



سنتز و ارزیابی اثرات مهار کینازی یکسری پیریدینیل تریازول ها

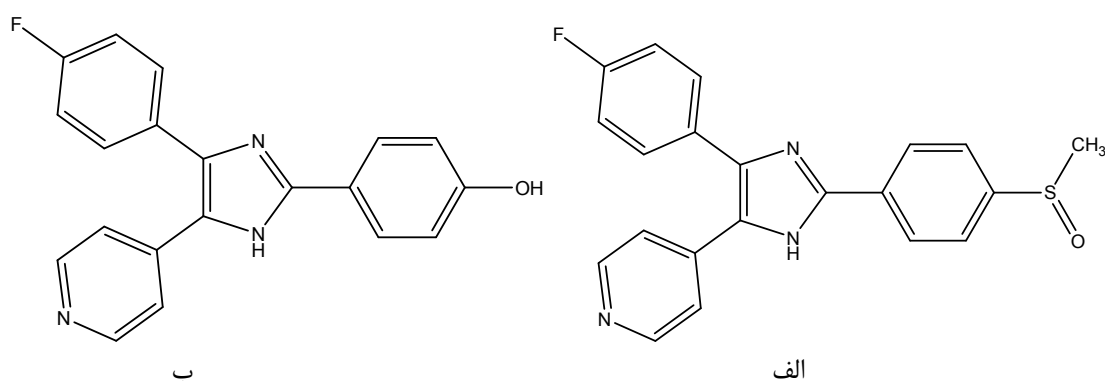
فرزین هادی زاده^{۱*}، سید عادل معلم^۲، فاطمه عبدال آبادی^۱، محمود شهرکی^۲
^۱مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
^۲مرکز تحقیقات سم شناسی پزشکی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
*ایمیل نویسنده مسئول: hadizadehf@mums.ac.ir

خلاصه

مقدمه: مهار کنندگان مپ کیناز پ۳۸ هدف مناسبی در درمان بیماریهای التهابی نظیر آرتريت روماتوئید و بیماری التهابی روده هستند. این آنزیم در فرایند تولید میانچی های پیش التهابی نقش کلیدی داشته و مهار کنندگان آن خواص ضد التهاب دارند
هدف: در این مقاله سنتز و بررسی اثرات یکسری ۵-آلکیل تیو-۱-آریل-۳- (۴-پیریدیل) تریازول ها بعنوان مهار کننده پ۳۸ مپ کیناز شرح داده می شود.
روش: این ترکیبات به عنوان آنالوگ های ۴-پیریدیل ایمیدازول مهار کننده مپ کیناز ساخت کمپانی مرک ساخته شدند که در آنها حلقه ایمیدازول با تریازول جانشین شده است. فعالیت مهاري مپ کیناز ترکیبات به روش الیزا اندازه گیری شد.
نتیجه: هر دو ترکیب تست شده مهار کننده پ۳۸ مپ کیناز بودند و میزان فعالیت آنها با SB202190 که یک مهار کننده استاندارد مپ کیناز پ۳۸ است فرقی معنی دار نداشت ($p \geq 0.05$).
کلمات کلیدی: مپ کیناز، مهار کننده، سنتز، تریازول

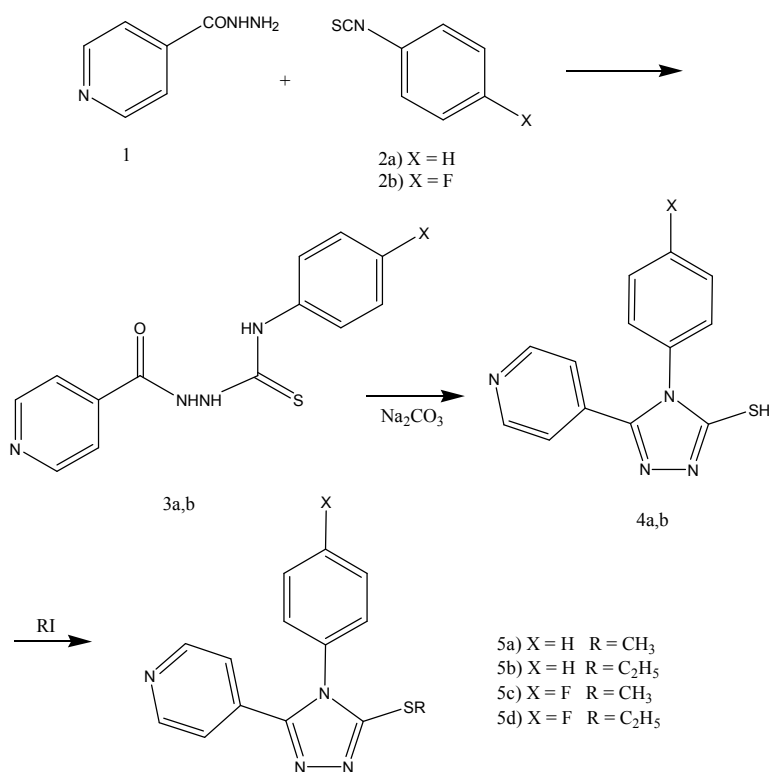
مقدمه

آرتریت روماتوئید و سایر بیماریهای التهابی مزمن معمولاً به داروهای ضد التهاب کلاسیک معمولی بخوبی جواب نمی دهند و یک چالش اساسی در درمان هستند. پیشرفت های اخیر اساس مولکولی این بیماریها را روشن تر کرده است و اهداف جدیدی در درمان مشخص کرده است. آنزیم پ۳۸ مپ کیناز در آبشار تولید میانجیگر های پیش التهابی نظیر سیتوکین ها ، TNF α ، و اینترلوکین ۱ بتا نقش کلیدی دارد. به این خاطر یک هدف درمانی جذاب در درمان بیماریهای التهابی است (۱) . تعداد زیادی ترکیبات با ساختمان های متنوع به عنوان مهار کننده مپ کیناز و ضد التهاب طراحی و سنتز شدند. خیلی از این ترکیبات یک حلقه آریل و یک حلقه ۴-پیریدیل در جوار یکدیگر روی یک حلقه هتروسیکل دارند. به عنوان نمونه می توان پیریدیل ایمیدازول SB202190 و SB203580 را نام برد (شکل ۱) (۲) .



شکل ۱- ساختار الف SB202190 و ب SB203580 از مهار کنندگان مپ کیناز از خانواده پیریدینیل ایمیدازول ها

همچنین گفته شده مهار کنندگان پ۳۸ مپ کیناز در درمان آلزایمر سودمند هستند (۳). این ترکیبات به عنوان مهار کننده رقابتی جایگاه اتصال ATP به پ۳۸ مپ کیناز هستند. مطالعه ساختار کریستالی کمپلکس مهار کننده با پ۳۸ مپ کیناز نشان داده این ترکیبات از محل نیتروژن پیریدیل با متیونین ۱۰۹ و از محل استخلاف آریل به یک پاکت هیدروفوبی متصل می شوند. استخلاف ناحیه ۲ در این ترکیبات در اتصال نقش کلیدی ندارد (۴) در این طرح سنتز یک سری ۵-آلکیل تیو-۱-آریل-۲-(۴-پیریدیل)تریازول ها (5-d) شرح داده می شود (شکل ۲). این ترکیبات بعنوان آنالوگ پیریدیل ایمیدازول ها سنتز شدند که در آنها حلقه تریازول جانشین ایمیدازول شده است.



شکل ۲- روش سنتز ۵-آلکیل تیو-۱-آریل-۲- (۴-پیریدیل) تریازول ها (5-d)

روش کار:

برای سنتز این ترکیبات از واکنش پیریدین ۴- کربوکسیلیک اسید هیدرازید ۱ و آریل ایزو تیوسیانات (2a,b) حدواسط تیو اوره (3a,b) سنتز شد. رفلو ترکیب حدواسط در محلول آبی اشباع کربنات سدیم ۵-مرکاپتو-۱-آریل -۲- (۴-پیریدیل) تریازول (4a,b) را می دهد. از واکنش ترکیب اخیر با متیل یا اتیل یدید ترکیب نهایی ۵-آلکیل تیو-۱-آریل-۲- (۴-پیریدیل) تریازول ها (5-d) سنتز می شوند (شکل ۲).

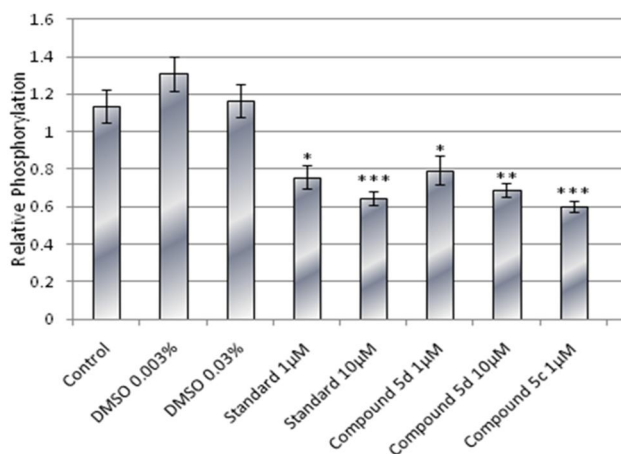
برای ارزیابی میزان مهار آنزیم مپ کیناز پ ۳۸ از کیت الیزای مخصوص شرکت SABioscience به شماره کاتالوگ FE-003 استفاده شد. تمام ترکیبات در مخلوط دی متیل سولفوکسید و آب حل شدند. حداکثر مقدار دی متیل سولفوکسید سه صدم درصد بود. در این کیت در پلیت های ۹۶ خانه که سلو لها در کف آن فیکس شدند بطور همزمان به روش الیزا میزان کل پروتئین پ ۳۸ و میزان پ ۳۸ فسفوریله شده توسط پ ۳۸ مپ کیناز اندازه گیری می شود. در این روش رنگ سنجی نسبت پ ۳۸ فسفوریله به کل پ ۳۸ محاسبه می شود. با کاربرد غلظت های مختلف مهار کننده تست و استاندارد در چاهک ها این نسبت تغییر می کند. کلیه سنجش ها بر اساس دستورالعمل کیت انجام شد.

نتایج و بحث :

دی متیل سولفوکسید سه صدم در صد که بالاترین غلظت بکار رفته از دی متیل سولفوکسید بود هیچ اثر معنی داری نسبت به گروه کنترل روی نسبت فسفوریلاسیون نشان نداد ($p \leq 0.05$). برای مقایسه از یک ترکیب استاندارد مهار کننده پ ۳۸ مپ کیناز

از خانواده پیریدینیل اینیدازول بنام SB202190 با غلظت ۱ و ۱۰ میکرومولار استفاده شد. ترکیبات 5c و 5d با غلظت مشابه استفاده شدند. اثر ترکیبات مزبور به لحاظ آماری اختلاف معنی داری با گروه SB202190 نداشتند ($p < 0.05$) و با گروه دی متیل سولفوکسید بصورت معنی دار اختلاف داشتند (شکل ۳).

در این مقاله سنتز یکسری ۵-آلکیل تیو-۱-آریل-۲- (۴-پیریدیل) تریازول ها (5-d) به عنوان مهار کننده پ ۳۸ مپ کیناز از خانواده پیریدینیل ایمیدازول شرح داده می شود. در این ترکیبات ایمیدازول با تریازول جانشین شده است. میزان مهار پ ۳۸ مپ کیناز به کمک کیت اختصاصی الیزا اندازه گیری گردید و اختلاف معنی داری با گروه استاندارد نشان نداد. نتیجتاً جانشینی حلقه تری آزول با ایمیدازول ترکیبات موثری را می دهد.



شکل ۳- مقایسه گروه کنترل، دی متیل سولفوکسید سه هزارم درصد، دی متیل سولفوکسید سه صد درصد، ترکیب استاندارد با غلظت ۱ و ۱۰ میکرومولار، 5d با غلظت ۱ و ۱۰ میکرومولار و 1c با غلظت ۱ میکرومولار روی نسبت فسفوریلاسیون (هر نمودار متوسط ۸ اندازه گیری است و $p < 0.05$): *
***: $p < 0.001$ **: $p < 0.01$ نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل هستند)



منابع

- (1) Lee, J. C., S. Kumar, et al. (2000). "Inhibition of p38 MAP kinase as a therapeutic strategy." Immunopharmacology **47**(2-3): 185-201.
- (2) Bolos, J. (2005). "Structure-activity relationships of p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors." Mini Rev Med Chem **5**(9): 857-68.
- (3) Johnson, G. V. and C. D. Bailey (2003). "The p38 MAP kinase signaling pathway in Alzheimer's disease." Exp Neurol **183**(2): 263-8.
- (4) Mayor, F., Jr., M. Jurado-Pueyo, et al. (2007). "Interfering with MAP kinase docking interactions: implications and perspective for the p38 route." Cell Cycle **6**(5): 528-33.



Synthesis and evaluation of pyridinyltriazoles as inhibitors of p38 MAP kinase

¹Farzin Hadizadeh*, ²Seyed Adel Moalem, ¹Fatemeh Abdol Abadi, ²Mahmoud Shahraki

¹Biotechnology Research Center, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences

²Medical Toxicology Research Center, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences

*hadizadehf@mums.ac.ir

Abstract

Background: Inhibitors of p38 MAP kinase are considered as suitable target in the treatment of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and bowel inflammatory diseases.

Aim: The development of 5-alkylthio-1-aryl-2-(4-pyridinyl)triazoles as inhibitors of p38 MAP kinase is described.

Method: These compounds were synthesized as analogues of 4- pyridinyl imidazole p38 MAP kinase inhibitor reported by Merck Research Laboratories, in which imidazole ring has been replaced with triazole. After synthesis of compounds, P38 MAP kinase inhibitory activity of the synthesized compounds was evaluated in vitro (by ELISA method).

Results: We demonstrated that both tested compounds have inhibitory effect on p38 MAP kinase and we did not find significant difference between their inhibitory effects and those of standard inhibitor SB202190 ($p \geq 0.05$).

Keywords: p38 MAP Kinase, inhibitor, synthesis, triazole