ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA
VOL. XXXVI, 17 SECTIO D 1981

Zakład Farmakodynamiki. Instytut Patologii Klinicznej. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: doc. dr hab. Romuald Langwiński

Alicja KRUSZEWSKA, Romuald LANGWIŃSKI

Wstępne badania farmakologiczne sześciu nowych pochodnych 5-fenyloimidazoliny *

Вступительные исследования фармакологических свойств шести новых производных 5-фенилимидазолина

Preliminary Pharmacological Investigations of Six New 5-phenylimidazoline Derivatives

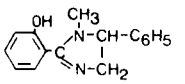
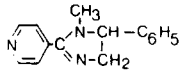
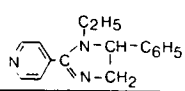
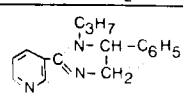
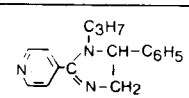
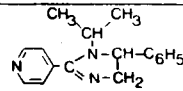
W budowie chemicznej pochodnych 5-fenyloimidazoliny można wyodrębnić ugrupowanie fenyloetyloaminowe wbudowane w pierścień 5-fenyloimidazoliny. Ugrupowanie fenyloetyloaminowe posiada większość leków psychostymulujących oraz niektóre leki przeciwdepresyjne (2). Nie znaleziono danych w piśmiennictwie mówiących o ośrodkowym działaniu pochodnych 5-fenyloimidazoliny, natomiast znane jest ośrodkowe działanie innych pochodnych imidazoliny. Klonidyna jest agonistą receptorów noradrenalinowych. Dane doświadczalne sugerują, że duże dawki klonidyny działają postsynaptycznie (na receptory α_1), natomiast małe dawki presynaptycznie (na receptory α_2) (7). Inne pochodne imidazoliny: nafazolina i ksylometazolina w doświadczeniach na zwierzętach wykazują działanie deprymujące ośrodkowy układ nerwowy (6). Ciekawe właściwości pochodnych imidazoliny stały się bodźcem do syntezy nowych związków jak również do podjęcia badań farmakologicznych nad nimi.

Nasza praca stanowi ocenę ośrodkowego działania sześciu nowych pochodnych 5-fenyloimidazoliny. ** Nazwy chemiczne, budowę chemiczną oraz symbole badanych związków przedstawiono w tab. 1.

* Praca subsydiowana w ramach problemu resortowego nr 10 MZ-XII.

** Syntezę związków wykonano w Zakładzie Technologii Środków Leczniczych Akademii Medycznej w Lublinie pod kierunkiem prof. dra T. Tkaczyńskiego.

Tab. 1. Nazwy chemiczne, budowa strukturalna i symbole pochodnych 5-fenyloimidazoliny
Chemical names, structure and symbols of 5-phenylimidazoline derivatives

Symbol	Wzór strukturalny	Nazwa chemiczna
S-X		1-metylo-2-(2-hydroksyfenylo) -5-fenyloimidazolina
I-XII		1-metylo-2-(4-pirydylo) -5-fenyloimidazolina
I-XIII		1-etylo-2-(4-pirydylo) -5-fenyloimidazolina
I-XIV		1-propylo-2-(3-pirydylo) -5-fenyloimidazolina
I-XV		1-propylo-2-(4-pirydylo) -5-fenyloimidazolina
I-XVI		1-izopropylo-2-(4-pirydylo) -5-fenyloimidazolina

METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na białych myszach szczepu Swiss (18—25 g). Badane substancje podawano dootrzewnowo w 0,9% roztworze NaCl. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu testu *t* Studenta oraz testu χ^2.

Toksyczność ostrą, ruchliwość spontaniczną, badanie własności przeciwbólowych, wpływ na koordynację ruchową, wpływ na czas trwania narkozy heksobarbitalowej, wpływ na działanie pentetrazolu oraz wpływ na ptozę rezerpinową oceniano zgodnie z metodami opisanymi w pracy wcześniej opublikowanej (3).

Wpływ na reakcje "head twitch" wywołane 5-hydroksytryptofanem (5-HTP) badano posługując się metodą C o r n e' a i wsp. (1). Związki wstrzykiwano podskórnie 30 min. przed podaniem 5-HTP w dawce 350 mg/kg w roztworze tylozy. Myszy umieszczano pojedynczo i notowano liczbę epizodów potrząsania głową.

Działanie związków w teście rezygnacji badano metodą P o r s o l t a i wsp. (5). Po 30 min. od podania badanych związków myszy umieszczano na czas 6 min. w zlewkach zawierających wodę o temp. 21—23°C do wysokości 6 cm. Zwierzęta obserwowano między 2 a 6 min. i mierzono czas trwania bezruchu.

WYNIKI

Toksyczność ostra jako LD_{50} badanych związków wynosiła: S—X — 60 mg/kg, I—XII — 110 mg/kg, I—XIII — 82 mg/kg, I—XIV — 47 mg/kg, I—XV — 58 mg/kg, I—XVI — 140 mg/kg. Wszystkie badane związki po podaniu dawek toksycznych wywoływały u zwierząt zwiększoną wrażliwość na dotyk i objaw Strauba, ponadto wszystkie związki, z wyjątkiem I—XIV, powodowały przyspieszenie i utrudnienie oddychania. Po podaniu związków I—XII i I—XV obserwowano znaczne pobudzenie oraz drżenia i drgawki. Związki I—XII i I—XVI wywoływały zaburzenia koordynacji ruchowej.

Najsilniejsze działanie zmniejszające ruchliwość spontaniczną myszy wykazywał związek I—XIII zastosowany w dawce 1/20 i 1/10 LD_{50} (tab. 2). Związek I—XII odznaczał się słabszym od poprzedniego działaniem hamującym ruchliwość (1/10 LD_{50}). Związki I—XIV i I—XV zmniejszały ruchliwość myszy, ale dopiero po zastosowaniu ich w dawkach 1/5 LD_{50}, a związki S—X i I—XVI praktycznie nie wykazywały działania w tym teście.

Najsilniejsze działanie przeciwbólowe wykazywał związek I—XVI, który w dawkach 1/20 i 1/10 LD_{50} statystycznie istotnie wydłużał czas wystąpienia reakcji bólowej odpowiednio w 1,0 i 1,5 h od momentu podania związku. Związki I—XIII, I—XIV i I—XV w dawkach 1/10 LD_{50} istotnie wydłużały czas wystąpienia reakcji bólowej, odpowiednio w 0,5 h, 1,5—2,0 h i 1,5—2,0 h od czasu wstrzyknięcia. Pozostałe związki (S—X i I—XII) nie wykazywały działania przeciwbólowego.

Przebadane związki, zastosowane w dawkach odpowiadających 1/5 LD_{50}, nie zaburzały koordynacji ruchowej w teście pręta obrotowego.

Najwyraźniej zaznaczony synergizm z heksobarbitalem stwierdzono w przypadku związku I—XIII (1/20, 1/10 LD_{50}). Związki S—X, I—XII i I—XVI wykazywały nieco słabsze działanie (1/10 LD_{50}), natomiast związki I—XIV i I—XV wydłużały czas trwania narkozy heksobarbitalowej po zastosowaniu ich w dawkach 1/5 LD_{50} (tab. 2).

Związki I—XIII i I—XVI zastosowane w dawkach 1/5 LD_{50} najwyraźniej nasilały działanie pentetrazolu, co przejawiało się zwiększeniem liczby zwierząt reagujących drgawkami tonicznymi oraz zwierząt padłych. Pozostałe związki wykazywały słabszy synergizm z pentetrazolem.

Żaden z badanych związków zastosowanych w dawkach 1/5 LD_{50} nie wykazywał wyraźnego antagonistycznego działania w stosunku do ptozy rezerpinowej. Związki te, z wyjątkiem I—XV, raczej nasilały ptozę rezerpinową. Związek I—XV znosił ptozę w 0,5 h od momentu podania rezerpiny, podobnie do związku wzorcowego imipraminy w dawce 10 mg/kg, ale w następnych okresach obserwacji nasilał ptozę rezerpinową.

Tab. 2. Wpływ pochodnych 5-fenyloimidazoliny na ruchliwość spontaniczną oraz na działanie heksobarbitalu u myszy (grupy po 8 zwierząt)
The influence of 5-phenylimidazoline derivatives on the spontaneous motor activity and hexobarbital sleeping time in mice (8 in the group)

Symbol związku	Dawka mg/kg i.p.	Część LD_{50}	Średnia liczba ruchów w % wartości grupy kontrolnej	P	Średni czas trwania snu w % wartości grupy kontrolnej	P
S-X	3,0	1/20	—	—	118,7 ±18,4	>0,4
	6,0	1/10	99,7 ±12,4	>0,9	168,7 ±7,4	<0,05
	12.0	1/5	70,1 ±13,1	>0,1	—	—
I-XII	2,75	1/40	63,8 ±13,0	>0,5	—	—
	5,5	1/20	60,8 ±6,7	>0,05	106,2 ±11,2	=0,7
	11,0	1/10	51,0 ±11,1	<0,001	193,7 ±9,7	<0,001
I-XIII	2,05	1/40	75,1 ±12,0	>0,2	81,2 ±12,3	>0,2
	4,1	1/20	58,2 ±11,2	<0,05	175,0 ±15,7	<0,001
	8,2	1/10	60,0 ±15,4	<0,01	400,0 ±28,1	<0,02
I-XIV	4,7	1/10	115,0 ±24,4	>0,6	81,3 ±11,1	>0,3
	9,4	1/5	58,7 ±11,5	<0,001	187,5 ±11,8	<0,01
I-XV	5,8	1/10	73,2 ±16,1	>0,1	150,0 ±14,9	>0,05
	11,6	1/5	51,9 ±15,2	<0,001	187,5 ±8,1	<0,01
I-XVI	7,0	1/20	—	—	137,5 ±7,2	>0,05
	14,0	1/10	98,6 ±7,2	>0,9	268,8 ±8,2	<0,001
	28,0	1/5	84,7 ±7,7	>0,1	—	—

Średnie wartości bezwzględne grup kontrolnych wynosiły: 150—256 ruchów/30 min. i 20—31 min.

Average absolute values in control groups: 150—256 movements/30 min. and 20—31 min.

Najsilniejsze działanie zmniejszające reakcje „head twitch", wywołane 5-HTP, obserwowano po podaniu związków I—XII i I—XVI w dawkach 1/20 i 1/10 LD_{50}. Słabsze działanie hamujące od poprzednich wykazywał związek S—X (1/10 LD_{50}), natomiast najsłabsze związek I—XIII (1/5 LD_{50}). Pozostałe związki (I—XIV i I—XV) nie wpływały na reakcje potrząsania głową, wywołane 5-HTP.

Związek I—XIII w dawce 1/10 LD_{50} najwyraźniej skracał czas trwania bezruchu (o 63,7%). Związki S—X i I—XII w dawkach 1/10 LD_{50} również skracały czas trwania bezruchu odpowiednio o 27,4 i 30,2%. Ponadto związki I—XV i I—XVI w dawkach 1/5 LD_{50} nieznacznie, aczkolwiek statystycznie istotnie, skracały czas trwania bezruchu. Związek I—XIV nie wywierał działania w teście rezygnacji (tab. 3).

Tab. 3. Wpływ pochodnych 5-fenyloimidazoliny na czas trwania bezruchu w teście rezygnacji (grupy po 8 myszy)
The influence of 5-phenylimidazoline derivatives on the immobility state in despair test (8 mice in the group)

Symbol związku	Dawka mg/kg i.p.	Część LD_{50}	Średni czas trwania bezruchu w % wartości grupy kontrolnej		P
			$\bar{x}$	±SE	
S-X	3,0	1/20	84,4	23,5	>0,6
	6,0	1/10	72,6	3,9	<0,001
I-XII	5,5	1/20	83,3	23,2	>0,4
	11,0	1/10	69,8	5,3	<0,001
I-XIII	4,1	1/20	110,4	14,4	>0,6
	8,2	1/10	36,3	15,5	<0,001
I-XIV	4,7	1/10	104,9	3,6	>0,3
	9,4	1/5	98,1	3,4	>0,6
I-XV	5,8	1/10	95,6	6,4	>0,5
	11,6	1/5	94,0	2,4	<0,05
I-XVI	14,0	1/10	97,0	7,5	>0,7
	28,0	1/5	91,2	3,1	<0,02

Średnie wartości bezwzględne grup kontrolnych wynosiły: 120—216 sek.
Average absolute values in control groups: 120—216 sec.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Przedstawione doświadczenia przeprowadzono w celu zanalizowania ośrodkowego działania sześciu nowych pochodnych 5-fenyloimidazoliny. Przy oznaczaniu toksyczności ostrej stwierdzono, że nowe związki odznaczają się dużą toksycznością. W dalszych doświadczeniach używano badanych związków w określonych częściach LD_{50}, co pozwoliło na porównanie ich aktywności w stosunku do toksyczności ostrej. Z przeprowadzonych przez nas doświadczeń wynika, że wszystkie przebadane związki wykazują silniejsze lub słabsze działanie sedatywne na ośrodkowy układ nerwowy myszy. Działanie sedatywne wykazują również znane pochodne imidazoliny, takie jak klonidyna, nafazolina i ksylometazolina (6, 7). Sedatywne działanie klonidyny jest wynikiem stymulacji presynaptycznych receptorów noradrenalinowych (α_2). Istnieją przypuszczenia, że nafazolina i ksylometazolina działają podobnie (6). W doświadczeniach najwyraźniej zaznaczone działanie sedatywne obserwowano w przypadku związku I—XIII. Związek ten wyraźnie zmniejszał ruchliwość spontaniczną, wydłużał czas trwania narkozy heksobarbitalowej oraz zmniejszał reaktywność na gorącej płytce. Stwierdzone działanie sedatywne badanych związ-

ków nie wykluczało możliwości wystąpienia działania przeciwdepresyjnego. W testach używanych do oceny środków przeciwdepresyjnych większość badanych związków wykazywała swoje działanie. Najwyraźniejszym działaniem odznaczał się związek I—XII, który skracał czas trwania bezruchu w teście rezygnacji oraz hamował reakcje „head twitch" wywołane 5-HTP. Związki I—XIII i I—XVI hamowały wyraźnie reakcje potrząsania głową wywołane 5-HTP, natomiast słabiej działały w teście rezygnacji. Wyżej wymienione związki nasilały również działanie pentetrazolu. Na podstawie danych z piśmiennictwa (5) wiadomo, że leki przeciwdepresyjne, takie jak: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO oraz nietypowe leki przeciwdepresyjne, jak np.: wiloksazyna, mianseryna, iprindol skracają czas trwania bezruchu w teście rezygnacji. Nowe leki przeciwdepresyjne, takie jak mianseryna (8) i danitarcen (4), które blokują receptory serotoninowe, mają zdolność hamowania reakcji potrząsania głową wywołanych 5-HTP. Badane w niniejszej pracy pochodne 5-fenyloimidazoliny, związki I—XII, I—XIII i I—XVI, jak się wydaje, mają działanie podobne do mianseryny, która oprócz działania hamującego „head twitch" po 5-HTP wpływa hamująco na aktywność motoryczną myszy oraz zmniejsza ich reaktywność na gorącej płytce (8).

Wyżej wymienione pochodne 5-fenyloimidazoliny I—XII, I—XIII i I—XVI różnią się między sobą rodnikiem alkilowym w położeniu 2. Zmiana rodnika metylowego na etylowy czy izopropylowy nie zwiększa siły działania związku, a raczej ją obniża.

Reasumując można stwierdzić, że z przebadanych pochodnych 5-fenyloimidazoliny związki I—XII, I—XIII i I—XIV posiadają słabe działanie sedatywne, pewne działanie przeciwserotoninowe i działanie znoszące stan bezruchu.

PIŚMIENNICTWO

1. Corne S. J. i wsp.: A Method for Assessing Effects of Drugs on the Central Action of 5-Hydroxytryptamine. Br. J. Pharmacol. **20**, 106, 1963.
2. Goodman L. S., Gilman A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing Co. Inc., New York 1975.
3. Kruszewska A., Langwiński R.: Wstępne badania farmakologiczne sześciu nowych pochodnych kwasu p-chlorofenoksyoctowego. Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D **34**, 259, 1979.
4. Maj J. i wsp.: The Action of Compound WA-335 on the Central Nervous System. Arch. Immun. Ther. Exp. **24**, 205, 1976.
5. Porsolt R. D. i wsp.: Behavioural Despair in Mice: A Primary Screening Test for Antidepressants. Arch. int. Pharmacodyn. **229**, 327, 1977.
6. Stelmasiak M.: Współdziałanie związków stymulujących ośrodkowe receptory dopaminowe ze związkami stymulującymi receptory noradrenalinowe. Praca doktorska, Lublin 1980.

7. Svensson T. H., Bunney B. S.: Inhibition of Both Noradrenergic and Serotoninergic Neurons in Brain by the α-adrenergic Agonist Clonidine. Brain Res. **92**, 291, 1975.
8. Van Riezen H.: Different Central Effects of 5-HT Antagonists Mianserine and Cyproheptadine. Arch. int. Pharmacodyn. **198**, 256, 1972.

Otrzymano 15 XII 1980.

РЕЗЮМЕ

В данной работе представлены вступительные исследования 6 новых производных 5-фенилимидазолина с целью определения их острой токсичности и влияния на центральную нервную систему мышей. Исследования показали, что соединения I—XII [1-метил-2-(4-пиридил)-5-фенилимидазолин], I—XIII [1-этил-2-(4-пиридил)-5-фенилимидазолин] и I—XVI [1-изопропил-2-(4-пиридил)-5-фенилимидазолин] обладали слабым депрессивным действием, противсеротонинным действием и действием уменьшающим состояние неподвижности в тесте отказа.

SUMMARY

Six new derivatives of 5-phenylimidazoline were subjected to preliminary investigations. Acute toxicity and effects on the central nervous system were studied on mice. It was found that the compounds I-XII [1-methyl-2-(4-pyridil)-5-phenylimidazoline], I-XII [1-ethyl-2-(4-pyridil)-5-phenylimidazoline] and I-XVI -1-isopropyl-2-(4-pyridil)-5-phenylimidazoline] show a weak depressive action, antiserotoninergic action and reduced the immobility state in despair test.