектре <sup>19</sup>F соответствующих реакционных смесей

Детальное изучение реакции кетона **1** с *n*-BuLi позволило выявить оптимальные условия для селективного получения исключительно 20S-эписмера спирта **43** (Схема 23, Таблица 4). Для этого необходимо проводить реакцию в ТГФ при низкой температуре (–78 °С) с использованием избытка литийорганического соединения.

Схема 23.





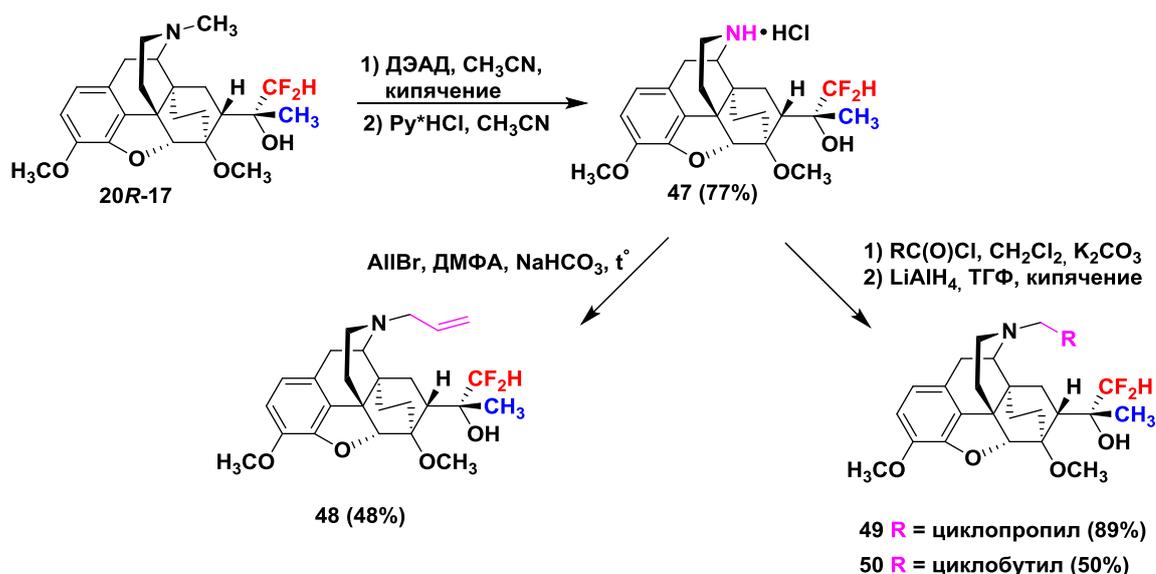
**Таблица 5** – Условия и результат реакции нефторированных кетонов с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ .

Кетон	Условия	Время, ч	20R : 20S	Конверсия	Выход 20R- эпимера, %
<b>26</b>	ТГФ, 20 °С, CsF (5 мол. %)	0.25	4 : 1	100	19
<b>28</b>	ТГФ, 20 °С, CsF (5 мол. %)	0.25	5 : 2	100	24
<b>29</b>	ТГФ, ГМФТА (5 экв.), CsF (0.65 экв.), 20 °С	2.5	4 : 1	85	48
<b>45</b>	ТГФ, ГМФТА (5 экв.), CsF (1 экв.), кипячение	11	5 : 2	84	28

Таким образом, в ходе данной части работы были найдены методы для стереоселективного образования каждого из C(20)-эпимеров ди- и трифтортевинолов, а также получены серии этих спиртов с алкильными и арильными заместителями в положении C(20).

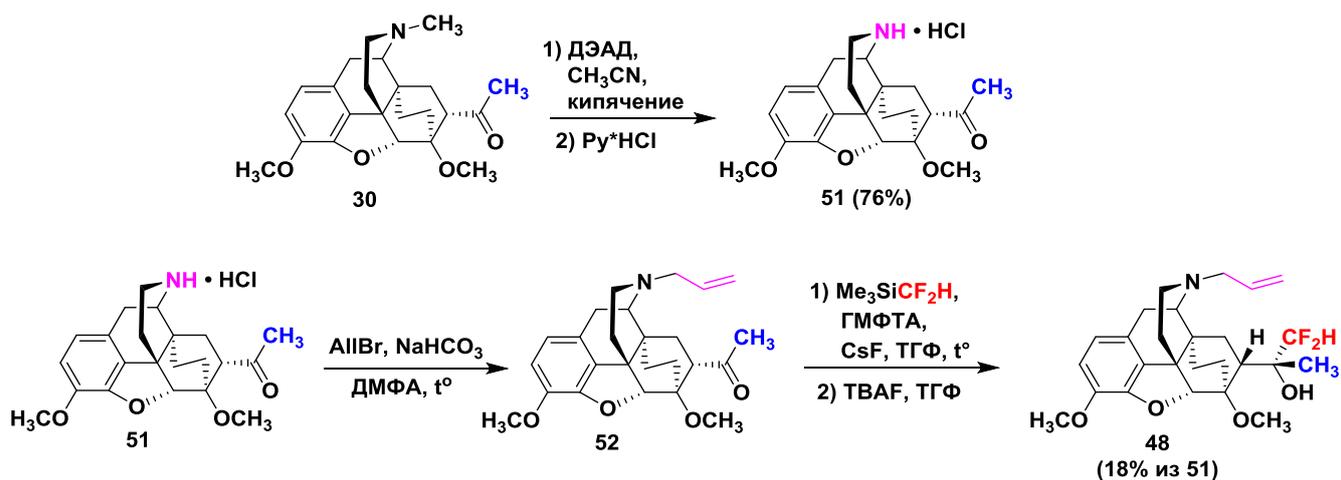
Далее было необходимо продемонстрировать возможность проведения модификаций в остальных фармакофорных фрагментах полученных дифтортевинолов. Начали с изучения возможности замены заместителя при азоте. Проводить такую функционализацию возможно несколькими путями. Первый подход заключается в проведении *N*-функционализации молекул тевинолов, уже содержащих группу  $\text{CF}_2\text{H}$ . Для осуществления этого подхода в качестве исходного соединения был взят спирт 20R-17, который подвергали *N*-деметилированию действием диэтилазодикарбоксилата (ДЭАД) (Схема 26). В результате был получен гидрохлорид *N*-норпроизводного 47. Реакция 47 с аллилбромидом привела к образованию *N*-аллильного производного 48. А реакции 47 с циклопропилкарбонилхлоридом или циклобутилкарбонилхлоридом с последующим восстановлением карбонильной группы в промежуточно образующихся амидах  $\text{LiAlH}_4$  позволили получить продукты 49 и 50.

### Схема 26.



Второй подход основан на введении в предварительно модифицированную желательным образом молекулу нефторированного тевинона группы  $\text{CF}_2\text{H}$  на одной из заключительных стадий. Для этого кетон **30** подвергали *N*-деметилированию по аналогичной методике. Полученный гидрохлорид **51** вводили в реакцию с аллилбромидом с получением соответствующего *N*-аллильного кетона **52** (Схема 27), который далее взаимодействовал с силаном, приводя к образованию спирта **48**. Конверсия исходного кетона составила всего 40%. Выход продукта **48** в расчете на гидрохлорид **51** составил 18%.

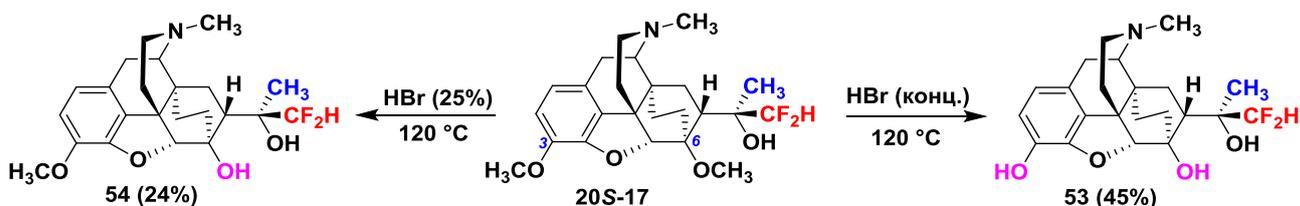
### Схема 27.



Далее нами был проведен поиск условий для превращения 21,21-дифтортевинолов в соответствующие 21,21-дифторорвинолы. Традиционно используемый для 3-*O*-деметилирования нефторированных спиртов  $\text{KOH}$ , к сожалению, в случае фторированных тевинолов оказался неэффективен. Согласно  $^{19}\text{F}$  ЯМР в реакционной смеси не наблюдалось наличия атомов фтора. При использовании бромистоводородной кислоты показано (Схема 28), что в

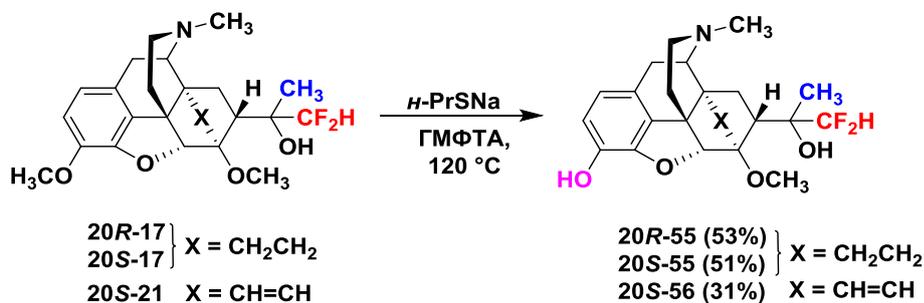
зависимости от концентрации кислоты протекают разные процессы. Нагревание спирта **20S-17** в концентрированной HBr при 120 °C в течение 30 минут приводит к образованию продукта одновременного 3-*O* и 6-*O*-деметилирования – 6-*O*-норорвинолу **53**, а использование 25%-ой HBr в аналогичных условиях позволило получить исключительно продукт 6-*O*-деметилирования **54**.

Схема 28.



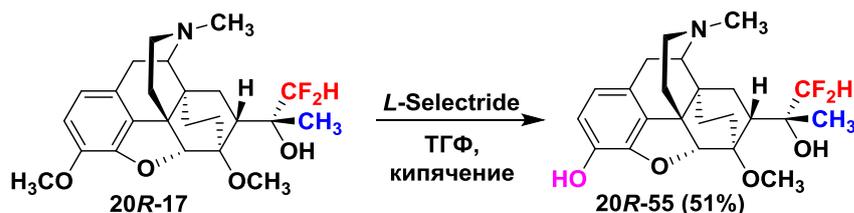
Решить проблему селективного 3-*O*-деметилирования удалось с помощью таких агентов как пропантриолат натрия или L-Selectride. Так, взаимодействие спиртов **20R-17**, **20S-17** и **20S-21** с *n*-PrSNa в указанных условиях привело к образованию целевых продуктов 3-*O*-деметилирования **20R-55**, **20S-55** и **20S-56** (Схема 29).

Схема 29.



Спирт **20R-17** также подвергали 3-*O*-деметилированию действием L-Selectride, что привело к образованию фенола **20R-55** с выходом 51% (Схема 30).

Схема 30.

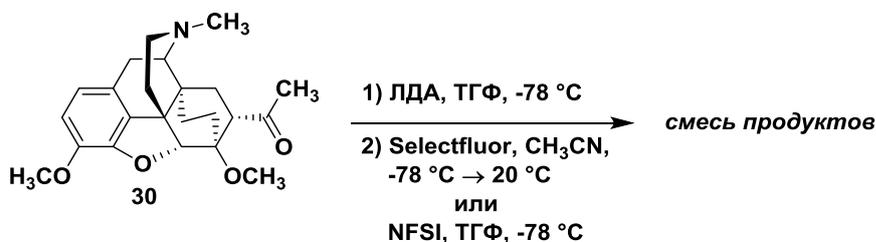


Оба метода 3-*O*-деметилирования дают сравнимые выходы целевых фенолов, однако использование тиолята требует более жестких условий и использования колоночной хроматографии для выделения целевого продукта.

В ходе настоящей работы нами также были предприняты попытки по созданию синтетических основ для получения С(21)-монофторированных соединений Бентли с целью получения тевинолов и орвинолов, содержащих в положении С(21) не только три или два, но и всего один атом фтора.

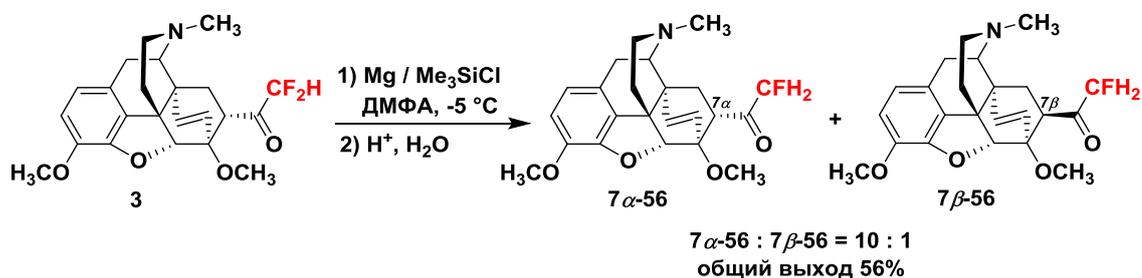
Депротонирование дигидротевинона (**30**) действием ЛДА с последующей реакцией промежуточно образующегося енолята с электрофильными фторирующими реагентами (Selectfluor, NFSI) привело к образованию сложных неразделимых смесей продуктов (Схема 31), содержащих как фрагменты CF<sub>2</sub>, так и CF (согласно <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} ЯМР).

Схема 31.



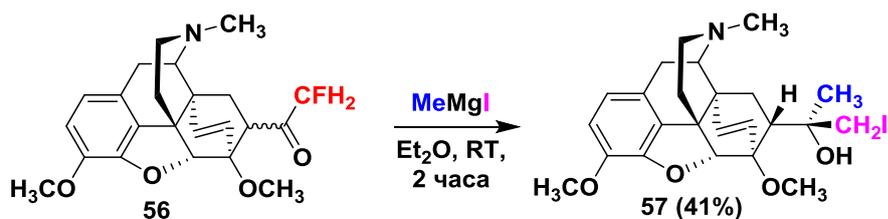
Поэтому мы обратились к уже известной реакции дефторирования. Взяли кетон **3**, ввели его в реакцию и получили целевой монофторкетон **56** в виде смеси С(7)-эпимеров в соотношении 10:1 (Схема 32). Суммарный выход обоих эпимеров составил 56%.

Схема 32.



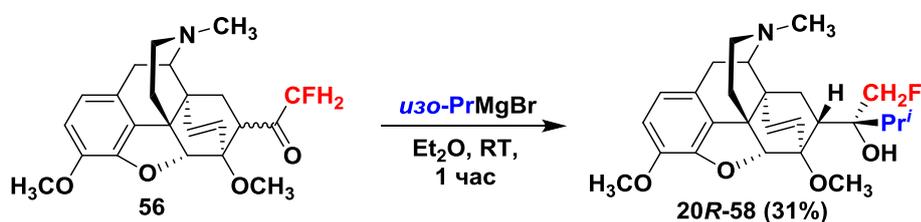
Полученный кетон **56** вводили в реакции с реагентами Гриньяра. Неожиданно оказалось, что основной продукт реакции с MeMgI не содержит атомов фтора. С помощью физико-химических методов исследования удалось установить структуру третичного спирта **57** с метильной и йодметильной группами (Схема 33).

Схема 33.



Реакция кетона **56** с *изо*-PrMgBr (Схема 34) привела к образованию смеси продуктов, из которой с помощью колоночной хроматографии был выделен целевой третичный спирт **20R-58** (31%).

Схема 34.



Таким образом, получение 21-фтортевинона (**56**) открывает перспективы для получения и изучения химии не известных до настоящего времени С(21)-монофторированных тевинолов.

Поскольку известно, что в орвинолах фармакофорный фрагмент, включающий атом С(20) и его окружение, отвечает не только за связывание с рецептором, но и за профиль активности соединений, необходимо было выяснить, сохраняется ли влияние заместителя при атоме азота, характерное для других типов опиоидных лигандов морфинанового типа, на профиль активности С(21)-фторированных орвинолов.

С этой целью в экспериментах *in vivo* на стандартной модели острой боли, вызванной термическим раздражителем у грызунов (тест отдергивания хвоста), была исследована<sup>1</sup> антиноцицептивная активность серии сходных по строению С(21)-фторированных орвинолов **59-61** (Рис. 3).

<sup>1</sup> Исследования фармакологической активности проводились в отделе психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова к.б.н. И. В. Белозерцевой под руководством д.м.н., проф. Э. Э. Зваргау

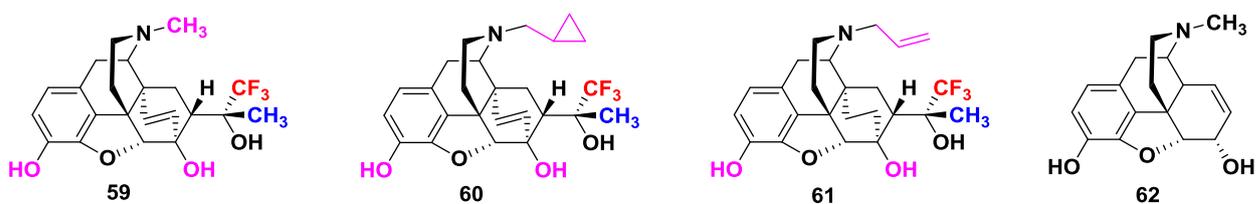


Рисунок 3.

По результатам экспериментов показано, что соединение **59** в дозах 1,0–10,0 мг/кг оказывает обезболивающее действие, сохраняя активность на уровне морфина (**62**) в течение 30–180 мин. Циклопропилметильное производное **60** продемонстрировало свойства частичного опиоидного агониста, а соединение **61** не обладает анальгетической активностью.

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Впервые получены 21,21-дифтортевиноны, которые являются ключевыми исходными соединениями в синтезе 21,21-дифторзамещенных тевинолов и орвинолов. 21,21-Дифтортевинон получается дефторированием легкодоступного 21,21,21-трифтортевинона. 18,19-Дигидро-21,21-дифтортевинон целесообразно получать взаимодействием тевиналя ([4+2]-циклоаддукта тебаина с акролеином) с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  с последующим окислением образующейся смеси эпимерных вторичных спиртов.
2. Разработаны методы диастереоселективного получения любого из C(20)-эпимеров 21,21-ди- и 21,21,21-трифтортевинолов. Установлено, что получать 20*S*-эпимеры следует взаимодействием 21,21-дифтортевинона и 21,21,21-трифтортевинона с алкильными литийорганическими соединениями RLi. Получать 20*R*-эпимеры 21,21-ди- и 21,21,21-трифтортевинолов целесообразно взаимодействием нефторированных тевинона, 18,19-дигидротевина или их аналогов с  $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$  или  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ .
3. 21,21-Дифтортевинолы, замещенные у N(17) группами, отличными от метильной, могут быть получены либо модификацией N-метил-21,21-дифтортевинолов с сохранением  $\text{CF}_2\text{H}$ -группы, либо введением  $\text{CF}_2\text{H}$ -группы на одной из заключительных стадий многоступенчатой трансформации нефторированного исходного соединения.
4. Процесс O-деметилирования 21,21-дифтортевинолов действием водного раствора HBr чувствителен к концентрации кислоты. С разбавленной кислотой протекает селективное 6-O-деметилирование; при использовании концентрированной HBr протекает одновременно 3-O- и 6-O-деметилирование.

Проводить селективное 3-*O*-деметилование целесообразно действием пропантиолята натрия или L-Selectride.

5. Осуществленный синтез 21-фтортевинона открывает перспективы для получения и изучения химии C(21)-монофторированных тевинолов – не известного до настоящего времени класса монофторированных опиоидных лигандов.

6. Наличие даже трех атомов фтора в положении C(21) орвинолов не устраняет их сродства к опиоидным рецепторам, а проявляемый этими соединениями тип активности зависит от природы заместителя у атома азота (эксперименты *in vivo*; мыши-самцы; модель боли, вызванной термическим раздражением). При этом испытанные соединения не влияли на общее состояние животных, не подавляли их двигательную активность и не привели к гибели ни одного животного, что свидетельствует в пользу удовлетворительных показателей острой токсичности фторированных орвинолов.