



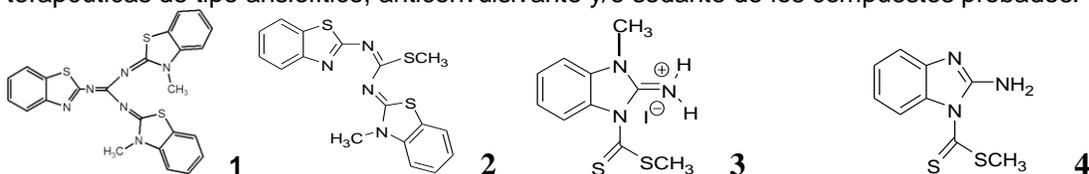
DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD ANSIOLÍTICA DE COMPUESTOS DE AZUFRE DERIVADOS DEL 2-AMINOENZIMIDAZOL Y 2-AMINOENZOTIAZOL

María Esther Bautista Ramírez^a, Yolanda Gomez y Gómez^a, Alejandro Cruz^b.

^aDepartamento de Bioprocesos, ^bDepartamento de Ciencias Básicas Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional, México D.F.
maestherbr@gmail.com, mbautistar@ipn.mx

RESUMEN

La ansiedad es una respuesta fisiológica normal ante estímulos nuevos, intensos o amenazantes del ambiente, se vuelve un trastorno patológico cuando se mantiene durante más tiempo del adecuado o surge sin estímulo que la desencadene. Hay varios tipos de ansiedad donde el receptor GABA_A desempeña un papel clave en el descubrimiento de mejores fármacos ansiolíticos, las benzodiazepinas son los fármacos de elección para el tratamiento farmacológico pero incluyen muchos problemas como sedación, relajación muscular, amnesia y riesgo de accidentes por lo que es necesaria la búsqueda de nuevos fármacos para su tratamiento. Los benzimidazoles y benzotiazoles son un grupo de compuestos con una gran variedad de efectos biológicos de gran importancia en el campo de la medicina entre ellas pueden actuar como ansiolíticos, antibacterianos, antifúngicos o anticancerígenos. Para evaluar la posible actividad ansiolítica de los compuestos de azufre derivados del 2-aminobenzimidazol y 2-aminobenzotiazol se llevó a cabo la prueba de potenciación del sueño inducida por pentobarbital, se usaron ratones CD1 con un peso de 20 a 30 g y se administró 10 y 20 mg/Kg por vía oral de los compuestos a probar y 30 minutos después se administró pentobarbital 35 mg/Kg por vía intraperitoneal, el fármaco control fue alprazolam por vía oral 2 mg/Kg. Los compuestos **1** y **2** (benzotiazoles) no presentaron actividad a la dosis de 10 mg/Kg (37 y 32 min), los compuestos **3** y **4** (benzimidazoles) presentaron actividad a dosis de 20 mg/Kg (59.5 y 59.8 min) comparados con el pentobarbital (41.5 min), el fármaco alprazolam mostró actividad de (82 min). Esto abre la posibilidad de encontrar alternativas terapéuticas de tipo ansiolítico, anticonvulsivante y/o sedante de los compuestos probados.



1. INTRODUCCIÓN

La ansiedad es una respuesta fisiológica normal ante estímulos nuevos, intensos o amenazantes del ambiente, que permite al organismo adaptarse, a dichos estímulos. Solo puede hablarse de ansiedad patológica cuando la respuesta de ansiedad presenta las siguientes características: 1) es demasiado intensa en relación con el estímulo que lo provoca; 2) se mantiene durante más tiempo del adecuado; 3) surge sin estímulo que la desencadene, de forma espontánea (endógena); 4) aparece ante estímulos que no debieran despertar dicha respuesta; 5) presenta un tipo de respuesta inadecuada al estímulo que la suscita.



Los estados de ansiedad son el resultado de una activación excesiva del sistema nervioso o de algunos de sus núcleos, especialmente los que intervienen en el procesamiento del estímulo (amígdala, locus, etc), que sería susceptible de ser modulado o frenado por neurotransmisores inhibidores, entre los cuales destaca el ácido γ -aminobutírico (GABA), pero intervendrían de forma destacada la serotonina y la inhibición de los neurotransmisores activadores como el glutamato.

La ansiedad patológica se acompaña y caracteriza por una sensación subjetiva de malestar o incomodidad penosa, que se hace difícilmente soportable. Por su carácter molesto, esta sensación motiva una acción dirigida a cesar la frente de ansiedad o el estímulo activado. (P. Velázquez 2008)

Los trastornos por ansiedad abarcan una gran cantidad de síntomas e incluyen trastornos por ansiedad generalizado, obsesivo-compulsivo, por pánico, por estrés postraumático, por ansiedad de separación; asimismo incluyen fobia social, fobias específicas y estrés agudo. En general, los síntomas de ansiedad que requieren tratamiento farmacológico son aquellos que interfieren de modo significativo con las actividades normales. Dichos síntomas se vinculan a menudo con depresión. (Goodman and Gilman, 2012)

Ansiolíticos

Una variedad de agentes y clases de fármacos proporcionan efectos ansiolíticos. Los tratamientos primarios para trastornos de ansiedad relacionados incluyen los inhibidores selectivos para la recaptación de serotonina y los inhibidores selectivos para la recaptación de serotonina y noradrenalina, las benzodiazepinas, la buspirona y los bloqueadores adrenérgicos β . Las benzodiazepinas son ansiolíticos eficaces en el tratamiento de situaciones agudas y crónicas. Aunque generan dependencia y abuso y tienen acciones sedantes e hipnóticas, anestésicas, relajantes, anticonvulsivantes y relajantes musculares además de efectos negativos en la cognición y memoria. Las benzodiazepinas como el alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, dizepam, lorazepam y oxazepam son eficaces en el tratamiento de trastornos de ansiedad generalizado el trastorno de pánico y la ansiedad situacional. Los efectos ansiolíticos de esta clase de fármacos son mediados por interacciones alostéricas con el complejo del receptor benzodiazepina-GABA_A, en particular aquellos constituidos por subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$. La acción primaria de las benzodiazepinas ansiolíticas es mejorar los efectos inhibidores de los neurotransmisores GABA (fig1).(Goodman and Gilman, 2012))

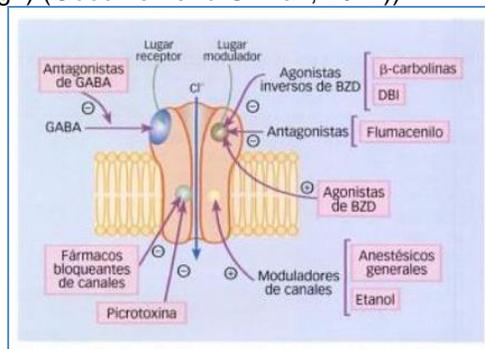


Figura 1. Receptor GABA_A con los diferentes sitios de unión.

Usos del benzimidazol

El potencial terapéutico del núcleo del benzimidazol se remonta a 1944, cuando Woolley supuso que el benzimidazol puede tener una acción similar a las purinas para obtener algunas respuestas biológicas. Cinco años más tarde, Brink identificó al 5,6- dimetilbenzimidazol como un producto de degradación de la vitamina B12 y posteriormente encontró a algunos de estos derivados teniendo una actividad similar a la vitamina B12. Estos informes iniciales provocaron una extensa



investigación para evaluar el núcleo del benzimidazol y sus posibles actividades farmacológicas. Durante todos estos años de investigación activa el benzimidazol ha evolucionado como un sistema heterocíclico importante debido a su presencia en una amplia gama de compuestos bioactivos como antiparasitarios, anticonvulsivos, analgésicos, antihistamínicos, antiulceras, antihipertensivos, antivirales, anticancerígenos, antifúngicos, agentes antiinflamatorios, inhibidores de la bomba de protones y anticoagulantes. La optimización de los sustituyentes alrededor del núcleo de benzimidazol ha dado lugar a muchos medicamentos como el albendazol, mebendazol, tiabendazol como antihelmínticos; omeprazol, lansoprazol, pantoprazol como inhibidores de la bomba de protones; astemizol como antihistamínico; envirodin como antiviral; candesartan cilexetil y telmisartán como antihipertensivos y muchos otros compuestos en una amplia gama de otras áreas terapéuticas. Una serie de derivados azabíclicos del benzimidazol se han reportado como potentes antagonistas de los receptores $5HT_{3C}$ involucrados en desórdenes de ansiedad, depresión y pérdida de la memoria (fig. 2) (B. Narasimham, et al. 2012), otra serie de compuestos con potencial actividad ansiolítica como agonistas del receptor $GABA_A$ son los N-sustituidos del benzimidazol debido a su interacción con el receptor α_1 de benzodiazepinas (fig. 3). (Nannapaneni, et al. 2010), (Y. Bansal, et al. 2012)

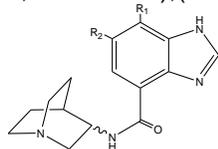


fig. 2 Antagonista $5HT_{3C}$

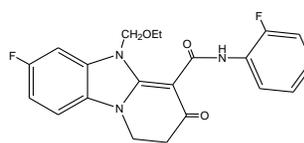


fig.3 Agonista $GABA_A$

Benzotiazoles

Los benzotiazoles, son un grupo de compuestos ampliamente estudiado debido a que estos núcleos se encuentran en gran variedad de compuestos naturales y además son de gran importancia en el campo de la medicina como agentes antibacterianos, antifúngicos, anticancerígenos, antiinflamatorios, etc. Dada la gran variedad de compuestos en los que aparecen y el amplio abanico de funciones que desarrollan, es fácilmente explicable que los benzotiazoles, sus derivados y sus rutas sintéticas, sean objeto de gran cantidad de estudios en la industria química y farmacéutica. Los benzotiazoles (fig.4) se han estudiado como antagonistas del receptor $5HT_{2C}$ que solo se encuentra en SNC y se involucra en varias enfermedades tales como ansiedad, esquizofrenia y desórdenes afectivos. (Giorgioni, G., 2005)

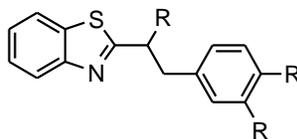


Fig. 4. Antagonista $5HT_{2C}$

En la literatura se muestra que entre los derivados del benzimidazol, los 2-sustituidos son farmacológicamente más potentes y por lo tanto el diseño y síntesis de 2- benzimidazoles son una potencial área de investigación. Se ha observado que las modificaciones en el benzimidazol muestran una gran variedad de actividades lo que sugiere que los benzimidazoles y heterociclos sustituidos son estructuras que les permiten interactuar fácilmente con las biomembranas y poseen actividad potencial con toxicidades más bajas para la quimioterapia en el hombre. Por lo que es importante el diseño de derivados de benzimidazol más potentes que tengan amplia diversidad de actividades biológicas.



2. METODOLOGIA

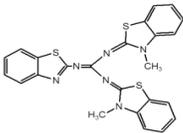
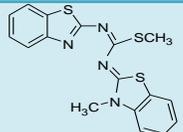
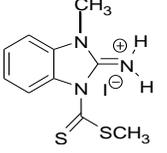
Prueba de potenciación del sueño. Se seleccionaron lotes de 5 ratones machos CD1 con un peso aproximado de 25-30 g. Uno de los lotes se utilizó como testigo y se le administró por vía oral jarabe de glucosa 20 minutos antes del experimento, el segundo lote recibe por vía oral el medicamento de referencia en este caso se utilizó alprazolam a una dosis de 2mg/kg vía oral 20 minutos antes del experimento; los lotes restantes recibieron por vía oral los compuestos problema una dosis de 10 y 20 mg/Kg , 20 minutos después se les administró a todos los ratones el pentobarbital vía intraperitoneal a una dosis de 35 mg/kg de peso. El criterio de sueño es la pérdida del enderezamiento.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La potenciación de la narcosis es una de las pruebas de sedación que permite medir la influencia de los medicamentos sobre la duración del sueño inducida por un hipnótico. Este método se utiliza para el estudio de los medicamentos psicolépticos, es decir, hipnóticos, neurolépticos o tranquilizantes mayores.

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos con la prueba de potenciación del sueño en donde se muestra que los compuestos **1** y **2** (benzotiazoles) no presentaron actividad a la dosis de 10 mg/Kg (37 y 32 min) por lo que se descartaron para probar otras dosis, los compuestos **3** y **4** (benzimidazoles) presentaron actividad a dosis de 10 y 20 mg/Kg (59.5 y 59.8 min) donde los ratones aumentaron su tiempo de sueño (18.3 min) comparados con el pentobarbital (41.5 min) presentando actividad similar entre las estructuras probadas, el fármaco alprazolam mostró actividad de (82 min).

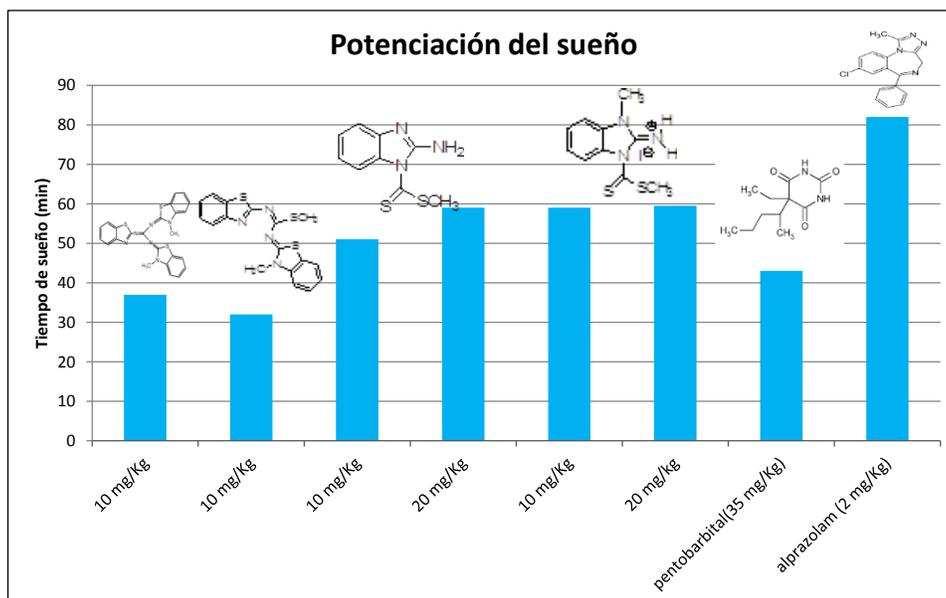
Tabla 1. Compuestos y dosis probadas.

Compuesto	Estructura	Tiempo de sueño (minutos)	
		Dosis: 10 mg/ kg	Dosis 20 mg/kg
1		37 ± 8.04	-----
2		32 ± 7.19	-----
3		59.0 ± 15.01	59.5 ± 14.14



4	<chem>NC1=NC(=C2C(=N1)N(C)S2)S</chem>	50.25 ± 25.02	59.8 ± 9.45
Pentobarbital	<chem>CC(C)C(C)C(=O)NC(=O)N</chem>	Dosis (35 mg/Kg) 42.79 ± 8.22	
Alprazolam	<chem>Cc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)Cl</chem>	Dosis (2 mg/kg) 81.8 ± 10.54	

En la gráfica 1 se muestran los resultados obtenidos con la prueba de potenciación del sueño donde se observan las diferentes dosis administradas de los diferentes benzimidazoles y benzotiazoles probados. Se requieren realizar otras pruebas que nos indiquen si son agonistas GABA o antagonistas 5HT para poder determinar el mecanismo de acción.



Gráfica1. Benzimidazoles y benzotiazoles probados

4. CONCLUSIONES

Los compuestos 1 y 2 (derivados del 2-aminobenzotiazol) no potencializan el sueño. Los compuestos 3 y 4 (derivados del 2-aminobenzimidazoles) mostraron cierto efecto en la potenciación del sueño. Comparados con el alprazolam un medicamento de referencia los derivados del benzimidazol y benzotiazol son menos potentes como ansiolíticos a las dosis probadas.



Con los resultados preliminares obtenidos se abre la posibilidad de encontrar alternativas terapéuticas de tipo ansiolítico, anticonvulsivante y/o sedante de los compuestos probados, donde sería importante establecer el mecanismo de acción de dichos compuestos.

5. BIBLIOGRAFIA.

1. B. Narasimhan, D. Sharma, P. Kumar, "Benzimidazole: a medicinally important heterocyclic moiety. Med Chem Res vol 21,(2012), pp. 269-283.
2. G. Giorgioni, B. Accorroni, A.D. Stefano, G. Murruci, A. Siniscalchi, F. Claudi. "Benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives as 5HT2B receptor ligands, synthesis and preliminary". Med Chem Res, vol 14,2, 2005, pp. 57-73.
3. Goodman and Gilman, "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 12^a edición, Mc Graw Hill, México (2012), pp 398,413.
3. L.P. Velázquez, "Farmacología básica y clínica" 18^a. Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires (2008), pp. 275-285
4. Nannapaneni, et al. "Synthesis, characterization and biological evaluation of benzimidazole derivatives as potential anxiolytics", J Young Pharm. 2010,10.4103/0975-1483.66809
5. Y. Basal, O. Silakari, " The therapeutic journey of benzimidazoles: a review" Bioorg & Med Chem, Vol. 20, 2012, pp. 6208-6236.