

**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*

Przeprowadzono analizę zależności struktura-aktywność w grupie 10 pochodnych 2-imidazol(in)y – ligandów receptorów alfa2-adrenergicznych. Grupa ta obejmowała 7 nowo syntezowanych oraz 3 znane związki: klonidynę, deksmedetomidynę oraz fadolmidynę. Nowe pochodne zawierały w swych cząsteczkach zróżnicowane strukturalnie podstawniki: indolowy (TCS-167, TCS-213, TCS-215, AW-30), indazolowy (marsanidyna, 7-metylomarsanidyna) oraz benzimidazolowy (AW-40). W analizie QSAR wykorzystano wartości ED<sub>50</sub> związków – dawek (w µg/kg) wywołujących 50% maksymalnego efektu mydriatycznego, oznaczonego na szczurach według zmodyfikowanej metody Kossa [1]. Parametry strukturalne imidazol(in) pochodziły z modelowania molekularnego i opisywały zarówno ich lipofilowość (CLOGP), jak i właściwości elektronowe ( $\mu$ , E<sub>HOMO</sub>, E<sub>LUMO</sub>,  $\delta_{\min}$ ,  $\delta_{\max}$ ,  $\Delta$ ) oraz wielkość cząsteczek (E<sub>T</sub>, MR, M, VdW<sub>surf</sub>, VdW<sub>vol</sub>, SAS). Dla 9 pochodnych uzyskano istotnie statystycznie (R = 0,940) równanie wiążące log 1/ED<sub>50</sub> z CLOGP. Otrzymana zależność potwierdza, że dla działania rozszerzającego źrenicę oka zwierząt, wynikającego ze stymulacji ośrodkowego receptora alfa2-adrenergicznego, decydujące znaczenie ma penetracja związków do OUN, która zależy przede wszystkim od ich lipofilowości. Można zakładać, że kontynuacja analizy QSAR, z uwzględnieniem większej liczebnie oraz staranniejszej wyselekcjonowanej pod względem budowy chemicznej grupy imidazol(in), wykazujących efekty mydriatyczne, doprowadzi do otrzymania równań, wiążących aktywność pochodnych 2-imidazol(in)y nie tylko z ich lipofilowością, ale także z parametrami strukturalnymi, charakteryzującymi właściwości elektronowe oraz objętość cząsteczek badanych związków.

PIŚMIENNICTWO:

[1] M.C. Koss, "Mydriasis model in rats as a simple system to evaluate a2-adrenergic activity of the imidazol(in)e compounds" w: J. Pharmacol. Methods 1986, 15, 1-19.

kontakt: antoni.nasal@gumed.edu.pl