

بررسی اثرات ضد تشنجی مشتقات جدید ۲- فنوکسی فنیل - ۳ و ۴- اکسادیازول - N- فنیل استامید: ارزیابی درون تنی و شبیه سازی مولکولی

پدرام صالحی درجانی^۱، دکتر مریم محمدی خانپشتانی^۲، دکتر نعمت اله آهنگر^۳

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲- مرکز تحقیقات اختلالات حرکتی، موسسه بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

نعمت اله آهنگر: pedram.s.d.98@gmail.com

چکیده

هدف: صرع به عنوان یکی از شایع ترین بیماری های مغزی است. ۳ و ۴- اکسادیازول و N- فنیل استامید در ساختار داروهای ضد تشنج یافت شده و از طریق گیرنده بنزودیازپین (BZD) عمل می کنند. در این مطالعه ما خواص ضد تشنجی برخی از مشتقات جدید ۲- فنوکسی فنیل ۳ و ۴- اکسادیازول N- فنیل استامید را ارزیابی کردیم.

مواد و روش ها: سری جدیدی از مشتقات ۲- فنوکسی فنیل ۳ و ۴- اکسادیازول N- فنیل استامید C1-13 طراحی و با واکنش های شیمیایی ساده سنتز شد. فعالیت ضد تشنجی این ترکیبات در برابر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) و الکتروشوک فوق آستانه ای (MES) در موش سوری نر مورد ارزیابی قرار گرفت. فلومازنیل به عنوان یک آنتاگونیست استاندارد گیرنده BZD برای درک مکانیسم احتمالی قوی ترین ترکیب استفاده شد. برای بررسی بیشتر برهم کنش قوی ترین ترکیبات در گیرنده BZD، مدل سازی مولکولی توسط نرم افزار Autodock (1.5.6) انجام شد. هم چنین سمیت عصبی به وسیله تست روتارود ارزیابی شد.

یافته ها: نتایج مطالعات فارماکولوژیک نشان داد که ترکیبات هدف به ویژه در تست MES فعال بودند. قوی ترین ترکیبات مشتقات نیترو C5 و C4 بودند. در حالی که در مدل PTZ اکثر آن ها به جز مشتق ۴- نیترو C4 و مشتق ۴- برومو C1 با محافظت خفیف و یا غیر فعال بودند. تست فلومازنیل روی C5 نشان داد که فعالیت ضد تشنجی ترکیب کاملاً معکوس شده است. در تجزیه و تحلیل داکینگ، مشتقات C5 و C4 برهم کنش های مهمی را در محل اتصال BZD گیرنده GABA_A در مقایسه با دیازپام نشان دادند. علاوه بر این سمیت عصبی ترکیبات نام برده نسبت به گروه کنترل مثبت دیازپام کمتر بود. نتیجه گیری: ترکیبات طراحی شده پتانسیل خوبی برای ارزیابی بیشتر به عنوان عوامل ضد تشنج جدید دارند.

واژه های کلیدی: ۳، ۴- اکسادیازول، N- فنیل استامید، داکینگ مولکولی، ضد تشنج، گیرنده GABA_A



New 2-phenoxyphenyl-1,3,4-oxadiazole-N-phenylacetamid derivatives as anticonvulsant agents: in vivo evaluation and molecular modeling study

Pedram SalehiDarjani¹, Maryam MohammadiKhanaposhtani² (Ph.D), Nematollah Ahangar^{*3} (Ph.D)

1- Student Research Committee, Guilan University of Medical Science, Rasht, Iran

2- Mobility Impairment Research Center, Health Institute, Babol University of Medical Science, Babol, Iran

3- Department of Pharmacology, School of Medicine, Guilan University of Medical Science, Rasht, Iran

Nematollah Ahangar: pedram.s.d.98@gmail.com

Introduction: Epilepsy is one of the most common brain conditions. 1,3,4-oxadiazole and *N*-phenylacetamide, are found in anticonvulsant agents that acted *via* benzodiazepine (BZD) receptor. In this study we evaluated the anticonvulsant properties of some new 2-phenoxyphenyl-1,3,4-oxadiazole-*N*-phenylacetamid derivatives.

Methods and Materials: A new series of 2-phenoxyphenyl-1,3,4-oxadiazole-*N*-phenylacetamid derivatives C1-13 have been designed based on reported BZD receptor agonists and synthesized by simple chemical reactions. These compounds evaluated for their anticonvulsant activity against pentylenetetrazole (PTZ) and maximal electroshock (MES)-induced seizures in mice. Flumazenil as a standard antagonist against BZD receptor was used for understanding the possible mechanism of the most potent compound. For further investigation of interaction of the most potent compounds in BZD receptor, molecular modeling was performed by Autodock (1.5.6) software. Also neurotoxicity was evaluated by rotarod test.

Results: The results of pharmacological studies showed that target compounds especially were active in MES seizure. The most potent compounds were nitro derivatives C5 and C4. Whereas in PTZ model the majority of them were inactive except 4-nitro derivative C4 and 4-bromo derivative C1 with mild protection. Flumazenil test on C5 demonstrated that anticonvulsant activity of the latter compound was completely reversed. In docking analysis, C5 and C4 showed important interactions at the BZD-binding site of GABA_A receptor compared with diazepam. Furthermore, neurotoxicity of the latter compounds was lower than positive control diazepam.

Conclusion: The designed compounds have good potential for further evaluations as new anticonvulsant agents.

Keywords: 1,3,4-oxadiazole, *N*-phenylacetamide, Anticonvulsant, Docking molecular, GABA_A receptor

