

## ИЗУЧЕНИЕ АТ<sub>1</sub>-АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛА И ИНДОЛА

А.А. Бригадирова<sup>1</sup>, Д.С. Яковлев<sup>1,2</sup>, А.А. Спасов<sup>1,2</sup>, В.А. Анисимова<sup>3</sup>

1. Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Россия
2. Волгоградский медицинский научный центр, г. Волгоград, Россия
3. НИИ физической и органической химии Южного Федерального Университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

Адрес: 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1; 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2 E-mail: a.brigadirova@gmail.com; dypharm@list.ru

В настоящее время в клинической практике для лечения таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, широко применяются препараты – антагонисты ангиотензиновых рецепторов I типа (АТ<sub>1</sub>-рецепторов) – лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан, телмисартан [1, 2]. Широкая клиническая востребованность лекарственных средств с подобным механизмом действия, а также наличие у сартанов разнообразных органопротективных свойств [3], благодаря которым расширяется возможный спектр их использования в клинике, свидетельствуют о перспективности и целесообразности проведения направленного поиска новых химических соединений – блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов.

В структуру практически всех сартанов входит имидазольное кольцо или бифенил-тетразольная группа, обеспечивающие основной гипотензивный класс-эффект [1]. АТ<sub>1</sub>-блокаторы, подобные кандесартану, ирбесартану, телмисартану и олмесартану, состоят из замещенного гетероциклического ядра, соединенного через метильный фрагмент с бифенилом, несущим кислотную группу [4].

В более ранней работе нами была разработана экспериментальная методика для изучения АТ<sub>1</sub>-антагонистической активности химических соединений на изолированной портальной вене крыс *in vitro* [5]. Для тестирования эмпирически выбрали несколько, ранее не изученных на данный вид активности, групп производных индола и бензимидазола, исходя из структур известных лекарственных препаратов – антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов.

**Цель.** Изучить АТ<sub>1</sub>-антагонистическую активность в ряду производных индола и бензимидазола.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование выполнялось на 40 половозрелых крысах обоего пола породы Wistar, массой 200-250 г, в соответствии с принципами биоэтики. Крыс наркотизировали введением хлоралгидрата (400 мг/кг внутрибрюшинно), и извлекали портальную вену. Тщательно очищенный от жировой и соединительной ткани сосуд за 45 мин до начала эксперимента фиксировали в ванночке для изолированных органов, заполненной буферным раствором Кребса (NaCl – 118 ммоль/л, KCl – 4,7 ммоль/л, КН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> – 1,18 ммоль/л, MgSO<sub>4</sub> – 1,2 ммоль/л, СаCl<sub>2</sub> – 2,5 ммоль/л, NaHCO<sub>3</sub> – 25 ммоль/л, глюкоза – 5,55 ммоль/л; рН = 7,4) с постоянной аэрацией и термостатированием при 24°С. В конце адаптационного периода проводилась проверка сократительной способности препарата методом калиевой контрактуры (KCl, 80 ммоль/л) [5].

Антагонистическая активность исследуемых соединений к АТ<sub>1</sub>-рецепторам изучалась в концентрации 0,1 мкмоль/л. После испытания исследуемого вещества проводили отмывание препарата изолированного сосуда в течение 15-20 минут. Об уровне АТ<sub>1</sub>-антагонистической активности исследуемых веществ судили по изменению сократительной активности сосуда в сравнении с эффектом ангиотензина II в концентрации 0,01 мкмоль/л (Δ%). В качестве препаратов сравнения были использованы неселективный АТ-антагонист – саралазин и селективный АТ<sub>1</sub>-антагонист – лозартан в концентрации 0,1 мкмоль/л.

Исследовано 15 веществ, из них бифенилсодержащих имидазобензимидазолов – 7, азолов содержащих фенилзамещенный радикал, – 4, индолов, содержащих гидроксифенильный заместитель, – 4 соединения.

**Результаты.** Полученные данные об активности препаратов сравнения составили для саралазина  $\Delta$ :  $(-29 \pm 4\%)$  и лозартана  $\Delta$ :  $(-77 \pm 2\%)$ . В результате исследования было установлено, что в ряду изучаемых производных бензимидазола, содержащих фенилзамещенный радикал, уровень  $AT_1$ -антагонистической активности колеблется в пределах от  $-3,3$  до  $-12,1 \Delta\%$ , в ряду индолов, содержащих гидроксифенильный заместитель, – от  $-2,2$  до  $-3,1 \Delta\%$ , а в ряду бифенилсодержащих имидазобензимидазолов не выявилось соединений с  $AT_1$ -антагонистической активностью. Абсолютные значения  $\Delta\%$  для всех протестированных соединений оказались более низкими, чем у соответствующих препаратов сравнения.

Таким образом, наличие только бифенильного или гидроксифенильного заместителей не вносит значительный вклад в уровень  $AT_1$ -антагонистической активности, а наличие у производных бензимидазола фенилзамещенного радикала ведет лишь к незначительному повышению данного вида активности.

**Заключение.** Из изученных производных индола и бензимидазола наиболее выраженный  $AT_1$ -блокирующий эффект продемонстрировали производные бензимидазола, содержащие фенилзамещенный радикал, также незначительная активность была показана для соединений в ряду индолов, содержащих гидроксифенильный заместитель. Таким образом, полученные данные расширяют представление о направлениях дальнейшего синтеза и свидетельствуют о необходимости оптимизации имеющихся структур.

#### Литература

1. Захарова Н.В., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов // Системные гипертензии. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 10-16.
2. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. (ред.). Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – С. 320-324.
3. Mavromoustakos T., Agelis G., Durdagi S.  $AT_1$  antagonists: a patent review (2008–2012) // Expert Opin. Ther. Pat. – 2013. – Vol. 23, № 11. – P. 1483–1494.
4. Jain A., Chaturverdi S.C., Sharma R. Structural insight for benzimidazole as angiotensin II  $AT_1$  receptor antagonist by using molecular property and biological activity correlation: QSAR approach // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 3 (Suppl. 5). – P. 541-546.
5. Спасов А.А., Яковлев Д.С., Букатина Т.М., Бригадирова А.А. Метод изучения ангиотензиновой активности химических соединений *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, № 7. – С. 128-130.

#### SUMMARY

#### **$AT_1$ RECEPTOR-BLOCKING ACTIVITY OF NEW AZOL AND INDOLE DERIVATIVES INVESTIGATION**

A.A. Spasov<sup>1,2</sup>, D.S. Yakovlev<sup>1,2</sup>, V.A. Anisimova<sup>3</sup>, A.A. Brigadirova<sup>1</sup>

1. Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia
2. Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russia
3. Research Institute of Physical and Organic Chemistry, South Federal University, Rostov-on-Don, Russia