

ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ ДИМЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 1-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1H)-4,5-ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇЇ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД МОЛЕКУЛЯРНОЇ БУДОВИ

Л.О.Перехода, В.А.Георгіянци, Т.Л.Рибальченко, С.В.Плис

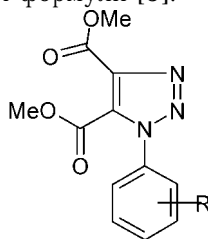
Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: синтез; 1,2,3-триазол; естери; протисудомна активність

Проведено фармакологічні дослідження протисудомної активності раніше синтезованих диметиллових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонувих кислот на тестах максимального електрошоку та моделі коразолових судом у тварин. За здатністю підвищувати латентний період майже всі диметиллові естери 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонувих кислот чинять протисудомну дію на рівні препарату порівняння. Найбільш перспективною речовиною в даній групі сполук є диметилловий естер 1-феніл-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонувих кислот. За загальноприйнятими формулами розраховані фізико-хімічні параметри їх молекул: молекулярна маса, молекулярна рефракція, молярний об'єм, парохор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густина, здатність до поляризації. Одержані результати та показники протисудомної активності були піддані кореляційному аналізу. Встановлено, що найбільш значущими показниками для прояву протисудомної активності в даній групі сполук є парохор, молекулярна рефракція, молярний об'єм та здатність до поляризації.

Необхідність глибокого аналізу зв'язку між структурою сполук та їх фармакологічною активністю з метою підвищення пошуку біологічно активних речовин потребує розробки нових методів цілеспрямованого синтезу, що ґрунтуються на використанні емпіричних кореляцій та на теоретичному аналізі кількісної залежності "структура — дія". Для вирішення поставленої задачі одним з напрямків є виявлення фізико-хімічних та хімічних дескрипторів молекул, що корелюють з величиною фармакологічного ефекту. Особливого значення набуває проблема відбору такого (бажано мінімального) набору дескрипторів, якого достатньо для описування конкретного виду активності [11, 12]. Метою нашого дослідження було проведення кореляційного аналізу кількісної залежності "структура — дія" в ряду похідних 1,2,3-триазолу, а саме, в ряду диметиллових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-

4,5-дикарбонувих кислот (1-16) загальної формули [3]:



Сполуки 1-16,
де: R=H(1), 3-Cl (2), 4-Cl (3),
4-CH(CH₃)₂ (4), 4-Br (5),
2,4-(OCH₃)₂ (6), 3,4-(OCH₃)₂ (7),
3,5-(OCH₃)₂ (8), 2-OCH₃-5-CH₃ (9),
2-CH₃-5-Cl (10), 4-CH₃-3-Cl(11),
4-OCH₃ (12), 4-OC₂H₅ (13),
2,3-(CH₃)₂ (14), 3,4-(CH₃)₂ (15),
3,5-(CH₃)₂ (16)

Вибір об'єктів дослідження обумовлений даними літератури про унікальний подвійний механізм дії триазолінів. За даними літератури, β-аміноспирт, що є активним метаболітом похідних триазоліну та сам триазолін одночасно зачіпають пре- та постсинаптичні механізми нейротрансмісії медіатор-

них амінокислот [13]. Зважаючи на вищенаведене, авторами був зроблений висновок, що похідні триазоліну є перспективними антиконвульсантами в комплексному лікуванні епілепсії, особливо у хворих, які не реагують на звичайні протисудомні засоби. Впродовж досліджень, які проводились у НФаУ з пошуку нових потенційних антиконвульсантів серед похідних 1,2,3-триазолу [2-5, 7-9], нами були проведені дослідження фармакологічної активності синтезованих раніше диметиллових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонувих кислот (1-16). Перед проведенням фармакологічного скринінгу було зроблено прогноз біологічної активності, який підтвердив високу вірогідність прояву цими сполуками протисудомної активності. Фармакологічні дослідження проводили на тестах максимального електрошоку та моделі коразолових судом у тварин. Критерієм оцінки протисудомного ефекту були тривалість латентного періоду (на коразоловій моделі) та важкість судомної реакції (на моделі

Таблиця 1

**Фармакологічна активність диметилових естерів
1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот**

Сполука	Тривалість латентного періоду (Л)			Важкість судом (В)			Сумарна активність (А)	
	секунди	бали	log Л	%	бали	log В	бали	log А
1	704,0±18,33	12,05	1,08	3,4	10	1	22,05	1,343
2	625,0±24,41	10,70	1,029	3,2	11,67	1,0669	22,37	1,349
3	580,0±20,13	10,10	1,004	2,7	15,83	1,1996	25,93	1,413
4	597,0±28,73	10,22	1,009	4	5	0,6989	10,73	1,182
5	604,0±18,33	10,34	1,014	3,9	5,83	0,7659	16,17	1,208
6	598,0±24,57	9,72	0,98	3,8	6,67	0,8239	16,39	1,214
7	614,0±18,33	10,5	1,021	3,8	6,67	0,8239	17,17	1,234
8	596,0±24,41	10,20	1,008	4	5	0,6989	10,70	1,029
9	583,0±18,18	9,98	0,999	3,7	7,5	0,8750	17,48	1,242
10	598,0±24,41	10,23	1,009	4	5	0,6989	10,73	1,030
11	589,2±14,67	10,08	1,003	3,4	10	1	20,08	1,302
12	624,2±17,90	10,68	1,028	3,7	7,5	0,8751	18,18	1,259
13	690,3±15,42	11,81	1,072	3,4	10	1	21,81	1,338
14	639,5±17,58	10,94	1,039	4,2	3,33	0,5229	14,27	1,154
15	704,0±18,05	12,05	1,080	4,3	2,5	0,3979	14,55	1,162
16	645,0±70,39	11,04	1,042	3,6	8,33	0,9208	19,37	1,287
Контроль	120,0±9,41	2,05	0,3	4,6	0	0	2,05	0,31
Вальпроєва кислота	584,6±11,04	10	1	3,4	10	1	20	1,301

електрошоку). Для приведення активності, вивченої в умовах різних експериментів, до показників, які можна порівняти, нами була розрахована сумарна антиконвульсанта активність у балах по відношенню до контролю (0 балів) та препарату порівняння (10 балів). Отримані показники були прологарифмовані і отримані результати наведені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, за здатністю підвищувати латентний період майже всі диметилові естери 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот (1-16) завдають протисудомну дію на рівні препарату порівняння. Найбільш перспективним антиконвульсантом є диметиловий естер 1-феніл-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонової кислоти (1) [8]. Синтезовані сполуки, що мають у своєму складі гідрофільні оксиметильні замісники (6, 7, 8, 9, 12), здатні скорочувати загальну тривалість судом менш ефективно в порівнянні з іншими сполуками. Це узгоджу-

ється з даними літератури про те, що для проникнення крізь гемато-енцефалічний бар'єр і завдання дії на центральну нервову систему синтезована сполука повинна мати певний показник ліпофільності [15]. Отримані результати фармакологічного скринінгу дозволяють передбачити можливість застосування диметилових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот у медичній практиці для лікування нервово-психічних захворювань. Виходячи з перспективності даної групи сполук нами було проведено обчислення фізико-хімічних параметрів молекул та кореляційний аналіз вивчення залежності від них фармакологічного ефекту.

Матеріали та методи

Фізико-хімічні параметри синтезованих речовин були розраховані за загальноприйнятими формулами [10]. Результати розрахунків наведені у табл. 2.

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

Результати та їх обговорення

Всього в статистичну вибірку було включено 16 сполук. Важкість судомної реакції (В), тривалість латентного періоду (Л), розрахована сумарна протисудомна активність (А) та їх логарифми співставлялись з середніми показниками фізико-хімічних параметрів кожної сполуки. При статистичній обробці результатів медико-біологічних досліджень при аналізі вибірки довжиною у 16 випадків статистично достовірними вважаються показники коефіцієнта кореляції, більші за 0,426 ($p \leq 0,05$) [6]. Аналіз даних статистичної обробки результатів свідчить про те, що показник тривалості латентного періоду в балах (Т) корелює з такими параметра-

**Фізико-хімічні властивості диметилових естерів
1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот**

Сполука	Молекулярна маса	Молекулярна рефракція, см ³	Молярний об'єм, см ³	Парахор, см ³	Індекс рефракції	Поверхневий натяг, дин/см	Густина, г/см ³	Здатність до поляризації, см ³
1	261,235	66,92	194,8	516,3	1,602	49,3	1,34	25,53
2	295,68	71,52	204,1	545,2	1,617	50,8	1,44	28,35
3	295,68	71,52	204,1	545,2	1,617	50,8	1,44	28,35
4	303,315	80,38	241,3	617,1	1,58	42,7	1,25	31,86
5	340,131	74,48	207,4	559,9	1,637	53,1	1,63	29,52
6	321,287	78,55	238,2	616,8	1,573	44,9	1,34	31,14
7	321,287	78,55	238,2	616,8	1,573	44,9	1,34	31,14
8	321,287	78,55	238,2	616,8	1,573	44,9	1,34	31,14
9	305,288	77,16	231,7	597,7	1,58	44,2	1,31	30,58
10	291,261	72,73	216,5	566,6	1,586	46,8	1,34	28,83
11	305,288	77,34	232,6	605,2	1,579	45,8	1,31	30,66
12	289,289	75,77	225,2	578,5	1,587	43,4	1,28	30,03
13	289,289	75,77	225,2	578,5	1,587	43,4	1,28	30,03
14	289,289	75,77	225,2	578,5	1,587	43,4	1,28	30,03
15	309,707	75,94	219,3	576,3	1,608	47,6	1,41	30,1
16	309,707	75,94	219,3	576,3	1,608	47,6	1,41	30,1

ми як молекулярна маса (коефіцієнт кореляції становить 0,4980 при $p=0,050$) та її логарифм (коефіцієнт кореляції становить 0,5091 при $p=0,044$). Сумарна протисудомна активність (A) корелює з показником парахору та його логарифмом (коефіцієнт кореляції становить 0,5539 при $p=0,026$ та 0,5553 при $p=0,026$ відповідно) (рис. 1).

Також сумарна активність (A) корелює з молярним об'ємом та

його логарифмом (коефіцієнт кореляції становить 0,5526 при $p=0,026$ та 0,5556 при $p=0,025$ відповідно), з показником молярної рефракції та її логарифмом (коефіцієнт кореляції становить 0,5475 при $p=0,028$ та 0,5438 при $p=0,029$ відповідно), зі здатністю до поляризації та її логарифмом (коефіцієнт кореляції становить 0,5288 при $p=0,035$ та 0,5216 при $p=0,038$ відповідно) (рис. 2, 3).

Всі співвідношення є статистично значущими [1]. Цих результатів слід було очікувати, враховуючи те, що при наявності кореляції фармакологічної активності зі значенням молекулярної маси значущими є і кореляції усіх інших параметрів, так чи інакше пов'язаних з цим показником [10]: парахор, молекулярна рефракція, молярний об'єм, які є пропорційними молекулярній масі. Парахор є теоретичною величиною, вклад в яку вносять показник заломлення, молекулярна маса та густина.

Молекулярна рефракція — це багатозначний параметр, що залежить від молекулярної маси та поєднує електронну поляризованість речовини з показником заломлення. Вона практично не залежить від температури, густини та агрегатного стану молекули, що робить її одним з найбільш перспективних фізико-хімічних дескрипторів [7, 10]. Звичайно, з молекулярною рефракцією асоціюється молярний об'єм, що залежить від молярної маси та густини речовини. Майже однаковими

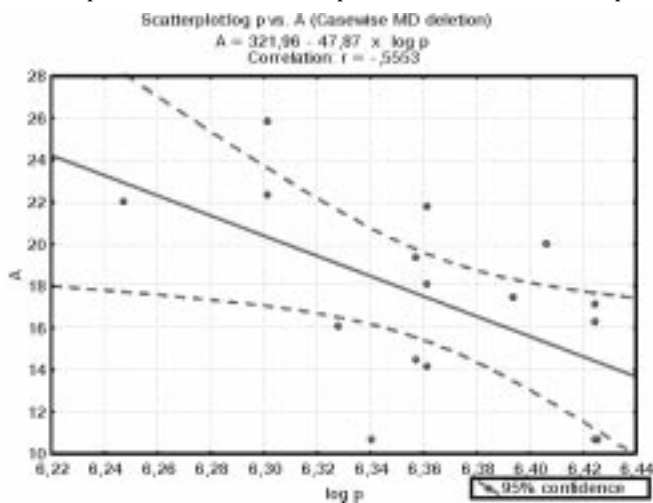


Рис. 1. Залежність сумарної протисудомної активності від логарифму парахору

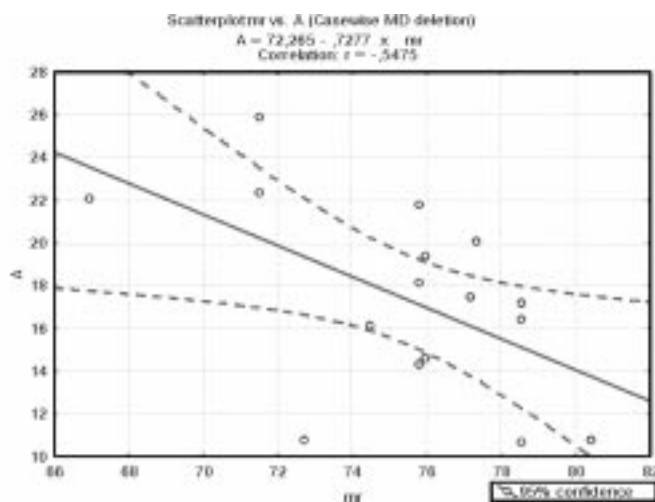


Рис. 2. Залежність сумарної протисудомної активності від молярного об'єму

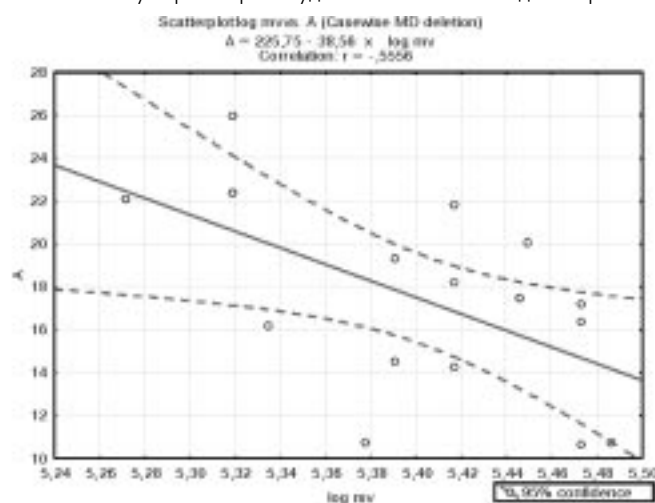


Рис. 3. Залежність сумарної протисудомної активності від логарифму молярного об'єму

є кореляції з показниками індексу рефракції, поверхневого натягу, густини. Також очевидним є те, що логарифмування показників практично не впливає на величину коефіцієнта кореляції, тільки незначно поліпшуючи отримані результати по статистичній значущості та коефіцієнту кореляції рис. 2, 3. На жаль, у цьому ряду сполук рівень кореляції є

невисоким, що значною мірою знижує прогностичність названих кореляційних співвідношень [1].

Такі сполучення коефіцієнтів кореляції та показників значущості показують, що наведені на рис. 1, 2, 3 графіки та рівняння залежності є достовірними. Вірогідно, це пов'язано з тим, що в основному сполуки відрізняються замісниками у фенільному ра-

дикалі, а вони мають значну різницю в хімічних властивостях (електронний донор, акцептор), тому їх не завжди можна описати формальними підходами. На нашу думку, встановлення кореляції протисудомної активності саме з розрахованими фізико-хімічними параметрами молекул дасть змогу в майбутньому передбачити наявність протисудомних властивостей, а також величину фармакологічного ефекту для речовин з групи похідних 1,2,3-триазолу. Такий підхід до конструювання БАР допоможе оптимізувати цілеспрямований пошук антиконвульсантів.

ВИСНОВКИ

1. Проведено фармакологічні дослідження протисудомної активності диметилвих естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот на тестах максимального електрошоку та моделі корозових судом у тварин.

2. Розраховано за загальноприйнятими формулами молекулярну масу, молекулярну рефракцію, молярний об'єм, парохор, індекс рефракції, поверхневий натяг, густину, здатність до поляризації диметилвих естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот.

3. Проведено кореляційний аналіз з метою виявлення залежності величини протисудомної активності від фізико-хімічних дескрипторів у групі диметилвих естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот.

4. Встановлено, що найбільш значущими показниками для прояву протисудомної активності є парохор, молекулярна рефракція, молярний об'єм та здатність до поляризації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. *STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов.* — С.Пб.: Питер, 2001. — 656 с.
2. Георгіянци В.А., Перехода Л.О., Плис С.В. та ін. // *Матер. 2 Міжнарод. наук.-практ. конф. "Створення, виробництво, стандартизація, фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок"*. — Х., 2006. — С. 11.
3. Георгіянци В.А., Перехода Л.О., Плис С.В. // *Вопросы мед., биол. и фармац. химии.* — 2006. — №3. — С. 30-32.

4. Георгіянець В.А., Глуценко А.В., Перехода Л.О та ін. //Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Вип. 2 (47). — С. 102-105.
5. Георгіянець В.А., Глуценко А.В., Перехода Л.О. та ін. //Запорожский мед. журн. — 2007. — №3 (42). — С. 91-94.
6. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
7. Лукоянов Н.В., Раевский О.А. //Вопр. мед. хим. — 1998. — Т. 44, №2. — С. 185-193.
8. Пат. 24983, Україна, МКІ³ А 61 К 31/4192. — Опубл.: 25.07.2007.
9. Перехода Л.О., Георгіянець В.А., Плис С.В. та ін. //Журн. орг. та фармац. хімії. — 2007. — Т. 5, вип. 2 (18). — С. 45-48.
10. Altomare C., Carotti A., Trapani G., Liso G. //J. Pharm. Sci. — 1997. — Vol. 86, №12. — P. 1417-1425.
11. Garg R., Kurup A., Hanch C. //Crit. Rev. Toxicol. — 2001. — Vol. 31, №2. — P. 223-245.
12. Gordon E.M., Kerwin J.F. *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery*. — New York: Willey-Liss, Inc, 1998. — P. 148-210.
13. Kadaba P.K., Stevenson P.J., Pnane I., Damani L.A. //Bioorg. Med. Chem. — 1996. — Vol. 4, №2. — P. 165-178.
14. Tasso S.M., Bruno-Blanch L.E., Moon S.C., Estiu Estiu G.L. //J. Mol. Struct. THEOCHEM. — 2000. — Vol. 504, №1-3. — P. 229-240.
15. Winkler D.A. //Brief. Bioinform. — 2002. — Vol. 3, №1. — P. 73-86.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-92-04.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 15.05.2008 р.