

cal activities. *Exp. Opin. Pharmacotherapy* 2000; 1: 277-286.

10. Khananov E.A., Mizina P.G., Simakina A.A. Prolonged dosage forms as a way to reduce the negative effects on the human body. *Izvestiya Samar-skogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk* 11; 1 (6). 2009: 1321-1323.

11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986; 123. 51 p.

12. General ethical principles of experiments on animal. *Endocrinologiya* 2003; 8; 1: 142-145.

13. Stephanov O. Preclinical studies of drugs. Guidelines. Kyiv., MHP of Ukraine. The State Pharmacological Center, 2001. 527 p.

14. Khabriev R.W. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, *Meditsina* 2005. 832 p.

15. Greenwald R.A. Animal models for evaluation of arthritic drugs. *Meth. Find Clin. Pharmacol.* 1991; 13: 75-83.

16. Wheeler-Aceto H., Cowan A. Neurogenic and tissue mediated components of formalin-induced oedema. *Agents Actions* 1991; 34: 264-269.

17. Fantone J.C., Kunkel S.L., Ward P.A., Zurier R.B. Modulation of inflam-

matory reactions by prostaglandins. *J. Immunol.* 1982; 125: 2591-2596.

18. Kiryeva M.A., Kravchenko I.A., Alekseyeva Ye.A. Synthesis and anti-inflammatory activity of esters of ibuprofen. *Chimiko-farmatsevtichesky zhurnal* 2014; 48 (5): 14-17.

19. Drogovoz S.M., Mohort N.A., Zupanets I.A. et al. The guidelines for experimental (preclinical) study of pharmacological substances proposed like as the nonsteroidal anti-inflammatory agents. Kyiv, PC MHP of Ukraine, 1994. 46 p.

20. Sernov L.N., Gatsura V.V. The elements of experimental pharmacology. Moscow, VNC BAV, 2000. 352 p.

Надійшла 16.12.2014

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

О. В. Продан, В. Ю. Анісімов, В. Є. Кузьмін¹, В. О. Гельмбольдт

ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПІРИДИНІВ І ДІПІРИДИНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ КОМПОНЕНТІВ КАРІЄСПРОТЕКТОРНИХ АГЕНТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

О. В. Продан, В. Ю. Анисимов, В. Е. Кузьмин¹, В. О. Гельмбольдт

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ И ДИПИРИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ КАРИЕСПРОТЕКТОРНЫХ АГЕНТОВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

¹ Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

Проведен компьютерный поиск структур производных пиридина и дипиридина с высокой вероятностью существования противовоспалительной активности, представляющих интерес в качестве компонентов «ониевых» гексафторосиликатов — перспективных кариеспротекторных агентов. Поиск структур осуществляли путем подбора азотсодержащего гетероциклического основания и функциональной группы, которая обуславливает проявление биологической активности. В качестве основания использовали пиридин, 2,2'-, 4,4'-дипиридин, 2,2'-, 4,4'-дипиридинкетон. Оценку потенциальной биологической активности полученных структур проводили с использованием программы PASS 11 Professional. Результаты компьютерного анализа показали, что среди структур, содержащих остаток уксусной кислоты, наибольшая вероятность наличия противовоспалительной активности у производных 2,2'-, 4,4'-дипиридинкетон. Наличие остатка α -пропионовой кислоты в структуре молекулы в значительной степени повышает вероятность существования противовоспалительной активности, особенно среди производных пиридина и 2,2'-, 4,4'-дипиридинкетон.

Ключевые слова: производные пиридина и бипиридина, противовоспалительная активность, «ониевые» гексафторосиликаты, кариеспротекторное действие.

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov, V. Ye. Kuz'min¹, V. O. Gelmboldt

EVALUATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF FUNCTIONALIZED PYRIDINES AND DIPYRIDINES AS CARRIES-PREVENTIVE AGENTS POTENTIAL COMPONENTS

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

¹ O. V. Bogatskiy Physical and Chemical Institute NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine

Background. The present study investigated a computer search structures pyridine and bipyridine derivatives with a high probability of the existence of anti-inflammatory activity in order to obtain the potential components of the hexafluorosilicates with heterocyclic onium cations and their use as caries-preventive agents.

Methods. Searching structures was performed by adjusting the nitrogen-containing heterocyclic base and a functional group which imparts biological activity. As the base used pyridine, 2,2'-, 4,4'-dipyridine,



2,2', 4,4'-dipyridineketon. Assessment of the potential biological activity of heterocyclic bases was performed using the program PASS 11 Professional.

Results. The results of computer analysis showed that among the structures containing the residue of acetic acid greatest probability of having anti-inflammatory activity in derivatives 2,2', 4,4'-dipyridineketones. The presence of a residue α -propionic acid in the structure of the molecules greatly increases the probability of the existence of anti-inflammatory activity, especially among the pyridine derivatives and 2,2', 4,4'-dipyridineketones.

Conclusions. Our data indicate a high probability of the existence of anti-inflammatory activity of pyridine derivatives and isomeric 2,2', 4,4'-dipyridine and 2,2', 4,4'-dipyridineketones. It is shown that the introduction of the second residue of acetic acid in the structure of the molecule and the location of propionic acid residue in the γ -position relative to the pyridine nitrogen atom greatly increases the likelihood of anti-inflammatory activity. The work opens up a promising direction in purposeful synthesis of new anti-inflammatory drugs and the ability to get on their basis hexafluorosilicates for use as a caries-preventive agents in dental practice.

Key words: pyridine and bipyridine derivatives, anti-inflammatory activity, onium hexafluorosilicates, caries-preventive agents.

Вступ

Як відомо [1], фторидна терапія є основним методом у схемах лікування і профілактики карієсу. Останнім десятиліттям як перспективний карієс-протекторний агент інтенсивно вивчається гексафторосилікат амонію (ГФСА) [2–6], який має певні переваги порівняно з використовуваними у стоматологічній практиці фторидами, зокрема, фторидом діамінсрібла $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$ [7]. Поряд із ГФСА, цікавими об'єктами дослідження, що мають певні перспективи практичного використання в стоматології, є гексафторосилікати з біологічно активними катіонами. До таких сполук належать нещодавно одержані гексафторосилікати цетилпіридинію [8] і гуанідинвмісних катіонів [9], що характеризуються антибактеріальною активністю. З метою розширення кола сполук із корисним комплексом біологічних властивостей у даній роботі нами почата спроба дизайну нових функціоналізованих похідних піридину і дїпіридинів, що виявляють протизапальну активність. Вибір зазначених об'єктів дослідження зумовлений, по-перше, важливою функцією протизапальних агентів у терапії та профілактиці карієсу, а також тим, що гексафторосилікати піридинію і дїпіридинію мають досить високу розчинність у воді [8; 10] на відміну, наприклад, від солей з гуанідинвмісними катіонами [9]. Відзначи-

мо також, що раніше для ряду похідних піридину й ізомерних 2,2', 4,4'-дїпіридинів з використанням процедури комп'ютерного моделювання була виявлена висока ймовірність стимуляції слиновиділення [11].

Матеріали та методи дослідження

Пошук структур з високою ймовірністю утворення комплексів із гексафторосилікат-аніоном і проявом протизапальної активності проводили шляхом підбору азотовмісної гетероциклічної основи та функціональної групи, яка зумовлює протизапальну активність. Як основа нами було обрано такі структури: піридин, 2,2'-дїпіридин, 4,4'-дїпіридин, 2,2'-дїпіридинкетон, 4,4'-дїпіридинкетон. Серед функціональних груп було обрано залишок оцтової та α -пропіонової кислот. Для контролю були обрані лікарські речовини протизапальної дії похідні фенілоцтової кислоти — диклофенак та пропіонової кислоти — ібупрофен і кетопрофен. Одержані структури проаналізовано у базі даних PubChem і виявлено відсутність їх існування на теперішній час. Оцінка потенційної біологічної активності отриманих структур і структур порівняння була проведена з використанням програми PASS 11 Professional [12].

Результати дослідження та їх обговорення

За допомогою комп'ютерного скринінгу було проаналізо-

вано 138 структур похідних оцтової та пропіонової кислот, 63 з яких показали досить високу ймовірність протизапальної активності ($P_a > 0,5$).

За результатами комп'ютерного аналізу структур, які містили залишок оцтової кислоти (табл. 1), найвищу ймовірність існування протизапальної активності, порівняно з контрольною структурою 1 — диклофенаком, показали структури похідні 2,2'-дїпіридинкетону — 25, 27, 29 та 4,4'-дїпіридинкетону — 32, 33 (рис. 1). Досить високу ймовірність показали сполуки похідні піридину, зокрема структури 4, 5, 7 і 9. Слід зазначити, що похідні 2,2'-дїпіридину, 4,4'-дїпіридину також характеризуються ймовірністю протизапальної активності ($P_a = 0,551–0,640$), але на порядок меншою, ніж попередні. Крім того, введення другого залишку оцтової кислоти у структуру молекули значно підвищує ймовірність протизапальної активності.

Наявність залишку α -пропіонової кислоти у структурі молекули дає значно вищі показники ймовірності існування протизапальної активності. Серед проаналізованих гетероциклічних основ було виділено сполуки з найбільш високою ймовірністю протизапальної активності (табл. 2) порівняно з контролем 1 (ібупрофен) та 2 (кетопрофен). Зокрема, структури похідні піридину — 7, 9 та 2,2'-дїпіридину — 15. Що стосується структур, похідних 4,4'-дїпіридину, то найвищу ймо-



Таблиця 1

**Структури гетероциклічних основ,
які містять залишок оцтової кислоти**

1		12		23	
2		13		24	
3		14		25	
4		15		26	
5		16		27	
6		17		28	
7		18		29	
8		19		30	
9		20		31	
10		21		32	
11		22		33	

Примітка. Структура 1 — контрольна (диклофенак); R — CH₂COOH.

вірність протизапальної активності мали структури 20 і 21. Серед похідних 2,2'-дипіридинкетону і 4,4'-дипіридинкетону найбільш високою ймовірністю характеризувалися структури 25–27 та 32, 33. Слід зазначити, що серед проаналізованих структур, які містять залишок пропіонової кислоти та мають високі показники ймовірності існування протизапальної активності, є певна закономірність — розташування залишку кислоти в γ-положенні відносно піридинового атома азоту (рис. 2).

Висновки

Отримані нами дані свідчать про високу ймовірність існування протизапальної активності серед похідних піридину й ізомерних 2,2'-, 4,4'-дипіридинів і 2,2'-, 4,4'-дипіридинкетонів. Показано, що введення другого залишку оцтової кислоти у структуру молекули та розташування залишку пропіонової кислоти в γ-положенні відносно піридинового атома азоту значно підвищує ймовірність протизапальної активності. Проведена робота відкриває перспективний напрямок у цілеспрямованому синтезі нових протизапальних препаратів і можливість одержання на їх основі гексафторосилікатів для використання як карієспротекторних засобів у стоматологічній практиці.

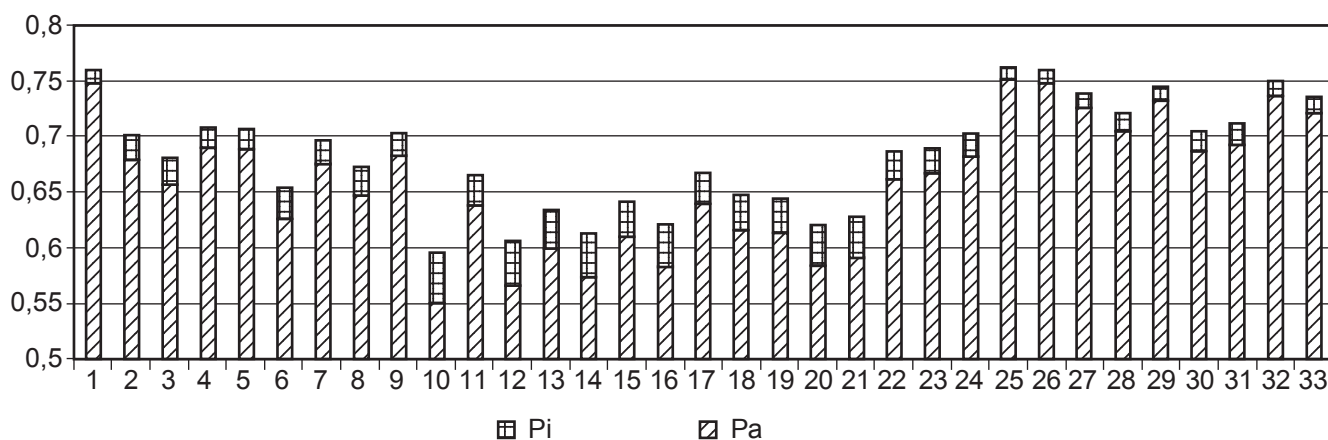


Рис. 1. Ймовірність протизапальної активності гетероциклічних похідних оцтової кислоти за результатами комп'ютерного скрінінгу. На рис. 1, 2: Pa — розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi — розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності



**Структури гетероциклічних основ,
які містять залишок пропіонової кислоти**

1		12		23	
2		13		24	
3		14		25	
4		15		26	
5		16		27	
6		17		28	
7		18		29	
8		19		30	
9		20		31	
10		21		32	
11		22		33	

Примітка. Структури 1 і 2 — контрольні (1 — ібупрофен, 2 — кето-профен); R1 — CH(CH₃)COOH.

1. *Применение фторидов в стоматологии (медицинские и организационные аспекты)* / Л. Ю. Лошакова, В. М. Ивойлов, Г. Ф. Киселев [и др.] — Кемерово : КемГМА, 2007. — 179 с.

2. *Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion* / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // *Dent. Mater.* — 2008. — Vol. 24, N 2. — P. 192–198.

3. *Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries* / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // *Am. J. Dent.* — 2012. — Vol. 25, N 1. — P. 31–34.

4. *Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth* / Y. Hosoya, E. Watanabe, K. Tadokore [et al.] // *J. Oral Science.* — 2012. — Vol. 54, N 3. — P. 267–272.

5. *Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel* / Y. Hosoya, K. Tadokore, H. Otani [et al.] // *J. Oral Science.* — 2013. — Vol. 55, N 2. — P. 115–121.

6. *Suge T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel* / T. Suge, T. Matsuo // *Key. Eng. Mater.* — 2013. — Vol. 529–530. — P. 526–530.

7. *Rosenblatt A. Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet”* / A. Rosenblatt, T. C. M. Stamford, R. Niederman // *J. Dent. Res.* — 2009. — Vol. 88, N 2. — P. 116–125.

8. *Gelmboldt V. O. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent* / V. O. Gelmboldt, O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov // *Am. J. PharmTech. Res.* — 2014. — Vol. 4, N 6. — P. 513–521.

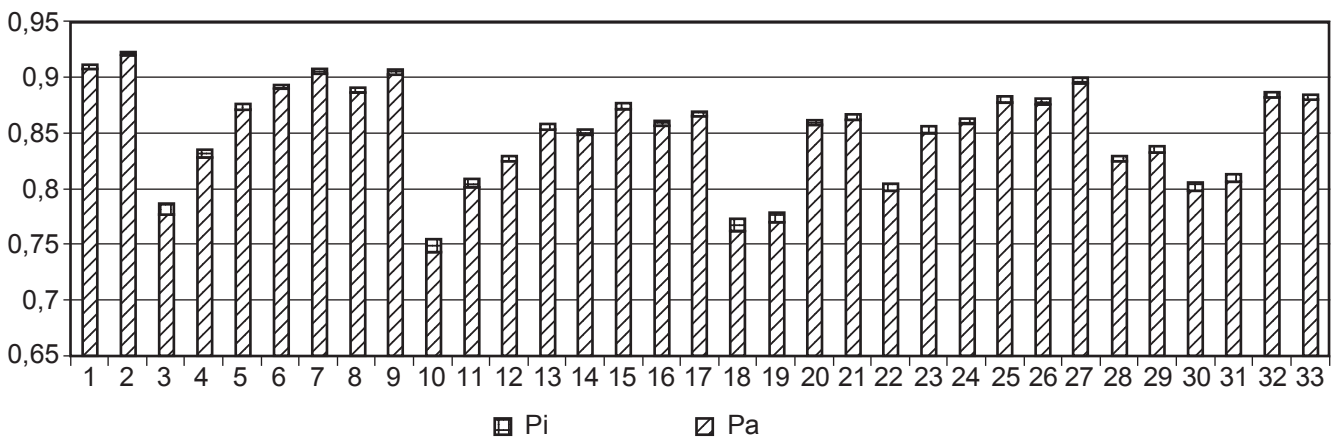


Рис. 2. Імовірність протизапальної активності гетероциклічних похідних пропіонової кислоти за результатами комп'ютерного скрінінгу

9. Gelmboldt V. O. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan // *News of Pharmacy*. – 2014. – N 3 (79). – P. 42-45.

10. *Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates* / V. O. Gelmboldt, E. V. Ganin, M. M. Botoshansky [et al.] // *J. Fluorine Chem.* – 2014. – Vol. 160, N 4. – P. 57–63.

11. *Гексафторосиликаты с гетероциклическими катионами: физико-химические свойства и фармакологическая активность* / В. О. Гельмбольдт, В. Е. Кузьмин, В. Ю. Анисимов [и др.] // *Одесский медицинский журнал*. – 2013. – № 1. – С. 20–23.

12. *Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений* / Т. А. Глорозова, Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин В. В. Пороиков // *Химико-фармакологический журнал*. – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32–39.

REFERENCES

1. Loshakova L.Yu., Ivoylov V.M., Kiselyov G.F., Chernov S.V., Pytkov A.I., Troitska T.S. *The use of fluorides in dentistry (medical and organizational aspects)*. Kemerovo, KemGMA Publishers, 2007. 179 p.

2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent. Mater.* 2008; 24 (2): 192-198.

3. Shibata S., Suge T., Kimura T., Ishikawa K., Matsuo T. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2012; 25 (1): 31-34.

4. Hosoya Y., Watanabe E., Tadokoro K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F. R. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth. *J. Oral Science.* 2012; 54 (3): 267-272.

5. Hosoya Y., Tadokoro K., Otani H., Hidaka K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F. R. Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel. *J. Oral Science.* 2013; 55 (2): 115-121.

6. Suge T., Matsuo T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel. *Key. Eng. Mater.* 2013; 529-530: 526-530.

7. Rosenblatt A., Stamford T.C.M., Niederman R. Silver diamine fluoride: a caries "silver-fluoride bullet". *J. Dent. Res.* 2009; 88 (2): 116-125.

8. Gelmboldt V.O., Prodan O.V., Anisimov V.Yu. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent. *Am. J. PharmTech. Res.* 2014; 4 (6): 513-521.

9. Gelmboldt V.O., Anisimov V.Yu., Prodan O.V. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations. *News of Pharmacy.* 2014; 3 (79): 42-45.

10. Gelmboldt V.O., Ganin E.V., Botoshansky M.M., Anisimov V.Yu., Prodan O.V., Kravtsov V.Ch., Fonari M.S. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates. *J. Fluorine Chem.* 2014; 160 (4): 57-63.

11. Gelmboldt V.O., Kuz'min V.E., Anisimov V.Yu., Prodan O.V. Hexafluorosilicates with heterocyclic cations: physicochemical properties and pharmacological activity. *Odessa Medical Journal.* 2013; 1: 6-10.

12. Glorizova T.A., Filimonov D.A., Lagunin A.A., Poroikov V.V. Computer-aided prediction of activity spectrum for substance (PASS) system evaluated on a set of new biologically active compounds. *Pharm. Chem. J.* 1998; 32 (12): 658-664.

Надійшла 25.12.2014

