

УДК 615.213: 311.16

Визначення кореляції «структура–протисудомна активність» в ряду похідних 1-арил-4-R-5-метил(аміно)- 1,2,3-триазолу(1H)

Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Резюме

Були проведені комп'ютерний прогноз і дослідження протисудомної активності раніше синтезованих трьох груп похідних 1-арил-4-R-5-метил(аміно)-1,2,3-триазолу(1H). Розраховані фізико-хімічні параметри молекул та проведений кореляційний аналіз з метою виявлення залежності від них величини протисудомної активності в найбільш перспективній групі анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти. Проведені дослідження показують, що в досліджуваному ряду сполук спостерігається статистично значуща залежність протисудомної активності від індексу рефракції та густини. В цій групі сполук математичне обґрунтування пошуку протисудомних агентів є досить перспективним.

Ключові слова: кореляція, фізико-хімічні параметри, протисудомна активність, 1,2,3-триазол.

Клин. информат. и Телемед.
2011. Т.7. Вып.8. с.93–97

Вступ

Сучасні досягнення в області комбінаторної хімії тісно пов'язані з вирішенням проблеми розкриття зв'язку структури речовин з їх біологічною активністю. При цьому необхідно враховувати, що метою цілеспрямованого синтезу є не тільки сполуки з високою біологічною активністю, не менш важливою проблемою є оптимальні фармакокінетичні параметри їх біотрансформації. Кількість факторів, що впливають на фармакологічну активність досить велика, тому врахувати їх в повному обсязі важко. В теперішній час намітився системний підхід до вирішення цієї проблеми, який базується на використанні кореляційних залежностей між параметрами біологічної дії речовин та їх молекулярними дескрипторами із залученням сучасних комп'ютерних технологій. Такий підхід до вивчення зв'язку «структура–активність» дозволяє прогнозувати можливу біологічну дію нових сполук та модифікувати дію вже існуючих речовин шляхом введення виключно потрібних замісників. Це дає можливість вибору сполук для подальшого синтезу без проведення експериментів на лабораторних тваринах, та надає можливість поза організмом вивчати дію різних факторів, що здатні проявляти моделюючу дію, користуючись програмами комп'ютерного моделювання.

Матеріали та методи дослідження

Метою нашого дослідження було здійснення фармакологічного скринінгу синтезованих раніше в НФаУ сполук з різних груп похідних 1,2,3-триазолу(1H) на протисудомну активність, а також встановлення закономірностей залежностей «будова–активність» [1–3]. Дослідження проводилось для трьох груп сполук, що відрізняються за своєю будовою:

- аніліди 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти (25 сполук);
- похідні 1-арил-4-(*п*-бромфенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1H) (17 сполук);
- похідні 1-арил-4-(*п*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H) (10 сполук).

Всі синтезовані речовини було піддано розрахунку потенційної фармакологічної активності за програмою PASS [4–5]. Згідно комп'ютерного прогнозу понад 80% речовин з групи анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот мають високу вірогідність прояву протисудомної активності (P_a від 0,507 до 0,660; $P_i < 0,5$). Прогноз фармакологічної активності, що був проведений для похідних 1-арил-4-(*п*-бромфенілсуль-

<p>R=4-OCH₃; 2-OCH₃; 4-OC₂H₅; 4-CH₃; 2-CH₃. R¹=H; 3-Cl; 5-Cl; 2-CH₃; 3-CH₃. R²=H; 4-CH₃; 3-CH₃; 2-F; 4-F; 4-OC₂H₅. R³=H; 3-Cl; 5-CH₃; 4-CH₃.</p>	<p>R=4-OCH₃; 4-OC₂H₅; 3-CH₃; 2-F; 2-Cl; 3-Cl. R¹=H; 4-CH₃; 5-F₃; 4-Br; 5-OCH₃.</p>	<p>R=H; 4-CH₃; 3-CH₃; 4-F; 4-Cl; 3-Cl. R¹=H; Et; t-Bu.</p>

фоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1H) довів, що у цьому ряду передбачається посилення протисудомних властивостей (P_a від 0,507 до 0,744; $P_i < 0,5$). Що стосується похідних 1-арил-4-(арилсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H), у відповідності з даними комп'ютерного прогнозу PASS, для більшості сполук цього класу антиепілептична дія притаманна в меншій мірі ($P_a=0,544$ до 0,609; $P_i < 0,5$) [5].

Таким чином, комп'ютерний аналіз дозволив провести первинну вибірку структур серед синтезованих речовин, які можуть потрапити в категорію потенційних протисудомних агентів і спланувати проведення для них фармакологічних досліджень.

Експериментальне вивчення протисудомної активності проводилось на кафедрі технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. Штриголя С. Ю.

Експеримент проводили з використанням тіосемикарбазидної моделі на білих безпородних мишах-самцях вагою близько 10 г. Експериментальний судомний синдром моделювали підшкірним введенням тіосемикарбазиду (ТСК) (25 мг/кг, що становить ЕД₉₇) [6]. Антагонізм з ТСК оцінювався за здатністю субстанцій попереджувати розвиток судом у мишей. Оцінка протисудомної дії проводилась за латентним періодом до першого судомного пароксизму, кількістю та важкістю судомних нападів, часом загибелі, летальністю. Інтенсивність судом оцінювали в балах: 1 – здригання; 2 – маневний біг; 3 – клонічні напади; 4 – тоніко-клонічні судоми з боковим положенням; 5 – тонічна екстензія; 6 – тонічна екстензія; що призводить до загибелі [6]. В якості препарату порівняння використовували вальпроєву кислоту

у вигляді сиропу (Депакін, Sanofi, Франція). Фармакологічна активність синтезованих речовин розраховувалась за параметрами протисудомної активності: тривалість латентного періоду (Т), середня важкість судомної реакції (В) та % летальності.

Результати дослідження протисудомної активності показали, що речовини з групи анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти виявились активними антиконвульсантами (табл. 1). Речовини інших хімічних груп – похідні 1-арил-4-(*p*-бром-фенілсульфоніл)-5-метил-1,2,3-триазолу(1H) та 1-арил-4-(*p*-алкіл-фенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H) не підтвердили комп'ютерний прогноз, і виявили слабку протисудомну дію. Таким чином, отримані результати фармакологічного скринінгу дозволили відібрати для дослідження залежності «будова–активність» найбільш перспективну групу речовин.

З метою порівняння фізико-хімічних характеристик досліджуваних речовин та вимог концепції «схожість з лідерами» («drug-likeness») або правила Ліпінського, нами за допомогою програми ACD/Labs та розрахунковим методом були обчислені декілька фізико-хімічних параметрів анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти, а саме: молекулярна маса; коефіцієнт розподілу у системі 1-октанол/вода ($\log P$); кількість ароматичних кілець; кількість донорів та акцепторів водневого зв'язку ((Hd) та (Ha) відповідно) [7]. Порівняння отриманих значень з необхідними значеннями згідно концепції «схожість з лідерами» свідчить про те, що всі одержані сполуки задовольняють сучасним вимогам, які пред'являються до нових сполук на стадії тестування їх біологічної активності. Вони можуть бути рекомендовані для подальших випробувань, як сполуки, що мають сприятливі фізико-хімічні властивості.

Виходячи з перспективності даної групи сполук нами було проведено подальше обчислення більш широкого набору фізико-хімічних параметрів молекул та кореляційний аналіз вивчення залежності від них фармакологічного ефекту.

Для кількісного опису характеристик молекул синтезованих біологічно активних сполук, що виявили найбільшу протисудомну дію (11 сполук) нами обрано більш широкий ряд параметрів, значення яких обчислено за допомогою програми ACD/Labs: молекулярну масу (Mm), молекулярну рефракцію (MR), молярний об'єм (MV), паракор (P), індекс рефракції (IR), поверхневий натяг (St), густину (D), здатність до поляризації (Polar), коефіцієнт розподілу (LogP). Результати розрахунків наведені у табл. 1. Середня важкість судом (В), тривалість латентного періоду (Т) та % летальності (Л) зпівставлялися з середніми показниками фізико-хімічних параметрів кожної сполуки. При статистичній обробці результатів медико-біологічних досліджень для вибірки з 11 сполук статистично достовірними вважаються показники коефіцієнта кореляції більш за 0,426 ($p \leq 0,05$) [8].

Залежність протисудомної активності від параметрів молекулярної будови було розраховано за допомогою програми STATISTIKA [9].

Результати та їх обговорення

Аналіз даних статистичної обробки результатів свідчить про те, що тривалість латентного періоду (Т) та середня важкість судом (В) корелюють з такими показниками як молекулярна реф-

**Табл. 1. Фізико-хімічні властивості анілідів
1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти.**

№	Mm	MR, см ³	MV,	P, см ³	IR	St	D	Polar	Log P	T	B	Л, %
1	308,33	88,23	247,6	649,5	1,63	47,2	1,24	34,97	2.82	72,4	6,00	60
2	356,81	97,25	272,1	709,4	1,63	46,1	1,31	38,55	4.16	81,8	4,50	65
3	360,77	92,70	259,8	678,5	1,63	46,4	1,38	36,75	3.75	135,0	4,30	64
4	360,77	92,70	259,8	678,5	1,63	46,4	1,38	36,75	3.75	171,0	5,00	60
5	386,83	103,25	294,7	767,2	1,61	45,9	1,31	40,93	4,14	63,2	6,00	66
6	386,83	103,25	294,7	767,2	1,61	45,9	1,31	40,93	4,14	82,8	6,00	76
7	350,41	101,69	294,1	750,3	1,60	42,3	1,19	40,31	4,01	79,0	5,66	75
8	334,41	100,11	286,8	723,6	1,61	40,5	1,16	39,68	4,50	56,8	5,40	64
9	310,32	86,71	244,0	630,5	1,62	44,5	1,27	34,37	3,18	81,8	6,00	66
10	344,77	91,31	253,3	659,4	1,64	45,8	1,36	36,20	4,31	231,0	3,80	63
11	320,38	95,69	271,6	692,5	1,62	42,2	1,17	37,93	4,04	113,0	6,00	60

ракція та ліпофільність. Але більш значущими є кореляції з індексом рефракції (IR) (коефіцієнт кореляції становить 0,6995 та 0,6926 відповідно при $p=0,050$). За допомогою програми STATISTIKA виявлено характер кореляційної залежності. Графіки залежності та їх математичні вирази наведено на рис.1 та 2 відповідно.

Слід відзначити, що індекс рефракції є одним з фізико-хімічних параметрів молекули, який може стати прогностичним фактором при обчисленні потенційної протисудомної активності для похідних 1,2,3-триазолу. При його обчисленні використовується показник молекулярної рефракції, що може бути, по-перше, легко визначений рефрактометричним методом, а по-друге, розрахований за допомогою адитивних методів по структурній формулі. Оскільки молекулярна рефракція є показником, який легко розраховується і визначається експериментально, в цій групі сполук математичне обґрунтування пошуку протисудомних агентів є досить перспективним.

Також високим в даній групі є коефіцієнт кореляції середньої важкості судом та тривалості латентного періоду з густиною (коефіцієнт кореляції становить 0,5472 та 0,6921 відповідно при $p=0,050$). Графіки залежності та регресійні рівняння наведені на рис. 3 та 4 відповідно.

На жаль, не виявлено жодної кореляції % летальності (Л) з параметрами молекул речовин. Це, вірогідно, можна пояснити частою повторюваністю результатів цього фармакологічного показника (табл. 1).

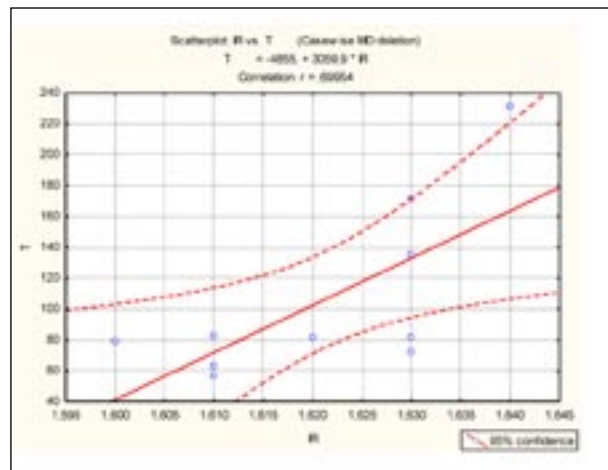


Рис. 1. Залежність тривалості латентного періоду (Т) від індексу рефракції (IR).

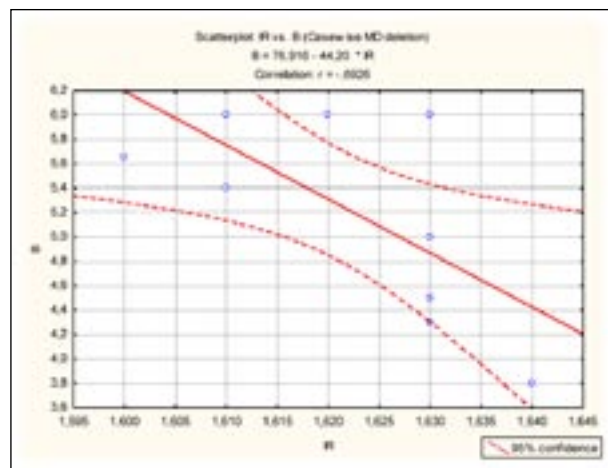


Рис. 2. Залежність важкості судом (B) від індексу рефракції (IR).

Висновки

Таким чином, проведені дослідження на тваринах частково підтвердили комп'ютерний прогноз і виявили наявність у однієї з груп синтезованих похідних 1-арил-4-*R*-5-метил-(аміно)-1,2,3-триазолу(1H) протисудомних властивостей. Розраховано фізико-хімічні параметри молекул та проведено кореляційний аналіз з метою виявлення залежності величини протисудомної активності від електронно-просторових параметрів та фізико-хімічних властивостей в перспективній групі антиконвульсантів-анілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонової кислоти. Наведені дослідження показують, що в досліджуваному ряду сполук спостерігається статистично значуща залежність протисудомної активності від індексу рефракції та густини. Обчислені коефіцієнти кореляційної залежності та регресійні рівняння в подальшому планується використовувати для віртуального скринінгу змодельованої бази похідних 1,2,3-триазолу.

Література

1. Георгіянець В. А., Глущенко А. В., Перехода Л. О. та ін. Синтез нових потенційних антиконвульсантів в ряду метоксианілідів 1,1-арил-5-метил-1,2,3-триазол-(1H)-4-карбонових кислот // Український вісник психоневрології. – 2006. – Вип 2 (47). – С. 102–105.
2. Георгіянець В. А., Глущенко А. В., Перехода Л. О., Коваленко С. М. / Синтез нових потенційних антиконвульсантів в ряду метоксианілідів 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбонових кислот. // Укр. вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, № 2. – С. 102–105.
3. Георгіянець В. А., Глущенко А. В., Перехода Л. О. та ін. / Синтез нових потенційних антиконвульсантів в ряду похідних 1-арил-4-(*n*-алкілфенілсульфоніл)-5-аміно-1,2,3-триазолу(1H) // Запорозький медичинський журнал. – 2007. – №3/(42). – С. 91–94.
4. Лагунин А. А., Филимонов Д. А., Порошков В. В. / Компьютерный прогноз биологической активности // Хим.-фарм. журн. – 2001. – Т. 35 (№7). – С. 28–34.
5. ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html
6. Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. / Методические указания по изучению

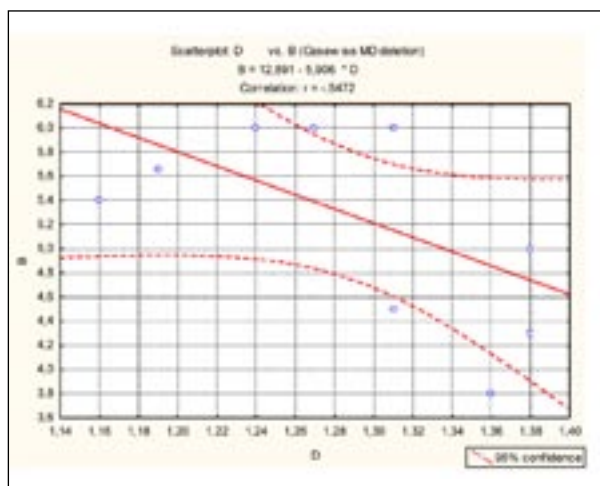


Рис. 3. Залежність середньої важкості судом (B) від густини (D).

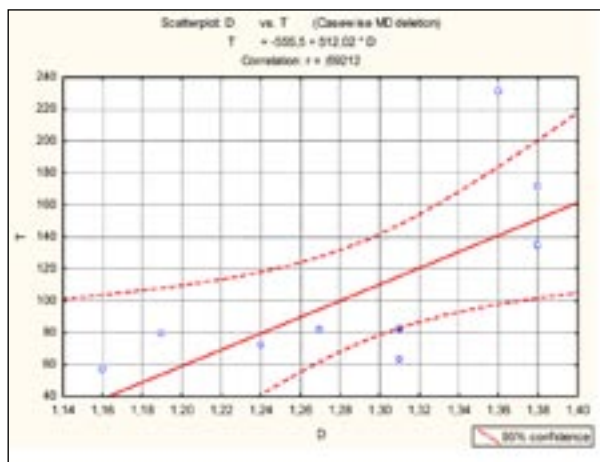


Рис. 4. Залежність латентного періоду (T) від густини (D).

- противосудорожной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва: Ремедиум, 2005. – С. 138–146.
7. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // J. Adv. Drug Delivery Rev. – 1997. – V.23, № 1. – P. 3–25.
 8. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морин, 2000. – 320 с.
 9. Боровиков В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.

Definition of correlation «structure–anticonvulsant activity» of the derivatives of 1-aryl-4-*R*-5-methyl (amino)-1,2,3-triazol(1H)

L. A. Perekhoda, V. A. Georgiyants
 National university of pharmacy, Kharkiv
 Ukraine

Abstract

The computer forecast and the researches of anticonvulsant activity of three groups of derivatives 1-aryl-4-*R*-5-methyl-(аміно)-1,2,3-tryazol(1H), which were synthesized before, are conducted. Physical and chemical parameters are calculated and the correlation analysis for the purpose of revealing of dependence on them of size anticonvulsant activity in the most perspective group — the anilides 1-aryl-5-methyl-1,2,3-tryazol(1H)-4-carboxylic acids is carried out. The conducted researches show that among of the anilides 1-aryl-

5-methyl-1,2,3-triazol(1H)-4-carboxylic acids statistically significant dependence of the anticonvulsant activity from a refraction and density index is observed. A mathematical ground of search of anticonvulsant agents is perspective enough in this group of substanses.

Key words: correlation analysis, physical and chemical parameters, anticonvulsant activity, 1,2,3-triazol.

Определение корреляции «структура–противосудорожная активность» в ряду производных 1-арил-4-R-5-метил(амино)-1,2,3-триазола(1H)

Л. А. Перехода, В. А. Георгианц
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Резюме

Проведены компьютерный прогноз и исследования противосудорожной

активности ранее синтезированных трех групп производных 1-арил-4-R-5-метил-(амино)-1,2,3-триазола(1H). Рассчитаны физико-химические параметры и проведен корреляционный анализ с целью выявления зависимости от них величины противосудорожной активности в наиболее перспективной группе — анилидов 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбоновой кислоты. Проведенные исследования показывают, что в ряду анилидов 1-арил-5-метил-1,2,3-триазол(1H)-4-карбоновой кислоты наблюдается статистически значимая зависимость противосудорожной активности от индекса рефракции и плотности. В этой группе соединений математическое обоснование поиска противосудорожных агентов является достаточно перспективным.

Ключевые слова: корреляция, физико-химические параметры, противосудорожная активность, 1,2,3-триазол.

Переписка

Л. О. Перехода

Національний фармацевтичний університет

вул. Пушкінська, 53

Харків, 61002, Україна

тел. : (050) 635 74 43

+380 (57) 754 77 72

эл. почта: perekhodalina@mail.ru