

УДК 615.012.1:547.79]:615.213

С.І. Мироненко, Д.В. Камінський, І.О. Нектегаєв, О.Р. Піняжко, Р.Б. Лесик

**ПОШУК НОВИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТНИХ АГЕНТІВ В РЯДУ
4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ТА СПОРІДНЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

e-mail: dankaminskyy@gmail.com, myronenko.solomia@gmail.com

Резюме: На основі аналізу даних структура – антиконвульсанта активність показана перспективність 4-тіазолідонів та споріднених систем як джерел нових антиконвульсантичних агентів. За результатами *in vivo* скринінгу 246-ти оригінальних похідних 4-тіазолідонів та споріднених гетероциклічних сполук синтезованих на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ в рамках Anticonvulsant Screening Program виділено групу речовин для подальших досліджень. На основі представлених результатів окреслено напрямки дизайну нових потенційних антиконвульсантів та оптимізації структури отриманих сполук.

Ключові слова: антиконвульсанта активність, 4-тіазолідони, скринінг.

Вступ. Пошук нових антиконвульсантів (АК) з високим рівнем активності та низькою токсичністю є одним з важливих завдань медичної/фармацевтичної хімії, що розглядається, в першу чергу, в контексті питання боротьби з епілепсією. Близько третини пацієнтів не реагують на терапію сучасними препаратами,^{31,45} незважаючи на те, що у 63% пацієнтів епілепсія проходить без нападів,²⁰ проте більш ніж у 50% хворих на епілепсію спостерігаються значні побічні ефекти терапії.^{10,14,21}

Антиконвульсанти/антиепілептичні лікарські засоби (ЛЗ) відносяться до різних класів хімічних сполук: гідантоїни, іміностілбени, барбітурати, бензодіазепіни, вальпроати, оксазолідин-2,3-діони, сульфамідами та інші. Хімічна різноманітність відповідно забезпечує різні механізми реалізації антиконвульсанта ефекту, проте головними залишаються взаємодія з іонними каналами та вплив на нейротрансмітерну систему⁹. Класифікація протисудомних засобів є утрудненою, оскільки більшість АК володіють більш ніж одним механізмом дії, деякі клінічно вживані препарати часто не пов'язані з конкретною ділянкою мозку, а точні механізми багатьох АК залишаються невідомими.^{26,42} Крім загальноприйнятої АТС (АТС код N03) класифікації пропонуються й інші підходи, так наприклад у роботі²⁵ пропонується поділ АК на 4 основні категорії: 1) засоби, основну активність яких пов'язують з інгібуванням стійких повторюваних нападів (*sustained repetitive firing*), шляхом блокування вольтаж-залежних натрієвих каналів і, як наслідок

інгібування вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів (фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін); 2) засоби, які підвищують ГАМК-ергічні передачі (бензодіазепіни, барбітурати, вігабатрин, тіагабін); 3) стабілізатори нейронів таламуса, за рахунок інгібування кальцієвих каналів Т-типу (етосуксимід); 4) препарати, для яких характерна комбінація наведених вище механізмів, часто в поєднанні з додатковими/іншими механізмами (вальпроєва кислота, габапентин, ламотриджин, топірамат, зонізамід, фелбамат). Тому існує реальна потреба створення нових протисудомних агентів для лікування захворювань стійких до використовуваних на сьогодні ЛЗ.

На сьогоднішньому етапі створення нових антиконвульсантичних/антиепілептичних агентів реалізується двома взаємно доповнюваними шляхами: раціональний дизайн та фармакологічний скринінг в рамках бібліотек сполук. В першому випадку виділяють два основні вектори: 1) пошук високо-афінних агентів до відомих чи ново-ідентифікованих біологічних мішеней, встановлених при дослідженні молекулярних механізмів епілепсії, 2) модифікація існуючих антиконвульсантичних/антиепілептичних ЛЗ.^{11,24}

Прикладом скринінгової програми з пошуку нових АК є *Antiepileptic Drug Development Program (Epilepsy Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health)*^{19,36}. У рамках вказаної програми у 1993 р. впроваджено фелбамат, перший новий препарат, схвалений *Food&Drug Administration* для продажу

в Сполучених Штатах Америки протягом майже двох десятиліть.

Досягнення в створенні нових АК представлені в огляді²⁵ та охоплюють наступні основні класи сполук: гетероциклічні аналоги караберсату (SB-204269); сульфонаміди; похідні амінокислот (в тому числі структурні імітатори на основі гідантоїну, піролідону та тетразолу, а також аналоги γ -вініл-ГАМК (вігабатрин)); бензил-, гідроксиаміди та карбоксаміди; імідазоли; піролідиндіони та лактами; (тіо)семікарбазони; тіадіазоли та хіназоліни тощо, які характеризуються різними механізмами та високим антиконвульсантичним профілем.

Значне місце серед нових сполук-лідерів та кандидатів у лікарський засіб з антиконвуль-

сантичним ефектом займають гетероциклічні сполуки, а зокрема похідні 4-азолідинону (рис. 1). Використання 4-азолідинонової «матриці» в дизайні нових біологічно активних сполук обумовлене широким спектром векторів біологічної активності та можливістю формування різнопланових рядів високоактивних похідних, що дозволяє їй його до так званих «привілейованих» гетероциклів у методології «*drug design*»^{4,22}.

Відомі антиконвульсантичні властивості дифенілгідантоїну та його аналогів були додатковим поштовхом до вивчення такого типу активності похідних 4-азолідоноу.

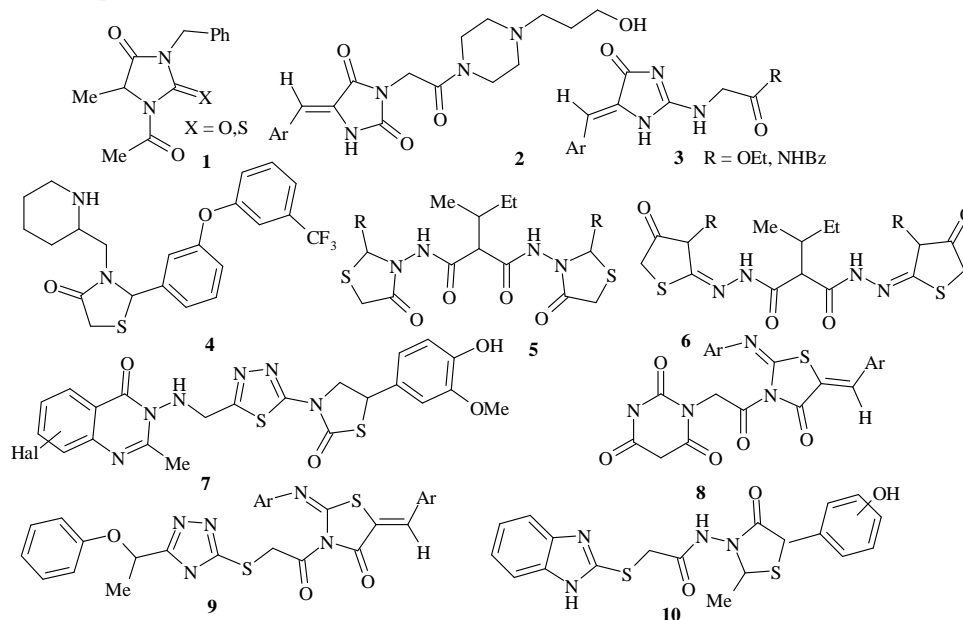


Рис. 1. Структура похідних 4-тіазолідинону та споріднених гетероциклічних систем з антиконвульсантичною активністю.

Структурні імітатори функціоналізованих амінокислот – похідні (тіо)гідантоїну (**1**) за результатами MES-тесту співмірні з активністю феноїтоїну, та характеризуються вираженою вольтаж залежною блокадою Na^+ каналів.²³ Амід дифенілгідантоїн-3-оцтової кислоти є сполукою-лідером та базовим прикладом побудови топографічної моделі антиконвульсантичних агентів. Активні сполуки ідентифіковано серед похідних 5-ариліденгідантоїн-3-оцтової кислоти (**2**), як потенційних інгібіторів нейронних натрієвих каналів (через алостеричне інгібування $[\text{3H}]\text{BTX-B}$ домену білкового комплексу) з вираженою антиконвульсантичною та антиаритмічною активностями. Для сполук встановлена залежність фармакологічного ефекту від значення $\log P$ та орієнтації фенільного (арильного) субституенту в положенні 5 імідазолідиндіонового

циклу⁴¹. Слід зазначити, що в ранніх роботах серед 5-ізопропіліден-2,4-оксазолідиндіон-3-карбонових кислот не виявлено потенційних антиконвульсантичних агентів³⁴, що опосередковано свідчить про важливість впливу гетероатома в положенні 1 азолідинового циклу на реалізацію цього виду активності. Серія похідних 5-ариліден(арил)-імідазолідин-4-онів (**3**) з амінокислотними залишками також характеризується вираженим антиконвульсантичним ефектом та є лігандами гліцин-NMDA (*N*-methyl-*D*-aspartate) зв'язуючого сайту (iGluRs)¹⁵⁻¹⁷. Введення тіазолідинового фрагменту як метод модифікації структурно простіших сполук показаний в роботі²⁹ при оптимізації структури 4-(4-флуорофенокси) бензальдегід семікарбазону (V102862). Отримана бібліотека 2,3-диарилзаміщених-4-тіазолідонів дозволила ідентифікувати потен-

ційні АК. Для ряду N,N-біс(аріліден)дигідразидів (5) та біс-(4-тіазолідинонових) похідних (6) показана висока протисудомна активність в пентилентетразол індукованих судамах (до 90% протектування)^{39,40}. Використання тіазолідинонового фрагменту також є ефективним в створенні високоактивних «гібридних молекул» в поєднанні з іншими молекулярними фрагментами. Високоактивні АК отримані при поєднанні тіазолідинового та хіназолін-4(3H)онового (7)³⁵, тіобарбітурового (8) чи тріазольного (9)³³, бензодіазепінового,¹³ кумаринового⁸ фрагментів тощо. Подібні результати отримані в роботі,¹² де похідні з бензімідазольним та тіазолідиноновим фрагментами виявляли значну протисудомну активність в MES тесті, причому сполуки з гідроксифенільним фрагментом (10) характеризувались максимальним значен-

ням активності, а його заміна вела до втрати активності.

Цікаві спостереження приведені у роботі³², де при аналізі структурних характеристик типових протисудомних сполук (гідантоїни, оксазолідиніони, сукциніміди, амідів N-ацетил-амінокислот), показано, що усі типи сполук вміщують циклічні іміди або N-CO-CN фрагменти, які, очевидно, відіграють вирішальну роль в реалізації антиконвульсantної активності та можуть розглядатись як фармакофорні елементи, а поєднання наведених молекулярних фрагментів може розширити спектр механізмів реалізації антиконвульсantної активності. Дані спостереження в повній мірі можна екстраполювати і на структуру похідних 4-тіазолідинонів, які містять наведені фрагменти (рис. 2).

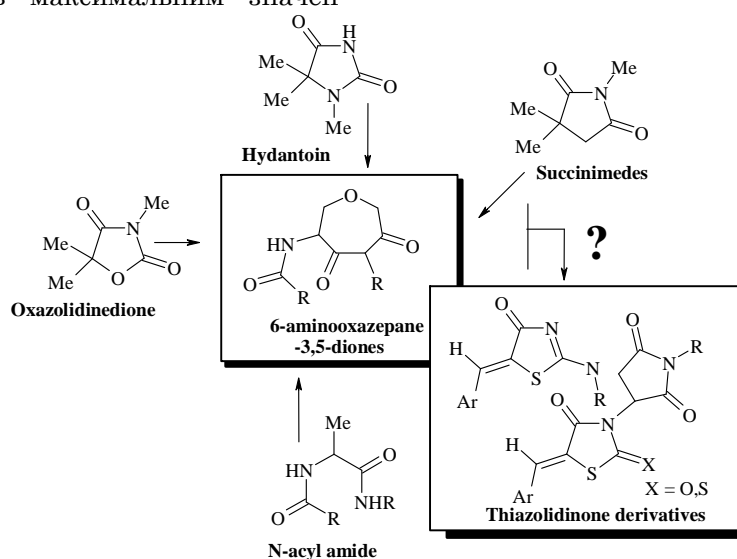


Рис. 2. Структурний підхід до дизайну потенційних антиконвульсantних агентів (пояснення в тексті)

Крім цього більшість похідних 4-тіазолідонову задовольняють вимоги фармакофорних моделей^{27,28,32}, що вміщують гідрофобні аро-

матичні системи (A), гідроген зв'язуючий домен (B), електронодонорний фрагмент (C), дистальне ароматичне кільце (D) (рис. 3).

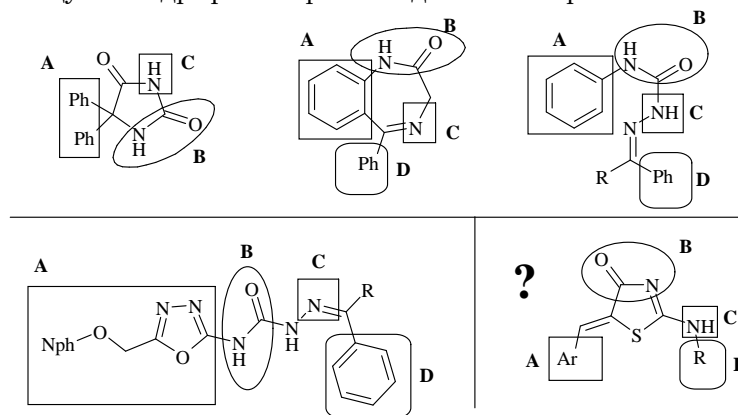


Рис. 3. Схема фармакофорних моделей відомих антиконвульсantів та її екстраполяція на похідні тіазолідонів (пояснення в тексті)

Незважаючи на представлені дані, на сьогодні, тим не менше, немає чітко визначених кореляційних зв'язків структура – антиконвульсанта активність, зокрема і у класі похідних 4-азолідионів та споріднених гетероциклів⁴⁴.

Мета дослідження – скринінг потенційних антиконвульсантів серед похідних 4-тіазолідионів та споріднених гетероциклічних систем синтезованих на базі кафедри фармацевтичної, органічної, біоорганічної хімії

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького^{1,2,5,6}.

Матеріали та методи дослідження. Структура цільових рядів гетероциклічних систем використаних в роботі представлена на рисунку 4 та характеризує хімічні перетворення базового гетероциклу за положеннями 2,3,4 та 5, згідно стратегії досліджень кафедри⁴³, та є продовженням робіт з пошуку нових протиконвульсантних агентів³.

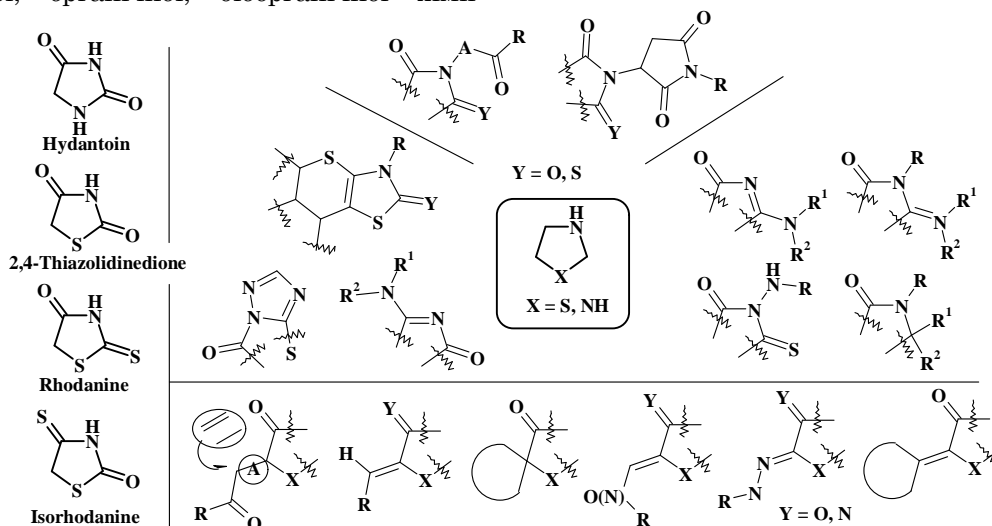


Рис. 4. Структура суб-бібліотек синтезованих сполук використаних в роботі

Прескринінг протисудомної активності синтезованих сполук проведено у Національному інституті неврологічних порушень Національного інституту здоров'я (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health, Rockville, MD, USA*) в рамках антиконвульсанта скринінгової програми (*Anticonvulsant Screening Program* www.ninds.nih.gov/research/asp/index.htm).

Процедура *in vivo* тестування у вказаній установі проводиться у декілька етапів^{18,19,37}. Перший етап *in vivo* скринінгу включав наступні тести.

1. Максимальний електрошоковий тест (*Maximal Electroshock Test – MES*) – модель для оцінки здатності сполуки попереджувати виникнення та розвиток тонічних та клонічних судом при максимальній функціональній активності нервових циклів мозку. Зазначені судом є високо відтворюваними та електрофізично еквівалентні людським судомам. MES-конвульсії одержують шляхом пропускання змінного струму частотою 60 Гц (50 мА для мишей та 150 мА для щурів) протягом 2 секунд. Сполуки вводять внутрішньочеревно або перорально в дозах 30, 100 та 300 мг/кг. Тварина вважається «захищеною» від MES-індукованих конвульсій, коли у неї

не спостерігається судом м'язів-розгиначів задньої кінцівки.

2. Пороговий судомний тест, викликаний коразолом (*Subcutaneous Metrazole Seizure Threshold Test – (scMET)*). Клонічні судоми викликають підшкірним введенням коразолу, попередньо встановивши час піку фармакодинамічної активності для тестованих сполук. Коразол індукуює конвульсії у 97% тварин (CD₉₇: 85 мг/кг для мишей чи 56,4 мг/кг для щурів). Тварин поміщують в клітку в умовах мінімального стресу та спостерігають за наявністю чи відсутністю судом. Судоми констатують у випадку появи протягом приблизно 3–5 секунд клонічних спазмів щелеп, передніх та/чи задніх кінцівок. Тварини, які не демонструють зазначених проявів, вважаються «захищеними». Зазначений тест дозволяє встановити здатність сполук підвищувати поріг чутливості тварин і таким чином захищати від прояву клонічних судом.

3. Гостра токсичність – мінімальне рухове погіршення (MMI). Для оцінки небажаних побічних ефектів (токсичності) тестованих сполук, піддослідні тварини контролюють на вияв ознак порушення нервових чи м'язових функцій. Для виявлення мінімальних м'язових чи нервових порушень у піддослідних мишей застосовують тест на «обертальний

рейці» («rotorod»-тест). Для цього тварин поміщають на рейку, яка обертається з швидкістю 6 об/хв., тварини вважаються інтоксованими, якщо вони на «обертальній рейці» в «rotorod»-тесті не утримують рівноваги хоча б 3 рази протягом однієї хвилини. Додатково до (ММД)-тесту, тварини повинні демонструвати колову або зигзагоподібну ходу, аномальні положення тіла та розведення кінцівок, тремор, підвищену активність, відсутність адекватної реакції на подразнення, сомноленцію, ступор, каталепсія, втрату місцевої реакції та м'язового тону.

Сполуки вводились в дозах 30, 100 та 300 мг/кг групам (1–4 особини) тварин (миші, щурі) в формі суспензії в 0,5% розчині метилцелюлози.

Результати дослідження та їх обговорення. В межах скринінгової програми протестовано 246 нових оригінальних похідних

4-тіазолідинону та споріднених гетероциклічних систем. Одним з аргументів для дослідження антиконвульсантної активності були результати прогнозування біологічної активності зазначених сполук за методом оцінки 2D подібності при використанні програми PASS C&T^{7,30}, згідно яких ймовірність антиконвульсантної активності (p_a) коливається в межах 0,4–0,7.

Отримані дані свідчать, що більшість тестованих сполук не володіють антиконвульсантною активністю, на фоні, переважно, задовільних токсикометричних параметрів. Проте виділено ряд сполук (**11–18**) з незначним рівнем активності (рис. 5) та групу сполук (**19–28**) (рис. 6) для подальших поглиблених досліджень.

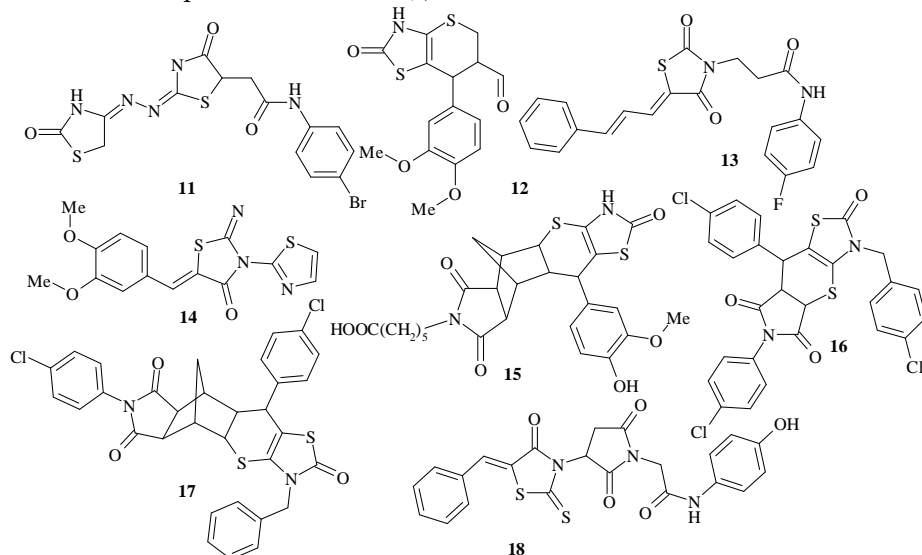


Рис 5. Структура похідних 4-тіазолідинону та споріднених гетероциклічних систем з незначним рівнем активності.

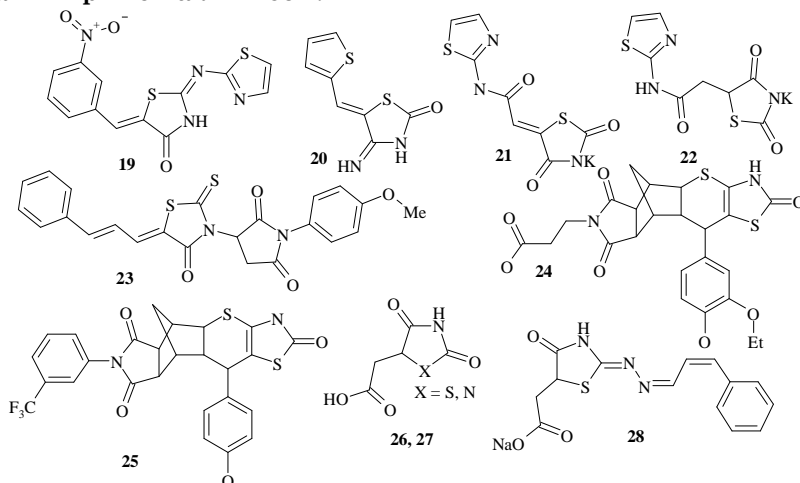


Рис 6. Структура похідних 4-тіазолідинону та споріднених гетероциклічних сполук відібраних для подальших поглиблених досліджень.

При аналізі отриманих результатів встановлено, що група структурних аналогів сукциніміду (сполуки, що вміщують неконденсований піролідіндіонний фрагмент), а саме похідні [3-(5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-іл)-2,5-піролідіндіон-1-іл]алкан карбонових кислот, 2-(2,5-діоксо-1-арилпіролідін-3-іл-сульфаніл)-N-арилр-ацетамідів є неефективним методом ускладнення сукцинімідного скафолду у синтезі нових АК. Натомість пентациклічні конденсовані системи з тіопірано [2,3-*d*]тіазольним та конденсованим піролідіндіонним фрагментом – 3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}]гептадецени (15-17) є цікавим об'єктом для пошуку нових антиконвульсантів (рис 5). Слід зауважити, що структурно простіші агенти, що є синтетичними прекурсорами зазначених гетероциклів, а саме N-заміщені біцикло[2.2.1]гептил-5-ен-2,3-дікарбоксиіміди не виявляють антиконвульсантної активності³⁸.

При аналізі сполук представлених на рисунку 6 варто виділити речовини з ацетамі-

дотіазольним залишком (19-22), заміна зазначеного фрагменту на арилацетамідні та арилметиліденові фрагменти веде до втрати активності⁶. Порівняння активності 22 та 21 свідчить про бажану наявність одинарного зв'язку в положенні С-5 базового гетероциклу для реалізації ефекту. Зазначені сполуки є активнішими, ніж їх хімічні прекурсоры – 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідіндіон та 2,4-тіазолідіндіон-5-ацетатна кислота (26). Заміна атому сульфуру (26) на атом нітрогену (27) практично не впливає на рівень активності, яка для зазначених сполук, не враховуючи незначне зменшення тривалості тонічної фази на фоні похідного гідантоїну, є приблизно на одному рівні⁶. Окремо слід виділити натрійну сіль 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідон-5-оцтової кислоти (28), яка на 46,6% збільшує латентний період, на 75,0% та 48,1% зменшує клонічну та тонічну фази судом в порівнянні з контролем.

Висновки:

У роботі показано перспективність пошуку нових антиконвульсантних агентів серед похідних 4-тіазолідінонів та споріднених систем на основі аналізу структура–активність власних та літературних даних.

У результаті скринінгу 246 оригінальних похідних 4-тіазолідінонів та споріднених гетероциклічних сполук в рамках *Anticonvul-*

sant Screening Program виділено ряд сполук з незначним рівнем активності та групу речовин для подальших поглиблених досліджень. Окреслено напрямки дизайну нових потенційних антиконвульсантів та оптимізації отриманих сполук.

Автори статті висловлюють щире подяку д-ру Л.Дж Мерфі (Dr. L.J. Murphee, Anticonvulsant Screening Program, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health, Rockville, MD, USA) та фахівцям вказаної установи за проведення *in vivo* тестування антиконвульсантної активності синтезованих сполук.

Література:

1. Атаманюк Д.В. Синтез, перетворення та біологічна активність поліциклічних конденсованих систем на основі 4-тіазолідонів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Д.В. Атаманюк. – Львів, 2008. – 22 с.
2. Голота С.М. Синтез арил- та гетерилзаміщених 4-тіазолідонів та їх біологічна активність: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / С.М. Голота. – Львів, 2006. – 20 с.
3. Западнюк В.Г. Залежність протисудорожної дії і токсичності нових похідних азолідину від хімічної будови / В.Г. Западнюк // Хімія та фармакологія похідних азолідину і дифенілоцтової кислоти. – Львів, 1963. – Т.24. – С.39–46.
4. Зіменковський Б.С. 4-Тіазолідінони та споріднені гетероциклічні системи. Нові напрямки досліджень кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – №3-4. – С.14–30.
5. Камінський Д.В. Синтез, перетворення та біологічна активність 4-азолідон-3-алканкарбонових кислот: автореф. дис.на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Д.В. Камінський. – Львів, 2009. – 20 с.
6. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Р.Б. Лесик. – Львів, 2005. – 39 с.
7. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ / В.В. Поройков [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ibmn.msk.su/PASS>.
8. Amin K.M. Synthesis and preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents / K.M. Amin, D.E. Abdel Rahman, Y.A. Al-Eryani // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol.16. – P.5377–5388.

9. Anticonvulsant. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://en.wikipedia.org/wiki/Anticonvulsant>
10. Brodie M.J. Antiepileptic drugs / M.J. Brodie, M.A. Dichter // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol.334. – P.168–175.
11. Bruno-Blanch L. Topological virtual screening: a way to find new anticonvulsant drugs from chemical diversity / L. Bruno-Blanch, J. Galvez, R. Garcia-Domenech // Bioorg.Med.Chem.Lett. – 2003. – Vol.13. – P.2749–2754.
12. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies // R.V. Shingalapuri, K.M. Hosamani, R.S. Keri [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol.45. – P.1753–1759.
13. Design, synthesis and pharmacological screening of potential anticonvulsant agents using hybrid approach // J.G. Ghogare, S.V. Bhandari, K.G. Bothara [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol.45. – P.857–863.
14. Dichter M.A. Drug therapy: new antiepileptic drugs / M.A. Dichter, M.J. Brodie // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol.334. – P.1583–1590.
15. Karolak-Wojciechowska J. Structure and activity studies of glycine receptor ligands. Structural remarks on arylidene-imidazoline-4-one glycinates and glycinamides / J. Karolak-Wojciechowska, K. Kiec-Kononowicz, A. Mrozek // J. Mol. Struct. – 2001. – Vol.59. – P.73–81.
16. Kiec-Kononowicz K. Glycine derivatives of imidazolones as potential ligands of glycine binding site of NMDA receptors / K. Kiec-Kononowicz, J. Karolak-Wojciechowska, J. Handzlik // Acta Pol. Pharm. – Drug Res. – 1998. – Vol.55. – P.381–388.
17. Kiec-Kononowicz K. Structure and activity studies on glycine receptor ligands. Diphenyl imidazolin-4-one glycinamides / K. Kiec-Kononowicz, J. Karolak-Wojciechowska // Acta Pol. Pharm. Drug Res. – 1998. – Vol.55. – P.389–397.
18. Krall R.L. White Antiepileptic drug development: II. Anticonvulsant drug screening / R.L. Krall, J.K. Penry, B.G. White // Epilepsia – 1978. – Vol.19. – P.409–428.
19. Kupferberg H.J. Antiepileptic drug development program: a cooperative effort of government and industry / H.J. Kupferberg // Epilepsia – 1989. – Vol.30. – P.51–56.
20. Kwan P. Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, M.J. Brodie // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol.342. – P.314–319.
21. Kwan P. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? / P. Kwan, M.J. Brodie // CNS Spectr. – 2004. – Vol.9. – P.110–119.
22. Lesyk R. 4-Thiazolidinones: centenary history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol.8. – P.1547–1578.
23. Le-Tiran A. Functionalized amino acid anticonvulsants: synthesis and pharmacological evaluation of conformationally restricted analogues / A. Le Tiran, J.P. Stables, H. Kohn // Bioorg. Med. Chem. – 2001. – Vol.9. – P.2693–2708.
24. Malawska B. Application of pharmacophore models for the design and synthesis of new anticonvulsant drugs / B. Malawska // Mini Rev. Med. Chem. – 2003. – Vol.3. – P.341–348.
25. Malawska B. New Anticonvulsant Agents / B. Malawska // Curr. Top. Med. Chem. – 2005. – Vol.5. – P.69–85.
26. Nicolson A. Future prospects for the drug treatment of epilepsy / A. Nicolson, J.P. Leach // CNS Drugs. – 2001. – Vol.15. – P.955–968.
27. Novel semicarbazones based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: one more step towards establishing four binding site pharmacophoric model hypothesis for anticonvulsant activity / H. Rajak, R. Deshmukh, R. Vee-rasamy [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol.20. – P.4168–4172.
28. Pandeya S.N. Synthesis and anticonvulsant activity of 4-bromophenyl substituted aryl semicarbazones / S.N. Pandeya, P. Yogeeswari, J.P. Stables // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – Vol.35. – P.879–886.
29. Parallel Synthesis of a Biased Library of Thiazolidinones as Novel Sodium Channel Antagonists / Q. Sun, L. Tafesse, J.T. Limberis [et al.] // Comb. Chem. HTS. – 2003. – Vol. 6. – P.481–488.
30. Prediction of biological activity spectra for substances: evaluation on the diverse set of drugs-like structures / A.V. Stepanchikova, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov [et al.] // Cur. Med. Chem. – 2003. – Vol.10. – P.225–233.
31. Schmidt D. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms / D. Schmidt, W. Löscher // Epilepsia – 2005. – Vol.46. – P.858–877.
32. Sharma G. Design and synthesis of 6-amino-1,4-oxazepane-3,5-dione derivatives as novel broad spectrum anticonvulsants // G. Sharma, J.Y. Park, M.S. Park // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol.18. – P.3188–3191.
33. Shiradkar M.R. Synthesis and anticonvulsant activity of clubbed thiazolidinone-barbituric acid and thiazolidinone-triazole derivatives / M.R. Shiradkar, A.G. Nikalje // ARKIVOC. – 2007. – Vol. XIV. – P.58–74.
34. Spielman M. Some N-alkyl-2,4-oxazolidinediones and their anticonvulsant properties / M. Spielman, G. Everett // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – Vol.70. – P.1021–1023.
35. Srivastava A.V.K. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3H)-ones as potential anticonvulsant agents / A.V.K. Srivastava, A. Kumar // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – Vol.37. – P.873–882.
36. Stables J.P. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Anticonvulsant Screening Project Report. Chapter 16 / J.P. Stables, H.J. Kupferberg [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.ninds.nih.gov/about_ninds/anticonvulsant_screening_project.htm
37. Stables J.P. The NIH anticonvulsant drug development (ADD) program: preclinical anticonvulsant screening project / J.P. Stables, H.J. Kupferberg // Molecular and Cellular Targets for Anti-Epileptic Drugs / Ed.G. Avarzini, P. Tanganelli, M. Avoli. – John Libbey & Co, 1997. – P.191–198.
38. Synthesis and anticonvulsant activity of a series of N-substituted bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximides / J. Obniska, R. Lesyk, D. Atamanyuk [et al.] // Acta Pol. Pharm. – 2005. – №3. – P.213–219.
39. Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones / N. Ulusoy, N. Ergen, A.C. Ekinici [et al.] // Monatshefte fur Chemie. – 1996. – Vol.127. – P.1197–1202.
40. Synthesis and biological activity of novel thiazolidin-4-ones with a carbohydrate moiety / H. Chen, L. Jiao, Z. Guo [et al.] // Carbohydr. Res. – 2008. – Vol.343. – P.3015–3020.
41. Synthesis, structure-activity relationship of some new anti-arrhythmic 5-arylidene imidazolidine-2,4-dione derivatives / E. Pekala, K. Stadnicka, A. Broda [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – Vol.40. – P.259–269.
42. The new antiepileptic drugs: pharmacological and clinical aspects / G. Gatti, I. Bonomi, G. Jannuzzi [et al.] // Curr. Pharm. Design. – 2000. – Vol.6. – P.839–860.
43. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, D.V. Kaminsky [et al.] // Biopolym. Cell. – 2011. – №2. – P.107–117.
44. Verma A. 4-Thiazolidinone: a biologically active scaffold / A. Verma, S.K. Saraf // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol.43. – P.897–905.
45. WHO report [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165>

УДК 615.012.1:547.79]:615.213**ПОИСК НОВЫХ АНТИКОНВУЛЬСАНТНЫХ АГЕНТОВ В РЯДУ 4-ТИАЗОЛИДИНОВ И РОДСТВЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ***С.И. Мироненко, Д.В. Каминский, И.О. Нектегаев, О.Р. Пиняжко, Р.Б. Лесик**Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина*

Резюме: Исходя из анализа данных структура – антиконвульсантная активность показана перспективность 4-тиазолидонов и родственных систем как источников новых антиконвульсантных агентов. За результатами *in vivo* скрининга 246 оригинальных производных 4-тиазолидонов и родственных гетероциклических соединений синтезированных на кафедре фармацевтической, органической и биоорганической химии ЛНМУ в рамках Anticonvulsant Screening Program выделено группу веществ для дальнейших исследований. На основании представленных результатов предложено направления дизайна новых потенциальных атиконвульсантов и оптимизации структуры полученных соединений.

Ключевые слова: антиконвульсантная активность, 4-тиазолидоны, скрининг.

UDC 615.012.1:547.79]:615.213

SEARCH OF NEW ANTICONVULSANT AGENTS AMONG 4-THIAZOLIDINONES AND RELATED HETEROCYCLIC SYSTEMS*S.I. Myronenko, D.V. Kaminsky, I.O. Nektgayev, O.R. Pinyazko, R.B. Lesyk**Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

Summary: Based on structure-activity relationships the potentiality of 4-thiazolidinones and related systems as sources of new anticonvulsant agents was described. According to the *in vivo* screening results of 246 original 4-thiazolidinones derivatives and related heterocyclic compounds synthesized at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry DHLNMU within Anticonvulsant Screening Program a number of substances were selected for the in-depth study. On the assumption of presented results the direction of new potential anticonvulsants design as well as active compounds structure optimization was outlined.

Keywords: anticonvulsant activity, 4-thiazolidinones, screening.

Надійшла до редакції 15.08.2012 р.