

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ТРИАЗОЛОПРИМІДИНУ
ТА КІЛЬКІСНІ СПІВВІДНОШЕННЯ “СТРУКТУРА-ПРОТИСУДОМНА
АКТИВНІСТЬ”**

Проведено фармакологічні дослідження протисудомної активності похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину на моделі аудіогенних судом у тварин. Розраховано фізико-хімічні параметри молекул синтезованих речовин. Обчислено коефіцієнти кореляційної залежності протисудомної активності від електронно-просторових параметрів молекул та їх фізико-хімічних властивостей. Встановлено, що сполуки в даній групі на моделі аудіогенних судом не мають суттєвих рівнів кореляції з показником середньої тяжкості судом та сумарною антиконвульсантною активністю, що може бути аргументом на користь оригінального механізму їх дії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синтез, 1,2,4-триазол, піримідин, кількісні співвідношення “структура-протисудомна активність”.

ВСТУП. Цілеспрямований синтез біологічно активних речовин важко проводити в нових класах хімічних сполук внаслідок відсутності необхідних початкових даних про зв'язок між фармакологічною активністю і будовою речовини. Завдання встановлення такого взаємозв'язку виникло досить давно, проте способи його вирішення продовжують безперервно удосконалюватися. В останні роки на перший план висувається проблема конструювання нових лікарських речовин, виходячи з раніше знайдених кількісних співвідношень “структура-активність”. Розроблено ряд методів встановлення таких співвідношень. У будь-якому з них виділяються два ключових етапи: представлення структури молекули речовини набором дескрипторів і побудова математичної моделі як функції дескрипторів, що апроксимує зміни активності. Детальність опису хімічної будови може бути різною: використовуються індикаторні змінні (метод Фрі-Вілсона) і фізико-хімічні константи замісників (наприклад в методі Хенча), різноманітні топологічні індекси. Як правило, математична модель будується у вигляді регресійного рівняння і є дуже корисним емпіричним співвідношенням. Основна складність цього підходу, який став класичним, полягає у виборі регресорів, що дають “якнайкращу” модель, з величезної кількості відомих дескрипторів. Концеп-

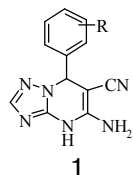
© Л. О. Перехода, Г. І. Северіна, В. А. Георгіянец, В. В. Гриненко, 2011.

цію “схожість з лідерами” (“drug-likeness”) або так звані правила Ліпінського [10] успішно використовують на етапі пошуку нових препаратів. Суть вказаних правил полягає в оцінюванні потенційної здатності сполуки проникати в клітину та взаємодіяти з ферментами та іншими біологічними об'єктами. Наслідком даних правил є те, що сполуки-лідери повинні мати, порівняно з кінцевими ліками, меншу молекулярну масу, ліпофільність та загальну молекулярну складність. Це пов'язано з тим, що на шляху до лікарського препарату сполука-лідер проходить стадію медично-хімічної оптимізації, при якій, як показали статистичні дослідження, величини всіх вказаних молекулярних параметрів збільшуються. Якщо сполука-лідер вже має граничні значення даних параметрів, то подальша її оптимізація може виявитися проблематичною. Згідно з цією концепцією, біологічна активність речовини (при пероральному прийманні) менш вірогідна, якщо одночасно:

- молекулярна маса більша 500;
- $\log P$ більший 5;
- кількість донорів водневого зв'язку більша 5;
- кількість акцепторів водневого зв'язку більша 10.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для кількісного опису характеристик синтезованих молекулярних систем протисудомної дії та їх зв'язку з

фізико-хімічними показниками обрано ряд дескрипторів, значення яких обчислено за допомогою програми ACD/Labs. Результати розрахунків фізико-хімічних параметрів для статистичної вибірки з 14 синтезованих сполук загальної формули 1 наведено у таблиці 1 [8].



де R=H (1), 4-MeO (2), 4-HO (3), 4-Cl (4), 2-Cl (5), 3-Cl (6), 3,4-diCl (7), 4-Me (8), 2,5-diMe (9), 4-Br (10), 4-F (11), 3,4-diF (12), 4-(Me)₂N (13), 4-NO₂ (14)

Порівняння отриманих значень з необхідними значеннями дескрипторів відповідно до концепції "схожість з лідерами" ("drug-likeness") свідчить про те, що всі одержані сполуки відповідають вимогам цієї концепції (табл. 1).

Таким чином, похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину (1-14) за сукупністю своїх фізико-хімічних властивостей відповідають сучасним вимогам, які ставлять до нових сполук на стадії тестування їх біологічної активності. Вони можуть бути рекомендовані для подальших випробувань як біологічно активні сполуки, що мають сприятливі фізико-хімічні властивості.

Літературні дані стосовно фармакологічних досліджень похідних 1,2,4-триазолу та піримі-

дину підтверджують доцільність пошуку серед них засобів, які діють переважно на ЦНС [11, 12]. Враховуючи це, ми провели первинний фармакологічний скринінг на виявлення протисудомної активності. Протисудомну активність вивчали на безпородних білих щурах масою 180–220 г (по 6 тварин в кожній групі) на моделі аудіогенних судом [5, 6]. Піддослідних тварин попередньо було відібрано за рівнем судомної готовності. Відбір щурів здійснювали у металевій камері розміром 80×40×30 см із кришкою з прозорого скла. Як звуковий подразник використовували електричний дзвінок з тривалістю звучання 120 с. Гучність на рівні підлоги камери становила 96 дБ. Реакцію тварин оцінювали в балах за такою шкалою:

0 балів – відсутність рухливого збудження та судомної реакції;

1 бал – здригання та незначна бігова реакція;

2 бали – висловлена бігова реакція з наступним падінням на бік та клонічними судомами;

3 бали – клоніко-тонічна екстензія;

4 бали – судомний напад з тонічним напруженням усієї мускулатури.

З тестованих тварин було сформовано групи таким чином: контрольна група – щури з високим порогом аудіогенних судом (0 балів, контроль), 2-га група – щури з яскраво вираженою епілептиформною реакцією і, відпові-

Таблиця 1 – Фізико-хімічні властивості похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину

Сполука	Дескриптор				
	молекулярна маса, MW	молярна рефракція, MR см ³	коефіцієнт розподілу, Log P	кількість донорів водневого зв'язку	кількість акцепторів водневого зв'язку
1	238,24	67,14	1,35	1	6
2	252,28	71,57	1,27	1	7
3	268,27	72,96	1,72	2	7
4	254,25	67,99	1,94	1	6
5	272,69	71,74	1,94	1	6
6	272,69	71,74	1,94	1	6
7	272,69	71,74	2,41	1	6
8	307,14	76,34	1,81	1	6
9	266,3	75,99	2,27	1	6
10	317,14	74,7	2,12	1	6
11	256,24	67,01	1,40	1	6
12	274,22	66,88	1,36	1	6
13	281,32	79,95	1,46	1	6
14	283,25	72,8	1,08	1	7
Інтервал значень	252,28–317,14	66,88–79,95	1,08–2,41	1–2	6–7
Середнє значення	272,63	72,04	1,72	1	6,21
Максимально допустиме значення	460	130	5,6	5	10
Оптимальне значення	357	97	2,52	–	–

дно, високою аудіогенною судомною готовністю (3–4 бали).

Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково через зонд у вигляді тонкої водної суспензії, солюбілізованої твіном-80 за 30 хв у розрахунок 50,0 мг на 1 кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили по 0,3 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Рівень протисудомної активності оцінювали за наведеними вище балами за 1, 2, 3 та 4 год. Як препарат порівняння використовували ламотриджин, який вводили аналогічно. Критерієм оцінки протисудомного ефекту була середня тяжкість судомної реакції (А). Для приведення активності, вивченої в умовах експерименту, до показника, який можна порівняти в умовах різних експериментів, нами була розрахована сумарна антиконвульсанта активність (А1) у балах відносно контролю (0 балів) та препарату порівняння (10 балів). Результати фармакологічного скринінгу наведено у таблиці 2.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як показали результати експериментального фармакологічного дослідження, похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину здатні тією чи іншою мірою знижувати судомну готовність тварин при звуковому подразнику. За цим показником сполуки 2 та 6 (що мають у своїй будові метоксигрупу в четвертому положенні та хлор у третьому положенні відповідно) значно перевищують за активністю препарат порівняння – ламотриджин.

Для продовження досліджень у цьому напрямку ми вважали за доцільне спробувати встановити залежність між різноманітними параметрами структури молекул синтезованих речовин та величиною протисудомної активності. За допомогою сучасної комп'ютерної програми ACD/Labs розраховано низку молекулярних дискрипторів, які є факторами, що визначають реакційну здатність молекул. Результати розрахунків наведено у таблиці 3.

Залежність протисудомної активності від параметрів молекулярної будови було розраховано за допомогою програми STATISTIKA [1].

Тяжкість судом та сумарну антиконвульсанта активність зіставляли із середніми показниками електронно-просторових параметрів молекул та фізико-хімічних властивостей кожної сполуки. При статистичній обробці результатів медико-біологічних досліджень при аналізі вибірки довжиною у 14 випадків статистично достовірними вважають показники коефіцієнта кореляції, більші 0,426 ($p \leq 0,05$) [4]. Аналіз даних статистичної обробки результатів свідчить про те, що сполуки в даній групі на моделі аудіогенних судом не мають суттєвих рівнів кореляції з показником середньої тяжкості судом та сумарною антиконвульсанта активністю. У попередніх дослідженнях [2, 3] нами вже була виявлена кореляція між фізико-хімічними параметрами та показниками протисудомної активності в деяких групах похідних триазолу на моделі коразолових судом. Низький рівень кореляції в групі похідних триазолопіримідину може бути аргументом на ко-

Таблиця 2 – Протисудомна активність синтезованих похідних у балах

Сполука	Вихідні дані у балах	Тяжкість судомної реакції через кількість годин				Середня тяжкість судомної реакції (А)	Середня протисудомна активність (А1)
		1	2	3	4		
		у балах	у балах	у балах	у балах		
Контроль	3,7±0,35	3,7±0,35	2,7±0,28	3,7±0,38	3,7±0,41		
Ламотриджин	3,7±0,36	2,7±0,28	2,6±0,34	2,5±0,37	3,3±0,38	2,95	10
1	3,6±0,34	2,9±0,28	2,7±0,27	2,9±0,27	3,3±0,31	2,9	9,83
2	3,7±0,31	2,7±0,29	2,0±0,22	2,0±0,21	2,3±0,27	2,5	8,47
3	3,8±0,31	2,7±0,32	2,7±0,31	2,6±0,33	3,4±0,27	2,85	9,66
4	3,8±0,32	2,8±0,27	2,9±0,31	3,0±0,27	3,4±0,32	3,02	10,25
5	3,8±0,38	2,8±0,28	2,98±0,34	3,12±0,37	3,4±0,38	3,05	10,33
6	3,7±0,38	2,7±0,27	2,6±0,25	2,3±0,26	2,9±0,29	2,6	8,81
7	3,9±0,34	2,9±0,27	2,8±0,30	3,1±0,33	3,3±0,33	3,02	10,25
8	3,8±0,32	2,7±0,32	2,7±0,31	2,6±0,33	3,4±0,31	2,85	9,66
9	3,8±0,31	2,7±0,33	2,7±0,35	2,7±0,36	3,4±0,27	3,05	10,33
10	3,8±0,31	2,7±0,27	2,7±0,31	2,6±0,34	3,4±0,27	2,85	9,66
11	3,9±0,34	3,0±0,27	2,8±0,30	3,1±0,33	3,3±0,33	3,05	10,33
12	3,8±0,38	2,8±0,27	2,98±0,35	3,1±0,35	3,4±0,38	3,07	10,4
13	3,6±0,34	2,9±0,28	2,8±0,27	2,8±0,27	3,3±0,31	3	10,17
14	3,8±0,31	2,7±0,32	2,7±0,32	2,6±0,35	3,4±0,28	2,95	10

Таблиця 3 – Фізико-хімічні параметри похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину

Сполука	Молярний об'єм, см ³	Парахор, см ³	Індекс рефракції	Поверхневий натяг, дин/см	Густина, г/см ³	Здатність до поляризації, см ³
1	158,7	461	1,788	71	1,5	26,61
2	174	492,1	1,759	63,9	1,44	28,37
3	180,4	511,2	1,752	64,3	1,48	28,92
4	156	466,6	1,821	79,9	1,62	26,95
5	168	489,8	1,796	72,1	1,62	28,44
6	168	489,8	1,798	72,1	1,62	28,44
7	168	489,8	1,798	72,1	1,62	28,44
8	177,4	518,7	1,807	73	1,73	30,26
9	189,2	523,2	1,735	58,4	1,4	30,12
10	171,3	504,5	1,821	75,1	1,85	29,61
11	161,6	461,1	1,767	66,2	1,58	26,56
12	164,5	461,3	1,747	61,7	1,66	26,51
13	200	557,3	1,731	60,2	1,4	31,61
14	164,1	506,4	1,841	90,6	1,72	28,86

ристь оригінального механізму їх дії. Разом із тим, на нашу думку, для майбутніх досліджень варто враховувати, що аудіогенні судоми провокуються зовнішнім стимулюванням, тобто рефлекторно. У людини практично не буває аудіогенних судом у тому вигляді, в якому їх виявляють у гризунів. Це свідчить про те, що аудіогенна епілепсія гризунів як модель захворювання людини має певні недоліки. Разом із тим, легкість провокування судом, чіткість та відтворюваність феномену, а також можливість проведення міжлінійних порівнянь на фізіологічному, біохімічному та молекулярно-рівнях роблять дослідження на аудіогенних тестах дуже поширеними.

ВИСНОВКИ. 1. Проведено фармакологічні дослідження протисудомної активності похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину на моделі аудіогенних судом у тварин.

2. Розраховано фізико-хімічні параметри молекул синтезованих речовин.

3. Обчислено коефіцієнти кореляційної залежності протисудомної активності від фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин.

4. Встановлено, що сполуки в даній групі на моделі аудіогенних судом не мають суттєвих рівнів кореляції з показником середньої тяжкості судом та сумарною антиконвульсантною активністю, що може бути аргументом на користь оригінального механізму їх дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боровиков В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.

2. Виявлення перспективних фізико-хімічних параметрів для визначення фармакологічної активності в ряду похідних 1-арил-4-арилсульфоніл-5-аміно-1,2,3-триазолів (1Н) / В. А. Георгіянц, Л. О. Перехода, І. А. Сич, А. В. Глущенко // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2009. – **4**, № 3. – С. 91–95.

3. Георгіянц В. А. Залежність протисудомної активності від молекулярної будови / В. А. Георгіянц, Л. О. Перехода, А. В. Глущенко // Мед. хімія. – 2009. – **11**, № 2. – С. 36–40.

4. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Л. : Медицина, 1973. – 141 с.

5. Крушинский Л. В. Формирование поведения животных в норме и патологии / Л. В. Крушинский. – М. : Изд-во МГУ, 1960. – 236 с.

6. Максименко О. Г. Рівень триптофану і серотоніну в умовах судомної готовності головного мозку / О. Г. Максименко, В. М. Савченко // Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна. – 2000. – № 494. – С. 39–42.

7. Протисудомна активність диметиллових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонових кислот та її залежність від молекулярної будови / Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц, Т. Л. Рибальченко, С. В. Плис // Клін. фармація. – 2009. – **13**, вип. 3. – С. 67–70.

8. Северіна Г. І. Синтез та протисудомна активність похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину / Г. І. Северіна, Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц // Фармац. часопис. – 2009. – № 3 (9). – С. 3–6.

9. Dahlstron A. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system / A. Dahlstron, K. Fuxe // Acta physiol. Scand. – 1995. – **64**, № 247. – Р. 39–85.

10. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery

and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. Feeney // J. Adv. Drug Delivery Rev. – 1997. – **23**, № 1. – P. 3–25.

11. Synthesis and biological activity of new derivatives of 3-(3,4-diaryl-1,2,4-triazole-5-yl)propenoic acid / B. Modzelewska-Banachiewicz, J. Banachiewicz, A. Chod-

kowska [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – **39**, № 10. – P. 873–877.

12. Synthesis of 3-(aryalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity / I. Kucukguzel, S. Guniz Kucukguzel, S. Rollas [et al.] // Farmaco. – 2004. – **59**, № 11. – P. 893–901.

Л. А. Перехода, А. И. Северина, В. А. Георгианц, В. В. Гриненко
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНА И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ СООТНОШЕНИЯ “СТРУКТУРА-ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ”

Резюме

Проведены фармакологические исследования противосудорожной активности производных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина на модели аудиогенных судорог у животных. Рассчитаны физико-химические параметры молекул синтезированных веществ. Вычислены коэффициенты корреляционной зависимости противосудорожной активности от электронно-пространственных параметров молекул и физико-химических свойств исследуемых соединений. Установлено, что соединения в данной группе на модели аудиогенных судорог не имеют существенных уровней корреляции с показателем средней тяжести судорог и суммарной антиконвульсантной активностью, что может быть аргументом в пользу оригинального механизма их действия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синтез, 1,2,4-триазол, пиримидин, количественные соотношения “структура-активность”.

L. O. Perekhoda, H. I. Severina, V. A. Heorhiyants, V. V. Hrynenko
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES TRYAZOLOPIRYMIDYNS AND QUANTITATIVE RATIO “STRUCTURE-ANTICONVULSANT ACTIVITY”

Summary

A pharmacological study of anticonvulsant activity of derivatives of [1,2,4] triazolo [1,5-a] pyrimidine was carried out on audiogenic seizures tests in animals. There were calculated physico-chemical parameters of molecules synthesized substances. There were calculated correlation coefficients depending on anticonvulsant activity of electron-spatial parameters of molecules and physico-chemical properties of the compounds. It was determined, that none of the calculated parameters of molecules of the compounds does not correlate with the average severity of seizures on the audiogenic models, which can be the argument in favor of the original mechanism of their action.

KEY WORDS: synthesis of 1,2,4-triazole, pyrimidine, quantitative ratio “structure-anticonvulsant activity”.

Отримано 18.05.11

Адреса для листування: Л. О. Перехода, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.