



# Badanie zależności struktura-aktywność mydriatyczna w grupie ligandów receptora alfa2-adrenergicznego posiadających budowę imidazol(in)ową

Joanna Raczak-Gutknecht<sup>1</sup>, Teresa Frąckowiak<sup>1</sup>, Alicja Chrostowska<sup>1</sup>, Mateusz Modrzewski<sup>1</sup>, Antoni Nasal<sup>1</sup>, Anita Kornicka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Gdański Uniwersytet Medyczny,

<sup>2</sup>Katedra Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Gdański Uniwersytet Medyczny

## WSTĘP

Ostatnio duże zainteresowanie badaczy budzą nowe imidazol(in)owe ligandy receptora alfa2-adrenergicznego. Związki te, wykazujące potencjalne działania nie tylko na układ krążenia, ale również uspokajające, analgetyczne oraz ogólnie znieczulające, mogłyby znaleźć zastosowanie w anestezjologii oraz terapii bólu [1,2]. Model mydriazy ocznej u szczura pozwala na dogodną ocenę w warunkach *in vivo* powinowactwa związków z tej grupy do ośrodkowych receptorów typu alfa2. Uzyskane dane farmakologiczne mogą okazać się przydatne w badaniach przedklinicznych analogów imidazol(in)y, prowadzonych w oparciu o analizę struktura-aktywność.

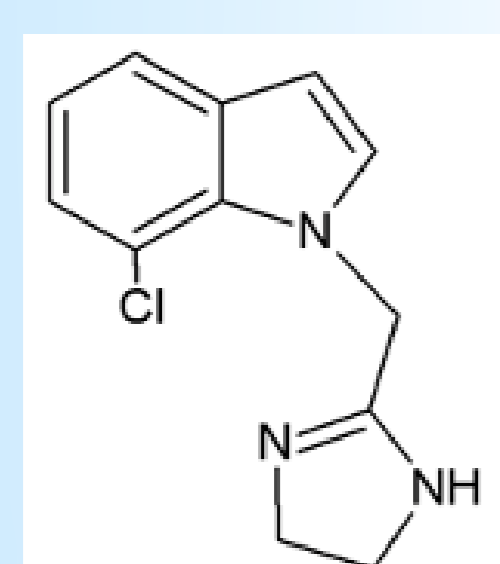
## CEL PRACY

Celem pracy była analiza ilościowych zależności struktura-aktywność mydriatyczna w grupie 3 znanych oraz 7 nowo syntezowanych pochodnych imidazol(in)y.

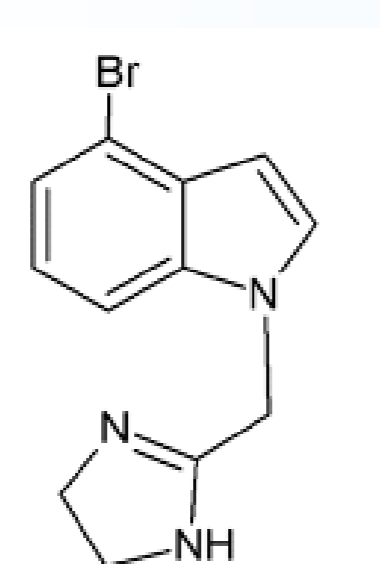
## METODYKA BADAŃ

Badania wpływu pochodnych imidazol(in)y na szerokość źrenicy oka szczurów przeprowadzono wg metody Kossa [3]. Ocenianym parametrem farmakologicznym była wartość ED<sub>50</sub> - dawki związku (w µg/kg) wywołującej 50% maksymalnego efektu mydriatycznego. Deskryptory strukturalne związków uzyskano z modelowania molekularnego oraz obliczeń kwantowochemicznych, przeprowadzanych z wykorzystaniem oprogramowania *HyperChem Release 8.0* (Hypercube, Inc., FL, USA).

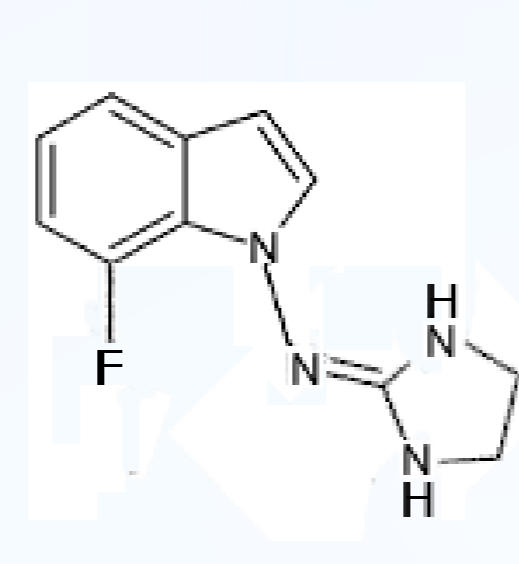
## STRUKTURY CHEMICZNE BADANYCH ZWIĄZKÓW



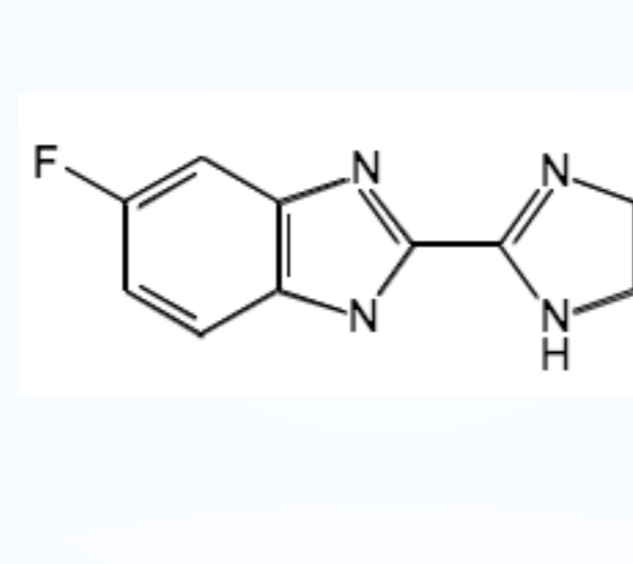
TCS-213



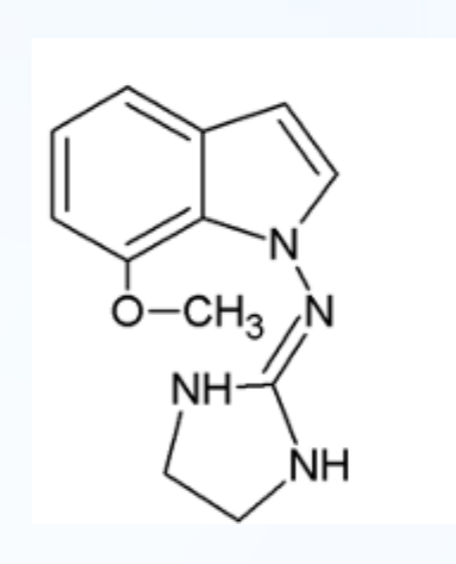
TCS-215



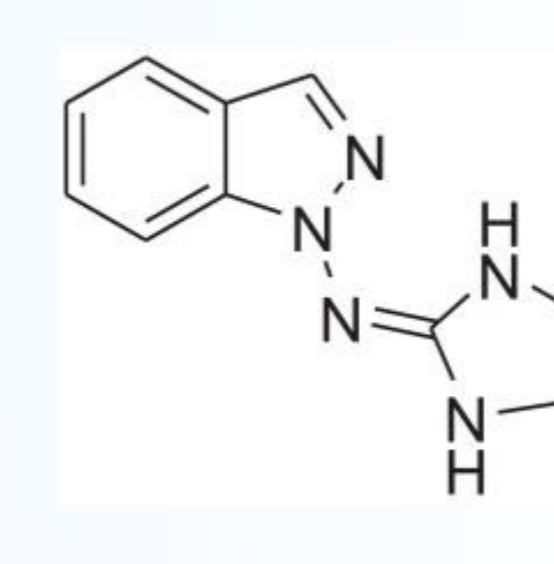
AW-30



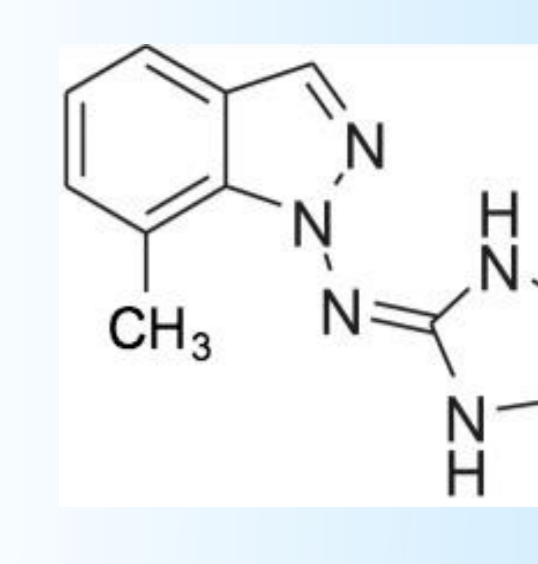
AW-40



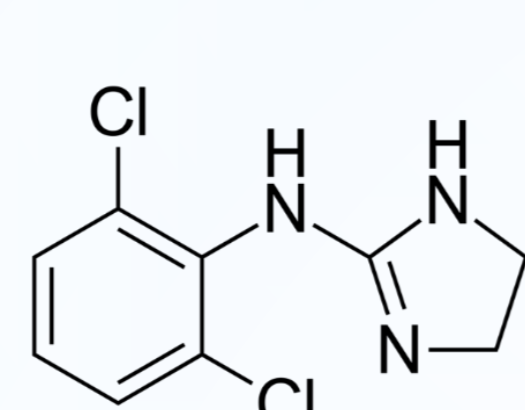
TCS-167



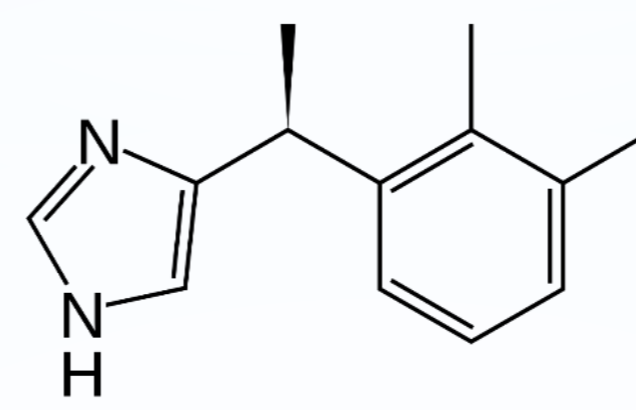
Marsanidyna



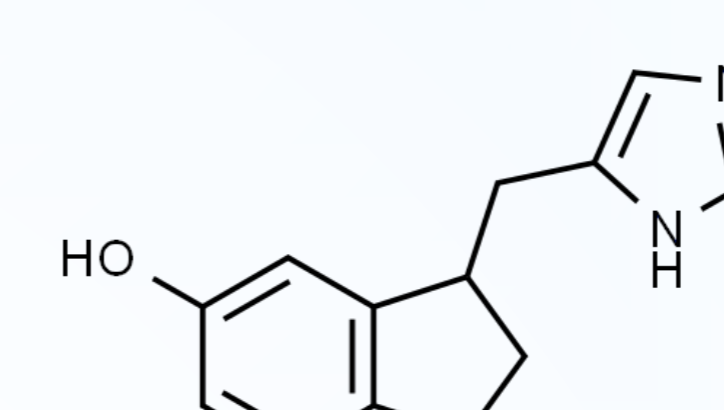
7-Metylomarsanidyna



Klonidyna

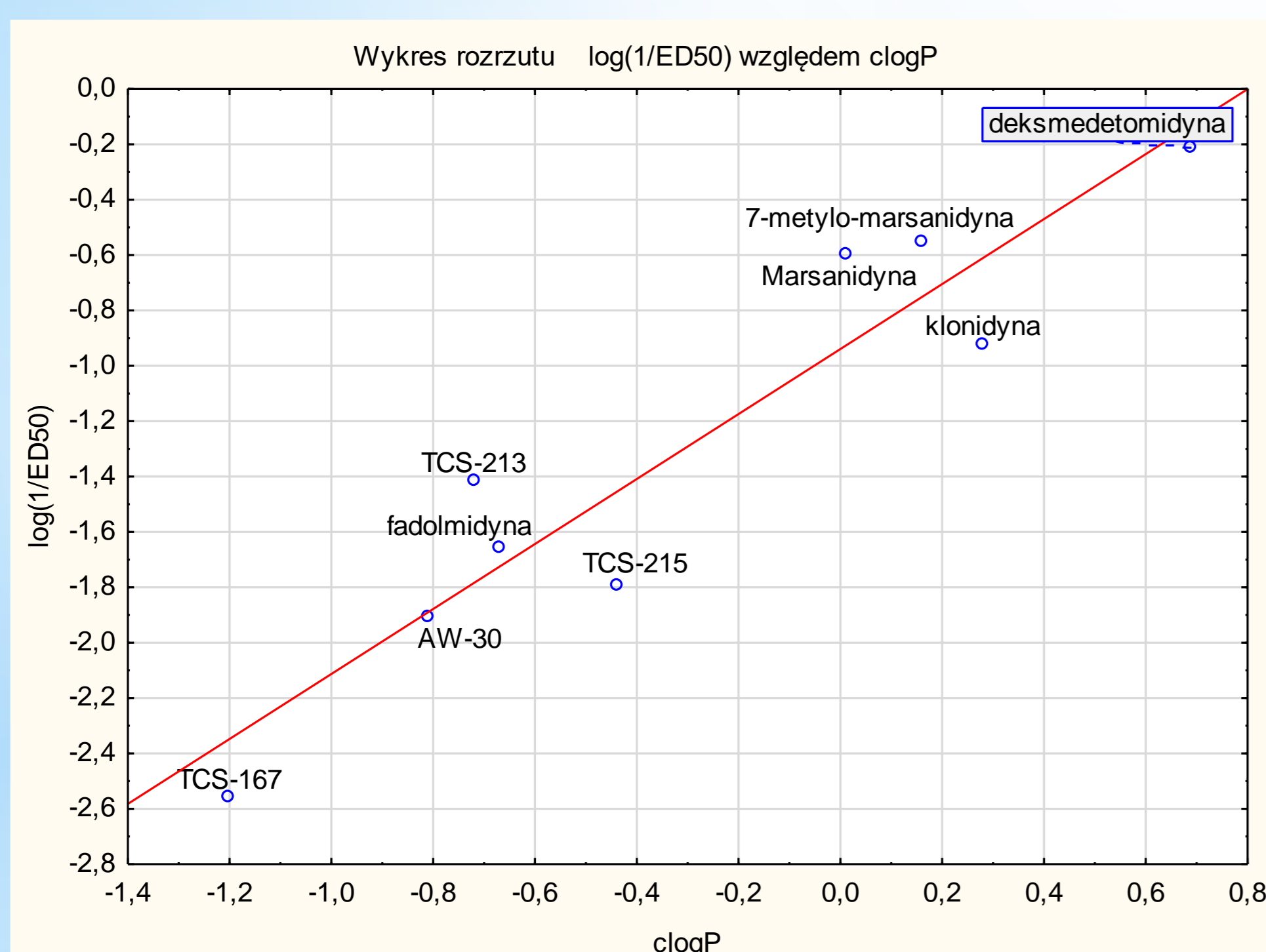


Deksmetomidyna



Fadolmidyna

## WYNIKI BADAŃ



$$\log 1/ED_{50} = 0,94 (\pm 0,12) CLOGP - 0,9393 (\pm 0,105)$$

$$n = 9; \quad r = 0,940; \quad p = 2 \times 10^{-4}$$

Lp.	Związek	ED <sub>50</sub> (µg/kg)	log(1/ED <sub>50</sub> )	CLOGP	µ	E <sub>HOMO</sub>	E <sub>LUMO</sub>	E <sub>T</sub>	P	MR	M	VdWsurf	VdWvol	SAS	δ <sub>max</sub>	δ <sub>min</sub>	Δ
1.	Klonidyna	8,33	-0,920645	0,28	3,812	-8,890103	-0,443282	-60956,4	22,66	62,24	230,1	623,95	308,78	395,45	0,242596	-0,448496	-0,691092
2.	AW-30	80,76	-1,9071963	-0,81	4,761	-7,672442	0,4463	-66177,5	22,76	63,51	218,23	649,93	310,16	412,62	0,275466	-0,404374	-0,67984
3.	TCS-167	362,5	-2,559308	-1,2	4,045	-7,400129	0,679042	-66278,3	25,33	69,75	230,27	716,33	347,86	449,35	0,273551	-0,406487	-0,680038
4.	TCS-213	26,15	-1,4174717	-0,72	2,2	-8,688393	-0,060055	-62128,4	25,27	69,65	233,7	681,35	312,14	420,92	0,194551	-0,291456	-0,486007
5.	TCS-215	62,2	-1,7937904	-0,44	1,993	-8,736843	-0,080214	-61657,4	25,97	72,47	278,15	707,1	338,04	442,78	0,242597	-0,279199	-0,521796
6.	AW-40	0	0	-1,23	5,316	-8,81743	-0,701247	-62607,9	20,7	58,46	204,21	602,21	282,73	391,38	0,261978	-0,395917	-0,657895
7.	Marsanidyna	3,97	-0,5987905	0,01	2,624	-7,72748	0,269725	-56788,4	22,15	61,34	201,23	629,34	297,07	401,2	0,289059	-0,39322	-0,682279
8.	7-Metylo-marsanidyna	3,58	-0,553883	0,16	2,765	-7,652114	0,277044	-60382	23,98	65,62	215,26	671,86	317,76	418,66	0,289305	-0,393126	-0,682431
9.	Deksetomidyna	1,63	-0,2121876	0,69	3,457	-9,099296	0,787676	-52986,5	24,6	67,59	200,28	675,1	357,42	420,34	0,263029	-0,192901	-0,45593
10.	Fadolmidyna	45,6	-1,6589648	-0,67	3,785	-8,777533	0,390069	-59741,1	24,46	67,79	214,27	666,27	287,28	404,25	0,246411	-0,253933	-0,500344

## WNIOSKI

Wyraźne zróżnicowanie wartości ED<sub>50</sub> badanych związków, wykazujących powinowactwo do receptorów alfa2-adrenergicznych, pozwala na wykorzystanie uzyskanych danych farmakologicznych w analizie ilościowych zależności struktura-aktywność.

W wyniku przeprowadzonej analizy QSAR uzyskano istotną statystycznie jednoparametrową zależność log (1/ED<sub>50</sub>) od CLOGP, co potwierdza, że o działaniu mydriatycznym imidazol(in) decyduje ich penetracja do OUN.

Mała liczebność grupy badanych pochodnych oraz znaczne zróżnicowanie ich struktury chemicznej (podstawnik indolowy, indazolowy, benzimidazolowy) może być powodem braku istotnych korelacji działania farmakologicznego imidazol(in) z parametrami opisującymi właściwości elektronowe oraz wielkość cząsteczek tych związków. Można oczekiwać, że kontynuacja badań na rozszerzonej o nowe aktywne pochodne grupie imidazol(in) pozwoli na uzyskanie zależności QSAR, wiążących ich efekt mydriatyczny nie tylko z lipilnością, ale również z deskryptorami charakteryzującymi właściwości elektronowe i steryczne.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] A. Arcangeli, C D'Alo, R. Gaspari – *Curr Drug Targets* 2009, 10, 687-695  
 [2] A. Pertovaara *CNS Drug Rev.* 2004, 10, 117-126  
 [3] M.C. Koss: *J. Pharmacol. Methods* 1986, 15, 1-19.