

ЗАМЕЩЕННЫЕ 2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1*H*- γ -КАРБОЛИНЫ — НОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_1 -РЕЦЕПТОРОВ

А. В. Иващенко¹, О. Д. Митькин², И. М. Окунь¹, Р. М. Салимов², Ю. А. Федотов²

В экспериментах на нейрональных клетках линии SK-N-SH изучена антагонистическая активность замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*- γ -карболинов, содержащих кислотные, эфирные и амидные заместители, по отношению к гистаминовым H_1 -рецепторам в рамках взаимосвязи “структура — эффект”. В ряду γ -карболинов активность существенно зависит от природы заместителей в положениях 2, 5 и 8 гетероцикла. Наиболее активными из изученных соединений являются эфиры 3-(2-метил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*- γ -карболин-5-ил)пропионовой кислоты с $IC_{50} = 47–63$ нМ. На примере этил 3-(2-метил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*- γ -карболин-5-ил)пропионата 5 с $K_i = 6,5$ нМ в экспериментах на мышах (1–40 мг/кг) показано отсутствие влияния на поведенческую активность. Изученные соединения не активны в отношении $CRTH_2$ рецепторов.

Ключевые слова: 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*- γ -карболины, гистаминовые H_1 -рецепторы, антагонисты, антигистаминные препараты, блокирование кальциевых каналов, нейрональные клетки, двигательная активность

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что некоторые 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиродо[4,3-*b*]индолы, или 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*- γ -карболины (ГК) являются антагонистами гистаминовых H_1 -рецепторов (H_1 -Р) [3, 6, 8, 12, 21, 22]. Наиболее известными наномолярными антагонистами H_1 -Р в этом ряду соединений являются диазолин 1 (mehydrolin), запатентованный Bayer в 1951 г. [24], и димебон (dimebon) 2 [2, 11, 12] (рис. 1).

Наличие седативного эффекта у многих антигистаминных препаратов объясняется их способностью легко проникать через гематоэнцефалический барьер и блокировать H_1 -Р ЦНС [1, 7].

В последние 30 лет усилия медицинских химиков были направлены на создание антигистаминных препаратов обладающих низким седативным эффектом. Это достигается повышенной специфичностью взаимодействия и большим средством этих препаратов к периферийным H_1 -Р из-за их низкого проникновения в ЦНС [18]. Примером могут служить лоратадин, цетиризин, фексофенадин. Эти препараты объединяет наличие в их структуре карбоксиэтильной (лоратадин) или карбоксильной (цетиризин, фексофенадин) группировок, которые препятствуют проникновению веществ в ЦНС через гематоэнцефалический барьер, за счет этого снижается седативный эффект.

Представляло интерес изучить возможность получения противогистаминных препаратов, мало влияющих на ЦНС, в ряду ГК, к которому относятся диазолин и димебон.

В настоящей работе впервые исследована связь “структура — антагонистическая H_1 -Р активность” ГК 3-28, содержащих карбоксильные, карбоксиалкильные и

карбоксамидные группировки (рис. 1, таблица), синтез которых осуществлен нами ранее [5]. Мы оценили способность ГК 3-28 блокировать кальциевые потоки в нейрональных клетках линии SK-N-SH, индуцированные активацией H_1 -Р.

В работах по изучению H_1 -Р, использовали разнообразные клетки. Так, например, использовались клетки HeLa, полученные из опухоли шейки матки человека [15], гладко-мышечные клетки DDT1MF-2 (hamster vas deferens) [21], клетки мозга 1321N1 (астроцитомы) [28], нейрональные клетки линии GT1-7 [37], а также клетки, экспрессирующие рекомбинантный H_1 -Р [36]. Нейрональные клетки мозга, по сравнению с другими тканями, характеризуются наивысшей плотностью H_1 -Р [19], что делает их наиболее удобным объектом для использования в первичных экспериментах по исследованию веществ с антагонистической активностью по отношению к H_1 -Р. Наш опыт работы с нейрональными клетками линии SK-N-SH [30], показал, что в этих клетках имеется H_1 -Р, сопряженный с характерным для этих рецепторов сигнальным механизмом, основанным на мобилизации свободных ионов кальция в ответ на стимуляцию рецептора гистамином. Используемый в практике антигистаминный препарат димебон показал на этих клетках высокую эффективность по блокаде этого рецептора.

Для предварительной оценки наличия седативного эффекта у исследуемых веществ мы изучили влияние одного из наиболее активных антагонистов H_1 -Р — этил 3-(2-метил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*- γ -карболин-5-ил)пропионата 5 (CD0080040) в широком диапазоне концентраций, включающем терапевтическую дозу, на поведенческую активность животных.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Известно, что после активации H_1 -Р гистамином на кинетической кривой изменения концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме ($[Ca^{2+}]_i$) наблюдается быстрое нарастание концентрации $[Ca^{2+}]_i$ (фаза 1) с по-

¹ Chemical Diversity Inc., San Diego, CA 92121, USA.

² Исследовательский институт химического разнообразия, 141400, г. Химки, Московской обл., ул. Рабочая, 2а; mod@chemdiv.com.

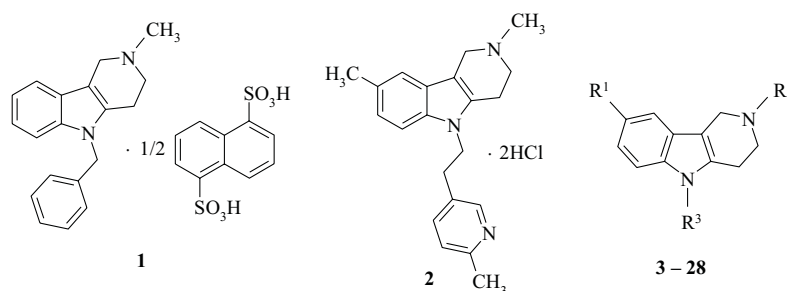


Рис. 1. Структура антигистаминных препаратов мегбидролина (1), димебона (2) и исследованных в настоящей работе 2,3,4,5-тетрагидро-1H-γ-карболинов 3-28.

следующим снижением ее уровня (фаза 2). При этом показано [16, 26], что фаза 1 определяется выходом ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо, тогда как фаза 2 связана с наложением двух противоположно-направленных процессов: удалением Ca^{2+} из цитоплазмы и входом Ca^{2+} в нейрональные клетки из внеклеточной среды через депо-зависимые кальциевые каналы (ДЗКК).

Указанные обстоятельства обусловили проведение экспериментов в двух вариантах. В первом из них (фаза 1, эффект на мобилизацию кальция из внутриклеточных депо), тестируемое соединение (ТС) добавляли непосредственно перед гистамином и измеряли величину пика концентрации ионов цитоплазматического кальция. Во втором случае (фаза 2, эффект на механизмы, ответственные за пост-мобилизационный кальциевый метаболизм), ТС добавляли после гистамина и регистрировали скорость снижения цитозольной концентрации Ca^{2+} .

Изучение способности ГК 3-28 взаимодействовать с H_1 -Р и регулировать цитозольную концентрацию ионов Ca^{2+} после активации этих рецепторов гистамином проводили на клетках SK-N-SH (ATCC, США) [32], используя чувствительный к ионам кальция флуоресцентного красителя Fura 2 [29].

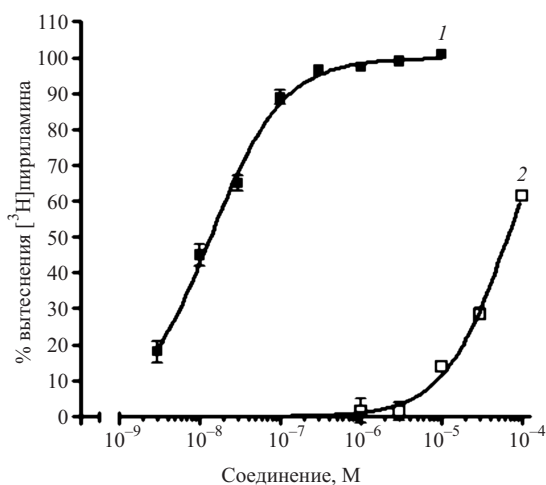


Рис. 2. Конкурентное вытеснение эфиром 5 (1) и кислотой 11 (2) $[^3\text{H}]$ пириламином из его комплекса с гистаминовыми H_1 -рецепторами.

При исследовании блокады H_1 -Р (фаза 1), после стабилизации регистрируемого сигнала к суспензии клеток в кювете добавляли ТС в заданной концентрации. Через 20 с, к суспензии клеток добавляли 10 мМ водный раствор гистамина (конечная концентрация 10 мкМ) и продолжали запись в течение 3 мин. Влияние ТС на фазу 1 определяли по зависимости снижения пиковой концентрации Ca^{2+} от концентрации соединения.

При блокаде ДЗКК (фаза 2) после стабилизации сигнала к клеткам добавляли гистамин в конечной концентрации 10 мкМ, регистрировали развивающийся сигнал, через 30 с добавляли раствор ТС и продолжали запись еще 3 мин. Кинетические кривые снижения внутриклеточного Ca^{2+} после добавления ТС обчисляли по однофазной экспоненциальной модели с помощью программы Prism 4 (GraphPad, Inc., США):

$$[\text{Ca}^{2+}]_t = [\text{Ca}^{2+}]_{\text{max}} \cdot e^{-kt} + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{min}}$$

где T — время после добавления ТС; значения $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{max}}$ и $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{min}}$ соответствуют максимальной (пиковое значение после добавления гистамина) и минимальной (равновесный уровень, к которому стремится кривая после добавления ТС) концентрациям внутриклеточного Ca^{2+} ; k — константа скорости снижения внутриклеточной концент-

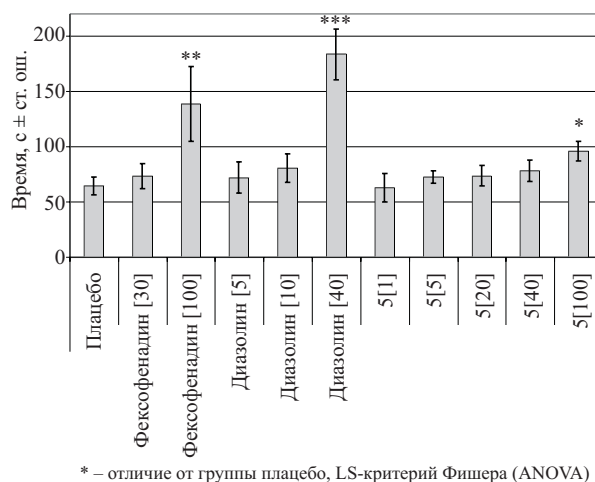


Рис. 3. Влияние γ-карболина 5, диазолина и фексофенадина на двигательную активность самцов мышей линии SHK в тесте закрытого крестообразного лабиринта. В квадратных скобках указаны дозы (мг/кг) применявшихся веществ.

* — отличие от группы плацебо, LS-критерий Фишера (ANOVA)

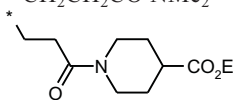
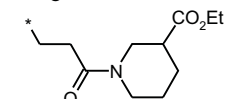
рации Ca^{2+} , рассчитанная методом наименьших квадратов. Величины k нормировали по константам скоростей, измеренным как при большом (100 %) избытке ТС, так и при его нулевой концентрации. Полученные нормированные константы использовались для расчетов величин EC_{50} , исходя из их зависимости от концентрации ТС, используя 4-параметрическое уравнение, “встроенное” в Prism 4.

Способность ГК связываться с рецепторами определяли по вытеснению радиомеченых лигандов, а именно, [^3H]простагландина D_2 — в случае CRTH_2 рецепторов [33] и [^3H]пириламины — для H_1 рецепторов [31].

Измерения по равновесному связыванию проводили на мембранных препаратах, полученных из клеток СНО с экспрессированным H_1 -Р человека.

Для определения седативного действия веществ оценивали активность взрослых самцов мышей линии SHK в процессе исследовательского поведения в закрытом крестообразном лабиринте [32]. Лабиринт состоял из 4-х тупиковых камер (№ 1 – 4), соединявшихся с аналогичной центральной (№ 5) камерой через входное отверстие сечением 7×7 см. Каждая из камер лабиринта представляла собой куб с ребром 12 см. Мышь помещали в центральный отсек лабиринта и в полуавтоматическом режиме регистрировали последовательность её переходов из одного тупика в другой. Тест заканчивался, когда проис-

Влияние заместителей в γ -карболинах 3-28 на их биологическую активность по отношению к H_1 гистаминовым и CRTH_2 рецепторам

Вещество	R^1	R^2	R^3	H_1 Р		Ki , нМ**	% Вытеснения***
				IC_{50} , мкМ*			
				Фаза 1	Фаза 2		
3	H	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	0,083	0,266		- 15
4	Me	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	0,080	0,234		- 4
5	F	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	0,063	0,335	6,5	
6	CF_3	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	0,120			7
7	MeO	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	0,128			8
8	F	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-i\text{Pr}$	0,052			
9	F	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-t\text{Bu}$	0,065			
10	F	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	0,047			
11	F	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	> 10		31900	- 16
12	CF_3	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	> 10			- 12
13	MeO	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	> 10			9
14	F	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$	7,97			
15	F	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHMe}$	8,28			
16	F	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO NMe}_2$	3,12			
17	F	Me		13,79			13
18	F	Me		> 10			
19	F	PhSO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	> 10			- 14
20	F	$4\text{F-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	> 10			- 2
21	F	PhSO_2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	> 10			22
22	F	$4\text{F-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	> 10			- 6
23	F	Me	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	0,116			- 10
24	F	Me	$4\text{-EtO}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	4,10			
25	CO_2Et	Me	PhCH_2	8,96	4,17		6
26	CO_2Et	Me	3-Py	> 10	> 10		
27	CO_2H	Me	PhCH_2	> 10	> 10		- 4
28	CO_2H	Me	3-Py	> 10	> 10		- 16
Диазолин				0,03		2,0	
Димебон				0,16		3,4	
Лоратадин				0,51		370 [23]	
Цетиризин				2,77		14 [25]	
Фексофенадин				14,6		188 [11]	

Примечания: * IC_{50} — концентрация антагониста, снижающая гистаминовый эффект на 50 %. Измерения проводили на клетках линии SK-N-SH.

** Ki — константа диссоциации антагониста с рецептором, измеренная в экспериментах по конкурентному радиолигандному связыванию.

*** % вытеснения [^3H]простагландина D_2 из комплекса с CRTH_2 рецептором измеренная в условиях равновесного связывания.

ходило 12 таких переходов. Оценивали время, которое животное проводило в процессе исследования тупиков лабиринта.

Исследуемые вещества вводили внутривенно. Раствор для инъекций готовили с использованием стерильного физиологического раствора и эмульгатора Твин-80. Объем инъекции составлял 10 мл/кг. В качестве препаратов сравнения использовали диазолин (20 и 40 мг/кг) и фексофенадин (100 мг/кг). ГК 5 и диазолин вводили за 15 мин до опыта, а фексофенадин — за 1 ч до опыта. Для статистической обработки результатов использовали критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные по антагонистической активности исследованного ряда ГК и контрольных соединений по отношению к Г-Н₁Р представлены в таблице. Как следует из последней, эфиры ГК-5-илпропионовых кислот **3-10** эффективно блокируют фазу 1 действия гистамина на Г-Н₁Р. Наиболее эффективными антагонистами Г-Н₁Р являются 8-фторпроизводные ГК **5**, **8-10**, для которых установленные нами величины IC₅₀ (где IC₅₀ — концентрация ингибитора, снижающая эффект на 50 %) изменяются в интервале 0,047 – 0,63 мкМ. Этот ряд антагонистов несколько уступает по активности диазолину (IC₅₀ = 0,03 мкМ), но активнее димебона (IC₅₀ = 0,16 мкМ) и лоратадина (IC₅₀ = 0,51 мкМ), цетиризина (IC₅₀ = 2,77 мкМ) и фексофенадина (IC₅₀ = 14,6 мкМ).

Переход от эфиров **3-10** к кислотам **11 – 13** характеризуется драматическим снижением способности последних блокировать активацию Г-Н₁Р гистамином (IC₅₀ > 10 мкМ). Низкую активность проявляют и амиды **14-18**, для которых значения IC₅₀ изменяются в интервале от 3,12 мкМ до > 10 мкМ), а также 2-арилсульфонильные ГК **19-22** и 8-карбоксо-ГК **25-28**, для которых, величины IC₅₀, как правило, превышают 10 мкМ.

Этил 4-(2-метил-8-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-ГК-5-ил-метил)бензоат **24** обладает слабой блокирующей активностью (IC₅₀ = 4,1 мкМ), в то время как активность этил 3-(8-фтор-ГК)-8-ацетата **23** (IC₅₀ = 0,116 мкМ) только в 2 раза ниже таковой у эфиров 3-(2-метил-ГК-5-ил)пропионовых кислот **5** и **8-10**.

Мы изучили способность соединений **3-5**, **25**, **26-28** блокировать ДЗКК (таблица, фаза 2) и обнаружили, что обсуждаемое свойство можно соотнести с их Г-Н₁Р блокирующей активностью (таблица, фаза 1). Так, если активные относительно Г-Н₁Р соединения **3-5** столь же эффективно (IC₅₀ = 0,234 – 0,335 мкМ) блокируют и ДЗКК, то для менее активного по Г-Н₁Р γ-карболина **25** (IC₅₀ = 4,17 мкМ) понижается и активность по блокированию ДЗКК. И, наконец, пассивные относительно Г-Н₁Р соединения **26-28** практически не влияют (IC₅₀ > 10 мкМ) на ДЗКК.

Наши данные, полученные с использованием нейрональных клеток SK-N-SH и показывающие, что диазолин более активный блокатор ГН₁ рецепторов, чем димебон, аналогичны их эффектам, отмеченным ранее на кардиомиоцитах [9], где было также показано, что диазолин и димебон контролируют процессы, определяющие каль-

циевый метаболизм в фазах 1 и 2. Такое совпадение данных, полученных на нейрональных и мышечных клетках, отражает адекватность выводов об антигистаминной активности изучаемых соединений.

Совокупность полученных данных дает основания утверждать, что в рассмотренном ряду ГК антагонистическая активность по отношению к Г-Н₁Р существенно зависит от природы заместителей в положениях 2, 5 и 8 гетероцикла, причем максимальную активность продемонстрировали эфиры 3-(2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-γ-карболин-5-ил)пропионовых кислот **2-10**.

Мы оценили (таблица) сродство нескольких из наиболее активных антагонистов к Г-Н₁Р по их способности конкурировать с радиоактивной меткой (1,2 нМ [³H]пириламином) за рецептор [17].

Обнаружено (рис. 2), что эфир **5** вытесняет меченый пириламин с полумаксимальным эффектом (IC₅₀) при 13,6 нМ, тогда как величина IC₅₀ вытеснения пириламина кислотой **11** (65,9 мкМ) в 5000 раз выше. Полученные данные по разности сродства эфира и кислоты к рецептору согласуются с результатами, полученными в функциональном тесте блокады индуцированных гистамином кальциевых потоков.

Сравнение сродства к Г-Н₁Р эфира **5** с контрольными антагонистами Г-Н₁Р свидетельствует о том, что он несколько уступает по активности диазолину (K_i = 2 нМ) и димебону (K_i = 3,4 нМ), несколько активнее цетиризина (K_i = 14 нМ) и более чем на порядок активнее лоратадина (K_i = 370 нМ) и фексофенадина (K_i = 188 нМ).

Учитывая, что некоторые производные ГК-5-илуксусной кислоты являются антагонистами CRTH₂ рецепторов [31], мы изучили сродство нескольких из полученных ГК к CRTH₂ по их способности вытеснять специфический радиомеченный лиганд ([³H]простагландин D₂) в условиях конкурентного равновесного связывания [33] с CRTH₂ рецепторами. Полученные данные по конкурентному вытеснению 1 нМ меченого простагландина изучаемыми ГК (концентрация 1 мкМ) приведены в таблице. Как следует из последней, ни одно соединение из ГК не проявляет заметной способности конкурировать с радиомеченым лигандом.

Для предварительной оценки седативного эффекта изучаемых ГК мы изучали влияние ГК **5** на поведенческую активность животных. В качестве препаратов сравнения мы использовали диазолин и фексофенадин.

Как видно из рис. 3, в интервале от 1 до 40 мг/кг, включающем терапевтические дозы 5 – 20 мг/кг по эффекту на целом животном [2], ГК **5**, как и фексофенадин, не проявляет статистически значимого влияния на поведенческую активность, что указывает на отсутствие седативного эффекта. Слабое седативное действие ГК **5**, начинает проявляться только в дозе 100 мг/кг. Седативное действие диазолина выражено только при очень высокой дозе – 40 мг/кг. В терапевтических дозах 5 – 10 мг/кг седативный эффект у диазолина отсутствует [6].

ВЫВОДЫ

1. В изученном ряду γ-карболинов антагонистическая активность к Г-Н₁Р и способность блокировать кальцие-

вые каналы существенно зависят от природы заместителей в положениях 2, 5 и 8 гетероцикла.

2. Эфиры ГК-5-илпропионовых кислот **3-10** блокируют фазу 1 действия гистамина на Г-Н₁R. Наиболее активными антагонистами Г-Н₁R являются 8-фторпроизводные **5, 8-10** (величины IC₅₀ = 0,047 – 0,065 мкМ).

3. В тесте “закрытый крестообразный лабиринт” на мышцах ГК **5** не проявляет статистически значимого влияния на поведенческую активность в интервале концентраций 1 – 40 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Р. Вебер, Б. Т. Морозю, *Клиническая фармакология для стоматологов*, Изд. второе, испр. и доп., Изд. "Человек", Санкт-Петербург (2006), сс. 261 – 263.
2. П. Я. Гапонюк, В. И. Ойвин, *Фармакол. и токсикол.*, **31**(1), 62 – 65 (1968).
3. А. В. Иващенко, М. Г. Кадиева, Д. В. Кравченко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(3), 28 – 30 (2010).
4. А. В. Иващенко, О. Д. Митькин, И. В. Кузнецова и др., *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **52**(10), 31 – 37 (2009)
5. А. В. Иващенко, О. Д. Митькин, И. В. Кузнецова и др., *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **52**(10), 38 – 45 (2009).
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.*, Хабриев Р. У. (ред.), Медицина, Москва (2005), с. 49.
7. Я. Ф. Кутасевич, *Вісн. Харк. Нац. Ун-та, Серія “Медицина”*, вып. 3, № 545, 105 – 111 (2002).
8. Н. Ф. Кучерова, Н. К. Кочетков, *Журн. общ. хим.*, **26**(11), 3149 – 3154 (1956).
9. А. И. Ханкоева, А. С. Духанин, П. А. Галенко-Ярошевский, *Бюл. экспер. биол.*, **123**(4), 414 – 416 (1997).
10. Д. А. Харкевич, *Фармакол. и токсикол.*, **20**(6), 46 – 51 (1957).
11. К. С. Шадурский, Т. Ю. Ильюченко, Ф. А. Трофимов и др., *Фармакол. и токсикол.*, **32**(4), 482 – 485 (1969).
12. К. С. Шадурский, И. К. Данусевич, А. Н. Кост и др., А. С. 1138164, СССР, *Бюлл. Открыт.*, № 5, 23 (1985).
13. J. C. Anthes, H. Gilchrest, C. Richard, S., et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **449**(3), 229 – 237 (2002).
14. L. Berger, and A. J. Corraza, Патент США 3522262 (1970); С. А. 73:120600.
15. D. R. Bristow, J. A. Arias-Montaña, J. M. Young, *Br. J. Pharmacol.*, **104**(3), 677 – 684. (1991)
16. G. M. Burgess, P. P. Godfrey, J. S. McKinney, et al., *Nature*, **309**(5963), 63 – 66 (1984).
17. M. D. De Backer, W. Gommeren, H. Moereels, et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **197**(3), 1601 – 1608 (1993).
18. I. C. Camelo-Nunes, *J. Pediatr. (Roi J)*, **82**(11), (5 Suppl), 173 – 180 (2006).
19. R. S. Chang, V. T. Tran, S. H. Snyder, *JPET*, **209**(3), 437 – 442 (1979).
20. M. K. Church, M. Maurer, F. E. Simons, C. Bindslev-Jensen, P. van Cauwenberge, J. Bousquet, S. T. Holgate, T. Zuberbier. *Allergy*; 2010 Feb 8. [Epub ahead of print] DOI: 10.1111 / j.1398 – 9995.2009.02325.x.
21. J. M. Dickenson, S. J. Hill. *In New Perspectives in Histamine Research: Agents and Actions supplements*, Ed. H. Timmerman, H. Van der Goot, 387 – 392. Basel: Birkhauser Verlag (1993).
22. H. Fretz, A. Fecher, K. Hilpert, M. Riederer, Патент WO 095397 (2005), С. А. 143, 367289.
23. U. Hörlein, *Chem. Ber.*, **87**(4), 463 – 472 (1954).
24. U. Hörlein, Патент Германии 930444 (1955); С. А. 52, 113832.
25. F. Janssens, J. Lenaerts, G. Diels, et al., *J. Med. Chem.*, **48**(6), 2154 – 2166 (2005).
26. N. Kato, T. Tanaka, K. Yamamoto, et al., *J. Physiol.*, **519**(2), 467 – 479 (1999).
27. T. A. Lewis, M. A. Young, M. P. Arrington, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**(22), 5591 – 5594 (2004).
28. P. M. McDonough, H. J. Eubanks, J. H. Brown. *Br. J. Pharmacol.*, **110**, 1449 – 1456 (1988).
29. E. Neher, *Neuropharmacology*, **34**(11), 1423 – 1442 (1995).
30. I. Okun, S. E. Tkachenko, A. Khvat, O. Mitkin, V. Kazey, and A. V. Ivachtchenko, *Current Alzheimer Research*, **7**, 97 – 112 (2010).
31. M. A. Rogawski and G. L. Wenk, *CNS Drug Rev.*, **9**(3), 275 – 308 (2003).
32. R. M. Salimov, N. B. Salimova, L. N. Shvets, et al., *Alcohol*, **20**, 61 – 68 (2000).
33. A. Sica, *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, **8**(1), 53-56 (2006).
34. A. W. M. Simpson, *Methods in Molecular Biology*, **114**, 1 – 359 (1999).
35. H. Sugimoto, M. Shichijo, T. Iino, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **305**(1), 347 – 352 (2003).
36. M. Yamashita, F. Hiroyuki, K. Sugama, et al., *Proc. Nail. Acad. Sci. U. S. A.*, **88**, 11515 – 11519 (1991).
37. M. R. Zamani, R. B. Dupere, D. R. Dristow. *J. Neurochem.*, **65**, 160 – 169 (1995).

Поступила 04.04.10

SUBSTITUTED 2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-γ-CARBOLINES: NEW ANTAGONISTS OF HISTAMINE H₁ RECEPTORS

A. V. Ivachtchenko¹, O. D. Mitkin², I. M. Okun¹, R. M. Salimov², Yu. A. Fedotov²

¹ Chemical Diversity Inc., 92121 San Diego, CA, USA;

² Chemical Diversity Research Institute, ul. Rabochaya 2a, Khimki, Moscow oblast, 141400, Russia;

e-mail: mod@chemdiv.com

The properties of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-γ-carbolines containing acid, ether, and amido-substituents, were assessed as potential antagonists of histamine H₁ receptors (H₁R), capable of blocking histamine-induced calcium fluxes in SK-N-SH cells. The structure – activity relationship for their antagonistic activity is discussed. Among the γ-carbolines used in the study, the antihistamine activity considerably depends on the nature of substituents in positions 2, 5, and 8 of the heterocycle. The most active antagonist, ethyl 3-(2-methyl-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-γ-carboline-5-yl)propionate, with high affinity to the H₁R (K_i = 6.5 nM), produces no adverse effects on motor activity of mice in doses 1 – 40 mg/kg, which shows the absence of a sedative effect.

Key words: Tetrahydro-1H-γ-carbolines, histamine H₁ receptors, antagonists, antihistamine drugs, calcium channel blocking, neuronal cells, motor activity