

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1600](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1600)  
УДК 547.854.1



Оригинальная статья / Research article

## Исследование зависимости «структура – анальгетическая активность» с использованием молекулярного докинга по циклооксигеназам 1 и 2 в ряду 5-*N*-ариламинокарбонил-6-(гет)арил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов

Н. А. Бузмакова✉, К. В. Андрюков, Т. М. Замараева, И. П. Рудакова,  
К. В. Подчерзцева, А. С. Гоман, Е. В. Авдеева, Н. В. Слепова, Н. В. Дозморова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России). 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

✉ Контактное лицо: Бузмакова Надежда Альбертовна. E-mail: buzmakova\_pfa@mail.ru

ORCID: Н. А. Бузмакова – <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>; К. В. Андрюков – <https://orcid.org/0000-0001-7820-2591>;  
Т. М. Замараева – <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>; И. П. Рудакова – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>;  
К. В. Подчерзцева – <https://orcid.org/0009-0009-7473-5505>; А. С. Гоман – <https://orcid.org/0009-0008-0030-2654>;  
Е. В. Авдеева – <https://orcid.org/0009-0007-6948-0590>; Н. В. Слепова – <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>; Н. В. Дозморова – <https://orcid.org/0000-0001-8768-860X>.

Статья поступила: 06.10.2023

Статья принята в печать: 04.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

### Резюме

**Введение.** Методы молекулярного моделирования крайне популярны в научной среде в настоящее время. Величина проявляемого фармакологического действия во многом зависит от аффинитета вещества к биологической мишени. Молекулярный докинг позволяет оценить степень сродства исследуемого соединения с активным центром молекулярной мишени. Фермент циклооксигеназа (ЦОГ) играет ключевую роль в каскаде синтеза провоспалительных цитокинов и, как следствие, возникновении боли.

**Цель.** Выявить зависимость «структура – анальгетическая активность» с использованием метода молекулярного докинга по ферментам циклооксигеназы 1 и 2 типа в ряду 5-*N*-ариламинокарбонил-6-(гет)арил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов.

**Материалы и методы.** Объекты исследования – 19 соединений 5-*N*-ариламинокарбонил-6-(гет)арил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов. Исследование взаимодействия производных тетрагидропиримидина с ферментами ЦОГ 1 и 2 проведено методом молекулярного докинга программой AutoDock 4 с использованием скоринговых функций.

**Результаты и обсуждение.** Описан молекулярный докинг 19 соединений 5-*N*-ариламинокарбонил-6-(гет)арил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов (I–XIX) по циклооксигеназам 1 и 2 (ЦОГ 1 и 2). Выполнены количественные исследования «структура – анальгетическая активность» в исследуемом ряду соединений зависимости экспериментальных значений анальгетической активности ( $AA_{\text{эсп.}}$ ) от скоринговых функций ( $Ve_{\text{COX1}}$ ,  $Ki_{\text{COX1}}$ ,  $Ve_{\text{COX2}}$ ,  $Ki_{\text{COX2}}$ ) и физико-химических дескрипторов ( $\log P_{\text{рассч.}}$ ,  $rKa_{\text{рассч.}}$ ,  $rKb_{\text{рассч.}}$ ). Проверкой на независимой выборке из 5 соединений найдено уравнение № 3 ( $AA_{\text{рассч.}} = 32,6215 - 4,4894 \times Ve_{\text{ЦОГ1}} + 0,0066 \times Ki_{\text{ЦОГ1}} + 3,6032 \times \log P_{\text{рассч.}}$  ( $R = 0,854$ ,  $F = 9,01$ ,  $S = 7,73$ ,  $Q^2_{\text{ЛОО}} = 0,53$ ), с высоким значением коэффициента корреляции прогнозных значений  $AA_{\text{рассч.}}$  с экспериментальными ( $R_{\text{прогн.}} = 0,878$ ) и минимальной ошибкой прогноза ( $S_{\text{прогн.}} = 6,74$ ).

**Заключение.** Получены модели «структура-активность» для прогнозирования анальгетической активности в ряду 5-*N*-ариламинокарбонил-6-(гет)арил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов. Результат прогноза биологической активности подтверждается значениями коэффициента корреляции ( $R$ ), полученными при проверке моделей на независимых выборках.

**Ключевые слова:** 5-*N*-ариламинокарбонил-6-(гет)арил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионы; молекулярный докинг; циклооксигеназа; анальгетическая активность

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Н. А. Бузмакова, Т. М. Замараева, К. В. Подчерзцева, Н. В. Слепова, Н. В. Дозморова осуществили синтез соединений и доказали их строение. Н. А. Бузмакова, И. П. Рудакова, А. С. Гоман, Е. В. Авдеева провели исследования биологической активности соединений. К. В. Андрюков и Н. А. Бузмакова провели работы по молекулярному докингу. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 год.

**Для цитирования:** Бузмакова Н. А., Андрюков К. В., Замараева Т. М., Рудакова И. П., Подчерзцева К. В., Гоман А. С., Авдеева Е. В., Слепова Н. В., Дозморова Н. В. Исследование зависимости «структура – анальгетическая активность» с использованием молекулярного докинга по циклооксигеназам 1 и 2 в ряду 5-*N*-ариламинокарбонил-6-(гет)арил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2023;12(4–1):13–18. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1600](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1600)

© Бузмакова Н. А., Андрюков К. В., Замараева Т. М., Рудакова И. П., Подчерзцева К. В., Гоман А. С., Авдеева Е. В., Слепова Н. В., Дозморова Н. В., 2023

© Buzmakova N. A., Andryukov K. V., Zamaraeva T. M., Rudakova I. P., Podchertzseva K. V., Goman A. S., Avdeeva E. V., Slepova N. V., Dozmorova N. V., 2023

## Investigation of the «Structure – analgesic activity» Relationship Using Molecular Docking for Cyclooxygenases 1 and 2 in the Series 5-*N*-arylamino-carbonyl-6-(get)aryl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thiones

Nadezhda A. Buzmakova✉, Konstantin V. Andryukov, Tatiana M. Zamaraeva, Irina P. Rudakova, Karina V. Podchezertseva, Anna S. Goman, Elena V. Avdeeva, Nadezhda V. Slepova, Natalia V. Dozmorova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

✉ **Corresponding author:** Nadezhda A. Buzmakova. **E-mail:** buzmakova\_pfa@mail.ru

**ORCID:** Nadezhda A. Buzmakova – <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>; Konstantin V. Andryukov – <https://orcid.org/0000-0001-7820-2591>; Tatiana M. Zamaraeva – <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>; Irina P. Rudakova – <https://orcid.org/0000-0003-2227-8313>; Karina V. Podchezertseva – <https://orcid.org/0009-0009-7473-5505>; Anna S. Goman – <https://orcid.org/0009-0008-0030-2654>; Elena V. Avdeeva – <https://orcid.org/0009-0007-6948-0590>; Nadezhda V. Slepova – <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>; Natalia V. Dozmorova – <https://orcid.org/0000-0001-8768-860X>.

**Received:** 06.10.2023 **Revised:** 04.12.2023 **Published:** 27.12.2023

### Abstract

**Introduction.** Molecular modeling methods are very popular in the scientific community at the present time. The value of the pharmacological action depends on the affinity of the substance to the biological target. Molecular docking makes it possible to assess the degree of affinity of the studied compound with the active center of the molecular target. The enzyme cyclooxygenase (COX) plays a key role in the cascade of synthesis of proinflammatory cytokines and, as a consequence, in pain.

**Aim.** To identify the dependence "structure – analgesic activity" using the method of molecular docking for cyclooxygenase type 1 and type 2 in the series of 5-*N*-arylamino-carbonyl-6-(get)aryl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thions.

**Materials and methods.** 19 compounds 5-*N*-arylamino-carbonyl-6-(get)aryl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thions are objects of research. The study of the interaction of tetrahydropyridine derivatives with COX 1 and 2 was carried out by the method of molecular docking by the AutoDock 4 program using scoring functions.

**Results and discussion.** Molecular docking of 5-*N*-arylamino-carbonyl-6-(get)aryl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thions (I–XIX) with COX 1 and 2 is described. Quantitative studies of the "structure – analgesic activity" in the studied series of compounds of the dependence of experimental values of analgesic activity ( $AA_{ex}$ ) on scoring functions ( $Be_{COX1}$ ,  $Ki_{COX1}$ ,  $Be_{COX2}$ ,  $Ki_{COX2}$ ) and physico-chemical descriptors ( $\log P_{pred}$ ,  $pKa_{pred}$ ,  $pKv_{pred}$ ) were performed. By checking on an independent sample of 5 compounds, equation No. 3 ( $AA_{pred} = 32,6215 - 4,4894 \times Be_{COX1} + 0,0066 \times Ki_{COX1} + 3,6032 \times \log P_{pred}$  ( $R = 0,854$ ,  $F = 9,01$ ,  $S = 7,73$ ,  $Q_{OO}^2 = 0,53$ ) was found, with a high value of the correlation coefficient of the predicted values  $AA_{ex}$  with experimental values ( $R_{pred} = 0,878$ ) and a minimum forecast error ( $S_{pred} = 6,74$ ).

**Conclusion.** The "structure-activity" models for predicting analgesic activity in a series of 5-*N*-arylamino-carbonyl-6-(get)aryl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thions are obtained. The result of the prediction of biological activity is confirmed by the values of the correlation coefficient ( $R$ ) obtained when testing models on independent samples.

**Keywords:** 5-*N*-arylamino-carbonyl-6-(get)aryl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thions; molecular docking; cyclooxygenase; analgesic activity

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Nadezhda A. Buzmakova, Tatiana M. Zamaraeva, Karina V. Podchezertseva, Nadezhda V. Slepova, Natalia V. Dozmorova carried out the synthesis of the substances. Nadezhda A. Buzmakova, Irina P. Rudakova, Anna S. Goman, Elena V. Avdeeva conducted studies of the biological activity of compounds. Nadezhda A. Buzmakova, Konstantin V. Andryukov carried out work on molecular docking. All authors participated in the discussion of the results and writing the text of the article.

**Funding.** The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2023.

**For citation:** Buzmakova N. A., Andryukov K. V., Zamaraeva T. M., Rudakova I. P., Podchezertseva K. V., Goman A. S., Avdeeva E. V., Slepova N. V., Dozmorova N. V. Investigation of the "structure – analgesic activity" relationship using molecular docking for cyclooxygenases 1 and 2 in the series 5-*N*-arylamino-carbonyl-6-(get)aryl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thiones. *Drug development & registration*. 2023;12(4–1):13–18. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1600](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1600)

## ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в медицинской практике в качестве обезболивающих, противовоспалительных, жаропонижающих средств. Фармакологическая активность НПВП связана с подавлением биосинтеза простагландинов путем ингибирования

фермента циклооксигеназы. Фермент существует в виде двух изоформ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является конститутивным ферментом и отвечает за физиологическую функцию простагландинов, тогда как ЦОГ-2 является индуцируемым ферментом и образуется только после воздействия воспалительного агента [1].



числением критерия Фишера-Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $p < 0,05$ . В качестве эталонов сравнения использовали метамизол натрия (АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», Россия) и нимесулид («Нимесил», Laboratorios Menarini S.A., Испания) в дозе 50 мг/кг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате проведенного молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2 получены скоринговые функции: энергия связывания [Binding energy ( $Be_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Be_{\text{ЦОГ2}}$ )] и константа ингибирования ( $Ki_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ki_{\text{ЦОГ2}}$ ), характеризующие взаимодействие лиганда с рецептором (ЦОГ 1 и 2) (таблица 1). Исходя из квантово-химических параметров полученных программой Gaussian 03 рассчитанных полуэмпирическим методом PM3, по соответствующим уравнениям проведен расчет констант липофильности ( $\log P_{\text{расч.}}$ ) и ионизации – константы кислотности ( $pKa_{\text{расч.}}$ ) и основности ( $pKb_{\text{расч.}}$ ) [13] (таблица 2). Экспериментальные данные AA ( $AA_{\text{экс.}}$ ) приведенные в таблице 2, были исследованы по методике «уксусных корчей».

**Таблица 1. Результаты молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2 [скоринговые функции и остатки аминокислот с водородной связью (H-связь)]**

**Table 1. Results of molecular docking for COX 1 and 2 [scoring functions and amino acid residues with a hydrogen bond (H-bond)]**

№	H-связь (ЦОГ 1) H-bond (COX 1)	$Ki_{\text{ЦОГ1}}$ , ммоль/ $Ki_{\text{СОХ1}}$ , mmol	$Be_{\text{ЦОГ1}}$ , ккал/моль $Be_{\text{СОХ1}}$ , kcal/mol	H-связь (ЦОГ 2) H-bond (COX 2)	$Ki_{\text{ЦОГ2}}$ , ммоль/ $Ki_{\text{СОХ2}}$ , mmol	$Be_{\text{ЦОГ2}}$ , ккал/моль $Be_{\text{СОХ2}}$ , kcal/mol
I	TYR355	84,76	-5,55	Нет No	1,86	-7,82
II	TYR355	1,43	-3,88	Нет No	5,53	-7,17
III	TYR355	2,96	-3,45	Нет No	3,43	-7,46
IV	Нет No	0	+0,17	Нет No	1,18	-8,09
V	Нет No	9,6	-2,75	Нет No	1,72	-7,86
VI	Нет No	4,95	-9,33	Нет No	32,28	-6,13
VII	Нет No	17,18	-6,50	TYR385	171,36	-9,23
VIII	Нет No	13,82	-6,63	Нет No	614,23	-8,47
IX	Нет No	67,39	-4,69	Нет No	159,91	-9,27
X	TYR355	877,18	-4,17	Нет No	232,74	-4,96
XI	TYR355	18,61	-6,45	TYR385	6,57	-7,07
XII	TYR355	134,49	-5,28	Нет No	1,35	-8,01
XIII	TYR355	8,89	-6,89	SER530	1,13	-8,11
XIV	ARG120	25,21	-2,18	Нет No	551,52	-8,54

**Таблица 2. Константы липофильности ( $\log P_{\text{расч.}}$ ) и ионизации ( $pKa_{\text{расч.}}$  и  $pKb_{\text{расч.}}$ ) и AA<sub>экс.</sub>**

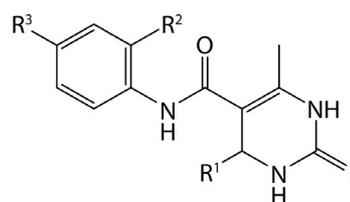
**Table 2. Lipophilicity constants ( $\log P_{\text{pred.}}$ ) and ionization constants ( $pKa_{\text{pred.}}$  and  $pKb_{\text{pred.}}$ ) and AA<sub>ex.</sub>**

№	$\log P_{\text{расч.}}$ $\log P_{\text{pred.}}$	$pKa_{\text{расч.}}$ $pKa_{\text{pred.}}$	$pKb_{\text{расч.}}$ $pKb_{\text{pred.}}$	AA <sub>экс.</sub> , % AA <sub>ex.</sub> , %
I	2,67	10,44	11,27	70,30
II	4,11	11,23	11,12	70,60
III	3,91	10,78	11,17	59,20
IV	3,74	11,01	11,06	48,70
V	2,88	10,46	11,71	58,20
VI	4,17	10,83	12,03	91,50
VII	2,93	10,68	11,73	79,70
VIII	3,77	12,54	11,49	63,40
IX	0,16	9,50	11,11	47,10
X	1,36	9,10	11,13	60,80
XI	0,47	9,28	11,00	66,00
XII	0,27	10,30	10,92	70,30
XIII	0,62	9,03	11,15	60,80
XIV	2,21	12,09	10,52	41,80

Проведен множественный линейный регрессионный анализ программой STATISTICA 6 пошаговым включением параметров, зависимости AA<sub>экс.</sub> от скоринговых функций ( $Be_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Be_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $Ki_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ki_{\text{ЦОГ2}}$ ) и рассчитанных значений физико-химических дескрипторов ( $\log P_{\text{расч.}}$ ,  $pKa_{\text{расч.}}$ ,  $pKb_{\text{расч.}}$ ). В результате составлено 32 уравнения, из которых выбрали три уравнения с наибольшими значениями коэффициента множественной регрессии (R), критерия Фишера (F) и минимальным значением средней квадратичной ошибки (S) зависимости AA<sub>экс.</sub> от дескрипторов  $Be_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Be_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $Ki_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ki_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $\log P_{\text{расч.}}$ ,  $pKa_{\text{расч.}}$ ,  $pKb_{\text{расч.}}$  (таблица 3).

Проведена оценка значимости полученных уравнений методом перекрестного контроля с выбором по одному (Leave-one-out Cross-validation, LOO), с использованием программы Statographics. В результате, определен коэффициент детерминации предсказаний  $Q^2_{\text{LOO}}$ , показывающий значимость составленных уравнений. Наибольшие значения  $Q^2_{\text{LOO}}$  получены для уравнений № 1 и 3: 0,52 и 0,53, соответственно.

Из двух выбранных уравнений регрессии зависимости AA<sub>экс.</sub> от дескрипторов, наилучшие результаты получены для уравнений 1 ( $R = 0,818$ ,  $F = 11,16$ ,  $S = 8,15$ ,  $Q^2_{\text{LOO}} = 0,52$ ) и 3 ( $R = 0,854$ ,  $F = 9,01$ ,  $S = 7,73$ ,  $Q^2_{\text{LOO}} = 0,53$ ), которые были положены в основу прогноза AA<sub>расч.</sub> на примере 5 соединений (XV–XIX) из ряда 5-N-ариламинокарбонил-6-(гет)арил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов (таблица 4).



$R^1 = C_6H_5$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = H$  (XV);  $R^1 = 4-FC_6H_4$ ,  $R^2 = Cl$ ,  $R^3 = H$  (XVI);  $R^1 = 2,4-(CH_3O)_2C_6H_3$ ,  $R^2 = Cl$ ,  $R^3 = H$  (XVII);

Таблица 3. Уравнения регрессии зависимости  $AA_{\text{эксп.}}$  от  $Be_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ki_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ki_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $\log P_{\text{расч.}}$ .

Table 3. Regression equations for the dependence  $AA_{\text{ex.}}$  from  $Be_{\text{COX1}}$ ,  $Ki_{\text{COX1}}$ ,  $Ki_{\text{COX2}}$ ,  $\log P_{\text{pred.}}$ .

№	Уравнение регрессии Regression equation	R	F	S	N	Q <sup>2</sup> <sub>Loo</sub>
1	$AA_{\text{расч. 1}} = 46,0453 - 4,1256 \times Be_{\text{ЦОГ1}} - 0,0196 \times Ki_{\text{ЦОГ2}}$ $AA_{\text{пред. 1}} = 46,0453 - 4,1256 \times Be_{\text{COX1}} - 0,0196 \times Ki_{\text{COX2}}$	0,818	11,16	8,15	14	0,52
2	$AA_{\text{расч. 2}} = 45,8597 - 4,1362 \times Be_{\text{ЦОГ1}} + 0,0018 \times Ki_{\text{ЦОГ1}} - 0,0199 \times Ki_{\text{ЦОГ2}}$ $AA_{\text{пред. 2}} = 45,8597 - 4,1362 \times Be_{\text{COX1}} + 0,0018 \times Ki_{\text{COX1}} - 0,0199 \times Ki_{\text{COX2}}$	0,819	6,79	8,53	14	0,44
3	$AA_{\text{расч. 3}} = 32,6215 - 4,4894 \times Be_{\text{ЦОГ1}} + 0,0066 \times Ki_{\text{ЦОГ1}} + 3,6032 \times \log P_{\text{расч.}}$ $AA_{\text{пред. 3}} = 32,6215 - 4,4894 \times Be_{\text{COX1}} + 0,0066 \times Ki_{\text{COX1}} + 3,6032 \times \log P_{\text{пред.}}$	0,854	9,01	7,73	14	0,53

$R^1 = 4-(\text{CH}_3)_3\text{CC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ,  $R^3 = \text{H}$  (XVIII);  $R^1 = 4-\text{НОС}_6\text{H}_4$ ,  
 $R^2 = \text{CH}_3$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$  (XIX)

В заключении, мы провели анализ прогнозирования AA с использованием регрессионных уравнений 1 ( $AA_{\text{расч. 1}}$ ) и 3 ( $AA_{\text{расч. 3}}$ ). Полученные результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4.  $AA_{\text{расч. 1}}$ ,  $AA_{\text{расч. 3}}$ , скоринговые функции по ЦОГ 1 и 2, и  $AA_{\text{эксп.}}$  исследованных соединений

Table 4.  $AA_{\text{pred. 1}}$ ,  $AA_{\text{pred. 3}}$ , scoring functions for COX 1 and 2, and  $AA_{\text{ex.}}$  compounds studied

№	$AA_{\text{расч. 1}}$ , % $AA_{\text{пред. 1}}$ , %	$AA_{\text{расч. 3}}$ , % $AA_{\text{пред. 3}}$ , %	$Be_{\text{ЦОГ1}}$ $Be_{\text{COX1}}$	$Ki_{\text{ЦОГ1}}$ $Ki_{\text{COX1}}$	$Ki_{\text{ЦОГ2}}$ $Ki_{\text{COX2}}$	$\log P_{\text{расч.}}$ $\log P_{\text{пред.}}$	$AA_{\text{эксп.}}$ , % $AA_{\text{ex.}}$ , %
XV	100,36	74,40	-6,82	10,05	477,74	3,08	85,00
XVI	101,06	79,31	-8,08	1,2	490,83	2,89	84,00
XVII	91,95	64,70	-3,23	4,32	4,94	4,87	58,20
XVIII	90,11	58,98	-2,46	15,78	20,72	4,22	64,10
XIX	89,56	71,59	-6,73	11,66	916,83	2,41	76,50

Результаты определения анальгетической активности 5 соединений (XV–XIX), полученные по методике «уксусные корчи» приведены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты экспериментального определения анальгетической активности

Table 5. Results of experimental determination of analgesic activity

№ соединения Connection No.	Количество корчей Number of writhings	% уменьшения корчей % reduction in cramps	p по сравнению с контролем p compared to control
XV	4,6 ± 2,4	85,0	<0,001
XVI	4,9 ± 1,8	84,0	<0,001
XVII	12,8 ± 4,3	58,2	<0,001
XVIII	10,2 ± 2,8	64,1	<0,001
XIX	7,2 ± 1,7	76,5	<0,001
Контроль Control	30,6 ± 2,2	–	–
Метамизол натрия Metamizole sodium	16,0 ± 3,5	47,7	<0,01
Нимесулид Nimesulide	7,5 ± 2,2	75,5	<0,001

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для оценки качества прогноза анальгетической активности ( $AA_{\text{расч.}}$ ) составлены два линейных уравнения взаимосвязи  $AA_{\text{расч. 1}}$  (1) и  $AA_{\text{расч. 3}}$  (2) с экспериментальными значениями анальгетической активности ( $AA_{\text{эксп.}}$ ):

$$1. AA_{\text{расч. 1}} = 1,58 \times AA_{\text{эксп.}} - 76,06; R_{\text{прогн.}} = 0,745, S_{\text{прогн.}} = 22,42.$$

$$2. AA_{\text{расч. 3}} = 1,31 \times AA_{\text{эксп.}} - 17,89; R_{\text{прогн.}} = 0,878, S_{\text{прогн.}} = 6,74.$$

Линейная зависимость 2 в виде уравнения с коэффициентом корреляции ( $R_{\text{прогн.}}$ ) равным 0,878, показывает высокую степень связи прогнозируемых значений анальгетической активности, рассчитанных по регрессионному уравнению № 3 ( $AA_{\text{расч. 3}}$ ) с экспериментальными. Оценка качества прогнозирования AA по среднеквадратичному отклонению прогноза показала минимальное значение с использованием уравнения № 3 ( $S_{\text{прогн.}} = 6,74$ ) сопоставимое с результатом, полученным по уравнению ( $S = 7,73$ ) (см. таблицу 3).

Таким образом, было выбрано оптимальное уравнение регрессии количественной зависимости «структура – анальгетическая активность» с использованием метода молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2 для поиска биологически активных соединений в ряду производных тетрагидропиримидин-2-тионов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Shah K., Mujwar S., Gupta J.K., Shrivastava S. K., Mishra P. Molecular Docking and *In Silico* Cogitation Validate Mefenamic Acid Prodrugs as Human Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *ASSAY and Drug Development Technol.* 2019;17(6):285–291. DOI: 10.1089/ADT.2019.943.
- Elrayess R., Elgawish M. S., Elewa M., Nafie M. S., Elhady S. S., Yassen A. S. A. Synthesis, 3D-QSAR, and Molecular Modeling Studies of Triazole Bearing Compounds as a Promising Scaffold for Cyclooxygenase-2 Inhibition. *Pharmaceuticals.* 2020;13(11):370. DOI: 10.3390/ph13110370.
- Khasimbi S., Ali F., Manda K., Sharma G., Wakode S. Dihydropyrimidinones Scaffold as a Promising Nucleus for Synthetic Profile and Various Therapeutic Targets: A Review. *Current Organic Synthesis.* 2021;18(3):270–293. DOI: 10.2174/1570179417666201207215710.
- Zarren G., Shafiq N., Arshad U., Rafiq N., Parveen S., Ahmad Z. Copper-catalyzed one-pot relay synthesis of anthraquinone based pyrimidine derivative as a probe for antioxidant and antidiabetic activity. *Journal of Molecular Structure.* 2021;1227:129668. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129668.

5. Taslimi P., Garibova E., Karamanc M., Zangenehd M. M. Sujayev A. Novel cyclic thiourea derivatives of aminoalcohols at the presence of AlCl<sub>3</sub> catalyst as potent  $\alpha$ -glycosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitors: Synthesis, characterization, bioactivity investigation and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*. 2020;104:104216. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104216.
6. Dudhe A. C., Duhde R., Porwal O., Katole G. An Overview of Synthesis and Biological Activity of Dihydropyrimidine Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2022;22(5):701–728. DOI: 10.2174/1389557521666210920120457.
7. Бузмакова Н. А., Рудакова И. П., Замараева Т. М., Дозморова Н. В., Слепова Н. В. Синтез и оценка нестероидной противовоспалительной активности N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):38–42. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-38-42.
8. Бузмакова Н. А., Замараева Т. М., Рудакова И. П., Дмитриев М. В. Изучение структурных особенностей и противовоспалительной активности 13-(N-ариламинокарбонил)-9-метил-11-тиоксо-8-окса-10,12-дизатрицикло[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]тридека-2,4,6-триенов и их 10-N-фенилпроизводных. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(12):44–46. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-12-44-46.
9. Бузмакова Н. А., Рудакова И. П., Замараева Т. М. Синтез и противовоспалительная активность N,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(8):21–24. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-8-21-24.
10. Тальдаев А. Х., Никитин И. Д., Терехов Р. П., Селиванова И. А. Молекулярный докинг: методологические подходы к оценке рисков. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):206–210. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-206-210.
11. Sidhu R. S., Lee J. Y., Yuan C., Smith, W. L. Comparison of Cyclooxygenase-1 Crystal Structures: Cross-Talk between Monomers Comprising Cyclooxygenase-1 Homodimers. *Journal Biochemistry*. 2010;49:7069–7079. DOI: 10.1021/bi1003298.
12. Rowlinson S. W., Kiefer J. R., Prusakiewicz J. J., Pawlitz J. L., Kozak K. R., Kalgutkar A. S., Stallings W. C., Kurumbail R. G., Marnett L. J. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278:45763–45769. DOI: 10.1074/jbc.M305481200.
13. Андрияков К. В., Коркодинова Л. М. Молекулярный докинг в изучении взаимодействия амидов и гидразидов N-ароилзамещенных галоген(H) антралиновых кислот с циклооксигеназой 1, проявляющих противовоспалительную активность. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(5):29–32. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-5-29-32.
6. Dudhe A. C., Duhde R., Porwal O., Katole G. An Overview of Synthesis and Biological Activity of Dihydropyrimidine Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2022;22(5):701–728. DOI: 10.2174/1389557521666210920120457.
7. Buzmakova N. A., Rudakova I. P., Zamaraeva T. M., Dozmorova N. V., Slepova N. V. The Synthesis and Evaluation of Non-steroidal Antiinflammatory Activity of N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides. *Drug development & registration*. 2022;11(4):38–42. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-38-42.
8. Buzmakova N. A., Zamaraeva T. M., Rudakova I. P., Dmitriev M. V. Structural features and antiinflammatory activity of 13-(N-arylaminocarbonyl)-9-methyl-11-thioxo-8-oxa-10,12-diazatricyclo[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]trideca-2,4,6-trien and their 10-N-phenyl substituted derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(12):44–46. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-12-44-46.
9. Buzmakova N. A., Rudakova I. P., Zamaraeva T. M. The Synthesis and anti-inflammatory activity of N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(8):21–24. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-8-21-24.
10. Taldaev A. K., Nikitin I. D., Terekhov R. P., Selivanova I. A. Molecular Docking: Methodological Approaches of Risk Assessment. *Drug development & registration*. 2023;12(2):206–210. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-206-210.
11. Sidhu R. S., Lee J. Y., Yuan C., Smith, W. L. Comparison of Cyclooxygenase-1 Crystal Structures: Cross-Talk between Monomers Comprising Cyclooxygenase-1 Homodimers. *Journal Biochemistry*. 2010;49:7069–7079. DOI: 10.1021/bi1003298.
12. Rowlinson S. W., Kiefer J. R., Prusakiewicz J. J., Pawlitz J. L., Kozak K. R., Kalgutkar A. S., Stallings W. C., Kurumbail R. G., Marnett L. J. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278:45763–45769. DOI: 10.1074/jbc.M305481200.
13. Andriukov K. V., Korkodinova L. M. Molecular docking in the study of the interaction of amides and hydrazides of N-aryl-substituted halogen(H) anthranilic acids with cyclooxygenase 1, exhibiting anti-inflammatory activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018,52(5):29–32. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-5-29-32.

## REFERENCES

1. Shah K., Mujwar S., Gupta J.K., Shrivastava S. K., Mishra P. Molecular Docking and *In Silico* Cogitation Validate Mefenamic Acid Prodrugs as Human Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *ASSAY and Drug Development Technol*. 2019;17(6):285–291. DOI: 10.1089/ADT.2019.943.
2. Elrayess R., Elgawish M. S., Elewa M., Nafie M. S., Elhady S. S., Yassen A. S. A. Synthesis, 3D-QSAR, and Molecular Modeling Studies of Triazole Bearing Compounds as a Promising Scaffold for Cyclooxygenase-2 Inhibition. *Pharmaceuticals*. 2020;13(11):370. DOI: 10.3390/ph13110370.
3. Khasimbi S., Ali F., Manda K., Sharma G., Wakode S. Dihydropyrimidinones Scaffold as a Promising Nucleus for Synthetic Profile and Various Therapeutic Targets: A Review. *Current Organic Synthesis*. 2021;18(3):270–293. DOI: 10.2174/1570179417666201207215710.
4. Zarren G., Shafiq N., Arshad U., Rafiq N., Parveen S., Ahmad Z. Copper-catalyzed one-pot relay synthesis of anthraquinone based pyrimidine derivative as a probe for antioxidant and antidiabetic activity. *Journal of Molecular Structure*. 2021;1227:129668. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129668.
5. Taslimi P., Garibova E., Karamanc M., Zangenehd M. M. Sujayev A. Novel cyclic thiourea derivatives of aminoalcohols at the presence of AlCl<sub>3</sub> catalyst as potent  $\alpha$ -glycosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitors: Synthesis, characterization, bioactivity investigation and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*. 2020;104:104216. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104216.