

УДК 54.052:547.791.6

А.В. Глущенко, Т.Л. Рибальченко, С.Ю. Штриголь, В.А. Георгіянець, Л.О. Перехода
Національний фармацевтичний університет

ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1-ЗАМІЩЕНОГО 5-МЕТИЛ(АМІНО)-1,2,3-ТРИАЗОЛУ

Проведено скринінг 17 сполук — анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, похідних 1-арил-4-(п-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н) та 1-арил-4-(п-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н) на моделі судом, спричинених тіосемікарбазидом. Виявлено 3 сполуки із значною антиконвульсивною активністю. Лідерами є похідні 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, особливо 3-хлор-4-метоксіанлід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, який перевершує за активністю еталонний протисудомний препарат натрію вальпроат та на відміну від інших досліджуваних сполук з антиконвульсивними властивостями не погіршує м'язовий тонус і координацію рухів у інтактних тварин. Решта сполук має помірні анти- чи проконвульсивні властивості або суттєво не впливає на експериментальні судоми. Виявлено структурні особливості зазначених похідних, які впливають на перебіг судомного синдрому.

Ключові слова: протисудомна активність; епілепсія; антиконвульсанти

ВСТУП

Одним із чинників зростання розповсюдженості епілепсії є недосконалість існуючого арсеналу протиепілептичних лікарських засобів. Тому пошук нових протиепілептичних засобів є актуальним напрямом фармації. Перспективною групою для створення нових антиконвульсантів є нітрогеновмісні гетероцикли, зокрема, похідні 1,2,3-триазолу [7,11–13].

Нами синтезовані та вивчені фізико-хімічні властивості анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1Н)-4-карбонової кислоти, похідних 1-арил-4-(п-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н) та 1-арил-4-(п-алкілфеніл-сульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1Н) [3–6]. За допомогою системи прогнозу спектра біологічної активності PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) серед них виявлені перспективні речовини з антиепілептичними властивостями (ймовірність — 0,521–0,740), що зумовило їх вивчення в експерименті.

Синтезовані сполуки належать до 3 груп (табл. 1).

Мета роботи — з'ясувати наявність протисудомної активності синтезованих речовин у фармакологічному скринінгу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено на 180 білих безпородних мишах-самцях масою близько 20 г. Судомний

синдром моделювали підшкірним введенням тіосемікарбазиду (25 мг/кг, що становить ЕД₉₇) [1,10], механізм проконвульсивної дії якого зумовлений послабленням ГАМК-ергічних гальмівних процесів — пригніченням синтезу ГАМК внаслідок інгібування глутаматдекарбоксілази [8].

Досліджувані речовини вводили у вигляді тонкої водної суспензії, яку солюбілізували твіном-80, внутрішньоочеревинно в дозах від 50 мг/кг до 150 мг/кг (в окремих випадках 200 мг/кг). За 30 хв до та через 30 хв після їх введення мишей розміщували на стрижні діаметром 2 см, що обертається зі швидкістю 10 об/хв, для виявлення можливої міорелаксуючої дії та погіршення координації рухів за часом падіння [2]. Ще через 30 хв вводили тіосемікарбазид. Перебіг судом оцінювали за латентним періодом (ЛП) першого нападу, кількістю та тяжкістю пароксизмів, часом загибелі, летальністю. Інтенсивність судом визначали в балах: 1 — здригання, 2 — манежний біг, 3 — клонічні напади, 4 — тоніко-клонічні судоми з боковим положенням, 5 — тонічна екстензія, 6 — тонічна екстензія, що призводить до загибелі [10].

Препаратом порівняння обрано депакін фірми «Sanofi», Франція. Він містить вальпроат натрію, який пригнічує руйнування та стимулює синтез ГАМК, що відповідає ГАМК-негативному механізму експериментальних судом. Депакін вводили внутрішньошлунково у дозах 150 мг/кг, 300 мг/кг та 400 мг/кг.

© А.В. Глущенко, Т.Л. Рибальченко, С.Ю. Штриголь,
 В.А. Георгіянець, Л.О. Перехода, 2010

РОЗПОДІЛ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК ПО ГРУПАХ

	R	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²		R	R ¹
1.1	4-Me	3-Cl	2-F	H	2.1	4-OEt	H	3.1	4-Cl	Et
1.2	4-Me	3-Cl	4-F	H	2.2	2-Me	5-Cl	3.2	4-F	t-Bu
1.3	2-OMe	5-Cl	4-OEt	H	2.3	4-Cl	H	3.3	4-Cl	t-Bu
1.4	4-Me	H	3-F	H						
1.5	4-OEt	H	3-Me	4-Me						
1.6	4-OMe	3-Cl	2-F	H						
1.7	4-OMe	3-Cl	4-Me	H						
1.8	4-OMe	3-Cl	4-OEt	H						
1.9	4-Me	2-Me	3-Me	4-Me						
1.10	4-OMe	H	H	H						
1.11	2-Me	3-Me	3-Me	H						

Результати оброблені статистично за критеріями t Стьюдента, Уайта та кутовим перетворенням Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сполуки виявили неоднакові властивості щодо взаємодії з тіосемікарбазидом. Як свідчить табл. 2, найбільш активними протисудомними агентами виявилися сполуки аніліди 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти. Серед них лідером є 3-хлор-4-метоксіанілід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти (1.6), який виявив дозозалежну протисудомну активність за критеріями збільшення ЛП судом і часу загибелі тварин, зменшення тяжкості та кількості пароксизмів (найнебезпечніших тонічних судом), а найголовніше — зменшення летальності. В дозі 150 мг/кг ця субстанція забезпечила 100% захисний ефект, про що свідчить відсутність летальності. ЕД₅₀, розрахована за формулою Г.Н. Першина, становить 105 мг/кг. Дещо поступаються даній сполуці 1.1 та 1.7. Їх дозозалежна протисудомна дія характеризується збільшенням ЛП і часу виживання, зменшенням кількості та тяжкості пароксизмів і зниженням летальності до 20–33,3% у дозі 150 мг/кг проти 100% у контролі. За протисудомною активністю субстанції 1.6, 1.1 і 1.7

перевищують еталонний препарат — вальпроєву кислоту, забезпечуючи захисний ефект у значно менших дозах (100–150 мкг/кг проти 300–400 мг/кг відповідно).

Помірні протисудомні властивості виявили речовини 1.2, 1.5 і 1.11, які в дозі 100 мг/кг здатні на 20–40% зменшувати летальність (табл. 2), але зі збільшенням дози до 150 мг/кг інтегральний захисний ефект цих сполук зникає (проте залишається збільшення ЛП судом у 1,5–2 рази).

Субстанції 1.3, 1.4 (100 мг/кг) і 1.8 (100–150 мг/кг) майже не вплинули на перебіг експериментальних судом. Вони дещо зменшували кількість нападів, проте летальність не знижали. У таких самих дозах структурні аналоги субстанції-лідери (1.1, 1.6 і 1.7) вже чинили виражений захисний ефект, тому діапазон доз досліджуваних сполук 1.3, 1.4 і 1.8 не розширювали. На відміну від вищенаведених речовин сполуки 1.9 та 1.10 достовірно зменшили час загибелі тварин у середньому в 1,3 рази, тобто виявили не анти-, а помірні проконвульсивні властивості.

Як свідчить табл. 2, сполуки іншої хімічної будови — похідні 1-арил-4-(п-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H) та 1-арил-4-(п-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H), попри комп'ютерний прогноз, виявили переважно не протисудомні, а проконвульсивні

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ПОХІДНИХ 1-ЗАМЩЕНОГО 5-МЕТИЛ(АМІНО)-1,2,3-ТРИАЗОЛ(1Н)-4-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ДЕПАКІНУ НА СУДОМНИЙ СИНДРОМ, ВИКЛИКАНИЙ ТЮСЕМІКАРБАЗИДОМ У МИШЕЙ

Препарат (сполука)	n	Доза, мг/кг	Латентний період судом, хв	Тяжкість судом, бали	Число клонічних і тонічних нападів на одну мишу	Кількість мишей із судомами, %		Час загибелі, хв	Летальність, %
						клонічними	тонічними		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контроль	9	-	64,5±3,3	6,00±0	3,8±0,47	100	100	99,2±14,1	100 (9/9)
Депакін	6	150	57,8±2,75*	5,31±0,28*	2,33±0,42*	100	100	79,8±7,2*	100(6/6)
	5	300	109±11,4**	4,68±0,45*	3,5±0,87	80*	80*	164±21,5*	80* (4/5)
	5	400	108±7,02***	4,5±1,5	1,00±0***	40***	20***	102	20***(1/5)
1.1	5	50	127±17,9**	6,00±0	1,5±0,22***	100	100	144±17,3	100(5/5)
	6	100	231±45,9***	3,83±0,75*	1,17±0,6**	66,67**	33,3***	227±42,9	50***(3/6)
	6	150	207±7,13***	1,67±0,33***	0	0	0	623±51,2**	33,3***(2/6)
1.2	5	100	171±56,4	5,00±0,63	1,2±0,2***	80*	80*	136±33,0	80* (4/5)
	6	150	130±47,1	5,00±0,63	2,00±0,8*	100	66,6**	128±49,8	83,3 (5/6)
1.3	6	100	82,8±9,63	6,00±0	1,8±0,37**	100	100	95,4±11,0	100(6/6)
1.4	6	100	81,8±13,6	6,00±0	1,4±0,4***	60	100	98,8±10,9	100(6/6)
1.5	6	100	79±10,03	5,66±0,33	1,5±0,7**	100	83,3	93,00±12,3	66,6** (4/6)
	6	150	103±11,1**	5,25±0,75	1,5±0,29***	100	66,6**	117±14,2	100(6/6)
1.6	5	50	90,2±1,59	5,25±0,33*	2,00±0,55*	100	100	126±21,7	100(5/5)
	5	100	135±51,0	4,3±0,88*	1,2±0,8**	60***	20***	171±38,4	60**(3/5)
	5	150	87,0±0	2,00±0***	0	0	0	Загибелі не було	0***(0/5)
1.7	5	50	106±6,84	5,25±0,47	1,8±0,58*	100	80*	131,6±9,85	100(5/5)
	5	100	81,8±14,1	4,2±0,6*	2,00±0,44***	100	60**	98,7±11,2	60**(3/5)
	5	150	93±3,00	4,00±2,00	2,00±0**	20	20	120	20***(1/5)
1.8	5	100	63,2±4,57	6,00±0	2,00±0,63*	100	100	84,3±14,4	100(5/5)
	5	150	66,2±9,66	5,8±0,2	1,8±0,8*	100	100	110±38,03	100(5/5)
1.9	5	100	56,8±5,42	5,4±0,4	2,00±0,63*	100	100	74,5±11,9**	100(5/5)
1.10	5	100	72,4±21,7**	6,00±0	1,4±0,24***	100	100	78,9±24,7**	100(5/5)
	5	150	67,6±4,76**	6,00±0	1,4±0,24***	100	100	75,9±1,93**	100(5/5)
1.11	5	100	93,2±14,3	5,2±0,58	2,4±0,51*	100	80*	104±16,9	60**(3/5)
	5	150	113±16,8***	6,00±0	1,6±0,4**	100	100	134±29,7	100(5/5)
2.1	6	100	67,3±6,4*	6,00±0	1,67±0,33**	100	100	79,4±3,11**	100
2.2	5	100	74,7±9,47*	6,00±0	1,33±0,33***	100	100	98,2±34,3	100
2.3	5	100	62,0±9,03	4,67±0,88	1,67±0,33**	100	33,3***	88,1±8,9*	100(5/5)
3.1	7	100	55,9±3,08**	6,00±0	2,00±0,44**	71,4*	100	71,9±7,79**	100(7/7)
3.1	5	200	72,3±3,89	6,00±0	1,33±0,21***	100	100	78,3±5,41**	100(5/5)
3.2	5	100	54,3±3,39*	6,00±0	3±1,16	100	100	99,9±38,8	100(5/5)
3.3	5	100	97,67±1,34***	5,00±0,6	2,00±1,00	100	100	121±12,7	100(5/5)

Примітка. Статистична вірогідність відмінностей з контролем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

властивості в дозах 100–200 мг/кг. Так, незважаючи на помірне зростання латентного періоду судом, сполука 2.1 незначно зменшила час загибелі в 1,2 рази відносно контролю. Речовина 2.3 також достовірно збільшила час латентного періоду, проте скоротила час життя тварин, хоча сполука 2.3 здатна суттєво зменшувати тонічну екстензію. Сполуки 3.1 та 3.2 зменшили ЛП судом та/або час виживання тварин. Тільки сполука 3.3 відрізняється від інших речовин своєї групи тим, що вона виявляє слабкі протисудомні властивості за критерієм збільшення ЛП судом у 1,5 рази, проте інтегрального захисного ефекту вона не чинила.

Щодо впливу на тонус скелетних м'язів та координацію рухів сполуки 1.1, 1.2 та 1.11 здатні погіршувати ці показники (табл. 3). Речовина 1.6, на відміну від них позбавлена міорелаксуючої дії в інтактних мишей, проте чинить потужний протисудомний ефект. Такий спектр фармакологічної активності потенційного антиконвульсанта, який не порушує рухові функції, безумовно, є особливо привабливим. До речі, депакін в ефективних протисудомних дозах (300–400 мг/кг) дещо погіршує ці показники. Сполуки 1.7, 1.8 і 3.2 здатні дещо покращувати координацію рухів, про що свідчить збільшення часу утримання на стрижні, що обертається.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ ПОХІДНИХ 1,2,3-ТРИАЗОЛУ НА М'ЯЗОВИЙ ТОНУС ТА КООРДИНАЦІЮ РУХІВ У МИШЕЙ ЗА ТЕСТОМ СТРИЖНЯ, ЩО ОБЕРТАЄТЬСЯ

Доза, мг/кг	n	Кількість мишей, що впали зі стрижня (абс. %)							
		до 30 с		до 1 хв		до 3 хв		до 5 хв	
		вих. стан	дія сполуки	вих. стан	дія сполуки	вих. стан	дія сполуки	вих. стан	дія сполуки
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сполука 1.1									
50	5	4/80	1/20%	4/80	2/40	4/80	4/80	5/100	4/80
100	6	0/0	3/50***	2/33,3	6/100*	6/100	6/100	6/100	6/100
150	6	0/0	2/33,3**	2/33,3	2/33,3	4/66,7	3/50	4/66,7	4/66,7
Сполука 1.2									
100	5	2/40	3/60	3/60	5/100**	4/80	5/100	5/100	5/100
150	6	0/0	0/0	1/16,7	0/0	3/50	2/33,3	5/83,3	3/50
Сполука 1.3									
100	6	1/16,7	1/16,7	2/33,3	3/50	3/50	3/50	3/50	3/50
Сполука 1.4									
100	6	0/0	1/16,7	0/0	1/16,7	2/33,3	2/33,3	3/50	3/50
Сполука 1.5									
100	6	1/16,7	3/50	2/33,3	4/66,7	5/83,3	5/83,3	6/100	5/83,3
150	6	1/16,7	0/0	1/16,7	1/16,7	3/50	2/33,3	5/83,3	3/50
Сполука 1.6									
50	5	0/0	0/0	1/20	0/0	3/60	2/40	4/80	3/60
100	5	1/20	1/20	1/20	1/20	3/60	2/40	4/80	2/40
150	5	2/40	2/40	3/60	2/40	3/60	4/80	3/60	4/80
Сполука 1.7									
50	5	0/0	0/0	3/60***	0/0	4/80	2/40	4/80	2/40
100	5	1/20	1/20	3/60	2/40	4/60	2/40	5/100	2/40***
150	5	1/20	1/20	1/20	2/40	3/60	3/60	4/80	3/60
Сполука 1.8									
100	5	2/40**	0/0	3/60	1/20	4/80	2/40	4/80	2/40
150	5	4/80	2/40	4/80	2/40	5/100	3/60**	5/100	3/60**
Сполука 1.9									
100	5	3/60***	0/0	4/80***	0/0	4/80***	0/0	4/80***	0/0
Сполука 1.10									
100	5	2/40	1/20	2/40	1/20	3/60	1/20	4/80	1/20*
150	5	3/60	2/40	3/60	3/60	3/60	3/60	3/60	3/60
Сполука 1.11									
100	5	0/0	0/0	0/0	0/0	3/60	1/20	3/60	2/40
150	5	0/0	5/100***	2/40	5/100	4/80	5/100	4/80	5/100

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сполука 2.1									
100	5	0/0	2/33,3	3/50	4/66,7	5/83,3	4/66,7	5/83,3	4/66,7
Сполука 2.2									
100	5	2/40	2/40	2/40	2/40	4/80	2/40	4/80	3/60
Сполука 2.3									
100	5	0/0	0/0	2/40	1/20	4/80	2/40	5/100	5/100
Сполука 3.1									
100	7	0/0	2/28,6*	3/42,9	3/42,9	4/57,1	4/57,1	5/71,4	5/71,4
200	5	0/0	1/20	2/40	1/20	2/40	1/20	4/80	1/20*
Сполука 3.2									
100	5	0/0	0/0	1/20	0/0	2/40	1/20	5/100	3/60**
Сполука 3.3									
100	5	0/0	0/0	1/20	0/0	3/40	4/80	4/80	4/80
Депакін									
100	5	0/0	0/0	1/20	0/0	3/60***	0/0	3/60**	5/100
150	6	2/33,3**	0/0	2/33,3**	0/0	2/33,3**	0/0	2/33,3	4/66,7
300	5	2/40	3/60	3/60	3/60	5/100	4/80	5/100	5/100
400	5	5/100	5/100	5/100	5/100	5/100	5/100	5/100	5/100

Примітка. Статистична достовірність відмінностей з вихідним станом: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Проведений фармакологічний скринінг дозволив виявити деякі закономірності зв'язку «структура–активність» у ряду синтезованих речовин. Зокрема, було встановлено, що заміна карбамідної групи у 4 положенні триазольного кільця (сполуки 1.1–1.11) на сульфонільну (2.1–2.3, 3.1–3.3) призводить до зменшення здатності проявляти антагоністичну дію на судомний ефект ТСК. У ряду найбільш активних речовин (1.1–1.11) — анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот спостерігається така закономірність: посиленню антиконвульсантної активності сприяє наявність атома хлору у 3 положенні та метильної або метоксигрупи у 4 положенні анілідного залишку. Щодо замісників у 1 положенні триазольного кільця, то найбільш вдалою виявилась присутність атома фтору у 2 положенні фенільного кільця.

Для вивчення можливої залежності протисудомної активності від властивостей синтезованих речовин результати фармакологічного скринінгу були піддані кореляційному аналізу у співставленні з фізико-хімічними параметрами — коефіцієнтами ліпофільності, розрахованими комп'ютерним методом за допомогою програми ACD/Labs, а також коефіцієнтами утримання, експериментально визначеними методом ВЕРХ, що є непрямим показником ліпофільності мо-

лекул. Протисудомна активність виражалась у балах та логарифмувалась. У результаті статистичної обробки даних встановлено, що для синтезованих речовин протисудомна активність не залежить від коефіцієнта утримання (Т), але з високим рівнем достовірності ($r=0,89$) корелює з розрахованим коефіцієнтом ліпофільності ($\log P$). У даному ряду сполук спостерігається лінійна залежність протисудомної активності від розрахованого коефіцієнта ліпофільності, яка описується наступним рівнянням:

$$A = -3,9052 + 1,2199 * x \log P,$$

де: А — величина протисудомної активності (логарифм); $\log P$ — розрахований коефіцієнт ліпофільності.

Отримані результати дозволяють прогнозувати наявність та величину протисудомної активності у синтетичних речовин — похідних 5-метил-1,2,3-триазолу(1H), що може бути використано для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин серед сполук цього ряду.

ВИСНОВКИ

1. За даними фармакологічного скринінгу похідних 1-заміщеного 5-метил(аміно)-1,2,3-триазолу на моделі судом, спричинених зменшенням рівня ГАМК у головному мозку під впливом тіосемікарбазиду, 3 із 17 сполук виявили значну, 4 — помірну антиконвуль-

сивну активність, деякі сполуки мають проконвульсивні властивості.

2. Найбільш активними антиконвульсантами є аніліди 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти, а саме 3-хлор-4-метоксіанілід 1-(4'-метилфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти, 3-хлор-4-метиланілід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти, 3-хлор-4-метоксіанілід 1-(2'-фторфеніл)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти, які перевершують еталонний протисудомний препарат натрію вальпроат (депакін) та не погіршують м'язовий тонус і координацію рухів у інтактних тварин.
3. Виявлені деякі закономірності зв'язку «структура-активність» у ряду синтезованих речовин та встановлена кореляційна залежність величини протисудомної активності від розрахованого коефіцієнта ліпофільності.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Л.Н. Неробкова. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2005. — 138-146.
2. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
3. Георгіянець В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М. Синтез нових потенційних антиконвульсантів у ряду метоксіанілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот / В.А. Георгіянець, А.В. Глущенко, Л.О. Перехода, С.М. Коваленко // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — Т. 14, № 2. — С. 102-105.
4. Георгіянець В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Коваленко С.М. Синтез нових потенційних антиконвульсантів у ряду похідних 1-арил-4-(п-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H) / В.А. Георгіянець, А.В. Глущенко,

- Л.О. Перехода, С.М. Коваленко // Журн. орг. та фарм. хімії. — 2008. — Т. 6, № 3(23). — С. 44-47.
5. Георгіянець В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О., Заремба О.В. Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості похідних 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти / В.А. Георгіянець, А.В. Глущенко, Л.О. Перехода, О.В. Заремба // Запорізький мед. журн. — 2007. — № 3(42). — С. 91-94.
6. Георгіянець В.А., Глущенко А.В., Перехода Л.О. Синтез нових потенційних антиконвульсантів у ряду похідних 1-арил-4-(п-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1H) / В.А. Георгіянець, А.В. Глущенко, Л.О. Перехода // Вісник фармації. — 2007. — № 2(50). — С. 3-6.
7. Георгіянець В.А., Плис С.В., Перехода Л.О. Синтез та протисудомна активність анілідів 1-(заміщений бензил)-5-аміно-1,2,3-триазол-4-карбонових кислот / В.А. Георгіянець, С.В. Плис, Л.О. Перехода // Фармац. журн. — 2004. — № 2. — С.44-47.
8. Раевский К.С. // Фармакол. и токсикол. — 1981. — № 5. — С. 517-528.
9. «Українська психіатрія: із 19 століття в 21». 10.10.08 (www.moz.gov.ua).
10. Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: [монография]. — Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. — 360 с.
11. Kadaba P.K. Triazolines. 26. 1-Aryl-5-amido-1, 2,3-triazolines, a new group of triazolines anticonvulsants. Effect of 5-substitution on anticonvulsant activity / P.K. Kadaba // Biomed. Pharmacother. — 1996. — Vol. 50, № 3-4. — P. 163-169.
12. Kadaba P.K. Rational drug design and the discovery of the delta2-1,2,3-triazolines, a unique class of anticonvulsant and antiischemic agents / P.K. Kadaba // Cut. Med. Chem. — 2003. — Vol. 10, № 20. — P. 2081-2108.
13. Triazolines — XXVII. Δ2 — 1,2,3-Triazoline anticonvulsants: Novel „built-in” heterocyclic prodrugs with a unique „dual-action” mechanism for impairing excitatory amino acid L-glutamate neurotransmission / P.K. Kadaba, P.J. Stevenson, I. Pnane et al. // Bioorg. Med. Chem. — 1996. — Vol. 4, № 2. — С. 165-178.

УДК 54.052:547.791.6**А.В. Глущенко, Т.Л. Рыбальченко, С.Ю. Штрыголь, В.А. Георгиянц, Л.А. Перехода****ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ****1-ЗАМЕЩЕННОГО 5-МЕТИЛ(АМИНО)-1,2,3-ТРИАЗОЛА**

Проведен скрининг 17 веществ — анилидов 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбоновой кислоты, производных 1-арил-4-(п-алкилфенилсульфонил)-5-амино-1,2,3-триазола(1H) и 1-арил-4-(п-алкилфенилсульфонил)-5-амино-1,2,3-триазола(1H) — на модели судорог, вызванных тиосемикарбазидом. Выявлены 3 соединения со значительной противосудорожной активностью. Наиболее активное вещество — 3-хлор-4-метоксианилид 1-(2'-фторфенил)-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбоновой кислоты превосходит по активности эталонный противосудорожный препарат — натрия вальпроат и в отличие от других исследованных соединений с антиконвульсивными свойствами не ухудшает мышечный тонус и координацию движений у интактных животных. Остальные вещества имеют умеренные анти- или проконвульсивные свойства или существенно не влияют на экспериментальные судороги. Установлены особенности структуры названных соединений, влияющие на течение судорожного синдрома. Обнаружена корреляционная зависимость величины противосудорожного эффекта изученных соединений от коэффициента липофильности.

Ключевые слова: противосудорожная активность; эпилепсия, антиконвульсанты

UDC 54.052:547.791.6**A.V. Glushchenko, T.L. Rybalchenko, S.Yu. Shtrygol, V.A. Georgiyants, L.A. Perekhoda****ANTICONVULSANT ACTIVITY OF DERIVATIVES 1-SUBSTITUTE****5-METHYL(AMINO)-1,2,3-TRIAZOLE**

Skrining is conducted of 17 substances - anylides of 1-aryl-5-methyl-1,2,3-triazole(1H)-4-carboxylic acid, derivatives of 1-aryl-4-(n-alkylphenylsulfonyl)-5-methyl-1,2,3-triazole(1H) and 1-aryl-4-(n-alkylphenylsulfonyl)-5-amino-1,2,3-triazole(1H) on the model of convulsants, caused a thiosemicarbazide. 3 substances are exposed with considerable anticonvulsant activity. The most active one — 3-chloro-4-methoxy anylide of 1-(2'-fluorophenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole(1H)-4-carboxylic acid are excelled on activity by standard anticonvulsant preparation — sodium of valproicum and, in a difference from other investigational substances with anticonvulsive properties, does not worsen a myotonus and coordination of motions for intact animals. Other substances have moderate anti- or proconvulsive properties or substantially does not influence on experimental convulsants. Features are set structures of the adopted connections, influencing on the flow of convulsive syndrome. Found out cross-correlation dependence of size of anticonvulsant effect from the coefficient of lipophylicity.

Key words: anticonvulsant activity; anticonvulsants; antiepileptic properties of preparations

Адреса для листування:

м. Харків, вул. 23 Серпня, 24, кв. 32.

Глущенко А.В.

Тел: (057) 731-92-76.

Надійшла до редакції: 05.06.10