

УДК 543.612:543.544.5.068.7:547.86
DOI: 10.15587/2313-8416.2016.61864

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОНТРОЛЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ПРИМЕСЕЙ В СУБСТАНЦИИ 7-(4-ФТОР-БЕНЗИЛ)-3-ТИОКСО-2,3-ДИГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*a*]ПИРАЗИН-8(7*H*)-ОНА

© К. Ю. Нетёсова, С. Н. Губарь, И. А. Журавель

Контроль чистоты субстанций для фармацевтического применения является необходимой частью современных требований к субстанциям на стадии фармацевтической разработки.

Цель. Целью работы была разработка и валидация методики определения сопутствующих примесей в новой субстанции 7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-она методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Методы. Среди фармакопейных методов анализа был выбран метод ВЭЖХ, как наиболее чувствительный и селективный инструментальный метод анализа, который позволяет контролировать сопутствующие примеси в данной субстанции.

Результаты. Разработана методика определения сопутствующих примесей новой субстанции 7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-она. Определены валидационные характеристики и экспериментально подтверждено их соответствие необходимым критериям приемлемости.

Выводы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что разработанная методика соответствует современным требованиям к аналитическим методикам на предельное содержание примесей и позволяет однозначно характеризовать содержание примесей в новом АФИ

Ключевые слова: [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин, сопутствующие примеси, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, валидационные критерии

Purity control of pharmaceutical substances is an essential part of the modern requirements for substances on the stage of pharmaceutical development.

Aim. The aim of research was to develop and validate the procedure for determination of related impurities in the new substance of 7-(4-fluoro-benzyl)-3-tioxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7*H*)-one by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC).

Methods. HPLC method has been chosen among other methods since this high sensitive and selective analytical method allows monitoring related impurities in the given substance.

Results. The method for determination of related impurities in the new substance of 7-(4-fluoro-benzyl)-3-tioxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8(7*H*)-one has been developed. Validation characteristics have been determined, and their compliance with the relevant eligibility criteria has been experimentally verified.

Conclusion. The results of research show that the developed method meets the modern requirements for analytical methods of the content of impurities limit determination and allows clearly characterize the content of impurities in the new API

Keywords: [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin, related impurities, the method of high-performance liquid chromatography, validation criteria

1. Введение

Производные [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразина привлекают внимание ученых как перспективный класс потенциально активных фармакологических агентов. Данные соединения проявляют широкий спектр биологического действия [1–4].

Исследования в терапии онкопатологий показали, что производные [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразина являются ингибиторами тирозинкиназовых рецепторов [5], которые, в свою очередь, являются ключевыми цепочками в патогенезе рака. Поэтому синтез, изучение фармакологической активности, а также разработка методик контроля качества субстанций на основе указанного скелета является важной задачей фармацевтической химии.

2. Постановка проблемы в общем виде, актуальность темы и ее связь с важнейшими научными и практическими вопросами

Как объект исследования была выбрана новая субстанция 7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-он. По результатам микробиологического скрининга именно данное вещество показало наилучшие результаты противомикробной и противогрибковой активности среди исследованных 3-тиоксопроизводных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразина, следовательно, является перспективным как потенциальное антибактериальное и фунгицидное средство.

Разработка методик контроля качества субстанций является актуальной задачей при создании новых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ).

3. Анализ последних исследований и публикаций, в которых начато решение данной проблемы

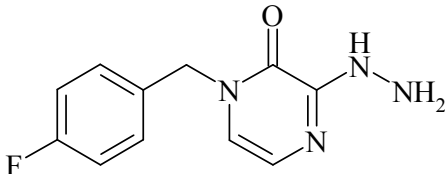
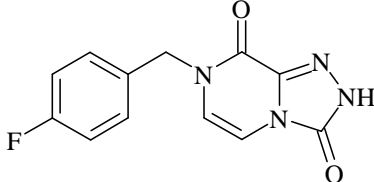
Основным документом, регламентирующим требования к показателям, по которым контролируется качество АФИ, является Государственная Фармакопея Украины (ГФУ). Испытания на примеси – доказательство того, что каждое испытание на примеси позволяет однозначно характеризовать содержание примесей в образце (например, испытание «Сопутствующие примеси»). Испытания, предназначенные для контроля примесей, могут быть как количественными, так и предельными. Назначение этих испытаний – характеризовать чистоту образца [6].

В соответствии с требованиями ГФУ при разработке аналитических методик на предельное содержание примесей в субстанции необходимо определить валидационные характеристики и экспериментально подтвердить их соответствие необходимым критериям приемлемости.

4. Выделение не решенных ранее частей общей проблемы, которой посвящена статья

В соответствии со схемой синтеза в субстанции 7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-она могут присутствовать примеси, которые приведены в табл. 1.

Таблица 1

Примеси субстанции 7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро[1,2,4]-триазоло[4,3- <i>a</i>]пиразин-8(7 <i>H</i>)-она		
Примесь	Химическое название	Химическая структура
Примесь А	1-(4-фторбензил)-3-гидразинопиразин-2(1 <i>H</i>)-он	
Примесь В	7-(4-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>]пиразин-3,8(2 <i>H</i> ,7 <i>H</i>)-дион	
Примесь С	–	(неидентифицирована)

Примесь А – 1-(4-фторбензил)-3-гидразинопиразин-2(1*H*)-он является полупродуктом при синтезе соответствующих 3-тиоксопроизводных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразина; примесь В – 7-(4-фторбензил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-3,8(2*H*,7*H*)-дион является примесью разложения субстанции (окисление при несоответствующих условиях хранения и т. п.); примесь С – неидентифицированная.

Для хроматографического анализа гетероциклических соединений наиболее приемлемым является обращенно-фазовый вариант метода ВЭЖХ [7–9]. Поэтому исследование примесей в субстанции было предложено проводить методом ВЭЖХ, так как с помощью данного селективного метода можно контролировать полупродукты и побочные продукты (примеси синтеза), а также продукты разложения (примеси разложения).

В соответствии с требованиями ГФУ для подтверждения соответствия методики определения сопутствующих примесей в субстанции методом ВЭЖХ критериям приемлемости необходимо проводить валидационные исследования по определению ее специфичности и предела обнаружения [6].

5. Формулирование целей (задачи)

Целью работы была разработка и валидация методики определения сопутствующих примесей в новой субстанции 7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-она методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

6. Изложение основного материала исследования (методов и объектов) с обоснованием полученных результатов

Разработку методики определения сопутствующих примесей в АФИ проводили методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Varian ProStar (США). Хроматографическое разделение проводили при изократическом элюировании с использованием подвижной фазы уксусная кислота ледяная – метанол – вода для хроматографии (1:69:30, об/об/об) на колонке, которая заполнена силикагелем октадецилсилильным эндкипированным.

На основании полученных экспериментальных данных в проект методов контроля качества лекарственного средства (МКК ЛС) была введена методика определения сопутствующих примесей в АФИ в следующей редакции:

Сопутствующие примеси.

Определение проводят методом жидкостной хроматографии (ГФУ, 2.2.29).

Испытуемый раствор. 50 мг субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, растворяют в 5 мл диметилсульфоксида и доводят до метки метанолом.

Раствор сравнения а. 1 мл испытуемого раствора помещают в колбу вместимостью 100,0 мл, доводят метанолом до метки и перемешивают.

Раствор сравнения б. 1 мл раствора сравнения а помещают в колбу вместимостью 10,0 мл, доводят метанолом до метки и перемешивают.

Раствор сравнения с 5 мг примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, растворяют в 5 мл диметилсульфоксида и доводят до метки метанолом. 1 мл полученного раствора помещают в колбу вместимостью 10,0 мл, доводят до метки раствором сравнения а и перемешивают.

Перед хроматографированием *испытуемый раствор, раствор сравнения b и раствора сравнения с* фильтруют через мембранные фильтры с размером пор не более 0,45 мкм. Растворы используют свежеприготовленными.

Условия хроматографирования на жидкостном хроматографе с УФ-детектором:

- колонка размером 0,15 м × 4,6 см, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии, с размером частиц 3,5 мкм;
- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин.;
- температура колонки: 35°C;
- детектирование при длине волны: 287 нм;
- объем инъекции: 20 мкл;
- подвижная фаза: уксусная кислота ледяная – метанол – вода для хроматографии (1:69:30, об/об/об);

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме *раствора сравнения с* различие R_s между пиками примеси А и исследуемого вещества составляет не менее 2.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор, получая не менее двух хроматограмм. Время удерживания относительно основного вещества (время удерживания приблизительно 4,7 мин) составляет для примеси А приблизительно 0,5, для примеси В приблизительно 3,1, для примеси С приблизительно 3,9.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь примеси А не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме *раствора сравнения с* (1,0 %); площадь примеси В, С не должна превышать 2,5 площади основного пика на хроматограмме *раствора сравнения b* (0,25 %); площадь никакой другой примеси не должна превышать 0,2 площади основного пика на хроматограмме *раствора сравнения b* (0,2 %). Сумма площадей пиков всех примесей, кроме примеси А, не должна превышать 5 площадей основного пика на хроматограмме *раствора сравнения b* (0,5 %). Пики, площадь которых составляет меньше, чем 0,1 площади пика на хроматограмме *раствора сравнения* (0,1 %) не учитывают.»

На основании полученных данных проведена валидация методики определения сопутствующих примесей в субстанции 7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразин-8(7*H*)-она. Валидационные исследования включают доказательство специфичности и предела обнаружения.

Для определения специфичности были приготовлены бланк-растворы (растворитель), растворы сравнения, испытуемый раствор. Хроматограмма бланк-раствора представлена на рис. 1, хроматограммы растворов сравнения – на рис. 2–3, хроматограмма раствора испытуемой субстанции – на рис. 4.

Сравнение хроматограмм показывает, что в условиях методики определения примесей не мешают ни растворитель, ни подвижная фаза, ни основное вещество, что свидетельствует о специфичности методики. Для определения предела обнаружения сравнивали величины сигналов, полученных для контрольного эксперимента (бланк-раствор) и для образцов с низкими концентрациями соединения, которое определяется (определение соотношения сигнал/шум) (рис. 5). Предел обнаружения (ПО) является достаточным для анализа по методике качественного и количественного определения (МКК) и значительно не влияет на принятие решений о качестве для предельных испытаний, если он является незначительным по сравнению с предельным по МКК содержанием примеси ImL [10]:

$$ПО \leq \max ПО = 0,32 \times ImL \text{ (или 32 \% от ImL).}$$

Максимальное содержание единичной примеси в субстанции в соответствии с методикой определения должно быть не более 0,25 %.

$ПО = 0,32 \times 0,25 \% = 0,08 \%$ от содержания субстанции.

В условиях методики концентрация испытуемого раствора к субстанции составляет приблизительно 0,5 мг/мл. Таким образом, расчетный $ПО_{imp} \leq 0,08 \% \times 0,5 = 0,0004 \text{ мг/мл} \approx 0,4 \text{ мкг/мл}$. Хроматограммы разбавленных растворов (0,4 мкг/мл (рис. 5, б), 0,25 мкг/мл (рис. 5, в), 0,1 мкг/мл (рис. 5, г), сверху вниз, в сравнении с бланк-раствором (рис. 5, а)) приведены на рис. 5. Даже для раствора с концентрацией 0,1 мкг/мл соотношение сигнал-шум превышает 3:1, соответственно, предел обнаружения составляет даже менее 0,1 мкг/мл, что удовлетворяет критериям приемлемости.

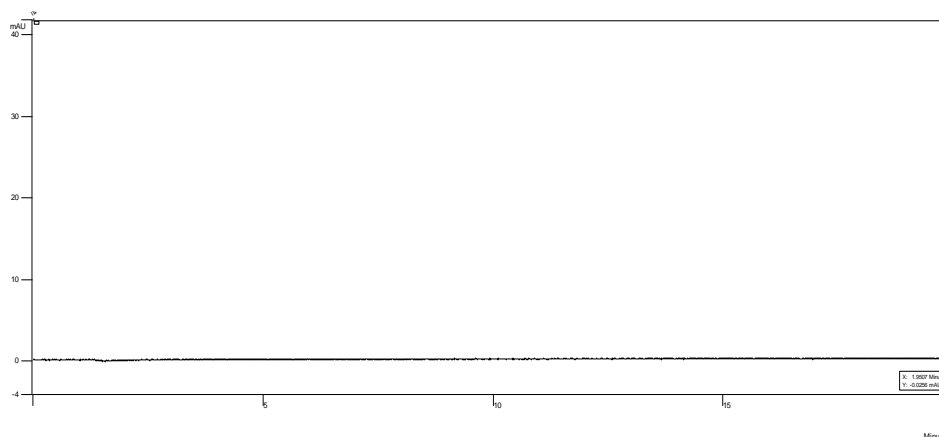


Рис. 1. Хроматограмма бланк-раствора (растворитель)

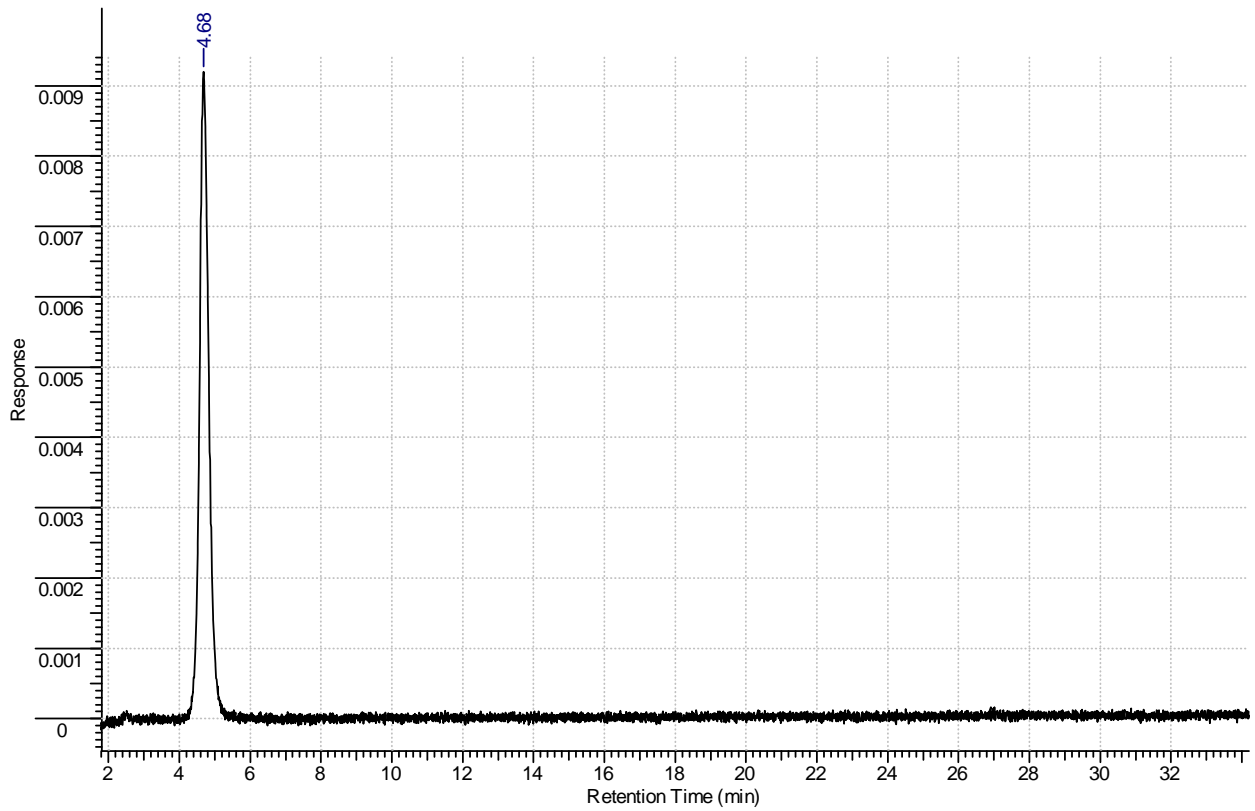


Рис. 2. Хроматограмма раствора сравнения b

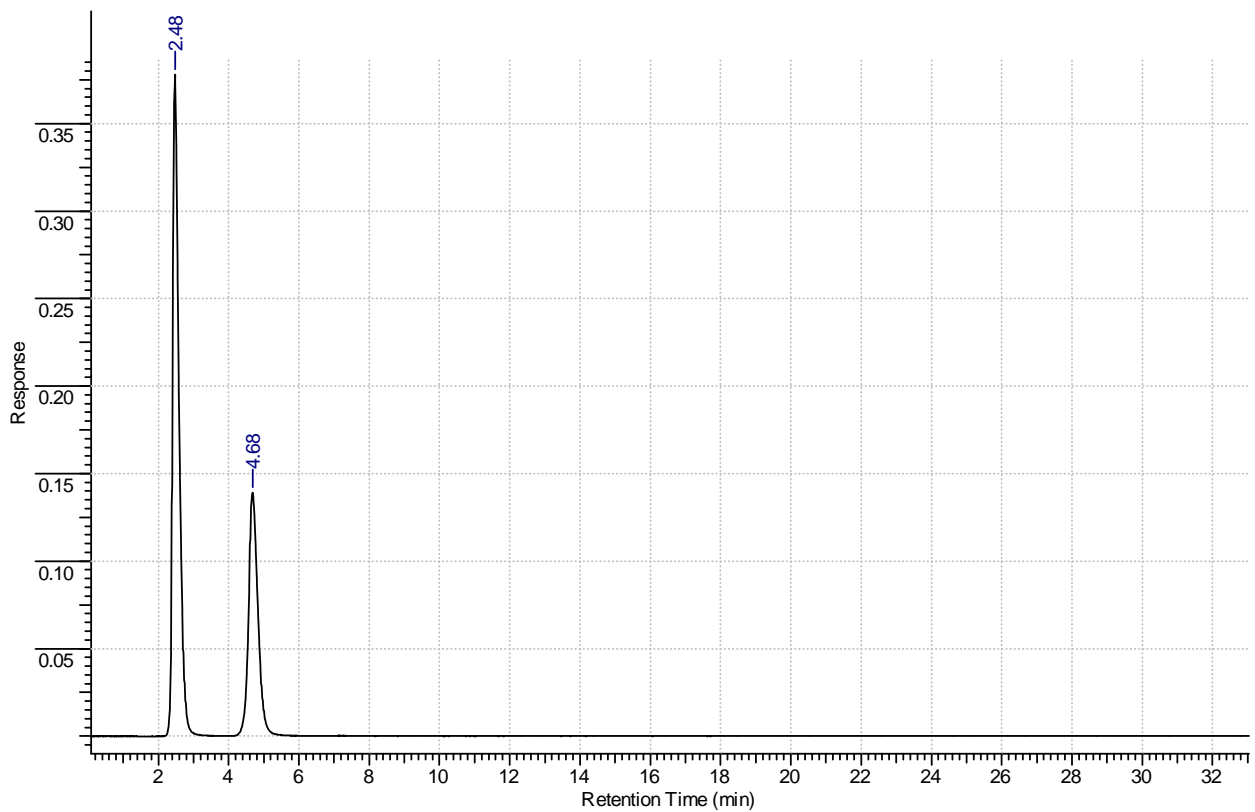


Рис. 3. Хроматограмма раствора сравнения с

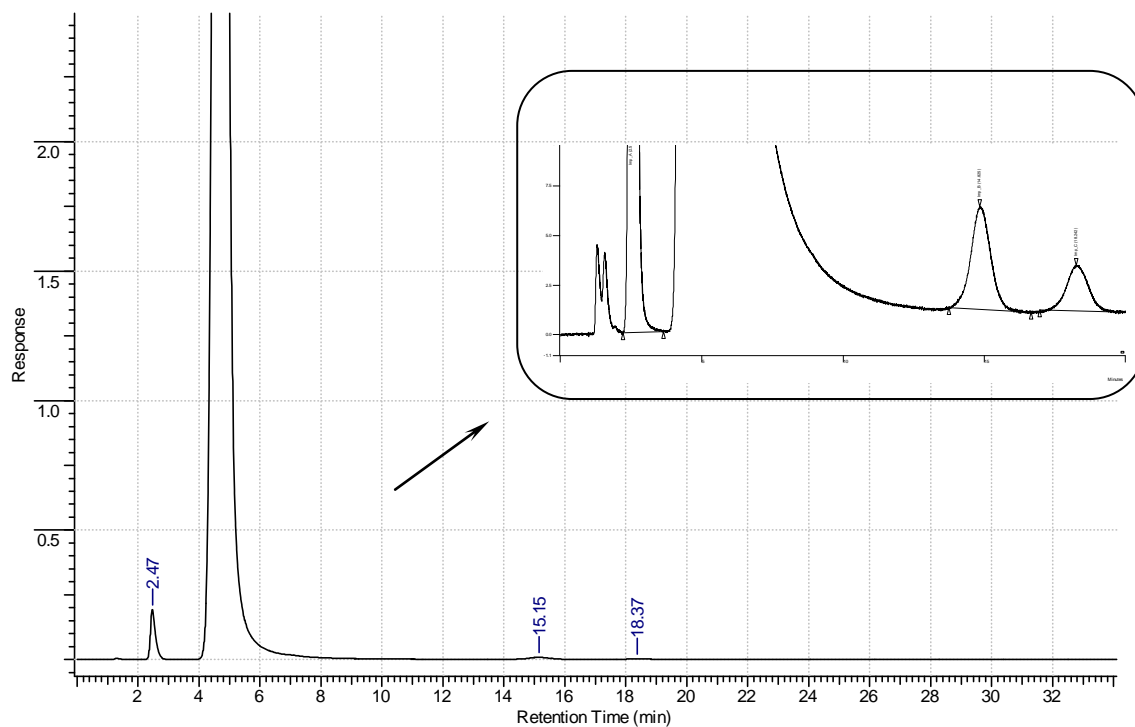


Рис. 4. Хроматограмма раствора субстанции
7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пирозин-8(7*H*)-она

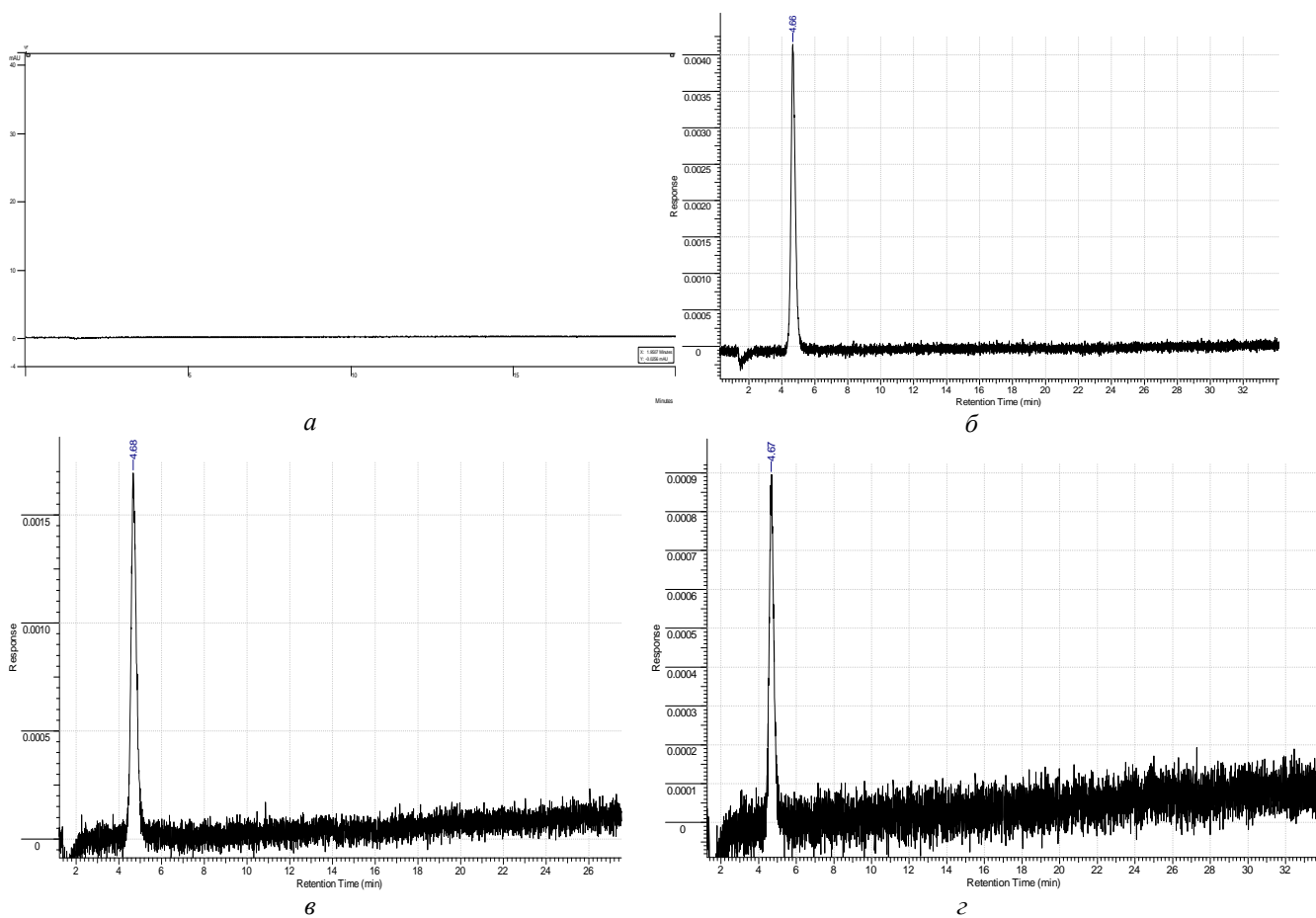


Рис. 5. Хроматограмма раствора для определения предела обнаружения: *а* – бланк-раствор (растворитель); *б* – предел обнаружения – 0,4 мкг/мл; *в* – предел обнаружения – 0,25 мкг/мл; *г* – предел обнаружения – 0,1 мкг/мл

7. Выводы

1. Разработана методика определения сопутствующих примесей новой субстанции 7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пирозин-8(7*H*)-она.

2. Проведена валидация разработанной методики согласно требований ГФУ. Валидационные параметры специфичности и предела обнаружения удовлетворяют критериям приемлемости.

3. Предложенная методика определения сопутствующих примесей может быть использована при разработке проекта МКК ЛС АФИ 7-(4-фторбензил)-3-тиоксо-2,3-дигидро-[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пирозин-8(7*H*)-она.

Литература

1. Ajani, O. O. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of phenyl- and furan-2-yl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-one and their hydrazone precursors [Text] / O. O. Ajani, O. C. Nwinyi // Canadian Journal of Pure & Applied Sciences. – 2009. – Vol. 3, Issue 3. – P. 983–992. – Available at: http://eprints.covenantuniversity.edu.ng/98/1/Ajani-Nwinyi_CJPAS.pdf
2. Pat. US 2013/0196986 A1 Triazolopyrazinones as P2X7 receptor antagonists [Text] / Labroli M., Czarniecki M. F., Poker C. S.; applicant Merck Sharp & Dohme. – № EP2619204 A4; st. 16.09.2011; app. 29.09.2014.
3. Taher, A. Synthesis of certain 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxalinone derivatives for evaluation of in vitro antitumor and antimicrobial activities [Text] / A. Taher, N. A. Khalil, E. M. Ahmed // Bulletin of the Faculty of Pharmacy (Cairo University). – 2009. – Vol. 1, Issue 47. – P. 19–26.
4. Krishnan, V. S. H. Reaction of 3-hydrazinoquinoxalin-2(1*H*)-one with aromatic/heteroaromatic carboxylic acids using diphenylphosphoryl azide: synthesis and antiallergic activity of *s*-triazolo[4,3-*a*]quinoxalin-4-ones [Text] / V. S. H. Krishnan et. al // Indian Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1994. – Vol. 3, Issue 4. – P. 227–232.
5. Timofeevski, S. L. Enzymatic Characterization of *c*-Met Receptor Tyrosine Kinase Oncogenic Mutants and Kinetic Studies with Aminopyridine and Triazolopyrazine Inhibitors [Text] / S. L. Timofeevski, M. A. McTigue, K. Ryan, J. Cui, H. Y. Zou, J. X. Zhu et. al // Biochemistry. – 2009. – Vol. 48, Issue 23. – P. 5339–5349. doi: 10.1021/bi900438w
6. Державна Фармакопея України. Т. 1 [Текст]. – 2-е вид. – Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – 1130 с.
7. Соловова, Н. В. Жидкостная хроматография некоторых производных пятичленных гетероциклов [Текст] / Н. В. Соловова, С. В. Курбатова, З. П. Белоусова, Д. М. Осокин // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2002. – № 4 (26). – С. 113–119.
8. Комиссарова, Н. В. Изучение хроматографического поведения некоторых азолов в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии [Текст] / Н. В. Комиссарова, А. В. Буланова, П. П. Пурьгин и др. // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2008. – Т. 8, Вып. 6. –

С. 964–970. – Режим доступа: <http://www.sorpchrom.vsu.ru/articles/20080611.pdf>

9. Полякова, Ю. Л. Связь энергетических характеристик и индекса Рандича имидазола и некоторых азолоидов сульфокислот с хроматографическим удерживанием [Текст] / Ю. Л. Полякова, А. В. Буланова, К. В. Егорова и др. // Известия РАН. Сер. хим. – 2000. – № 8. – С. 1401–1404.

10. Гризодуб, О. І. Стандартизована процедура валидації методик кількісного визначення лікарських засобів методом стандарту [Текст] / О. І. Гризодуб, Д. А. Леонт'єв, Т. М. Доценко та ін. // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 3–17.

References

1. Ajani, O. O., Nwinyi, O. C. (2009). Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of phenyl- and furan-2-yl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-one and their hydrazone precursors. Canadian Journal of Pure & Applied Sciences, 3 (3), 983–992. Available at: http://eprints.covenantuniversity.edu.ng/98/1/Ajani-Nwinyi_CJPAS.pdf
2. Labroli, M., Czarniecki, M. F., Poker, C. S. (2011). Pat. US 2013/0196986 A1 Triazolopyrazinones as P2X7 receptor antagonists. № EP2619204 A4; st. 16.09.2011; app. 29.09.2014.
3. Taher, A., Khalil, N. A., Ahmed, E. M. (2009). Synthesis of certain 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinoxalinone derivatives for evaluation of in vitro antitumor and antimicrobial activities. Bulletin of the Faculty of Pharmacy (Cairo University), 1 (47), 19–26.
4. Krishnan, V. S. H. et. al (1994). Reaction of 3-hydrazinoquinoxalin-2(1*H*)-one with aromatic/heteroaromatic carboxylic acids using diphenylphosphoryl azide: synthesis and antiallergic activity of *s*-triazolo[4,3-*a*]quinoxalin-4-ones. Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 3 (4), 227–232.
5. Timofeevski, S. L., McTigue, M. A., Ryan, K., Cui, J., Zou, H. Y., Zhu, J. X. et. al (2009). Enzymatic Characterization of *c*-Met Receptor Tyrosine Kinase Oncogenic Mutants and Kinetic Studies with Aminopyridine and Triazolopyrazine Inhibitors. Biochemistry, 48 (23), 5339–5349. doi: 10.1021/bi900438w
6. Derzhavna Farmakopeja Ukraїny. Vol. 1 (2015). Kharkiv: DP «Ukraїn's'kyj naukovyj farmakopejnyj centr jakosti likars'kyh zasobiv», 1130.
7. Solovova, N. V., Kurbatova, S. V., Belousova, Z. P., Osokin, D. M. (2002). Zhidkostnaja hromatografija nekotoryh proizvodnyh pjatichlennyh geterociklov. Vestnik SamGU – Estestvennonauchnaja serija, 4 (26), 113–119.
8. Komissarova, N. V., Bulanova, A. V., Purygin, P. P. et. al (2008). Izuchenie hromatograficheskogo povedenija nekotoryh azolov v uslovijah vysokojeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii. Sorbcionnye i hromatograficheskie processy, 8 (6), 964–970. Available at: <http://www.sorpchrom.vsu.ru/articles/20080611.pdf>
9. Poljakova, Ju. L., Bulanova, A. V., Egorova, K. V. et. al (2000). Svjaz' jenergeticheskikh harakteristik i indeksa Randicha imidazola i nekotoryh azolidov sul'fokislota s hromatograficheskim uderzhivaniem. Izvestija RAN. Ser. Him, 8, 1401–1404.
10. Gryzodub, O. I., Leont'jev, D. A., Docenko, T. M. et. al (2004). Standartyzovana procedura validacii' metodyk kil'kisnogo vyznachennja likars'kyh zasobiv metodom standartu. Farmakom, 3, 3–17.

Дата надходження рукопису 27.01.2016

Журавель Ирина Александровна, доктор химических наук, профессор, кафедра токсикологической химии, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002
E-mail: irina_zhuravel@inbox.ru

Губарь Светлана Николаевна, кандидат фармацевтичних наук, завідувачка лабораторією, Государственная научно-исследовательская лаборатория по контролю качества лекарственных средств, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002
E-mail: labcq@ukr.net

Нетёсова Кристина Юрьевна, кандидат фармацевтичних наук, асистент, кафедра токсикологической химии, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002
E-mail: kulikovskaja.k@gmail.com

УДК 615.012.1.076:547.789.1

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.61078

ВИКОРИСТАННЯ ПІДХОДІВ *IN SILICO* ДЛЯ РАЦІОНАЛЬНОГО ДИЗАЙНУ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ З ГРУПИ 5-ЗАМІЩЕНИХ 2-(R-АМІНО)-1,3,4-ТІАДІАЗОЛІВ

© Л. О. Перехода, І. В. Драпак, І. В. Сич, Т. О. Цапко

Сучасні підходи до раціонального дизайну лікарських засобів, зокрема і проти судомних засобів, обов'язково включають використання комп'ютерних методів аналізу кореляційних зв'язків, зокрема проведення (Q)SAR-аналізу. Тому нами було використано серію перспективних протисудомних 5-заміщених 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолів для виявлення основних дескрипторів, що мають вплив на активність та одержані QSAR-моделі, що можуть бути використані в цілеспрямованому пошуку потенційних антиконвульсантів.

Мета. Метою даної роботи було виявлення кореляцій та формування на їх основі рекомендації щодо раціонального дизайну протисудомних агентів в ряду 5-заміщених похідних 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолу.

Методи. Для розрахунку молекулярних дескрипторів і побудови QSAR-моделей були використані програмні пакети: Hyper-Chem 7.5 і BuildQSAR.

Результати. Для виявлення інформативних молекулярних дескрипторів, що найбільш адекватно відображають особливості молекул, що відповідають за прояв антиконвульсивної активності, було проведено регресійний аналіз із використанням якості залежних змінних експериментально визначених параметрів тяжкості судом, тривалості судомного нападу, латентного періоду та відсотку тварин, що вижили та незалежних змінних – розрахованих 3D дескрипторів молекул сполук. Для цього здійснено розрахунок математичних багатопараметричних QSAR-моделей. Виявлено, що протисудомна активність досліджуваних сполук залежить від значення енергій граничних молекулярних орбіталей та коефіцієнту розподілу вода-октанол $\log P$, причому тяжкість судом зменшується та латентний період подовжується при збільшенні величин ліпофільності та об'єму молекули. Збільшення поляризуєності негативно впливає на протисудомну активність синтезованих сполук. Тривалість судомного нападу та час виживання тварин скорочуються при зменшенні величини E_{HOMO} , тобто при збільшенні величин від'ємних значень енергій нижчої вакантної молекулярної орбіталі, що відповідає посиленню електроноакцепторних властивостей сполук.

Висновки. На основі проведеного QSAR-аналізу отримано ряд статистично вірогідних QSAR-моделей, що призначені для доекспериментального прогнозування ефективних антиконвульсантів із заданим набором властивостей серед похідних 1,3,4-тіадіазолу. Для даної групи сполук за допомогою регресійного аналізу виявлені найбільш значимі дескриптори в залежності «структура – активність», а саме ліпофільність, енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі та об'єм молекули

Ключові слова: кількісний взаємозв'язок «структура-активність», молекулярні дескриптори, похідні 1,3,4-тіадіазолу, протисудомна активність

Modern approaches to rational design of remedies, particularly, anticonvulsants as well, must include the use of computer analysis methods of correlations, in particular, (Q)SAR-analysis. Therefore, a series of promising anticonvulsants among 5-substituted 2-(r-amino)-1,3,4-thiadiazoles to detect the main descriptors, influencing activity, and obtained QSAR-models, which can be used in the targeted search of promising anticonvulsants, have been used by us.

Aim. The aim of the given manuscript was to detect correlations and to form on their basis recommendations concerning the rational design of anticonvulsant agents among 5-substituted 2-(r-amino)-1,3,4-thiadiazoles.

Methods. Hyper-Chem 7.5 and BuildQSAR Software were used to calculate molecular descriptors and QSAR-models construction.

Results. The regression analysis with the use of experimentally determined parameters of the severity of seizures, duration of seizures, latency period and the percentage of animals survived as dependent variables, and calculated 3D descriptors of compounds' molecules as independent variables has been carried out for