

ПОИСК ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, В РЯДУ ЛИГАНДОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

М.А. Брусина, Л.Г. Кубарская, В.В. Ильин, Д.Н. Николаев, Л.Б. Пиотровский

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

DESIGN OF COMPOUNDS WITH ANTICONVULSANT ACTIVITY AMONG NMDA-RECEPTOR LIGANDS

M.A. Brusina, L.G. Kubarskaya, V.V. Iljin, D.N. Nikolaev, L.B. Piotrovskiy

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

В развитии иммунных ответов немаловажная роль принадлежит NMDA-рецепторам. Поэтому поиск NMDAергических соединений представляет определенный интерес и для иммунологии. Ранее нами было показано, что производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИДК) являются лигандами этих рецепторов, причем они могут проявлять как агонистическую, так и антагонистическую активности. В продолжение и развитие этих исследований для установления основных структурных особенностей, определяющих характер и направленность действия, нами был разработан общий метод получения 1-, 2-моно и 1,2-дизамещенных производных ИДК, а также синтезировано и охарактеризовано 18 новых соединений. Для установления связи структура-активность в исследуемом ряду, включающем в себя около 30 соединений, проводится работа по поиску корреляций биологической активности со структурой заместителей и некоторыми физико-химическими параметрами (например, коэффициентами распределения между липофильной и гидрофильной фазами). Фармакологический анализ производных ИДК на различных моделях показал, что часть веществ при в/б введении вызывает у мышей линии СВА предсудорожное состояние, тогда как другая часть обладает выраженным противосудорожным действием на модели NMDA-индуцированных судорог. Таким образом, в ряду исследуемых соединений найдены вещества, как потенцирующие судороги, так и проявляющие противосудорожное действие. Результаты работы по установлению связи структура-активность в исследуемом ряду позволят целенаправленно планировать дальнейшие работы по поиску противосудорожных препаратов.

Ключевые слова: NMDA рецепторы; связь структура – активность; судороги; противосудорожное действие.

NMDA receptors play an important role in the development of immune responses. Therefore, the design of NMDAergic compounds presents great interest in various areas, including immunology. We have previously shown that some imidazole-4,5-dicarboxylic acid (IDA) derivatives are ligands of these receptors, and can exhibit both agonistic and antagonistic activities. In continuation of these studies and in attempt to establish the main structural parameters that determine the type of the activity, we developed a general method for synthesis of 1-, 2-mono and 1,2-disubstituted IDA derivatives. To establish the structure-activity relationship in the series under investigation, which include about 30 compounds, we try to find correlations of biological activity with the structure of compounds and some their physicochemical parameters (for example, partition coefficients between the lipophilic and hydrophilic phases). Pharmacological analysis *in vivo* of this set in various models under ip administration showed that a part of them induces a pre-convulsive state in mice of the CBA line, while the other part has a pronounced anticonvulsant effect on the NMDA-induced seizures. Thus, in the series of compounds under investigation substances that are both convulsants and anticonvulsants were found. The results of this study will allow us to design new drugs with anticonvulsant action.

Keywords: NMDA receptors; structure-activity relationships; seizures; antiseizure activity.