

## МЕТОД ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АЛЬТЕРНАТИВЫ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВОГО 5-HT<sub>2A</sub>-АНТАГОНИСТА

<sup>1,2</sup>Я.В. Морковина, <sup>1,2</sup>Д.С. Яковлев, <sup>1,2</sup>Д.В. Мальцев, <sup>1</sup>Д.А. Салихов

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

<sup>2</sup>Волгоградский медицинский научный центр, г. Волгоград

## METHOD OF PHARMACEUTICAL ALTERNATIVE FOR THE DEVELOPMENT OF NEW 5-HT<sub>2A</sub>-ANTAGONIST

<sup>1,2</sup>Ya.V. Morkovina, <sup>1,2</sup>D.S. Yakovleva, <sup>1,2</sup>D.V. Maltsev, <sup>1</sup>D.A. Salikhov

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd

<sup>2</sup>Volgograd Medical and Scientific Center

В ряде случаев при создании новых лекарственных средств используется специфический метод фармацевтической альтернативы. Данный метод заключается в оптимизации показателей исходной молекулы за счет изменения ее солеобразующих компонентов или лекарственной формы. В предыдущих исследованиях на базе кафедры фармакологии ВолГМУ было разработано соединение из ряда конденсированных азолов, с выраженной 5-HT<sub>2A</sub>-антагонистической активностью [1,2]. Однако для него была отмечена недостаточная стойкость при длительном хранении, в связи с чем стала целесообразна разработка более стойкого, в условиях комнатного температурного режима, соединения. На основании этого были синтезированы дигидрохлорид и дигидробромид исходной молекулы.

**Цель работы:** исследовать эквивалентность антисеротонинового действия различных солевых производных, ранее выявленного 5-HT<sub>2A</sub>-антагониста.

**Материалы и методы исследования:** изучение 5-HT<sub>2A</sub>-активности проводилось с использованием метода серотонин-индуцированного спазмогенного ответа изолированной матки крыс. Исследования проводили с использованием буфера Де Жалона с постоянной оксигенацией и термостатированием при 24 °С. Об уровне антисеротонинового действия судили по возможности устранения серотонин-индуцированного спазма исследуемыми веществами, в концентрации 0,1 мкМоль. Регистрация сократительного ответа проводилась с использованием установки для изолированных органов, изотонического датчика и самописца ("UnirecordUgoBasile", Италия). Статистическая обработка проводилась в программе GraphPad Prism v. 5.0.

**Результаты:** хлор- и бромпроизводные изучаемой молекулы в концентрации 0,1 мкМоль вызывали снижение спазмогенного эффекта се-

In some cases while producing the new drugs using a specific method of pharmaceutical alternatives is used. This method is to optimize the performance of the initial molecules due to changes in its salt-forming components or dosage form. Previous studies at the Department of Pharmacology of Volgograd State Medical University provided the production of a fused azoles analogue, with a signified 5-HT<sub>2A</sub> antagonist activity. However, we noted the lack of long-term storage stability, and therefore the working out of a more stable compound at room temperature became reasonable. On this basis we have synthesized dihydrochloride and dihydrobromide of the original molecule.

**Purpose of the work** was to explore the equivalence of anti-serotonin action of various salt derivatives of a previously identified 5-HT<sub>2A</sub> antagonist.

**Materials and methods of the study:** the investigation of 5-HT<sub>2A</sub>-activity was conducted using the method of serotonin-induced spasmogenic response of an isolated rat dam. The investigations were carried out using a buffer of De Jalongnes with constant oxygenation and incubation at 24 °C. The level of the anti-serotonin action was evaluated by eliminating the possibility of serotonin-induced spasm with the test substance at a concentration of 0.1 μmol. Registration of contractile response was carried out using the apparatus for isolated organs, isotonic transducer and recorder ("UnirecordUgoBasile", Italy). Statistic analysis was carried out using GraphPad Prism v. 5.0 program.

**Results.** chlorinated and bromine derivatives of the molecule under study in a concentration of 0.1 μmol caused a decrease of spasmogenic effect of serotonin on the isolated rat dam. When studying the dose-dependent effect of serotonin in the presence of a compound we marked shift of the characteristic S-curve to the right. It corresponds to a standard curve of the reversible binding of ligands antagonists. The LogEC50 indicator of serotonin action in the presence

ротонина на изолированной матке крыс. При дозозависимом изучении влияния серотонина в присутствии соединения отмечался сдвиг вправо характерной S-образной кривой, соответствующий стандартной кривой обратимого связывания лигандов-антагонистов. При этом показатель LogEC<sub>50</sub> действия серотонина в присутствии 0,1 мкМоль для гидрохлорида составил  $-6,0 \pm 0,06$ , а для гидробромида  $-5,3 \pm 0,14$ . В дальнейших исследованиях была показана большая стабильность данных соединений при длительном хранении в комнатных условиях. Таким образом, модифицированные по принципам фармацевтической альтернативы соединения сохраняют свой высокий антисеротониновый потенциал, но приобретают свойства большей стабильности.

**Выводы:** с помощью метода фармацевтической альтернативы были выявлены новые соединения с более высокими показателями химической устойчивости. Полученные данные об эквивалентности антисеротониновых эффектов изучаемых соединений показывают их перспективность для дальнейших исследований.

of 0.1  $\mu\text{mol}$  of HCl amounted to  $-6.0 \pm 0.06$ , and for the hydrobromide  $-5.3 \pm 0.14$ . Further research has shown a high stability of these compounds during a long-term storage in ambient conditions. Thus, compounds modified according to the principles of the pharmaceutical alternative retain their high anti-serotonin potential, but acquire the properties of greater stability.

**Conclusions:** using the method of pharmaceutical alternatives we identified new compounds with higher chemical resistance. The findings about the equivalence of anti-serotonin effects of the compounds studied show their prospects for future research.