

Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтіарова

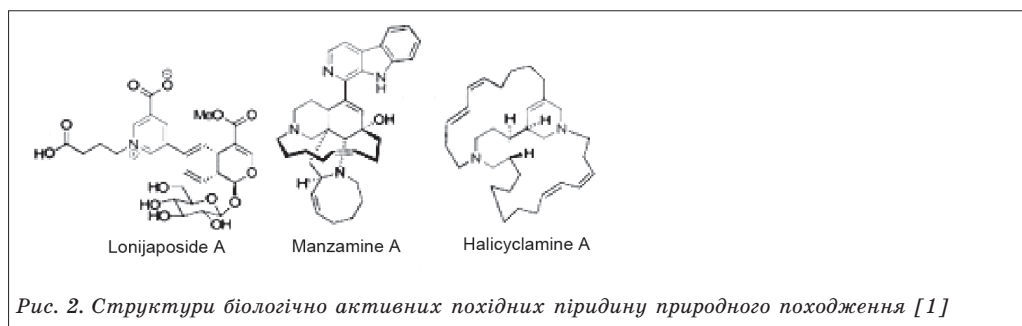
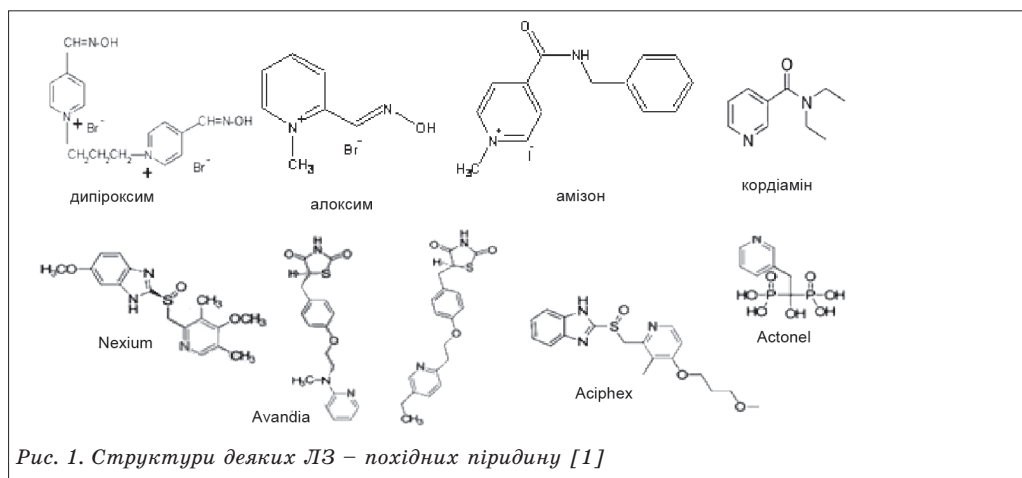
## Моделювання анагетичної активності похідних піридину шляхом визначення дескрипторів, комплементарних до нейромедіаторів

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: дескриптори, похідні піридину, «структура – активність»

Актуальність дослідження взаємозв'язків «структура – активність» у рядах похідних піридину зумовлена значною кількістю біологічно активних природних сполук та лікарських препаратів, що містять піридинове кільце (рис. 1, 2) [1, 2]. Серед лікарських засобів на основі похідних піридину відомі алоксим, дипіридоксим та токсогонін – реактиватори ацетилхолінестерази, амізон з протизапальною та противірусною активністю, фтивазид, тубазид та метазад з протитуберкульозною дією, аналептик кордіамін та інші.

Відомо, що амізон проявляє здатність до підвищення функціональної активності адренергічної системи (достовірне збільшення рівня норадреналіну в гіпоталамусі та адреналіну в крові на 10,7 та 97,6 % відповідно) та зниження активності дофамінергічної системи (достовірне зменшення рівня дофаміну в гіпоталамусі на 16 %) на моделі больового синдрому запального генезу [3]. Такі дані наводять на думку, що в реалізації знеболювальної дії амізону та його структурних аналогів задіяні адрено- та дофамінергічна системи. Разом з цим, певні риси подоби зазначених структур із структурами н-холіноміметика нікотину та низки



реактиваторів холінестерази дозволяють також припустити й наявність холінергічного компонента в реалізації їх дії.

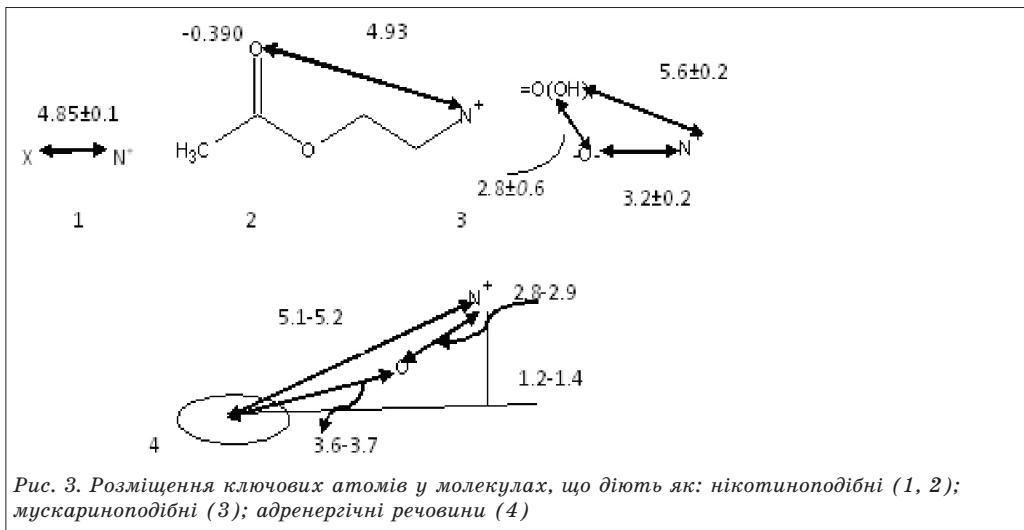
*Мета дослідження* – визначення комплексу дескрипторних властивостей похідних піридину, комплементарних до нейромедіаторів (ацетилхоліну, адреналіну, норадреналіну, дофаміну, нікотину, мускарину) для моделювання та прогнозу аналгетичної активності, як основи подальшої доекспериментальної оптимізації пошуку та цілеспрямованого синтезу нових БАР.

Одним із сучасних варіантів QSAR є метод, який використовує підходи, оснований на знанні структури рецептора та його ліганду. При цьому взаємодія БАР з мішенню визначається міжмолекулярними ефектами, що значною мірою залежать від просторових особливостей та форми молекули БАР. Описано структурні характеристики активних центрів рецепторів, які отримані моделюванням їхніх лігандів [4, 5]. Для характеристики рецепторів та сполук, що безпосередньо з ними взаємодіють, було виділено кілька центрів розпізнавання (два, три та чотири). Так, нікотин, нікотиноподібні речовини та *N*-холінорецептор характеризуються відстанню між двома атомами азоту молекули нікотину (або відстанню між атомами азоту та карбонільного кисню ацетилхоліну). У загальному виді відстань для нікотиноподібних речовин та *N*-холінорецептора становить  $(4,8 \pm 0,1) \text{ \AA}$  [5, 6]. Модель

*M*-холінорецептора представлена трикутником, вершинами якого є атом кисню карбонільної або гідроксильної груп, атом кисню ефірної групи та атом азоту, який легко протонується та несе позитивний заряд: три гетероатоми, відстані між якими становлять 5,6, 3,2, 2,8  $\text{ \AA}$  відповідно [5, 6]. Для моделі  $\alpha$ -адренорецептора та  $\alpha$ -адренергічних речовин виділено найбільше число характеристик, серед яких важливими є кілька площин, на яких розташовані відповідні гетероатоми [5]. Зокрема, це площина ароматичного ядра та пов'язана з нею величина перпендикуляра від протонованого атома азоту до площини, у якій лежить інше ароматичне кільце (вираховують геометричну відстань від атома азоту до площини, заданої координатами атомів вуглецю фенільного замісника) (рис. 3).

Для побудови співвідношень «структура – активність» використовують обчислені дескриптори структур сполук [7, 8]. Алгоритм встановлення залежності «структура – активність» передбачає вибір ряду споріднених за структурою та/або механізмом дії сполук з наступним аналізом даних щодо показників їхньої біологічної активності, процесів біотрансформації, можливих метаболітів тощо [7, 9]. Мінімальний масив цих даних може обмежуватися кількома типовими сполуками з обраного ряду.

Для розрахунку кількісних співвідношень «структура – аналгетична



активність» (QSAR) для похідних піридину використано підхід, оснований на застосуванні методів обчислювальної хімії [10].

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження є похідні піридину, отримані у відділі синтезу фізіологічно активних речовин ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», на основі яких сформована вибірка, до якої ввійшли структурні аналоги активної

субстанції препарату амізон – похідні амідів піридинкарбонових кислот із встановленою та/або прогнозованою анальгетичною активністю (табл. 1).

Математичні моделі зв'язку між анальгетичною активністю, як залежною змінною, та лінійною комбінацією дескрипторів, як незалежних змінних, побудовані за допомогою регресійного аналізу (стандартний метод, метод покрокової регресії). Анальгетичну

Таблиця 1

**Структура та активність амідів піридинкарбонових кислот:**  
 $R^1-NHCO-[C_5H_4N^+]-R_2-X- (1-27)$

№	R1	R2	X	Тпл, °С	Анальгезуюча активність
1	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	I	178-179 (і-пропанол)	106,1
2	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	I	162-163 (сп.-ацетон)	69,5
3	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	I	162-163 (сп.-ацетон)	-
4	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH (CH=CH <sub>2</sub> )-	Br	163-164 (сп.-ацетон)	22,2
5	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	O	-	169-170 (ацетон)	71
6	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	O	-	161-162 (ацетон)	69,7
7	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	-	-	83-85 (сп.-ацетон)	107,2
8	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	-	-	73-74 (сп.-ацетон)	103,1
9	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H	Cl	223-225 (сп.-ацетон)	30,8
10	3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H	Cl	119-120 (сп.-ацетон)	39,5
11	4-CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	H	Cl	140-141 (сп.-ацетон)	100,3
12	3-CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	H	Cl	126-127 (сп.-ацетон)	98
13	4-CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	I	64-65 (сп.-ацетон)	107,1
14	4-CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	O	-	36-37 (сп.-ацетон)	-
15	4-CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> CH=CH-	Br	158-160 (сп.-бензол)	45,8
16	4-[2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-	-	210-212 (ацетон)	47
17	3-[2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-	-	188-190 (спирт)	38,6
18	4-[2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	O	-	184-185 (вода)	45,2
19	3-[2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	O	-	140-142 (сп.-бензол)	80,7
20	4-[3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-	-	232-234 (ацетон)	53,8
21	3-[3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-	-	185-187 (спирт)	93,6
22	4-[3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	O	-	237-238 (вода)	60,8
23	3-[3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	O	-	155-157(вода)	59,5
24	4-[4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-	-	244-245 (ацетон)	30,2
25	3-[4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	-	-	188-189 (сп.-бензол)	50,7
26	4-[4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	O	-	238-240 (вода)	71,5
27	3-[4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	O	-	195-196 (вода)	65,4

Примітка. Анальгезуюча активність – відсоток змін латентного періоду реакції в тесті «гаряча пластинка»

активність сполук 1–27 характеризують показники зміни латентного періоду реакції в тесті «гаряча пластинка» (діапазон від 22,2 до 106,1 %). Показники інгібіції «оцтовокислих корчів», визначених через 60 хв після внутрішньошлункового введення мишам (відсоток інгібіції «оцтовокислих корчів», %; середня ефективна доза,  $ED_{50}$ ), характеризують аналгетичну активність обраних НПЗП. Як параметри, що характеризують структуру досліджуваних молекул, використані енергетичні, електронні та геометричні характеристики, зокрема, заряди на атомах реакційних центрів, віддалі між ними, а також енергії утворення комплексів сполук з нейромедіаторами, отримані квантово-хімічними розрахунками. Міжмолекулярні комплекси, які утворені за донорно-акцепторним зв'язком між гідроксильними групами катехоламінів і відповідними нуклеофільними центрами досліджуваних сполук, охарактеризовані вирашем енергії ( $\Delta E$  – різниця між енергією зв'язування для комплексу та сумою енергій зв'язування для сполук, що його утворюють).

**Результати та їх обговорення.** Вивчення залежності між структурою (геометричні характеристики, розподіл електронної густини на ключових атомах) та аналгезуючим ефектом (відсоток інгібіції «оцтовокислих корчів», визначених через 60 хв після внутрішньошлункового введення мишам), здій-

снено на прикладі відомих НПЗП (амізону, парацетамолу, диклофенаку, піродазолу, а також адреналіну гідротартрату) (табл. 2).

Регресійний аналіз залежності інгібіції «оцтовокислих корчів» (%) від геометричних параметрів відносно адренергічного рецептора ( $L_1$ ,  $H$  та  $L_2$ ,  $L_1$ ,  $H$ ,  $L_2$  відповідно) призводить до рівнянь регресії 1, 2 (табл. 3). Серед дескрипторів відносно адренергічного, нікотинового та мускаринового рецепторів тільки віддалі між гетероатомами ( $L_3$ ), що комплементарна до нікотинового рецептора, увійшла до рівняння регресії (рівняння 3, табл. 3) аналгетичної активності (інгібіція «оцтовокислих корчів») НПЗП. Залежність середніх ефективних доз препаратів ( $ED_{50}$ , мг/кг: 50 (амізон), 92 (парацетамол), 5 (диклофенак) та 3,2 мг/кг (піродазол) описується рівнянням регресії 4, до якого входять два структурних параметри – віддалі між гетероатомами, що комплементарні до нікотинового рецептора ( $L_3$ ), та характеристика міжмолекулярного комплексу з норадреналіном ( $\Delta E_{noradr}$ ) (табл. 3). На рисунку 4 представлена залежність між експериментальними значеннями аналгетичної активності ( $ED_{50}$  та відсоток інгібіції «оцтовокислих корчів») та прогнозованими за рівняннями 4 та 5 відповідно.

Залежність аналгетичної дії НПЗП від параметра  $\Delta E$  комплексу з норадреналіном та віддаллю  $L_3$  характеризується високим коефіцієнтом кореляції

Таблиця 2

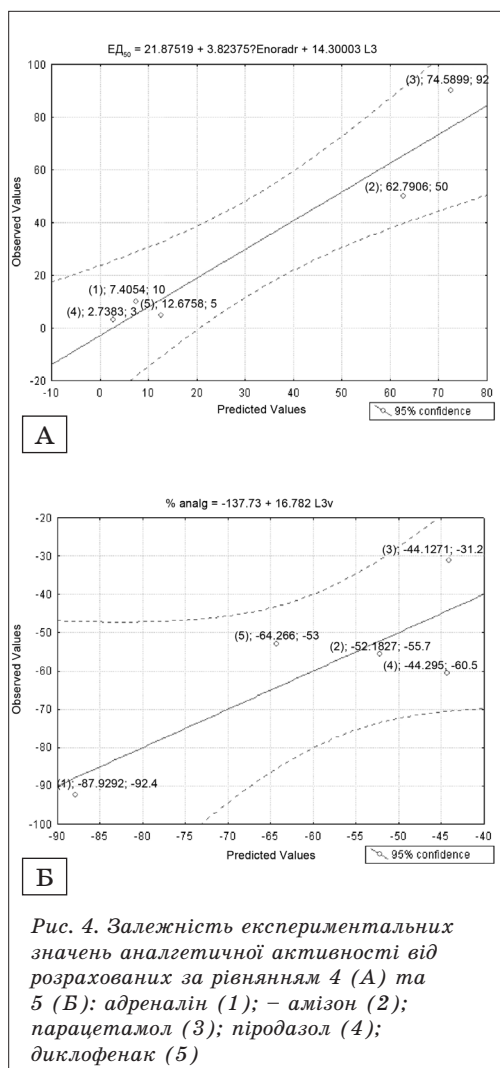
*Аналгетична дія, геометричні характеристики та заряди на атомах НПЗП*

Препарат	Аналгетична дія, %	$L_1$	$H$	$L_2$	$\delta O$	$L_3$	$\delta N$	$M-L_1$	$M-L_2$	$M-L_3$
Адреналін	-92,4	2,97	1,4	5,15	-0,316	2,97	-0,008	-	-	-
Амізон	-55,7	2,3	1,24	3,9	-0,325	5,1	0,55	2,3	5	5,1
Парацетамол	-31,2	2,3	0	3,0	-0,383	5,58	0,055	6,38	2,3	5,58
Піродазол	-60,5	2,21	1,36	5,3	-0,17	5,57	0,588	7,73	2,65	4,37
Диклофенак	-53,0	2,65	0	2,82	-0,469	4,38	0,632	2,19	2,24	5,57

*Примітка.*  $L_1$  – віддалі між гетероатомами НПЗП відповідно до віддалі між гетероатомами «N–O» адренергічних речовин,  $\dot{A}$ ;  $H$  – висота від атома  $N^+$  до площини  $Ph$ ,  $\dot{A}$ ;  $L_2$  – віддалі від гетероатому до центру  $Ph$  (віддалі «O – центр  $Ph$ ») для адренергічних речовин,  $\dot{A}$ ;  $L_3$  – віддалі між гетероатомами НПЗП відповідно до віддалі між гетероатомами «N – X» нікотиноподібних речовин,  $\dot{A}$ ;  $M-L_1$ ,  $M-L_2$ ,  $M-L_3$  – віддалі між гетероатомами НПЗП відповідно до віддалі між гетероатомами мускариноподібних речовин,  $\dot{A}$ ;  $\delta O$ ,  $\delta N$  – заряди на гетероатомах.

**Взаємозв'язок аналгетичної активності НПЗП з геометричними характеристиками, зарядами на гетероатомах та енергією утворення міжмолекулярних комплексів з нейромедіаторами**

Аналгетична активність	QSAR-рівняння	№ рівняння
Інгібіція оцтовокислих «корчів» (Інгібіція, %)	Інгібіція (%) = 74,3184 – 46,9903 L <sub>1</sub> – 20,0907 H; R = 0,990, R <sub>2</sub> = 0,981, F = 51,239, p < 0,01914, N = 5	1
Інгібіція оцтовокислих «корчів» (Інгібіція, %)	Інгібіція (%) = 82,7115 – 46,0259 L <sub>1</sub> – 14,6722H – – 3,7487 L <sub>2</sub> ; R = 0,993, R <sup>2</sup> = 0,987, F = 25,328, p < 0,14480, N = 5	2
Інгібіція оцтовокислих «корчів» (Інгібіція, %)	Інгібіція (%) = -130,686 + 15,325 L <sub>3</sub> ; R = 0,834, R <sup>2</sup> = 0,696, F = 4,5758, p < 0,16582, N = 4	3
ЕД <sub>50</sub> , мг/кг	ЕД <sub>50</sub> = 21,87519 + 3,82375 E <sub>noradr</sub> + 14,30003 L <sub>3</sub> ; R = 0,972, R <sup>2</sup> = 0,944, F = 8,4695, p < 0,23610, N = 4	4
Інгібіція оцтовокислих «корчів» (Інгібіція, %)	Інгібіція (%) = -137,773 + 16,782 L <sub>3</sub> ; R = 0,834, R <sup>2</sup> = 0,696, F = 4,5758, p < 0,16582, N = 4	5



та детермінації 0,972 та 0,944 відповідно.

Таким чином, одержані для НПЗП результати свідчать про можливість використання таких дескрипторів, як віддалі між ключовими гетероатомами та енергії утворення міжмолекулярних комплексів з нейромедіаторами, при вивченні зв'язку «структура – аналгетична активність» у ряду сполук 1–27 (табл. 4).

Регресійний аналіз «структура – аналгетична активність» для амідів 1–27, виконаний стандартним методом (Standard method), привів до рівняння 6 (R 0,95). За умови виключення з аналізу змінних  $\delta O$  та  $E_{adr}$ , величина часткових рівнів значимості яких 0,26 та 0,43 відповідно (величини рівнів значимості інших змінних 0,03 – 0,00001), відбувається трансформація в рівняння 7 (R 0,93).

$$\begin{aligned} \text{Аналгетична активність, \%} = & \\ = & 1476,668 + 86,750 h + 327,845 \delta O + \\ + & 1,042 E_{dor} + 53,946 L_3 + 929,668 \delta N_H - \\ - & 498,496 L_1 - 80,073 L_2 + 7,619 E_{adr} - \\ - & 17,646 \delta N_{Py} + 0,806 E_{norad}; (6) \\ R = & 0,95, R^2 = 0,91, F = 10,858, \\ p < & 0,00024, n = 22 (27), \end{aligned}$$

де h – висота від атома азоту піридинового кільця ( $N_{Py}$ ) до площини арильного фрагмента, Å;

$\delta O$ ,  $\delta N_H$ ,  $\delta N_{Py}$  – заряди на гетероатомах (кисню та азоту);

*Геометричні характеристики, заряди на атомах та енергії утворення комплексів амідів піридинкарбонових кислот (1–27) з нейромедіаторами*

№	Віддаль між гетероатомами, Å			Висота, Å	Заряди на гетероатомах, $\delta$			Енергія утворення комплексу, ккал/моль		
	(N <sub>H</sub> ...O=C)	(N <sub>H</sub> ...N <sub>Py</sub> )	(N <sub>Py</sub> ...O=C)		$\delta$ N <sub>Py</sub>	$\delta$ N <sub>H</sub>	$\delta$ O <sup>δ-</sup>	$\Delta E_{adr}$	$\Delta E_{noradr}$	$\Delta E_{dof}$
	L <sub>1</sub>	L <sub>2</sub>	L <sub>3</sub>	h						
1	2,310	5,086	5,090	1,357	0,601	-0,04	-0,312	-7,5	-2,9	-2,2
2	2,298	4,871	4,215	1,367	0,577	-0,05	-0,352	-5,8	-9,7	-1,6
3	2,312	5,041	5,041	1,361	0,531	-0,019	-0,372	-4,1	-11,9	-1,7
4	2,247	4,930	4,207	1,35	0,594	-0,034	-0,346	-9,7	-16,1	-13,0
5	2,263	5,195	5,066	1,36	1,083	-0,048	-0,353	-2,6	-14,9	-1,5
6	2,299	4,872	4,281	1,368	1,059	-0,038	-0,346	-3,8	-20,6	-2,1
7	2,302	5,072	5,039	1,37	-0,063	-0,041	-0,350	-4,9	-17,8	-1,4
8	2,296	4,857	4,231	1,367	-0,086	-0,033	-0,360	-4,4	-12,0	-1,5
9	2,307	5,073	5,010	0	0,568	-0,044	-0,320	-2,5	-23,0	-1,7
10	2,306	4,857	4,218	0	-0,073	0,049	-0,340	-6,5	-27,9	-1,7
11	2,266	5,139	5,021	-	-0,054	0,044	-0,343	-5,3	-35,2	1,5
12	2,262	4,530	4,540	-	0,057	-0,035	-0,362	-8,0	-19,7	-3,6
13	2,260	5,160	5,081	-	0,277	-0,015	-0,368	-6,2	-5,5	-11,7
14	2,264	5,193	5,066	-	1,087	-0,051	-0,355	-1,5	-14,9	-2,4
15	2,264	5,102	5,088	-	0,121	-0,045	-0,341	-5,3	-10,7	-1,5
16	2,304	5,083	5,043	0	-0,060	0,051	-0,342	-6,3	-20,6	-3,9
17	2,312	4,614	4,417	0	-0,081	0,053	-0,334	-7,1	-17,8	-2,6
18	2,310	5,107	5,078	0	1,086	0,056	-0,342	-5,4	-13,1	-3,8
19	2,256	4,689	4,505	0	1,072	0,057	-0,346	-3,5	-1,8	-1,0
20	2,305	5,092	5,039	0	-0,058	0,046	-0,346	-2,8	-8,1	-1,4
21	2,244	4,667	4,478	0	-0,077	0,040	-0,353	-3,6	-8,7	-1,9
22	2,315	5,115	5,070	0	1,089	0,040	-0,345	-5,3	-2,5	-2,2
23	2,308	4,291	4,789	0	1,066	0,046	-0,341	-6,4	-19,3	-2,9
24	2,305	5,092	5,039	0	-0,058	0,046	-0,346	-6,4	-15,5	-2,5
25	2,305	4,853	4,225	0	-0,035	0,044	-0,348	-8,0	-7,9	-1,7
26	2,250	5,242	5,044	0	1,088	0,030	-0,362	-1,6	-5,4	-2,8
27	2,308	4,870	4,276	0	1,060	0,049	-0,333	-4,3	-13,6	1,0

$E_{dof}$ ,  $E_{adr}$ ,  $E_{noradr}$  – енергія утворення міжмолекулярного комплексу з дофаміном, адреналіном та норадреналіном відповідно, ккал/моль;

$L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$  – віддаль між гетероатомами (N<sub>H</sub>...O=C), (N<sub>H</sub>...N<sub>Py</sub>), (N<sub>Py</sub>...O=C), Å.

$$\text{Аналгетична активність, \%} = 1073,996 + 80,588 h + 7,955 E_{adr} +$$

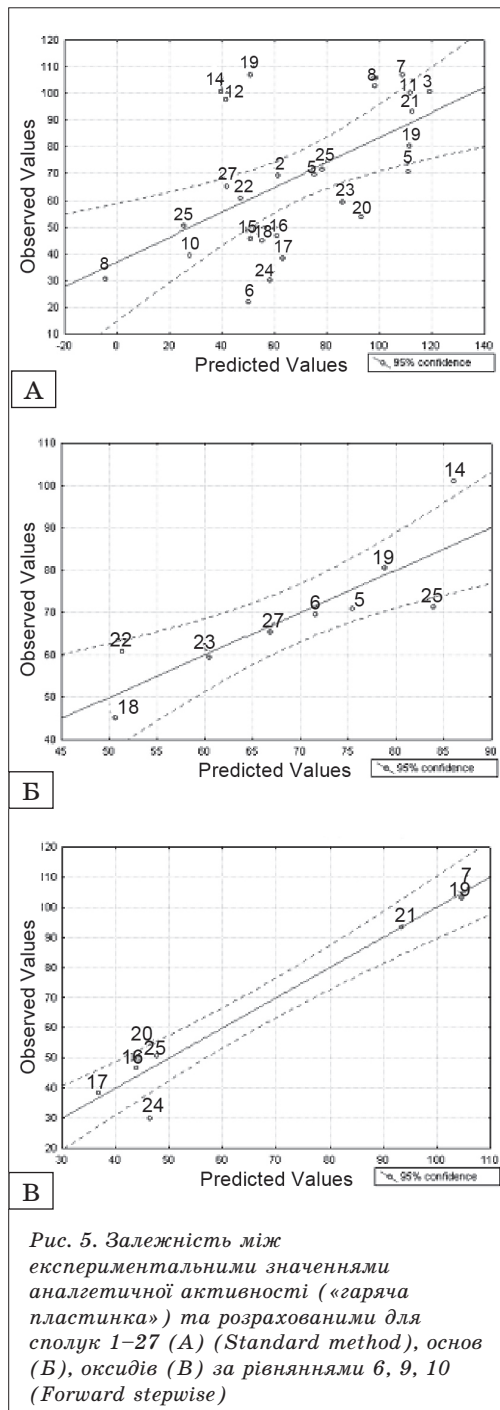
$$+ 861,311 \delta N_H - 370,003 L_1 + 51,532 L_3 - 78,756 L_2 - 16,713 \delta N_{Py} + 0,666 E_{noradr}; (7)$$

$$R = 0,93, R^2 = 0,88, F=11,911, p < 0,00008, n=22 (27).$$

Загалом, простежується залежність аналгетичного ефекту від комбінації дескрипторів, що пов'язані з особливостями структур сполук 1–27, необ-

хідних для взаємодії з адренергічною системою.

Взаємозв'язок аналгетичної активності з характеристиками структур амідів піридинкарбонових кислот в окремих рядах четвертинних солей, основ або N-оксидів призводить до регресійних рівнянь 8–10 (рис. 5).



*Четвертинні солі:* Аналгетична активність, % =

$$= 53,2015 + 54,7290 h - 96,1140 \delta N_{Py}; \quad (8)$$

$R = 0,83, R^2 = 0,70, F = 3,4422, p < 0,16721, N = 6$  (10);

*Основи:* Аналгетична активність, % =

$$= 223,9083 + 9,6065 E_{adr} - 23,7787 L_2; \quad (9)$$

$R = 0,85, R^2 = 0,72, F = 6,5742,$

$p < 0,03984, n = 8$  (9);

*N-оксиди:* Аналгетична активність, % =

$$= 1703,462 - 657,324 \delta N_H -$$

$$- 705,823 L_1; \quad (10)$$

$R = 0,97, R^2 = 0,95, F = 45,544,$

$p < 0,00062, n = 8.$

Рівняння 6, 7, отримані для сполук 1–27, та рівняння 8, отримане для четвертинних солей, містять важливу для взаємодії з адренорецептором характеристику – відстань до площини арильного фрагмента. Роль дескриптора  $h$  проілюстрована результатом регресійного аналізу за умови його відсутності в матриці дескрипторів сполук 1–27 (Forward stepwise, рівняння 11). При цьому важливість дескриптора  $h$  простежується при порівнянні коефіцієнтів множинної кореляції  $R$  рівнянь 6 та 11, який зменшується з 0,95 до 0,53 відповідно.

Аналгетична активність, % =

$$= -249,612 - 946,235 \delta O - 211,490 \delta N_H$$

$$E_{dof}; \quad (11)$$

$R = 0,53, R^2 = 0,35, F = 4,1727,$

$p < 0,01694, n = 27.$

Виключення з регресійного аналізу сполук, структура яких не містить арильного фрагмента, приводить до восьмипараметрового рівняння 12, яке характеризується високим коефіцієнтом множинної кореляції ( $R$  0,91). При цьому вклад дескриптора  $h$  за частковим коефіцієнтом є значим (0,83) (табл. 5).

Аналгетична активність, % =

$$= 793,032 + 37,155 h + 6,058 E_{dof} + +$$

$$1,082 E_{norad} - 34,771 L_2 + 22,509 L_3 -$$

$$- 283,678 L_1 - 6,886 \delta N_{Py} +$$

$$+ 175,666 \delta N_H; \quad (12)$$

$R = 0,91, R^2 = 0,82, F = 7,6341,$

$p < 0,00075, n = 22.$

Регресійний аналіз зв'язку аналгетичної активності сполук 11–15 (без

**Часткові внески дескрипторів у залежність  
«структура – аналгетична активність»**

Дескриптор	Частковий внесок (Partial Cor.) до рівняння №			
	6	7	11	12
h	0,912	0,912	-	0,707
$\delta O$	0,335	-	-0,475	0,014
$\Delta E_{dof}$	0,239	-	0,364	0,778
$L_3$	0,855	0,816	0,177	0,513
$\delta N_H$	0,857	0,849	-0,382	0,289
$L_1$	-0,759	-0,670	-0,162	-0,460
$L_2$	-0,821	-0,803	-0,043	-0,475
$\Delta E_{adr}$	0,699	0,808	-0,015	0,121
$\delta N_{py}$	-0,644	-0,615	-0,002	-0,292
$\Delta E_{noradr}$	0,576	0,463	0,196	0,502

арильного фрагмента) приводить до трьохпараметрового рівняння 13 з високим коефіцієнтом множинної кореляції R (0,99) та високими значеннями часткових внесків дескрипторів  $\delta O$ ,  $L_1$  та  $\delta N_H$  (-0,99, 0,97 та 0,94 відповідно).

$$\begin{aligned} \text{Аналгетична активність, \%} = & -30630,7 - 3837,9 \delta O + 12976,3 L_1 + \\ & + 233,8 \delta N_H; \quad (13) \\ R = 0,99, R^2 = 0,96, F = 22,148, \\ p < 0,14655, n = 5. \end{aligned}$$

Як показано в таблиці 5, частковий внесок дескриптора h (висота від атома азоту піридинового кільця до площини ароматичного кільця) у моделях 6–8, 12 характеризується високими значеннями (0,912 – 0,707).

Вклад дескрипторів  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$  та  $\Delta E_{noradr}$  є також високим, особливо за умови наявності в моделях також дескриптора h. Відсутність арильного фрагмента призводить до зростання внесків характеристик амідної групи:  $\delta O$ ,  $L_1$  та  $\delta N_H$  (модель 13).

### Висновки

1. Для моделювання аналгетичної активності проведено визначення комплексу властивостей похідних піридину, механізм знеболювальної дії яких може бути пов'язаний зі здатністю підвищувати функціональну активність адренергічної системи та знижувати активність дофамінергічної системи, а саме: здатність утворювати міжмолекулярні комплекси з моноамінами, а також параметри відстані між ключовими гетероатомами та зарядами на них.

2. Для моделювання аналгетичної активності амідів піридинкарбонових кислот здійснено аналіз внесків вибраних дескрипторів, виявлено найважливіші з них та охарактеризовано тісноту їхнього зв'язку в моделях.

3. Серед визначеного комплексу дескрипторів в моделях «структура – аналгетична активність» обґрунтовано важливість параметра відстані від атома азоту піридинового кільця до площини арильного фрагмента як характеристики взаємодії з адренорецептором.

1. Cline E. Reactivity and Application of Reactivity and Application of Pyridinium Salts in Organic Synthesis [електронний ресурс] / Elizabeth Cline // 2 nd Year Literature Seminar Alexanian Lab (12 February 2010). – Режим доступу: LizLitSem.pdf.
2. Бухтиарова Т. А. Структура и противовоспалительная активность ариламидов изоникотиновой и никотиновой кислот / Т. А. Бухтиарова, Ф. П. Тринус, В. Ф. Даниленко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, № 11. – С. 30–32.
3. Шатыркина Т. В. Катехоламинергические механизмы обезболивающего действия неопиоидных анальгетиков: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата мед. наук: спец. 14.03.05 / Шатыркина Татьяна Владимировна. – К., 2002. – 152 с.



4. Вилков Л. В. Определение геометрического строения свободных молекул / Л. В. Вилков, В. С. Майстрыюков, Н. И. Садова. – Л. : Химия, 1978. – 224 с.
5. Голиков С. Н. Стереоспецифичность действия лекарственных веществ / С. Н. Голиков, С. Г. Кузнецов, О. П. Зацепина. – М. : Мир, 1973. – 149 с.
6. Биохимическая фармакология: учебное пособие для вузов под ред. П. В. Сергеева. – М. : Высш. школа, 1982. – 343 с.
7. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – СПб., 2002. – 395 с.
8. Structural interpretation of QSAR models – universal approach [электронный ресурс] / V. E. Kuz'min, P. G. Polishchuk, A. G. Artemenko, E. N. Muratov // Book of Abstracts 5th International Symposium «Methods and Applications of Computational Chemistry» (1–5 July 2013, Kharkiv, Ukraine). – P. 28. – Режим доступа: Poster. – MACCcolored.pdf
9. Харчевникова Н. В. Научные основы прогноза токсичности и опасности химических веществ с учетом механизма токсического действия: Автореф. на соискание ученой степени доктора биол. наук: спец. 14.02.01 «Гигиена» / Харчевникова Н. В. – М., 2011.
10. Єріна А. М. Статистичне моделювання та прогнозування. – К. : КНЕУ, 2001. – 170 с.

**Л. С. Бобкова, Т. А. Бухтиарова**

### **Моделирование анальгетической активности производных пиридина путем определения дескрипторов, комплементарных к нейромедиаторам**

Моделирование анальгетической активности производных пиридина выполнено методом регрессионного анализа. В ходе исследования были предложены дескрипторы с учетом механизма анальгетического действия НПВС и производных пиридинкарбоновых кислот. Линейная комбинация геометрических характеристик (расстояний между ключевыми атомами, высота от атома азота пиридина до плоскости арильного фрагмента), энергетических (энергия взаимодействия с нейромедиаторами – адреналином, норадреналином, дофамином) характеристик описывает их анальгетическую активность.

*Ключевые слова:* дескрипторы, производные пиридина, «структура – активность»

**L. S. Bobkova, T. A. Buhtiarova**

### **Modeling of analgesic activity of the pyridine derivatives by determining descriptors complementary to neuromediators**

To analyze the results of modeling of the analgesic effect of the pyridine derivatives, we performed the regression analysis. In this study, we proposed the use of descriptors that can be associated with the mechanism of the analgesic action of NSAIDs and pyridine carboxylic acid derivatives. On the basis of preliminary experimental results, we have shown that the mechanism of the analgesic action amizone and its structural analogs can be linked to the possibility of increasing the functional activity of the adrenergic system, and reducing the activity of the dopaminergic system. We studied the ability to form intermolecular complexes NSAIDs and structural analogues amizone with monoamines. Distance between the hetero atoms, values of the charges on the heteroatoms we also considered as descriptors. A linear combination of geometric characteristics (distance between key atoms, height from the nitrogen atom of pyridine to the plane of the aryl part), energy (energy of interaction with neurotransmitters – epinephrine, norepinephrine, dopamine) describes the characteristics of the analgesic activity of the compounds studied. We analyzed the contributions of individual descriptors in activity for mathematical models, identified the most important ones. Among a certain set of descriptors we have proved the importance of the distance from the nitrogen atom of the pyridine ring to the plane of the aryl part – an important geometric characteristics to interact with adrenoceptor.

*Key words:* descriptors, pyridine derivatives, the «structure – activity»

Надійшла: 11.02.2014 р.

**Контактна особа:** Бобкова Л. С., відділ синтезу фізіологічно активних речовин, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», вул. Е. Потьє, буд. 14, м. Київ, 03680. Тел.: + 38 044 456 94 18. Електронна пошта: ift-bobkova@rambler.ru