

МОЛЕКУЛЯРНЕ КОНСТРУЮВАННЯ СПОЛУК ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ

Л.О. Перехода, В.А.Георгіяни

Національний фармацевтичний університет,

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53

E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua

Робота присвячена цілеспрямованому пошуку потенційних проти-судомних засобів з урахуванням специфічності різних методів комп'ютерного прогнозування та взаємозв'язку між ними. Молекулярне конструювання нових сполук проводили згідно алгоритму, що включав декілька послідовних стадій. Відбір основного фармакофора проводили на основі логіко-структурного підходу. Наступне формування гіпотетичних структур БАР з заданими фармакологічними властивостями проводили на основі базової структури шляхом варіювання вторинними фармакофорами. На основі проведення досліджень *in silico* (віртуальний фармакологічний скринінг, PASS-прогноз, тестування на відповідність концепції „схожість з ліками” („drug-likeness”), молекулярний докінг до протисудомних біомішеней) були відібрані перспективні групи похідних 1,2,3(1,2,4)тріазолів, 1,3,4-окса(тіа)діазолів, визначені можливі механізми протисудомної дії та запропоновані експериментальні моделі для фармакологічних досліджень протисудомної активності.

Коректність розробленого алгоритму доведена експериментально – шляхом цілеспрямованого синтезу попередньо визначених груп нових похідних п'ятичленних ди(три)азагетероциклів та обробкою даних фармакологічних досліджень у порівнянні з відомими протисудомними засобами. Синтез відтворювали шляхом формування базового скафолду п'ятичленного азагетероциклу з одночасним введенням перспективних вторинних фармакофорних фрагментів.

Фармакологічні дослідження нових похідних п'ятичленних ди(три)азагетероциклів на прояв ними протисудомної активності проводили на різних судомних моделях у тварин відповідно до передбаченого механізму дії. Були знайдені сполуки з високими антиконвульсивними властивостями та встановлена залежність протисудомної активності від модифікації структури 1,2,3(1,2,4)тріазолів, 1,3,4-окса(тіа)діазолів (SAR аналіз). Для всіх синтезованих речовин розраховані дескриптори та сформовані регресійні рівняння залежності “хімічна структура – протисудомна дія”, засновані на структурних формулах хімічних сполук (2D QSAR аналіз) та на просторовому описі хімічних структур (3D QSAR аналіз).

Підтвердженням ефективності запропонованого методологічного підходу до цілеспрямованого синтезу потенційних протисудомних агентів стало виявлення антиконвульсантів серед нових похідних 5-метил(аміно)-1,2,3-тріазолу(1*H*), [1,2,4]-тріазоло[1,5-*a*]піримідину, 1,3,4-оксадіазолу та 1,3,4-тіадіазолу із значним рівнем антиконвульсивної дії, що перевищують активність вальпроєвої кислоти та ламотриджину.