

УДК 615.213:616.853:547.466.3

ДОСЯГНЕННЯ ОСТАННІХ РОКІВ У ПОШУКУ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛІВ

Перехода Л. О.

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул.Пушкінська, 53
E-mail: perekhodalina@mail.ru

Резюме: В даній роботі наведено структури синтезованих останніми роками похідних 1,2,3-тріазолу, 1,2,4-тріазолу, 1,3,4-оксадіазолу та 1,3,4-тіадіазолу, що виявили протисудомну дію з приведенням конкретних моделей експериментальних судомних станів. Проаналізовані та узагальнені літературні дані стосовно якісного та кількісного зв'язку «структура-активність» (SAR та QSAR аналіз) в рядах антиконвульсантів, що нині широко використовуються – бенздіазепінів, барбітуратів, гідантоїнів та ряду нових сполук, що знаходяться на стадії доклінічних випробувань. Наведений ряд кореляційних залежностей у вигляді регресійних рівнянь, які пов'язують антиконвульсивну дію зі структурними характеристиками антиконвульсантів, вираженими за допомогою молекулярних дескрипторів різних типів.

Ключові слова: епілепсія, протисудомний засіб, зв'язок «структура-активність».

Вступ. Епілепсія – одне з найбільш поширених захворювань нервової системи, що впливає на всі сторони життя хворого. Це диктує необхідність глибокого аналізу проблеми епілепсії з медико-соціальної точки зору. Соціальна значимість визначається розповсюдженістю епілепсії, можливістю розвитку у третини хворих змін особистості та психіки, складними соціально-правовими та економічними питаннями, що пов'язані з хворобою [1]. Крім того, треба враховувати, що хворі на епілепсію часто потрапляють у дорожньо-транспортні пригоди або одержують побутові травми (опіки, порізи, забої, переломи тощо), через що близько 5% з них щорічно госпіталізуються. Кількість госпіталізованих хворих може досягати близько 5 тис. пацієнтів на рік, середня вартість госпіталізації – 1,2-1,4 млн. доларів на рік.

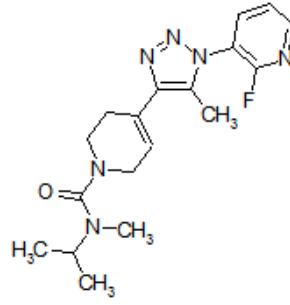
На фармацевтичному ринку України сьогодення представлено 46-ма торговими найменуваннями протиепілептичних препаратів (з урахуванням всіх форм випуску – понад 90) [2-3]. Протисудомні препарати випускають 15 закордонних фірм-виробників і тільки 6 вітчизняних виробників, при чому майже всі препарати є генериками відомих

традиційних ліків. Жоден з існуючих антиконвульсантів не позбавлений побічних ефектів, найбільш суттєвими з яких в залежності від механізму дії можуть бути – депресія і неспокій, збільшення ваги, облісіння, нудота, дерматити та ін. До того ж зростаюча кількість випадків захворювання на епілепсію у дітей робить необхідним пошук таких лікарських засобів, що не могли б в подальшому впливати на фізіологічні функції та заважати розвитку дитини [4].

Одним із напрямків розвитку фармацевтичної галузі України є імпортозаміщення, що в свою чергу вимагає запровадження у виробництво не тільки генеричних, а й оригінальних лікарських засобів. Тому дуже важливим є постійне вдосконалення протисудомної лікарської терапії з метою пошуку найбільш фармакологічно активних та безпечних протисудомних засобів. Найпоширенішим шляхом пошуку нових біологічно активних молекул є хімічна модифікація структури інгредієнтів відомих лікарських засобів, що дозволяє поліпшити їх фармакологічні властивості або досягти нових ефектів.

Аналізуючи літературні дані нами виявлено, що п'ятичленні ди(три)азагетероцикли є досить перспективною матрицею для пошуку на їх основі антиконвульсантів.

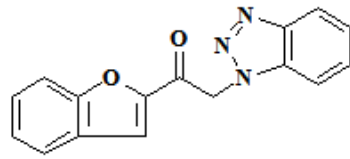
Найбільш перспективними в плані створення препаратів для лікування судомного синдрому виявились сполуки, що мають у своїй будові гетероциклічну систему 1,2,3-тріазолу [5]. Як свідчать літературні дані, саме серед похідних 1,2,3-тріазолу знайдено чимало речовин, які завдяки цікавим механізмам нейротропної дії похідних цього гетероциклу, мають здатність впливати на ЦНС, зокрема зменшувати важкість судом, що викликані різними судомними отрутами [6]. Згідно даних японських вчених, похідні 1,2,3-тріазоліну виявляють унікальний механізм протисудомної дії [7-8]. Доведено, що їх унікальність полягає в продуктах їх метаболізму, серед яких β -аміноспирт, α -амінокислота, тріазол, азиридин та кетімін. Експерименти *in vivo* та *in vitro* показали, що основним діючим метаболітом є β -аміноспирт, який проявляє протисудомну дію. При цьому спостерігається подвійний механізм дії: тріазолін і продукт його метаболізму β -аміноспирт одночасно ефективно зачіпають пре-та постсинаптичні механізми нейротрансмісії медіаторних амінокислот. Серед похідних 1,2,3-тріазолу знайдена також сполука 4-(R-арилтріазол-4-іл)-тетрагідропіридин **1**, що діє як антагоніст глутаматних рецепторів [9]. Синтезована сполука здатна захищати тварин від гибелі при судамах, що викликаані коразолом на рівні препарату порівняння ламотриджину.



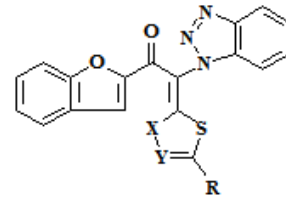
1

Серед анельованих похідних 1,2,3-тріазолу, сполучених з бензоксазольним залишком, також виявлено сполуки (2, 3), що проявляють

антиконвульсивну активність [10]. Ці сполуки здатні захищати тварин від гибелі при судом, що визвані коразолом на рівні препарату порівняння депакіну.



2



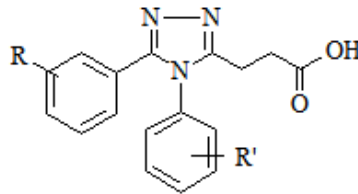
3

Звертає на себе увагу той факт, що серед похідних 1,2,4-тріазолу виявлені агоністи як гамма-аміномасляної кислоти, так і бенздіазепінових рецепторів, що здатні блокувати пентилентетразолові судоми та судоми, викликані максимальним електрошоком. Серед зазначених похідних перспективними антиконвульсантами є такі групи:

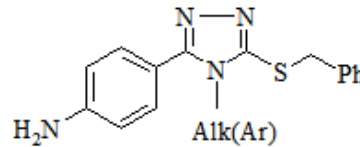
судом, викликані максимальним електрошоком на 40% у дозі в 2 рази меншій, ніж препарат порівняння фенобарбітал [11];

-похідні 3-(3,4-діарил-1,2,4-тріазол-5-іл)пропанової кислоти 4 зменшують летальність

-похідні 3-[[[заміщених феніл)метил]тіо]-4-алкіл/арил-5-(амінофеніл)-4H-1,2,4-тріазолів 5 зменшують важкість судом, викликані коразолом в порівнянні з діазепамом [12];



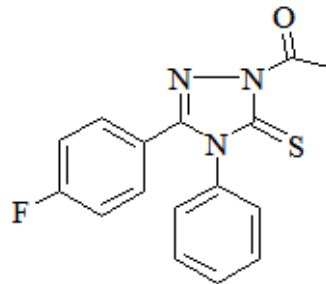
4



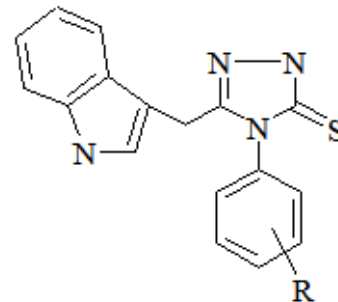
5

-похідні 5-(4-фторфеніл)-4-заміщених та 5-(1H-індол-3-іл)метил-4-(заміщений арил)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів 6 та 7 збільшують тривалість

латентного періоду та зменшують вдвічі важкість судом, викликані коразолом в порівнянні з діазепамом [13];



6

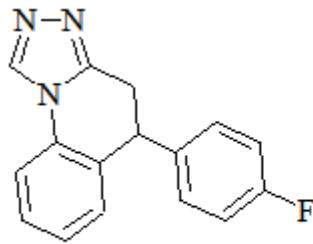


7

-похідні тріазолохіноліну – 5-(n-фторфеніл)-4,5-дигідро-1,2,4-тріазоло[4,3-a]хінолін 8 та 7-бензілоксил-4,5-дигідро-1,2,4-тріазоло[4,3-a]хінолін-

1(2H)-он 9 та 7-(4-фторбензілоксі)-4,5-дигідро-1,2,4-тріазоло[4,3-a]хінолін [13] мають здатність зменшувати важкість судом в порівнянні з контролем

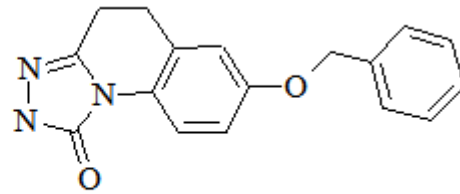
та подовжувати тривалість латентного періоду на рівні з фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном та депакіном, а також є менш токсичними. Високу протисудомну активність, що виражалася у зростанні латентного періоду судом в 1,73 рази і зменшенні їх важкості в середньому на 1,32 бали, а також у



8

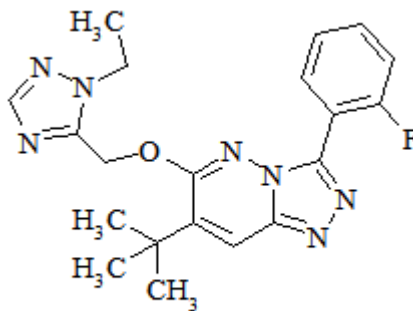
- триазолодіазинові похідні, серед яких триазолопіримідини та триазолопіридазини. Дані літератури свідчать, що сполука 7-(1,1-диметилетил)-6-(2-етил-2*H*-1,2,4-триазол-3-ілметокси)-3-(2-

зменшенні кількості мишей із клонічними та тонічними нападами на 20% (зі 100% у контролі до 80%) і летальності (зі 100% у контролі до 80%, $p < 0,05$) виявив також 4-(4-алкілоксифеніл)-3-етил-4*H*-1,2,4-триазол та ряд його структурних аналогів [14];



9

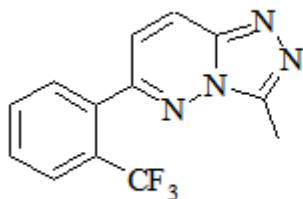
фторфеніл)-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]піридазин **10** є селективним агоністом α_2 та α_3 рецепторів ГАМК та проявляє високу антиконвульсивну активність на моделі ПТ судом [14].



10

Сполуки 3-метил-6-[2-(трифторметил)-феніл]триазоло[4,3-*b*]-піридазин **11** та 3-аміно-7-(2,6-дихлоробензил)-6-метилтриазоло[4,3-*b*]піридазин **12** здатні селективно зв'язуватися із бензодіазепіновими рецепторами та проявляти антиконвульсивний ефект на моделі електрошоку та пентилентетразолових

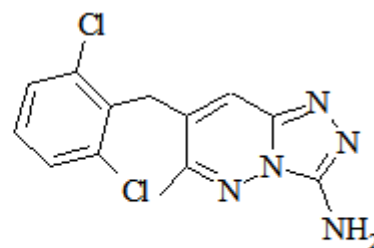
судом в дозах ED_{50} 27,4 мг/кг та 22,0 мг/кг відповідно (збільшувався латентний період судом (в 1,69 рази, $p < 0,05$), знижувалась кількість тварин із тонічними нападами (зі 100% до 80%, $p < 0,05$) і летальність (зі 100% до 60%, $p < 0,01$) [15].



11

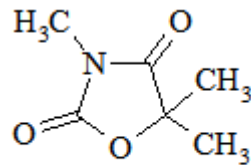
Отже, узагальнюючи одержані дані, можна дійти висновку, що похідні 1,2,3-триазолу є перспективними для вивчення протисудомної активності та подальшої хімічної модифікації.

Серед перспективних 5-членних антиконвульсантів є такі, що мають у своїй гетероциклічній системі окрім атому Нітрогену, атоми



12

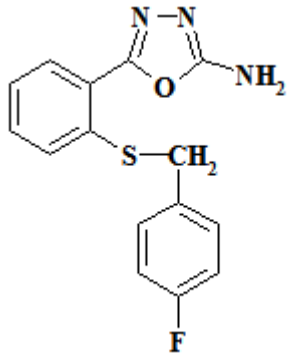
Оксигену або Сульфуру [16]. Ми звернули увагу, що цілу низку робіт щодо цілеспрямованого синтезу антиконвульсантів присвячено похідним 1,3,4-оксадіазолу. Попередником в цих розробках є похідне оксазолу, що чинить протисудомну дію шляхом блокування кальцієвих каналів Т-типу – метиндіон **13**.



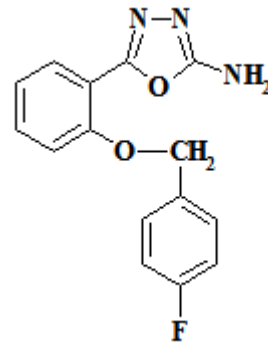
13/

Інше похідне 1,3,4-оксадіазолу – 2-аміно-5-(2-бензилтіо-4-фторфеніл)-1,3,4-оксадіазол **14** – демонструє активність на моделях електрошоку та пентилентетразолу в дозах ED 50 > 100 мг / кг. Проведені вченими докінгові дослідження та

результати порівняння з діазепамом, який є стандартним агоністом бенздіазепінових рецепторів, доводять що сполука **14** за механізмом дії являє собою агоніст бенздіазепінових рецепторів [17].



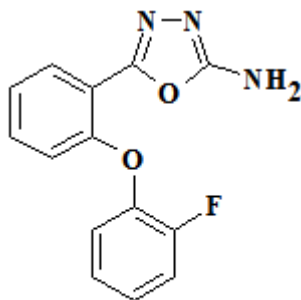
14



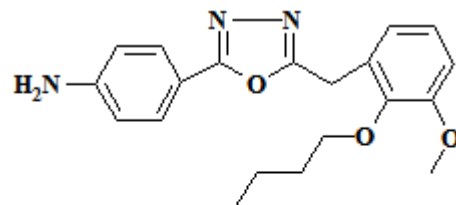
15

Вченими також доведено, що серед групи 2-заміщених-5-(2-бензил-оксифеніл)-1,3,4-оксадіазолів **15**, в яких у порівнянні з описаними вище речовинами атом Сульфуру було замінено на Оксиген, виявлено сполуки, що також виявляють антиконвульсивну активність на обох широко відомих судомних моделях у тварин - максимальних електрошокових та підшкірних пентилентетразолових в дозах ED 50 > 100 мг / кг [18]. Авторами в продовження цих робіт та

грунтуючись на попередньо одержаних результатах був синтезований 2-аміно-5-[2-(2-фторфеноксі)феніл]-1,3,4-оксадіазол **16**, який за результатами фармакологічного скринінгу виявив здатність у дозі 100 мг/кг зменшувати тяжкість судом, знижувати кількість тварин із тонічними нападами (зі 100% до 60%, p < 0,01) і летальність (зі 100% до 60%, p < 0,01) на пентилентетразоловій моделі та моделях максимального електрошоку.



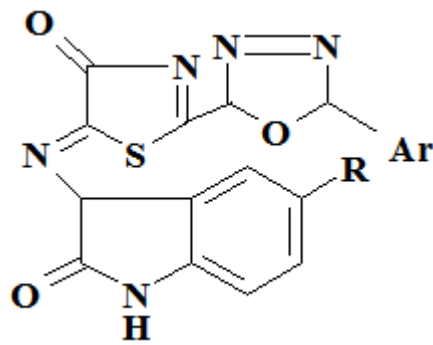
16



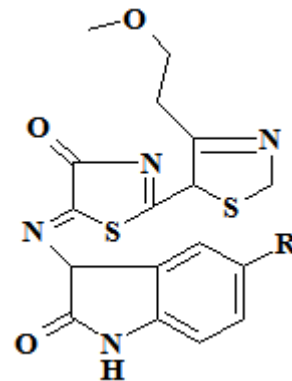
17

На прояв протисудомної активності була досліджена група нових похідних 2-[(алкокси-3-метоксифеніл)метил]-5-ариламіно-1,3,4-оксадіазолів. Значну протисудомну дію виявив 2-[(бутокси-3-метоксифеніл)метил]-5-феніламіно 1,3,4-оксадіазол **17**. Сполуки, що мають у складі 3-[2-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)іміно-4-тіазолідінон-5-іліден]-5-

заміщений/незаміщений 1H-індол-2-он **18** та 3-[2-(4-карбетоксіметилтіазол-2-іл)іміно-4-тіазолідінон-5-іліден]-5-заміщений/незаміщений 1H-індол-2-онову системи **19** виявили здатність зменшувати ПТ та МЕШ судоми у мишей в дозі 50-200 мг/кг маси тіла [19].



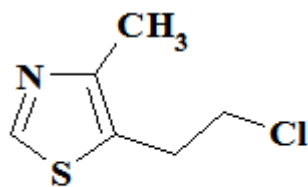
18



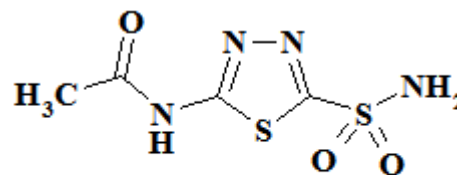
19

Останнім часом в науковій літературі все частіше з'являються дані про перспективність застосування для лікування захворювань центральної нервової системи похідних 1,3,4-тіадіазолу [20]. Вірогідно такі дослідження ґрунтуються на аналогії цих речовин з

антиконвульсантом хлорметіазолом (геміневрин) **20** та діуретичним засобом - ацетазоламідом **21**, що також широко використовується в комплексній терапії епілепсії.



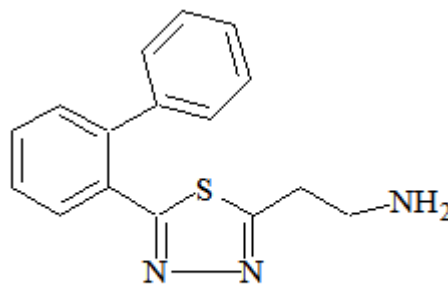
20



21

Вчені [21] синтезували ряд похідних 2-гідразино-1,3,4-тіадіазолу. Перевагою цієї групи сполук є ефективність на різних моделях судом у порівнянні з трьома референс-препаратами: фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом, що

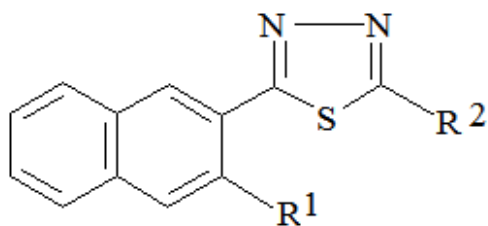
свідчить про можливість використання при виникненні судом різної етіології. На разі проводяться поглиблені дослідження нової сполуки цієї групи 2-(5-дифеніл-2-іл-[1,3,4]тіадіазол-2-іл) етиламіну **22** як перспективного антиконвульсанту.



22

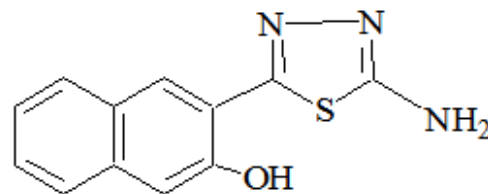
Авторами [22] було одержано серію похідних 2,5-дизаміщених-1,3,4-тіадіазолів **23** та підтверджена їх здатність зменшувати важкість коразолових судом у тварин (з 6 балів у контрольній групі до 3 балів). Досить цікавим виявився факт про ефективність 3-(5-

метиламіно[1,3,4]тіадіазол-2-іл)нафтален-2-олу **24** не тільки на моделях максимального електрошоку та пентилентетразолових судом, а також на аудіогенних судамах у тварин [26].



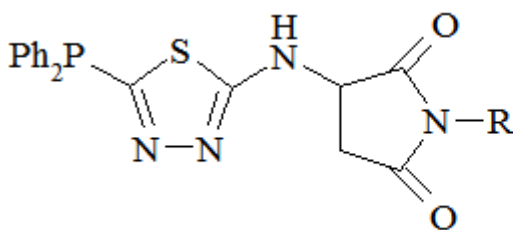
23

Авторами [22] доведена наявність протисудомної активності фосфорильованих N-заміщених сукцинімідів загальної формули 25. При дослідженні протисудомної активності цих сполук критерієм оцінки вважався відсоток гальмування судомних ефектів у лабораторних тварин після



24

введення коразолу в порівнянні з вальпроєвою кислотою. Виявлено, що сполуки даного ряду перевищують активність препарату порівняння на 20% та можуть бути перспективними як потенційно біологічно активні речовини протисудомної дії.



R= -ortho -ClPh
-para -ClPh
-ortho -BrPh
-para -BrPh

25

Отже, узагальнюючи одержані дані, можна дійти висновку, що похідні 1,2,3-тріазолу, 1,2,4-тріазолу, 1,3,4-оксадіазолу та 1,3,4-тіадіазолу є перспективними для вивчення протисудомної активності та подальшої хімічної модифікації.

Необхідність більш глибокого аналізу зв'язку між структурою сполук та фармакологічною активністю з метою підвищення ефективності пошуку БАР потребує розробки нових методів цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук, що ґрунтуються як на використанні емпіричних кореляцій, так і на теоретичному аналізі залежності «структура – дія».

В теперішній час намітився системний підхід до встановлення зв'язку між активністю і структурою речовини: якісний SAR (Structure-Activity Relationship «співвідношення структура – активність») та кількісний QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship «кількісне співвідношення структура-активність»). Базою для таких досліджень є експериментальні дані з вивчення фармакологічної активності, що дають змогу зіставити величину ефекту з дескрипторами молекул. Важливе завдання QSAR полягає в виявленні факту впливу кожного з дескрипторів молекул на біологічну активність. Якщо такий вплив має місце, то можливе складання рівнянь, що дозволяють прорахувати заздалегідь активність нових ще не синтезованих сполук. Такий підхід до вивчення зв'язку «структура-активність» дозволяє прогнозувати можливу біологічну дію нових сполук та модифікувати дію вже існуючих речовин шляхом введення необхідних замісників. Це дає можливість користуючись програмами комп'ютерного моделювання відібрати сполуки для подальшого

синтезу без проведення скринінгу на лабораторних тваринах, та надає можливість *in vitro* вивчати вплив різних факторів на біологічну активність. Модель QSAR – альтернативний поетапний шлях до розрахунку молекулярних властивостей особливо в тих випадках, коли експериментальні дослідження неможливі або економічно чи етично невиправдані. Моделі дослідження протисудомної активності (зокрема, коразолова, тіосемікарбазидна, стрихнінова та ін.), є найбільш жорсткими експериментальними моделями фармакологічного скринінгу взагалі, що в основному спричиняють загибель тварин та викликають їх страждання.

З огляду на це, підхід до створення нових протисудомних засобів з використанням комп'ютерних технологій має економічну та соціальну доцільність та є вельми актуальним для фармацевтичної науки та охорони здоров'я в цілому.

Проведеними раніше дослідженнями науковців НФаУ була встановлена важлива роль залишку бензиламіну, (заміщеного і незаміщеного), як важливого фармакофорного фрагменту для цілеспрямованого пошуку можливих протисудомних агентів [23]. Серед створених або перспективних антиконвульсантів чимало тих, що містять залишок цього арилалкіламіну при гетероциклічному атомі нітрогену [24]. Аналізуючи дані літератури, можна також вважати доцільним введення в будову складноестерних угруповань; вільних аміно- та карбоксильних груп, сульфонільного угруповання, ароматичних кілець, а також π -надлишкових гетероциклічних систем. Російськими вченими проведений SAR аналіз серед бенздіазепінів і доведена важлива роль наявності електроно-

акцепторних замісників в 7 та 2 положеннях та наведений ряд замісників по мірі збільшення впливу на активність. Доведений також негативний ефект наявності замісників в *n*-положенні фенільного кільця в структурі бензодіазепіну, що, на їх думку, зумовлено стеричною структурою активного сайту рецептора [25]. На сьогоднішній день вже запропоновані різні SAR, QSAR та QSPR-залежностей (Quantitative Structure-Property Relationship «кількісне співвідношення структура-властивість») для сполук, що впливають на ЦНС.

Для протисудомних засобів у науковій літературі наводиться декілька рівнянь залежності активності від різних параметрів молекул (QSAR моделей) на різних моделях судом у тварин в однорідних вибірках [26-29].

Досить великий вплив на величину протисудомної активності за даними авторів [26] завдають розраховані значення ліпофільності або гідрофобного параметру, дипольного моменту, молекулярної маси, константи Гамета, стеричного параметра Тафта замісників у певних атомів, атомних зарядів, електронної густини. Існують теоретичні моделі віртуального скринінгу та раціонального дизайну протисудомних сполук, який базується на топологічному субструктурному аналізі даних, що враховує різні властивості молекул. Автори [27] пропонують при дослідженні ефективності речовин при лікуванні епілепсії покласти в основу електрохімічний феномен (дипольний момент), який виникає у головному мозку при розвитку судом.

Для барбітуратів та гідантоїнів ними одержано декілька QSAR моделей, що пов'язують гостру летальну токсичність та антиелектроток в м'язі з дипольним моментом сполук:

$$\log(1/C) = -0,226(\log P)^2 + 0,8 \log P - 0,361\mu + 0,175$$

$$n=10; r=0,99; S=0,11 \text{ (C – гостра летальна}$$

токсичність, μ -дипольний момент)

$$\log(1/C) = 0,720 \log P - 0,396\mu + 3,144$$

$$n=11; r=0,967; S=0,289 \text{ (C – антиелектроток в}$$

м'язі, μ -дипольний момент)

Продемонстрована також важлива роль певної ліпофільності для наявності антиконвульсивної активності та виведені відповідні рівняння її кореляції з часом утримання, що визначений методом ВЕРХ [28]:

$$\log P_1 = -5,542 + 4,751(\pm 0,720)R_m - 1,344(\pm 1,842)R_m^2$$

$\log P_1$ -ліпофільність, R_m експериментально визначений час утримання.

Існують дані літератури про створення QSAR моделі для протисудомних засобів, що ефективні саме при тоніко-клонічних судамах [29]. В наведеному дослідженні були використані лікарські засоби, що є традиційними в клінічній практиці лікування епілепсії та нові сполуки, що зараз знаходяться на стадії доклінічних випробувань. Аналіз QSAR регресії доводить в цілому важливість ліпофільності та енергії НВМО (нижча вільна молекулярна орбіталь) або LUMO (lowest unoccupied molecular orbital — найнижча незаповнена молекулярна орбіталь) на карбонільній групі для прояви речовиною протисудомних властивостей. Вченими в цьому

дослідженні була доведена електростатична взаємодія між карбонільною групою та активним центром рецептора ГАМК_a і таким чином був виділений фармакофорний фрагмент - карбоксамідна група, що стійко впливає на наявність протисудомної активності.

Слід зазначити, що в більшості випадків описані SAR та QSAR моделі побудовані для вузьких гомогенних виборок сполук, що зазвичай належать до одного класу. В той же час питання створення надійної моделі для різноманітної виборки сполук, що дозволить, використовуючи одне кореляційне рівняння, прогнозувати антиконвульсивні властивості сполук не тільки гомологічної, а різної хімічної будови, не є вирішеним. Крім того, до теперішнього часу в явному вигляді не сформульовані методологічні правила побудови подібних моделей. При цьому, в більшості наукових робіт використовуються або заздалегідь вибрані авторами дескриптори, або автоматичний відбір дескрипторів із достатньо великої їх кількості (як правило, з дескрипторів, реалізованих в конкретній програмі). Також іноді використовуються дескриптори, що потребують складних розрахунків, але суттєво не покращують статистичні параметри моделі, в порівнянні з більш простими дескрипторами.

Висновки

Наведено огляд синтезованих останніми роками нових перспективних біологічно активних сполук з протисудомною дією - похідних 1,2,3-тріазолу, 1,2,4-тріазолу, 1,3,4-оксадіазолу, 1,3,4-тіадіазолу.

Обґрунтовано необхідність детального вивчення, проаналізовано зв'язок «структура-активність» в рядах антиконвульсантів похідних п'ятичленних ди(три)азагетероциклів та узагальнено перспективні напрямки їх хімічної модифікації з метою пошуку на їх основі антиконвульсантів.

References

1. Kharchuk, S. M. Epilepsy Treatment in Ukraine [Text] / S. M. Kharchuk, A. L. Kompaniets // Ukr. med. newspaper. – 2006. – № 2. – P. 16.
2. Dubenko, A. E. Application trend and generic antiepileptic drugs [Text] // Neuro NEWS. – 2008. – № 3. – P. 13–18.
3. Voronkov, V. V. Modern Principles of therapy epilepsy [Text] / V. V. Voronkov, A. S. Pilaeva, E. S. Kosyakova // Journal neurology and psychiatry. – 2010. – № 6. – P. 18-23
4. Guzeva, V. I. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children [Text] / V. I. Guzeva // M: Medical News Agency, 2007. – 568 p.
5. Rajasekaran, A. Antibacterial, antifungal and anticonvulsant evaluation of novel newly synthesized 1-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]-1*H*-benzo[d] [1,2,3]triazoles

- [Text] / A. Rajasekaran, S. Murugesan, K. Ananda // Arch.Pharm.Res – 2006. – Vol. 29, № 7. – P. 535–540.
6. Biagi, G. 1,5-Diarylsubstituted 1,2,3-triazoles as potassium channel activators. [Text] / G. Biagi, V. Calderone, I. Giorgi // Farmaco. – 2004. – Vol. 59, № 5. – P. 397-404.
7. Kadaba, P. K. Aminoalkylpyridines (AAPs), triazoline metabolite analogues, as anticonvulsants highly effective in the MES test [Text] / P.K. Kadaba, T. Dixit // Curr Med Chem. –2003 -10(20) . – P. 2109–21.
8. Kadaba, P. K. Rational drug design and the discovery of the delta 2-1,2,3-triazolines, a unique class of anticonvulsant and antiischemic agents [Text] / P. K. Kadaba // Cut. Med. Chem. – 2003. – Vol. 10. –№ 20. – P. 2081–2108.
9. Satoru, I. Discovery and biological profile of 4-(1-aryltriazol-4-yl)-tetrahydropyridines as an orally active new class of metabotropic glutamate receptor 1 antagonist [Text] / S. Atsushi, N. Yasushi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol.16. № 22. – P. 9817-9829.
10. Kamal, M. D. Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory evaluation of some new benzotriazole and benzofuran-based heterocycles [Text] / M. D. Kamal, A. G. Hassan, A. V. Eman [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14.–№ 11. – P. 3672–3680.
11. Modzelewska-Banachiewicz, B. Synthesis and biological activity of new derivatives of 3-(3,4-diaryl-1,2,4-triazole-5-yl) propenoic acid [Text] / B. Modzelewska-Banachiewicz, J. Banachiewicz, A. Chodkowska [et al.] // Eur. J. Med. Chem.– 2004. – Vol. 39. – №10. – P. 873–877.
12. Kucukguzel, I. Synthesis of some 3-(arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity / I. Kucukguzel, S. G. Kucukguzel, S. Rollas [et al.] // Farmaco. – 2004. – Vol. 59. –№ 11. – P. 893–901.
13. Archana, V. K. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3H)-ones as potential anticonvulsant agents [Text] / V. K. Archana, A. K. Srivastava // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 37. – № 11. – P. 873–882.
14. Carling, R. W. 7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluoro phenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine: a functionally selective gamma-aminobutyric acid (GABA) alpha2/alpha3-subtype selective agonist that exhibits potent anxiolytic activity but is not sedating in animal models [Text] / R. W. Carling, A. Madin, A. Guiblin [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48.–№23. – P. 7089-7092.
15. Atack, J. R. TPA023 [7-(1,1-dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine], an agonist for alpha2- and alpha3-containing GABAA receptors, is nonsedating anxiolytic in rodents and primates [Text] / J. R. Atack, K. A. Wafford, S. J. Tye [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2006. – Vol. 316. –№1. – P. 410-422.
16. Pandey, S. Research anticonvulsant agents: achievements and prospects [Text] / S. Pandey, I. Srivastava // Russian Chemical Reviews. – 2011. – № 9. – P. 13-25.
17. Zarghi, A. Design and synthesis of new 2-substituted-5-(2-benzylthio phenyl)-1,3,4-oxadiazoles as benzodiazepine receptor agonists [Text] / A. Zarghi., M. Faizi, B. Shafaghi [et al.] //Bioorganic. Med. Chem. Lett.- 2005. – №15. –P.3126-3129.
18. Almasirad, A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles [Text] / A. Almasirad, S. A. Tabatabai, M. Faizi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2004. – Vol. 14. –№ 24. – P. 6057–6059.
19. Zarghi, A. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzoyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles [Text] / A. Zarghi, S. A. Tabatabai, M. Faizi [et al.]. // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2005. –№ 7. – P. 1863–1865.
20. Altintas, H. Synthesis and evaluation of antimicrobial and anticonvulsant activities of some new 3-[2-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)/4-carbethoxymethylthiazol-2-yl]imino-4-thiazolidinon-5-ylidene]-5-substituted/non substituted 1H-indole-2-ones and investigation of their structure-activity relationships [Text] / H. Altintas, O. Ates, B. S. Uyde-Dogan [et al.] // Arzneimittelforschung. – 2006. – Vol. 56. – № 3. – P. 239–248.
21. Dogan, H. N. Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities [Text] / H. N. Dogan, A. Duran, S. Rollas [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – Vol. 10. – № 9. – P. 2893–2898
22. New N-substituted sukcinimide as potential anticonvulsants [Text] / A. V. Velchynska. [et al.] // Actual problems of preventive medicine: Coll. Science. Pr., devote. 95 Anniversary of Birthday. prof. V. Kramarenko: Theses of reports. – Lviv, 2011. – Edition. 9. – P. 59–63.
23. Georgiyants, V. A. Features anticonvulsant action and its dependence on the molecular structure of N, N'-dybenzylamides benzylidenmalonic acids [Text] / V. A. Georgiyants // Clinical Pharmacy. – 2003. – T.7. –№ 2. – P.59-64.
24. Najafi, A. Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of the Anticonvulsant Activity of Some Benzylacetamides Based on Genetic Algorithm-Based Multiple Linear Regression [Text] / A. Najafi, S. A. Soheil, M. Mehdi // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2011. – Vol. 10 (4). – P. 483–490
25. GABA_A and GABA_C Receptors: Molecular Modelling and QSAR Analysis of Selective Ligands [Text] / V. A. Palyulin [et al.] // 17th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships: Theses of reports. –Uppsala. – 2008. – P. 29–34.
26. Wilson, T. L. QSAR of the Anticonvulsant Enaminones [Text] / T. L. Wilson, P. L. Jackson, C. D. Hanson [et al.]. // Journal of molecular modelling. – 2009. –№ 11. –P. 371–381
27. Martinez, J. J. Retention-property relationships of anticonvulsant drugs by biopartitioning micellar chromatography [Text] / J. J. Martinez, S. Sagrado, R. M. Villanueva-Camanas [et al.] // J. Chromatography. – 2001. – Vol. 757. – № 1. – P. 89–99.
28. Puratchikody, A. QSAR Studies on antiepileptic and locomotor in vivo activities of 4,5-diphenyl-1H-imidazoles [Text] / A. Puratchikody, M. Doble // Chem Biol Drug Des. – 2009.– Vol. 74(2). – P. 173–82.

29. Garro Martinez, J. C. Anticonvulsant activity of ringed enamines: A QSAR study [Text] / J. C. Garro Martinez, P. R. Duchowicz, M. R. Estrada [et al.] // *QSAR Comb. Sci.* – 2009. – Vol. 28. – P. 1376–1385.

THE PROGRESS OF RECENT YEARS IN A SEARCH OF POTENTIAL ANTICONVULSANTS AMONG THE DERIVATIVES OF AZA-HETEROCYCLES

Perekhoda L. O.

Introduction. Epilepsy is one of the most common diseases of the nervous system that affects all aspects of life. This fact stimulates an in-depth analysis of the problem of epilepsy from medical and social points of view. The social significance is determined by the prevalence of epilepsy, the possibility of personality and psyche changes in 1/3 patients, and complex social, legal and economic issues associated with the disease. Thus, it is vital to constantly improve the anticonvulsant drug therapy in order to find the most pharmacologically active and safe anticonvulsants. In addition, one of the priority areas of the pharmaceutical industry in Ukraine is the import substitution, which in turn requires the introduction of production that is not only generic drugs, but also original ones. Analyzing the published data we found that five-membered di(three) aza-heterocycles is quite promising matrix based on which the search of these anticonvulsants can be done. In this paper is introduced the structures of the synthesized in recent years 1,2,3-triazoles derivatives, 1,2,4-triazoles, 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazole that possess an anticonvulsant effect with bringing of specific models of a convulsive state. Analyzed and summarized published data regarding the qualitative and quantitative relation "structure-activity" (SAR and QSAR analysis) in the series of anticonvulsants that are now widely used - benzodiazepine, barbiturates and hydantoin, and a number of new compounds that are under preclinical trials. Introduced the correlation dependencies in the form of regression equations that connect anticonvulsant effect with structural characteristics of anticonvulsants that are expressed by means of molecular descriptors of different types. These

descriptors consistently affect the amount of anticonvulsant activity, in particular, dipole moment, molecular weight, Gammet's constant, Taft's steric parameter of substituents in certain atoms, atomic charges, electron density, and lower energy of free molecular orbital. Also, there is demonstrated an important role of a lipophilicity for manifestation of anticonvulsant activity and are given equations of its correlation with retention time, determined by HPLC. There was proved an availability for further study of anticonvulsants' activity based on derivatives of 1,2,3-triazoles, 1,2,4-triazoles, 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazole and common areas of chemical modification have been identified in order to search for perspective anticonvulsants. Promising methods included an introduction to the structure of benzylamine residue (substituted and unsubstituted), carboxamide group, ester groups, free amino and carboxyl groups, sulfonyl groups, aromatic rings and heterocyclic π -redundant heterocyclic systems. In paper there was outlined a question, which is not resolved yet of the described in the literature SAR and QSAR models that are built only for narrow homogeneous samples of compounds that usually belong to the same chemical class. At the same time, the creation of reliable model for various sample compounds that allow using one correlation equation to predict the anticonvulsant properties of compounds of not only homologous, but different chemical structure has not been resolved. In addition, methodological rules for constructing such models are not explicitly formulated. However, in most scientific papers are used either pre-selected descriptors by the authors, or an automatic descriptor selection from a sufficiently large number of them (usually with descriptors implemented in a particular program).

Conclusion. A detailed study of the prospective structures in the series of the five-membered derivatives of di(three) aza-heterocycles and summarizing the progress of recent years in SAR and QSAR analysis will further allow to choose the most promising ways of modification in order to improve the search efficiency of new anticonvulsants.

Keywords: epilepsy, anticonvulsant agent, SAR, QSAR.