

А. А. Спасов¹, М. В. Черников¹, Д. С. Яковлев¹, В. А. Анисимова²

АНТИСЕРТОНИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

¹ Волгоградский научный центр РАН;

² НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета, Ростов-на-Дону

Исследована 5-НТ₃ антагонистическая активность у 28 конденсированных производных бензимидазола с общим атомом азота (2,9- и 1,2-дизамещенные имидазо[1,2-а]бензимидазола, содержащие при атоме N диалкиламиноэтильный радикал, а также 9- и 1-диалкиламиноэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы) на модели *in vitro*.

Серотонин или 5-гидрокситриптамин (5-НТ) вовлечен в патогенез депрессий, невротических состояний, мигрени, нарушений сна, тошноты и рвоты, синдрома раздраженной толстой кишки, болевого синдрома и многих других заболеваний. Описано семь типов серотониновых рецепторов, взаимодействуя с которыми серотонин реализует свои свойства. Разделение серотониновых рецепторов на подтипы основано на их фармакологическом профиле, строении и механизмах передачи сигнала. Почти все подтипы 5-НТ рецепторов принадлежат к семейству рецепторов, сопряженных с эффекторами через систему G-белков. Исключение составляет третий подтип, который принадлежит к ионотропным рецепторам [1 – 3].

5-НТ₃ серотониновые рецепторы расположены в ЦНС и в пре- и постганглионарных нейронах вегетативной нервной системы. С помощью лигандов 5-НТ₃ серотониновых рецепторов можно как подавлять, так и стимулировать функции сердца, индуцировать вазодилатацию, изменять функции легких и кишечника, вызывать боль и повышать чувствительность ноцицептивных нейронов, предотвращать тошноту и рвоту. Последнее свойство этого подтипа серотониновых рецепторов явилось решающим фактором в создании противорвотных препаратов на основе антагонистов 5-НТ₃ рецепторов, устраняющих побочные эффекты химио- и радиотерапевтических средств при лечении злокачественных опухолей. С этой целью используются такие препараты как трописетрон, ондансетрон и другие [2, 3]. Спектр фармакологической активности антагонистов 5-НТ₃ рецепторов не ограничивается только противорвотным действием. Препараты данной группы обладают анксиолитической, антипсихотической, в некоторой степени, антидепрессивной активностью, оказывают позитивное влияние на познавательные функции, в частности, на обучаемость и память [4 – 8].

В основе наиболее известных антагонистов 5-НТ₃ рецепторов лежат циклические структуры (рисунк). Так, например, ондансетрон является производным карбазола, трописетрон — эфиром индолкарбоновой кислоты, гранисетрон — индазолкарбоксамидом, цилансетрон — пиридокарбазолом. Кроме того, среди антагонистов 5-НТ₃ рецепторов можно выделить про-

изводные анилина — метоклопрамид, тиенобензодиазепина — оланзапин, бензоксазина — Y 25130, тропанила — MDL 72222.

В настоящее время довольно широко проводится изучение различных азотсодержащих циклических систем на предмет наличия блокирующих свойств по отношению к 5-НТ₃ рецепторам [9, 10].

Цель данного исследования заключалась в изучении серотониноблокирующей активности конденсированных систем, содержащих имидазольное кольцо, а именно, производных имидазо[1,2-а]бензимидазола и 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола, синтез которых описан в работах [11 – 16].

Экспериментальная фармакологическая часть

Определение антагонистической активности проводили на изолированных атропинизированных предсердиях морских свинок [17]. Стимуляция пресинаптических 5-НТ₃ рецепторов вызывает высвобождение ацетилхолина, который, возбуждая м₂-холинорецепторы сердца, вызывает уменьшение частоты сердечных сокращений. Активация постсинаптических 5-НТ₃ рецепторов способствует возникновению положительного хронотропного ответа. Для устранения эффектов стимуляции пресинаптических рецепторов использовали неселективный м-холиноблокатор атропин. Изолированные атропинизированные (атропин 10⁻⁶ М) предсердия морской свинки помещали в раствор Кребса (состав в ммоль/л: NaCl 118,0; KCl 4,70; CaCl₂ 2,52; MgSO₄ 1,64; NaHCO₃ 24,88; KH₂PO₄ 1,18; глюкоза 5,55) и термостатировали при 32 °С и при постоянной оксигенации. В качестве агониста серотониновых рецепторов использовали 5-НТ (ICN Biomedicals, США) в концентрации 10⁻⁶ М, а в качестве препарата сравнения взят селективный блокатор 5-НТ₃ рецепторов — MDL-72222 (бемесетрон) (ICN Biomedicals, США). Регистрацию фармакологического ответа производили при помощи изотонического датчика и самописца фирмы UGO BASILE (Италия). Время инкубации исследуемых веществ и препаратов сравнения составляло 2 мин. Величину 5-НТ₃ блокирующей активности оценивали по изменению степени выра-

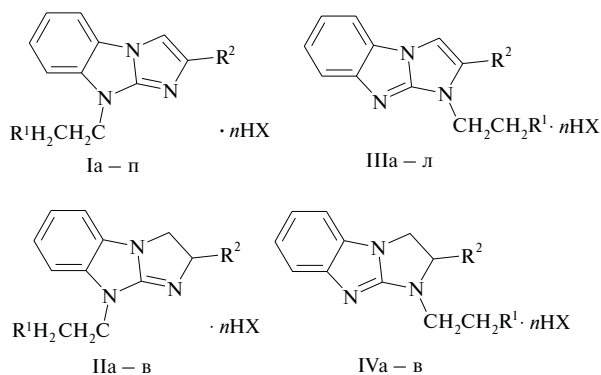
Химическое строение и 5-НТ₃-антагонистическая активность новых конденсированных производных бензимидазола (в концентрации 10⁻⁶ М) изолированных предсердиях морских свинок

Соединение	R ¹	R ²	nHX	Антагонистическая активность, % (M ± m)
2,9-Дизамещенные имидазо[1,2-а]бензимидазолы				
Ia	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₅	HBr	-66,7 ± 0,01*
Iб	-NC ₅ H ₁₀	C ₆ H ₅	2HCl	-55,7 ± 10,35*
Iв	-NC ₄ H ₈ O	C ₆ H ₅	2HCl	-50,7 ± 0,01*
Iг	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₄ OH-4	2HCl	-42,3 ± 7,70*
Iд	-NC ₅ H ₁₀	C ₆ H ₄ OH-4	2HCl	-37,5 ± 25,01*
Iе	-NC ₄ H ₈ O	C ₆ H ₄ OH-4	2HCl	-6,3 ± 9,40
Iж	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₃ (OH) ₂ -3,4	2HBr	-64,42 ± 25,70*
Iз	-NC ₅ H ₁₀	C ₆ H ₃ (OH) ₂ -2,4	2HBr	-42,3 ± 5,60*
Iи	-NC ₄ H ₈ O	C ₆ H ₃ (OH) ₂ -3,4	2HBr	-1,0 ± 7,01
Iк	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	2HCl	-36,6 ± 2,30*
Iл	-NC ₅ H ₁₀	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	2HCl	-3,7 ± 16,40
Iм	-NC ₄ H ₈ O	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	2HCl	-15,1 ± 46,60
Iн	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	2HCl	-31,3 ± 0,01*
Io	-NC ₅ H ₁₀	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	2HCl	-20,1 ± 0,01*
Iп	-NC ₄ H ₈ O	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	2HCl	-21,3 ± 13,70
9-Замещенные 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы				
IIa	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	2HCl	-20,4 ± 1,5
IIб	-NC ₅ H ₁₀	H	2HCl	-40,4 ± 5,8*
IIв	-NC ₄ H ₈ O	H	2HCl	-23,1 ± 11,5
1,2-Дизамещенные имидазо[1,2-а]бензимидазолы				
IIIa	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₅	2HBr × 2H ₂ O	2,4 ± 7,10
IIIв	-NC ₄ H ₈ O	C ₆ H ₅	2HCl	-52,4 ± 14,3*
IIIг	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₄ OH-4	2HCl	-26,7 ± 35,03
IIIд	-NC ₅ H ₁₀	C ₆ H ₄ OH-4	2HCl	-36,1 ± 8,30*
IIIе	-NC ₄ H ₈ O	C ₆ H ₄ OH-4	2HCl	-46,0 ± 15,01*
IIIк	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	2HCl	-36,3 ± 0,02*
IIIл	-NC ₅ H ₁₀	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	2HCl	-52,2 ± 14,20*
1-Замещенные 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы				
IVa	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	2HCl	-37,8 ± 6,40*
IVб	-NC ₅ H ₁₀	H	2HCl	-26,7 ± 3,05*
IVв	-NC ₄ H ₈ O	H	2HCl	-7,6 ± 0,01*
MDL-72222 (Бемесетрон)				-35,2 ± 9,50*

* данные достоверны по отношению к контролю (P ≤ 0,05)

женности положительного хронотропного эффекта, вызванного 5-НТ.

Изучены производные трициклических бензимидазольных систем с общим атомом азота: 9-N-(Ia – п) и 1-N-диалкиламиноэтил-R²-имидазо[1,2-а]бензимида-



зола (IIIa – л), 9-N-(IIa – в) и 1-N-диалкиламиноэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы (IVa – в).

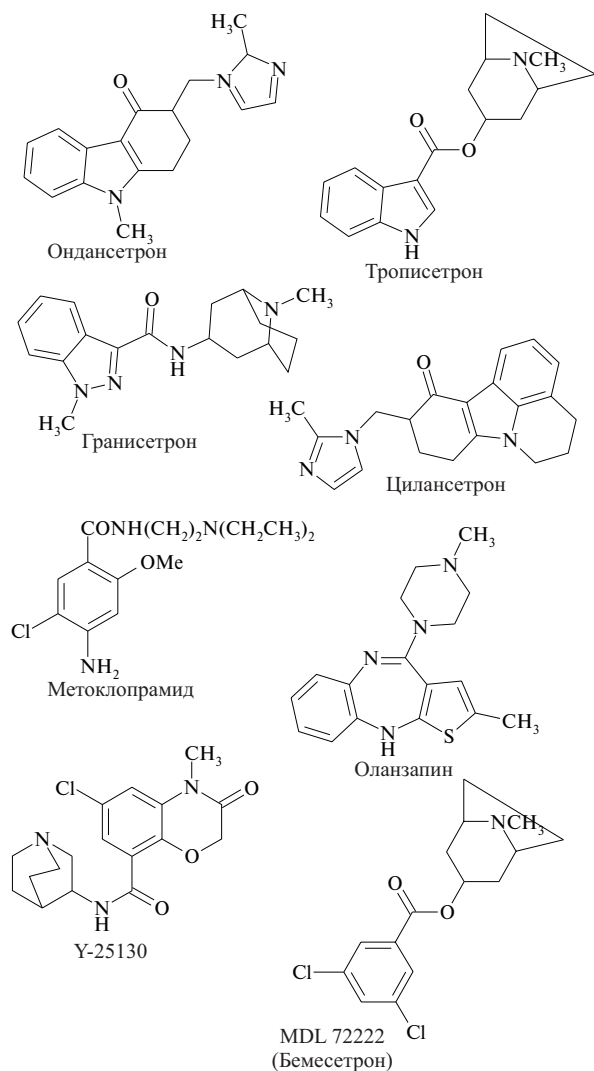
На этапе скрининга все вещества испытывали в концентрации 10⁻⁶ М минимум по 6 раз каждое. Для наиболее активных соединений и препаратов сравнения были экспериментально определены величины pA₂ и pA₁₀. Результаты обрабатывали статистически с использованием однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что большинство изученных соединений подавляет положительный хронотропный эффект 5-НТ₃ (табл. 1), причем величины антагонистической активности имеют определенную зависимость как от структуры конденсированного ядра соединений, так и от строения радикалов.

Показатели pA_2 , pA_{10} и их разница для наиболее активных соединений и препарата сравнения

Соединение	pA_2	pA_{10}	$pA_2 - pA_{10}$
Ia	9,89	7,03	2,86
Iб	8,36	5,66	2,7
Iж	9,38	5,37	4,01
MDL-72222	9,61

Химические структуры известных антагонистов 5-НТ₃ рецепторов

В целом, наибольший эффект выявлен у соединений, относящихся к 2,9-дизамещенным имидазо[1,2-а]бензимидазола (I). При этом замещение диэтиламиноэтильного радикала на пиперидиноэтильный, а затем и на морфолиноэтильный у 9-го атома азота приводит в большинстве случаев к снижению антагонистической активности (Ia – в, Iг – е, Iж – и).

В ряду 1,2-дизамещенных имидазо[1,2-а]бензимидазола IIIa – л направление изменений антагонистической активности прямо противоположно 2,9-дизамещенным I: переход от диэтиламиноэтильного радикала в положении 1 к пиперидиноэтильному и морфолиноэтильному ведёт к усилению активности.

В случае гидрированных трициклов (IIa – в и IVa – в) сходная с 2,9-дизамещенными Ia – в зависимость наблюдается у 1-диалкиламиноэтил-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолов, то есть IVa > IVб > IVв. Для 9-замещенных такой зависимости нет: наибольшую активность проявляет 9-пиперидиноэтилпроизводное IIб.

При сравнении величин pA_2 ингибирующей способности наиболее активных соединений (Ia, Iб и Iж)

и препарата сравнения — селективного блокатора 5-НТ₃-рецепторов — MDL-72222, оказалось, что соединение Ia превосходит препарат сравнения почти в 3 раза, в то время как Iж и Iб уступают ему — в 2 и более чем в 10 раз, соответственно (табл. 2).

Для определения характера антагонизма изучаемых соединений были исследованы величины pA_{10} наиболее активных веществ. Разница между показателями pA_2 и pA_{10} , находящаяся в пределах 0,95 – 1,0, позволяет говорить о конкурентном характере антагонизма. Как видно из табл. 2, ни одно из исследованных веществ не обладает свойствами конкурентного антагониста, т.к. разница показателей pA_2 и pA_{10} значительно превышает 0,95. По всей видимости, это происходит за счет того, что данные вещества взаимодействуют не с участками связывания агониста, а с другими сайтами пентамерного комплекса ионного канала, что согласуется с представлениями о взаимодействии различных лигандов с 5-НТ₃ рецепторами [2, 3, 18].

В результате исследования установлено, что проявление свойств блокаторов 5-НТ рецепторов в ряду изученных гетероциклов более характерно для ароматических систем I и III, при этом предпочтительно наличие у 9-го атома азота диалкиламиноалкильного заместителя, аминная составляющая которого является вторичным алифатическим, но не циклическим, амином. Кроме того, большое значение имеет строение заместителя во втором положении имидазо[1,2-а]бензимидазольного кольца.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. Hoyer and G. R. Martin, *Behav. Brain Res.*, **73**, 263 – 268 (1996).
2. G. A. Kennett, *Serotonin Receptors and Their Functions*, Tocris Reviews, UK (1998).
3. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Медицина, Москва (1999).
4. C. S. Brown, J. S. Markowitz, T. R. Moor and N. G. Parker, *The Annals of Pharmacother.*, **33**, 210 – 217 (1999).
5. M. Ernberg, T. Lundberg, S. Kopp, *Pain*, **85**, 31 – 39 (2000).
6. Meneses, *Neurosci. & Biobeh. Rew.*, **23**(8), 1111 – 1125 (1999).
7. S. L. Handley, J. W. McBlane, *Psychopharmacol.*, **112**, 13 – 20 (1993).
8. S. H. Parvez, M. Minami, P. Caudy, T. Endo, et al., *Neuroendocrin. Lett.*, **18**(2 – 3), 85 – 102 (1998).
9. M. L. Lopez-Rodriguez, B. Benhamu, M. J. Morcillo, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **61**, 1195 – 1198 (1996).
10. T. Yoshikawa, N. Yoshida, and M. Oka, *Br. J. Pharmacol.*, **133**, 253 – 260 (2001).
11. А. М. Симонов, А. А. Белоус, В. А. Анисимова, С. В. Ивановская, *Хим.-фарм. журн.*, **3**(1), 7 – 10 (1969).

12. Г. В. Ковалёв, В. А. Анисимова, А. М. Симонов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **13**(8), 57 – 62 (1979).
13. В. А. Анисимова, А. А. Спасов, В. А. Косолапов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(9), 26 – 32 (2005).
14. В. А. Анисимова, И. Е. Толпыгин, А. А. Спасов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(10), 90 – 96 (2005).
15. В. А. Анисимова, М. В. Левченко, Г. В. Ковалёв и др., *Хим.-фарм. журн.*, **21**(3), 313 – 319 (1987).
16. В. А. Анисимова, М. В. Левченко, Г. В. Ковалёв и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(10), 1212 – 1217 (1988).
17. H. Nishio, A. Fujii, Y. Nakata, *Behav. Brain Res.*, **73**(1 – 2), 301 – 304 (1996).
18. L. Gyermek, *J. Clin. Pharmacol.*, **35**, 845 – 855 (1995).

Поступила 09.03.06

ANTISEROTONIN PROPERTIES OF TRICYCLIC BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

A. A. Spasov¹, M. V. Chernikov¹, D. S. Yakovlev¹, and V. A. Anisimova²

¹ Southern Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Volgograd, Russia

² Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Rostov State University, Rostov-on-Don, Russia

Twenty eight condensed derivatives of benzimidazole, including 2,9- and 1,2-disubstituted derivatives of imidazo(1,2-a)benzimidazole with dialkylaminoethyl radical at the common nitrogen atom, and 9- and 1-dialkylaminoethyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazoles, were tested *in vitro* as potential 5-HT₃ receptors antagonists.