

В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>), д-р хім. наук, проф.,

І. В. ЛИТВИНЧУК ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),

І. О. ШИШКІН ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),

Л. М. ОГНІЧЕНКО ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>), канд. хім. наук,

В. Є. КУЗЬМІН ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>), д-р хім. наук, проф.

¹ *Одеський національний медичний університет*

² *Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса*

ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ І ЛІПОФІЛЬНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ ЯК КОМПОНЕНТІВ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Ключові слова: карієс, похідні піридину, біологічна активність, PASS-аналіз, ліпофільність

V. O. GELMBOLDT ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

I. V. LYTUVYNCHUK ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),

I. O. SHYSHKIN ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),

L. N. OGNICHENKO ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>),

V. E. KUZ'MIN ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>)

¹ *Odesa National Medical University*

² *Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odesa*

PROGNOSIS OF BIOLOGICAL ACTIVITY AND LIPOPHILICITY OF SOME PYRIDINE DERIVATIVES AS COMPONENTS OF ANTI-CARIES AGENTS

Key words: caries, pyridine derivatives, biological activity, PASS-analysis, lipophilicity

Останніми роками як нові потенційні засоби лікування і профілактики карієсу активно вивчають амонію гексафторосилікат (АГФС) та амонію гексафторосилікати з біологічно активними катіонами (АГБК) [1]. Завдяки специфічному механізму антикарієсної дії [2, 3] ці сполуки мають певні переваги перед традиційними препаратами фторидної терапії карієсу і можуть в перспективі скласти їм реальну конкуренцію. В [1] зазначено, що в разі використання АГБК виникає потенційна можливість посилення карієспрофілактичної дії фторвмісного аніону в результаті вкладу ефектів катіонів, наприклад протизапальної або антибактеріальної дії. Так, автори [4] в експерименті виявили істотне збільшення карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) для 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосиліката (4-КМПГ, катіон містить фармакофор протизапальної активності) порівняно з АГФС і натрію фторидом як препаратами порівняння: значення КПЕ в ряду NaF, АГФС, 4-КМПГ становлять 9,1, 27,7, 45,5% відповідно. Тому актуальним видається пошук нових придатних для синтезу АГБК органічних основ з очікуваним проявом потрібного типу біологічної активності. У представленій роботі в межах розрахункових методів оцінено ймовірність прояву протизапальної та інших видів активності, а також ліпофільність у ряду похідних піридину з метою вибору можливих кандидатів для синтезу АГБК як антикарієсних агентів.

Матеріали та методи дослідження

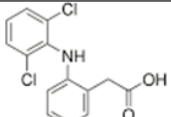
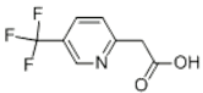
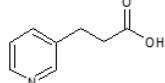
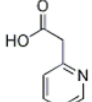
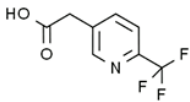
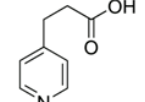
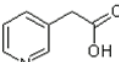
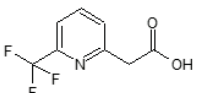
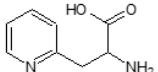
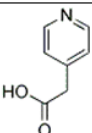
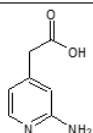
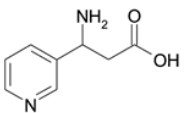
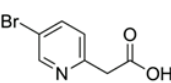
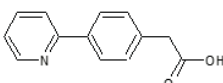
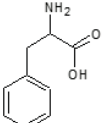
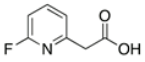
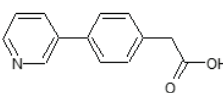
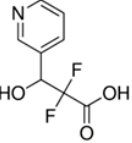
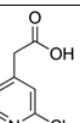
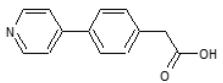
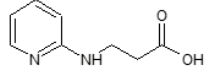
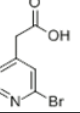
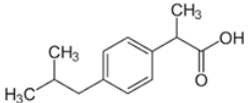
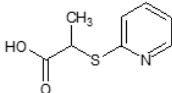
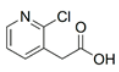
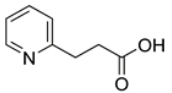
Об'єктами дослідження були комерційно доступні похідні піридину (база даних PubChem), що містять фармакофорні групи – залишки оцтової, пропіонової, фенілоцтової кислот (таблиця), наявність яких пов'язують із проявом протизапальної активності (ПЗА) [5]. Як контроль було обрано лікарські речовини протизапальної дії – похідне фенілоцтової кислоти, диклофенак, і похідне пропіонової кислоти, ібу-

© Колектив авторів, 2020

профен. Оцінювання потенційної біологічної активності обраних сполук і препаратів порівняння було проведено з використанням програми PASS 2017 Professional [6]. Значення ліпофільності logP піридинів розраховували з використанням пакетів програм ALOGPS [7], KowWin [8], моделі QSPR [9].

Т а б л и ц я

Похідні піридину, що містять залишки оцтової, фенілоцтової та пропіонової кислот

1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		17		26	
9		18			

П р и м і т к а: структури 1 і 17 – референт-препарати диклофенак й ібупрофен відповідно.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз результатів комп'ютерного скринінгу біологічної активності піридинів показав, що в ряду похідних оцтової кислоти найбільша ймовірність наявності ПЗА очікується для ізомерних піридиноцтових кислот (сполуки 2–4), причому спостерігається відносно збільшення значень P_a в ряду 2-, 3-, 4-ізомер ($P_a = 0,454, 0,506, 0,537$ відповідно) (рис. 1).

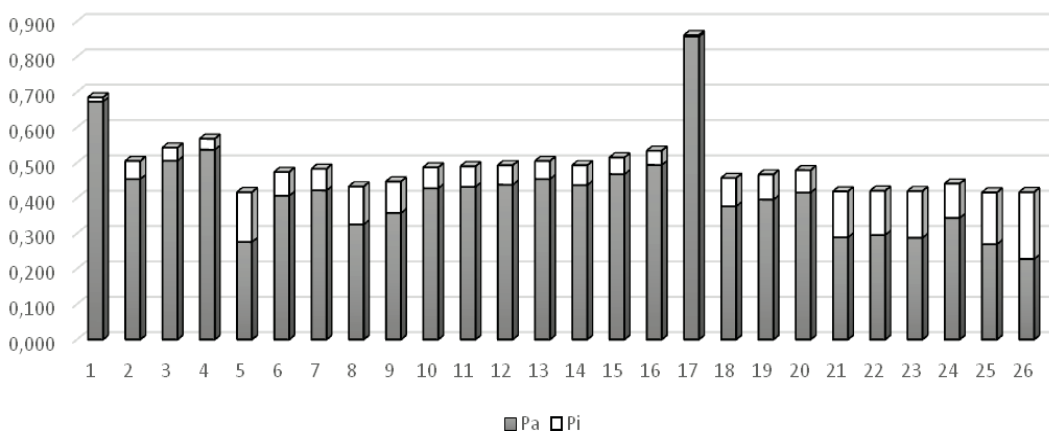


Рис. 1. Імовірність протизапальної активності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу:

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

Введення другого замісника в піридиновий цикл (атоми фтору, бром, хлору, CF₃-група) супроводжується зниженням значень Pa. В ряду 2-, 3-, 4-заміщених похідних піридину з фрагментом фенілоцтової кислоти (сполуки 14–16) також спостерігається відносно зростання ймовірності прояву ПЗА (Pa = 0,437, 0,468, 0,494 відповідно, однак Pa < 0,5). Аналогічна тенденція спостерігається й у разі 2-, 3-, 4-заміщених похідних пропіонової кислоти (сполуки 18–20, Pa = 0,377, 0,396, 0,416 відповідно), причому введення замісників у залишок пропіонової кислоти (атоми фтору, HO-, H₂N-групи) призводить до зниження значень Pa. Розрахунки також демонструють відсутність помітної ймовірності проявлення гепатотоксичності і нефротоксичності для всіх вивчених похідних піридину (Pa < 0,5) (рис. 2, 3), що важливо в контексті оцінки можливості їх застосування у фармації. Зазначимо, що раніше в роботі [4] факт відсутності гепатотоксичності було експериментально встановлено і для гексафторосилікатів з ізомерними амонієвими катіонами 2-, 3-, 4-КМПГ.

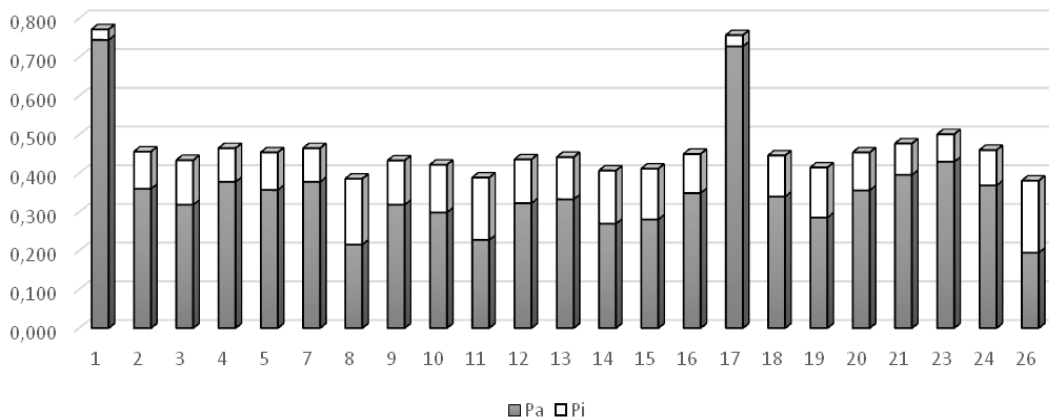


Рис. 2. Імовірність гепатотоксичності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу:

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

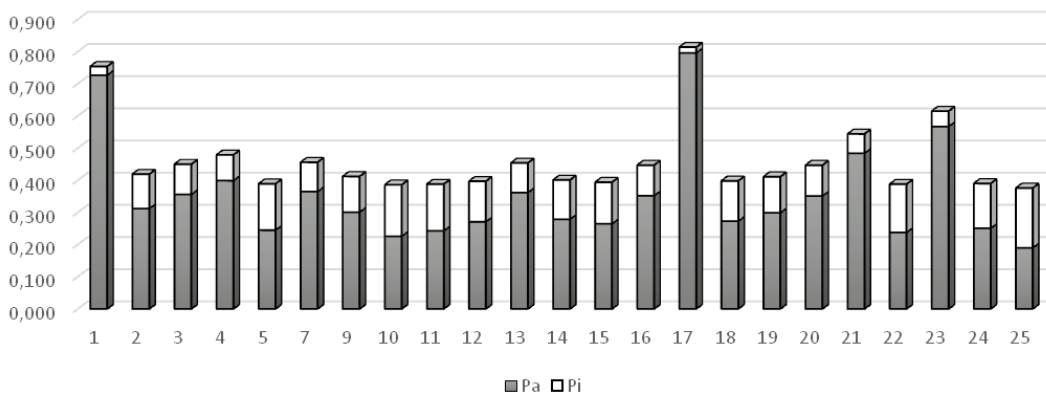


Рис. 3. Імовірність нефротоксичності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу:

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

За даними комп'ютерного аналізу в трьох різних наближеннях значення ліпофільності $\log P$ всіх похідних піридину знаходяться в межах $-2,65$ – $2,26$, причому модель QSPR дає найкращу збіжність з експериментом за середньоквадратичним відхиленням. З урахуванням даних по ліофільності, всі протестовані похідні піридину відповідають «правилу 5» Липинського ($M < 500$, число Н-донорів < 5 , число Н-акцепторів < 10 , $\log P < 5$) [10], тобто належать до малотоксичних «drug-like» сполук. Єдиним обмеженням на шляху їх використання в синтезі АГБК можуть бути порівняно низькі значення констант основності pK_b піридинів, наприклад 2-заміщених похідних з електроноакцепторними замісниками [11], що перешкоджають одержанню стабільних продуктів кислотно-основної взаємодії в системах кремнійфтороводнева кислота–піридини [1]. Незважаючи на наявність у складі вивчених піридинів фармакофорів, які пов'язуються з ПЗА, практично для всіх структур ймовірність прояву зазначеного типу активності невелика ($P_a \leq 0,5$). На нашу думку, інтерес для подальших досліджень можуть представляти похідні фенілоцтової і пропіонової кислот як моделі для експериментального з'ясування впливу положення фармакофорної групи в структурі піридинового циклу на значення КПЕ та ПЗА відповідних АГБК.

Висновки

1. Вивчені похідні піридину належать до малотоксичних «drug-like» сполук.
2. Результати PASS-прогнозу не виявили високу ймовірність прояву протизапальної активності для вивчених піридинів, незважаючи на наявність в їх складі фармакофорів – носіїв зазначеного типу активності.
3. Як кандидати для синтезу АГБК антикарієсної дії інтерес представляють ізомерні 2-, 3-, 4-заміщені похідні піридину із залишками фенілоцтової і пропіонової кислот.

Список використаної літератури

1. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів // Фармац. журн. – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion // Dent. Mater. – 2008. – V. 24, N 2. – P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>
3. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate // Dent. Mater. – 2010. – V. 26, N 1. – P. 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.08.011>

4. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
5. DeRuiter J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // *Principles of Drug Action.* – 2002. – V. 2. – P. 1–26.
6. Филимонов Д. А., Поройков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // *Рос. хим. журн.* – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66–75.
7. Kujawski J., Bernard M. K., Janusz A., Kuźma W. Prediction of logP: ALOGPS application in medicinal chemistry education // *J. Chem. Educ.* – 2012. – V. 89. – P. 64–67. <https://doi.org/10.1021/ed100444h>
8. Machatha S. G., Yalkowsky S. H. Comparison of the octanol/water partition coefficients calculated by ClogP®, ACDlogP and KowWin® to experimentally determined values // *Int. J. Pharm.* – 2005. – V. 294. – P. 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.01.023>
9. Ognichenko L. N., Kuz'min V. E., Gorb L. et al. QSPR prediction of lipophilicity for organic compounds using random forest technique on the basis of simplex representation of molecular structure // *Mol. Inf.* – 2012. – V. 31. – P. 273–280. <https://doi.org/10.1002/minf.201100102>
10. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2001. – V. 46. – P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
11. Borowiak-Resterna A., Szimanowski J., Voelkel A. Structure and nitrogen basicity of pyridine metal extractants // *J. Radioanalyt. Nucl. Chem.* – 1996. – V. 208, N 1. – P. 75–86.

References

1. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu. Amoniiivi heksaftorosylikaty: novyi typ antykariiesnykh ahentiv // *Farm. zhurn.* – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion // *Dent. Mater.* – 2008. – V. 24, N 2. – P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>
3. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate // *Dent. Mater.* – 2010. – V. 26, N 1. – P. 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.08.011>
4. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
5. DeRuiter J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // *Principles of Drug Action.* – 2002. – V. 2. – P. 1–26.
6. Filimonov D. A., Poroykov V. V. Prognoz spektra biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soedineniy // *Ros. him. zhurn.* – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66–75.
7. Kujawski J., Bernard M. K., Janusz A., Kuźma W. Prediction of logP: ALOGPS application in medicinal chemistry education // *J. Chem. Educ.* – 2012. – V. 89. – P. 64–67. <https://doi.org/10.1021/ed100444h>
8. Machatha S. G., Yalkowsky S. H. Comparison of the octanol/water partition coefficients calculated by ClogP®, ACDlogP and KowWin® to experimentally determined values // *Int. J. Pharm.* – 2005. – V. 294. – P. 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.01.023>
9. Ognichenko L. N., Kuz'min V. E., Gorb L. et al. QSPR prediction of lipophilicity for organic compounds using random forest technique on the basis of simplex representation of molecular structure // *Mol. Inf.* – 2012. – V. 31. – P. 273–280. <https://doi.org/10.1002/minf.201100102>
10. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2001. – V. 46. – P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
11. Borowiak-Resterna A., Szimanowski J., Voelkel A. Structure and nitrogen basicity of pyridine metal extractants // *J. Radioanalyt. Nucl. Chem.* – 1996. – V. 208, N 1. – P. 75–86.

Надійшла до редакції 17 березня 2020 р.
Прийнято до друку 25 березня 2020 р.

В. О. Гельмбольдт ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),
І. В. Литвинчук ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),
І. О. Шишкін ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),
Л. М. Огніченко ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>),
В. С. Кузьмін ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>)

¹ Одеський національний медичний університет

² Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса

ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ І ЛІПОФІЛЬНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ ЯК КОМПОНЕНТІВ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Ключові слова: карієс, похідні піридину, біологічна активність, PASS-аналіз, ліпофільність

АННОТАЦІЯ

В останні роки було виявлено високу карієспрофілактичну ефективність амонієвих гексафторосилікатів із біологічно активними катіонами. У разі використання амонієвих гексафторосилікатів із біологічно активними катіонами виникає потенційна можливість посилення антикарієсної дії фторвмісного аніону в результаті вкладу ефектів катіонів, наприклад протизапальної дії. Мета роботи – віртуальний аналіз біологічної активності і ліпофільності похідних піридину, що містять фармакофори, пов'язані з протизапальною активністю, як можливих кандидатів для синтезу амонієвих гексафторосилікатів із біологічно активними катіонами як антикарієсних агентів. Об'єкти дослідження – комерційно доступні похідні піридину (база даних PubChem), які містять фармакофорні групи – залишки оцтової, пропіонової, фенілоцтової кислот, наявність яких пов'язують із проявом протизапальної активності. Оцінювання потенційної біологічної активності сполук було проведено з використанням програми PASS 2017 Professional. Значення ліпофільності logP піридинів розраховували з використанням пакетів програм ALOGPS, KowWin, моделі QSPR.

Встановлено, що в ряду похідних оцтової кислоти найбільша ймовірність наявності протизапальної активності (Pa) очікується для ізомерних піридиноцтових кислот – спостерігається відносно збільшення значень Pa в ряду 2-, 3-, 4-ізомер (Pa = 0,454, 0,506, 0,537 відповідно). Введення другого замісника в піридиновий цикл (атоми фтору, бром, хлор, CF₃-група) супроводжується зниженням значень Pa. У рядах 2-, 3-, 4-заміщених похідних фенілоцтової і пропіонової кислот також фіксується збільшення ймовірності прояву протизапальної активності, введення замісників у залишок пропіонової кислоти (атоми фтору, HO-, H₂N-групи) призводить до зниження значень Pa. Для всіх вивчених похідних встановлено відсутність помітної ймовірності прояву гепатотоксичності й нефротоксичності (Pa < 0,5), розраховані значення ліпофільності сполук знаходяться у межах -2,65–2,26.

Таким чином, всі вивчені похідні піридину відповідають «правилу 5» Липинського і можуть бути віднесені до малотоксичних «drug-like» сполук. Незважаючи на входження до складу піридинів фармакофорів, наявність яких пов'язують із протизапальною активністю, практично для всіх структур ймовірність прояву зазначеного типу активності невелика (Pa ≤ 0,5). На нашу думку, як об'єкти подальших експериментальних досліджень представляють інтерес сполуки з фрагментами фенілоцтової і пропіонової кислот як моделі для з'ясування впливу положення фармакофорної групи в структурі піридинового циклу на значення карієспрофілактичної ефективності і протизапальної активності відповідних амонієвих гексафторосилікатів із біологічно активними катіонами.

В. О. Гельмбольдт ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),
І. В. Литвинчук ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),
І. О. Шишкін ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),
Л. М. Огніченко ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>),
В. Е. Кузьмін ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>)

¹ Одесский национальный медицинский университет

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса

ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧЕСКОЇ АКТИВНОСТІ І ЛІПОФІЛЬНОСТІ НЕКОТОРИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА КАК КОМПОНЕНТОВ АНТИКАРИЕСНЫХ АГЕНТОВ

Ключевые слова: карієс, производные пиридина, биологическая активность, PASS-анализ, липофильность

АННОТАЦИЯ

В последние годы была обнаружена высокая карієспрофілактическая эффективность аммонієвых гексафторосилікатов с биологически активными катионами. В случае использования аммонієвых гексафторосилікатов с биологически активными катионами возникает потенциальная возможность усиления антикарієсного действия фторсодержащего аниона в результате вкладу эффектов катионов, например противовоспалительного действия.

Цель работы – виртуальный анализ биологической активности и липофильности производных пиридина, содержащих фармакофори, связанные с противовоспалительной активностью, как возможных кандидатов для синтеза аммонієвых гексафторосилікатов с биологически активными катионами в качестве антикарієсных агентов.

Объекты исследования – коммерчески доступные производные пиридина (база данных PubChem), содержащие фармакофорные группы – остатки уксусной, пропионовой, фенилуксусной кислот, наличие которых связывают с проявлением противовоспалительной активности. Оценка потенциальной биоло-

гической активности соединений была проведена с использованием программы PASS 2017 Professional. Значения липофильности logP пиридинов рассчитывали с использованием пакетов программ ALOGPS, KowWin, модели QSPR.

Установлено, что в ряду производных уксусной кислоты наибольшая вероятность наличия противовоспалительной активности (Pa) ожидается для изомерных пиридинуксусных кислот – наблюдается относительное увеличение значений Pa в ряду 2-, 3-, 4-изомер (Pa = 0,454, 0,506, 0,537 соответственно). Введение второго заместителя в пиридиновый цикл (атомы фтора, брома, хлора, CF₃-группа) сопровождается понижением значений Pa. В рядах 2-, 3-, 4-замещенных производных фенилуксусной и пропионовой кислот также фиксируется увеличение вероятности проявления противовоспалительной активности, введение заместителей в остаток пропионовой кислоты (атомы фтора, HO-, H₂N-группы) приводит к понижению значений Pa. Для всех изученных производных установлено отсутствие заметной вероятности проявления гепатотоксичности и нефротоксичности (Pa < 0,5), рассчитанные значения липофильности соединений находятся в пределах -2,65–2,26.

Таким образом, все изученные производные пиридина отвечают «правилу 5» Липинского и могут быть отнесены к малотоксичным «drug-like» соединениям. Несмотря на вхождение в состав пиридинов фармакофоров, наличие которых связывают с противовоспалительной активностью, практически для всех структур вероятность проявления указанного типа активности невелика (Pa ≤ 0,5). По нашему мнению, в качестве объектов дальнейших экспериментальных исследований представляют интерес соединения с фрагментами фенилуксусной и пропионовой кислот как модели для выяснения влияния положения фармакофорной группы в структуре пиридинового цикла на значения кариспрофилактической эффективности и противовоспалительной активности соответствующих аммониевых гексафторосиликатов с биологически активными катионами.

V. O. Gelmboldt ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),
I. V. Lytvynchuk ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),
I. O. Shyshkin ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),
L. N. Ognichenko ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>),
V. E. Kuz'min ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>)

¹ Odesa National Medical University

² Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odesa

PROGNOSIS OF BIOLOGICAL ACTIVITY AND LIPOPHILICITY OF SOME PYRIDINE DERIVATIVES AS COMPONENTS OF ANTI-CARIES AGENTS

Key words: caries, pyridine derivatives, biological activity, PASS-analysis, lipophilicity

ABSTRACT

In recent years, a high carioprophylactic efficacy of ammonium hexafluorosilicates with biologically active cations has been discovered (AHBC). In the case of using AHBC, there is a potential possibility of enhancing the anticaries effect of the fluorine-containing anion as a result of the contribution of the effects of cations, for example, anti-inflammatory effects. The purpose of the work is a virtual analysis of the biological activity and lipophilicity of pyridine derivatives containing pharmacophores associated with anti-inflammatory activity (AIA), as possible candidates for the synthesis of AHBC as anticaries agents. Objects of research are the commercially available pyridine derivatives (PubChem database) containing pharmacophore groups – residues of acetic, propionic, phenylacetic acids, the presence of which is associated with the manifestation of AIA. Assessment of the potential biological activity of the compounds was carried out using the program. PASS 2017 Professional. The lipophilicity values of logP pyridines were calculated using software packages ALOGPS, KowWin, model QSPR.

It has been established that in the series of acetic acid derivatives the highest probability of the presence of AIA (Pa) is expected for isomeric pyridine acetic acids: there is a relative increase in the values of Pa in the series of 2-, 3-, 4-isomers (Pa = 0,454, 0,506, 0,537 respectively). The introduction of the second substituent into the pyridine ring (fluorine, bromine, chlorine atoms, CF₃ group) is accompanied by a decrease in the values Pa. In the rows of 2-, 3-, 4-substituted derivatives of phenylacetic and propionic acids, an increase in the likelihood of AIA manifestation is also recorded; the introduction of substituents in the propionic acid residue (fluorine atoms, HO-, H₂N-groups) leads to lower values Pa. For all studied derivatives, there was no significant probability of manifestation of hepatotoxicity and nephrotoxicity (Pa < 0,5), the calculated lipophilicity values of the compounds are in the range of -2,65–2,26.

Thus, all the studied pyridine derivatives correspond to Lipinsky's «rule 5» and can be classified as low toxic «drug-like» compounds. Despite the presence of pharmacophores in the pyridines, the presence of which is associated with AIA, for almost all structures the probability of the appearance of this type of activity is small (Pa ≤ 0,5). In our opinion, compounds with phenylacetic and propionic acids fragments are interesting as objects of further experimental research as the models for elucidating the influence of the position of the pharmacophore group in the structure of the pyridine ring on the value of the CPE and AIA of the corresponding AHBC.

Електронна адреса для листування з авторами: vgelmboldt@te.net.ua

(Гельмбольдт В. О.)