



УДК 615.074:615.011.4

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-12-54-60>

COMPUTER SEARCH OF CHEMICAL COMPOUNDS – PROPERTIES ANALOGUES FOR PYRROLIDINOPHENONE DERIVATIVES

Synbulatov I.V., Voronin A.V.

Samara state medical university, Samara, Russian Federation

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПОИСК ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ – АНАЛОГОВ СВОЙСТВ ДЛЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИ- ДИНОФЕНОНА

Сынбулатов И.В., Воронин А.В.

*ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Российская Федерация*

Аннотация. В настоящее время исследование производных пирролидинофенона имеет большое значение в судебно-химическом анализе. Получение сорбентов, используемых для селективной твердофазной экстракции производных пирролидинофенона из биологических жидкостей, является новым направлением использования данного метода в практике анализа. Проведению исследований по получению селективных сорбентов предшествует обоснованный выбор модельного химического соединения, не являющегося контролируемым на территории РФ, но максимально воспроизводящего физико-химические свойства производных пирролидинофенона, а также их пространственно-структурные характеристики. Производные пирролидинофенона являются наркотическими средствами, поэтому провести поиск модельного химического соединения возможно лишь путем компьютерного эксперимента *in silico*. Данное исследование посвящено поиску модельных химических соединений с физико-химическими свойствами и пространственно-структурными характеристиками аналогичными производным пирролидинофенона методами компьютерного моделирования. Исследовали структурные формулы «малых» молекул – альфа-пирролидиновалерофенона и его маркера 1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил)пирролидин-2-она, 3,4-метилендиоксипировалерона и его маркера 1-[1-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-оксипентан-2-ил]пирролидин-2-она, а также фенилпирacetам, пидотимода, бриварacetам, пирacetам, пирacetам и леветирacetам. Расчет структурных дескрипторов молекул проводили с помощью программы ChemAxonPASS. Рассчитывали константы ионизации (pKb), коэффициенты распределения в системе *n*-октанол-вода при различных pH (logD) и растворимость в воде. Пространственно-структурные взаимодействия исследуемых «малых» молекул с

Abstract. The study of forensic toxicology of pyrrolidinophenone derivatives is of great importance now. Obtaining sorbents used for selective solid-phase extraction of pyrrolidinophenone derivatives from biological fluids is a new direction of using this method in the analysis practice. Research on the synthesis of selective sorbents is preceded by a choice of a model chemical compound that is not controlled in the Russian Federation, but maximally reproduces the physicochemical properties of pyrrolidinophenone derivatives, as well as their stereochemical characteristics. Pyrrolidinophenone derivatives are narcotic drugs; it means search for a model chemical compound is possible only by means of an *in-silico* computer experiment. This study is devoted to the search for model chemical compounds with physicochemical properties and stereochemical characteristics similar to pyrrolidinophenone derivatives using computer modeling methods. We studied the structural formulas of "small" molecules - alpha-pyrrolidinovalephorone and its metabolite 1-(1-oxo-1-phenylpentan-2-yl) pyrrolidin-2-one, 3,4-methylenedioxy-pyrovalerone and its metabolite 1-[1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxypentan-2-yl] pyrrolidin-2-one as well as phenylpiracetam, pidotimod, brivaracetam, piracetam and levitiracetam. Structural descriptors of molecules were calculated using the ChemAxonPASS program. Ionization constants (pKb), distribution coefficients in the *n*-octanol-water system at different pH (logD) and water solubility were calculated. Stereochemical interactions of the investigated "small" molecules with serotonin and dopamine receptors were carried out by the molecular docking method using the SwissDock and GOLD programs with genetic algorithms taking into account the ligand conformational mobility. It has been established that phenylpiracetam,



рецепторами серотонина и дофамина проводили методом «жесткого» молекулярного докинга с использованием программ SwissDock и GOLD генетическими алгоритмами с учетом конформационной подвижности лиганда. Установлено, что фенилпирацетам, пидотимод, бриварацетам, пирацетам и леветирацетам будут находиться в неионизированной форме в широком диапазоне значений pH, что соответствует поведению маркера альфа-пирролидиновалерофенона и 3,4-метилендиоксипировалерона. Величина logD фенилпирацетама, превышающая аналогичные показатели для других лекарственных веществ, имеет наиболее близкое значение к logD для альфа-пирролидиновалерофенона. С учетом вышеуказанной закономерности и растворимости в воде следует предположить, что физико-химические свойства фенилпирацетама, значимые для пробоподготовки, в достаточной мере приближены к свойствам производных пирролидинофенона. Пространственно-структурную идентичность фенилпирацетама производным пирролидинофенона определяли методом молекулярного докинга по следующим оценочным функциям – свободной энергии связывания (ΔG); оценочной функции, основанной на силовом поле и эмпирической оценочной функции. Межмолекулярное взаимодействие исследуемых соединений с рецепторами серотонина и дофамина в сайтах связывания в данном случае воспроизводит взаимодействие с структурами синтетических сорбентов, которое основано на Ван-дер-Ваальсовых силах и водородных связях. Высокая аффинность фенилпирацетама к рецепторам свидетельствует о пространственно-структурной аналогии по отношению к производным пирролидинофенона. Таким образом, фенилпирацетам можно рекомендовать в качестве модельного химического соединения для лабораторных исследований по получению синтетических сорбентов для твердофазной экстракции производных пирролидинофенона.

Ключевые слова: производные пирролидинофенона, фенилпирацетам, судебно-химическая экспертиза, компьютерное моделирование, физико-химические свойства, молекулярный докинг, модельные соединения.

pidotimod, brivaracetam, piracetam and levetiracetam will be in molecular form in a wide range of pH values, which corresponds to the behavior of the alpha-pyrrolidinovalerophenone and 3,4-methylenedioxy-pyrrolidinovalerone metabolites. logD value of phenylpiracetam, which is higher than that for other drugs, has the closest value to the logD value for alpha-pyrrolidinovalerophenone. Taking into account the above regularity and water solubility, it should be assumed that the physicochemical properties of phenylpiracetam, which are significant for sample preparation, are sufficiently close to the properties of pyrrolidinophenone derivatives. Stereochemical identity of phenylpiracetam to pyrrolidinophenone derivatives was determined by molecular docking using the following scoring functions — free binding energy (ΔG); a scoring function based on a force field (GoldScore) and a scoring evaluation function (ChemScore). The intermolecular interaction of the studied compounds with the serotonin and dopamine receptors at the binding sites in this case reproduces the interaction with the structures of synthetic sorbents, which is based on van der Waals forces and hydrogen bonds. The high affinity of phenylpiracetam for receptors indicates a stereochemical analogy to pyrrolidinophenone derivatives. Phenylpiracetam can be recommended as a model chemical compound for laboratory studies to obtain synthetic sorbents for solid-phase extraction of pyrrolidinophenone derivatives.

Keywords: pyrrolidinophenone derivatives, phenylpiracetam, forensic toxicology, computer modeling, physicochemical properties, molecular docking, model compounds.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Сынбулатов И.В., Воронин А.В., Воронина Т.В. Анализ производных пирролидинофенона в биологических жидкостях // Аспирантский вестник Поволжья. 2019. № 1-2. С.33-40. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.33-40>
- [2] Dvorskaya O. N., Krokhin I. P., & Kataev S. S. (2017). Experience in the Use of Solid-Phase Extraction in the Screening of Pharmaceuticals and Narcotics in the Blood by Gas Chromatography with Mass Spectrometric Detection. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 51(3), 216–221. doi:10.1007/s11094-017-1585-4

REFERENCES

- [1] Synbulatov IV, Voronin AV, Voronina TV. Analysis of pyrrolidinophenone derivatives in biological fluids. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2019;(1-2):33-40. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.33-40>
- [2] Dvorskaya O. N., Krokhin I. P., & Kataev S. S. (2017). Experience in the Use of Solid-Phase Extraction in the Screening of Pharmaceuticals and Narcotics in the Blood by Gas Chromatography with Mass Spectrometric Detection. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 51(3), 216–221. doi:10.1007/s11094-017-1585-4



- [3] Gfeller D., Michielin O. & Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29:3073-3079.
- [4] ChemAxonPASS. – URL: <https://chemicalize.com> (дата обращения: 01.11.2020)
- [5] A method for calculating the pKa values of small and large molecules, J. Szegezdi and F. Csizmadia, American Chemical Society Spring meeting, March 25-29th, 2007
- [6] Bouchard, G. Carrupt, P. A. Testa, B. Gobry, V. and Girault, H. H., *Pharm.Res.*, 2001, 18, 5, 702-708 <https://doi.org/10.1023/A:1011001914685>
- [7] Völgyi, G. Baka, E. et al. Study of pH-dependent solubility of organic basis. Revisit of the Henderson-Hasselbalch relationship, *Analytica Chimica Acta*, 2010, 673, 40-46 DOI: 10.1016/j.aca.2010.05.022
- [8] SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS / A. Grosdidier [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2011. – Vol.39. – P. 270-277 doi:10.1093/nar/gkr366.
- [9] Development and Validation of a Genetic Algorithm for Flexible Docking G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, A. R. Leach and R. Taylor, *J. Mol. Biol.*, 267, 727-748, 1997 DOI: 10.1006/jmbi.1996.0897
- [10] Stefan Bienert, Andrew Waterhouse, Tjaart A.P. de Beer, Gerardo Tauriello, Gabriel Studer, Lorenza Bordoli, Torsten Schwede, The SWISS-MODEL Repository—new features and functionality, *Nucleic Acids Research*, Volume 45, Issue D1, January 2017, Pages D313–D319 <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1132>
- [11] Bering B, Müller WE. Interaction of piracetam with several neurotransmitter receptors in the central nervous system. Relative specificity for 3H-glutamate sites. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(9):1350-2. PMID: 3002398
- [12] OpenBabel. – URL: http://openbabel.org/wiki/Main_Page (дата обращения: 01.11.2020)
- [13] UCSF Chimera. – URL: <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera> (дата обращения: 01.11.2020)
- [14] Eldridge, M., Murray C. W., Auton, N. A. et al. (1997) Empirical scoring functions: The development of a fast-empirical scoring function to estimate the binding affinity of ligands in receptor complexes. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 11, 425–45
- [15] Jones, G., Willett, P., Glen, R. C. et al. (1997) Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, 267, 727–48
- [3] Gfeller D., Michielin O. & Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29:3073-3079
- [4] ChemAxonPASS. – URL: <https://chemicalize.com> (accessed 01 November 2020)
- [5] A method for calculating the pKa values of small and large molecules, J. Szegezdi and F. Csizmadia, American Chemical Society Spring meeting, March 25-29th, 2007
- [6] Bouchard, G. Carrupt, P. A. Testa, B. Gobry, V. and Girault, H. H., *Pharm.Res.*, 2001, 18, 5, 702-708 <https://doi.org/10.1023/A:1011001914685>
- [7] Völgyi, G. Baka, E. et al. Study of pH-dependent solubility of organic basis. Revisit of the Henderson-Hasselbalch relationship, *Analytica Chimica Acta*, 2010, 673, 40-46 DOI: 10.1016/j.aca.2010.05.022
- [8] SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS / A. Grosdidier [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2011. – Vol. 39. – P. 270-277 doi:10.1093/nar/gkr366.
- [9] Development and Validation of a Genetic Algorithm for Flexible Docking G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, A. R. Leach and R. Taylor, *J. Mol. Biol.*, 267, 727-748, 1997 DOI: 10.1006/jmbi.1996.0897
- [10] Stefan Bienert, Andrew Waterhouse, Tjaart A. P. de Beer, Gerardo Tauriello, Gabriel Studer, Lorenza Bordoli, Torsten Schwede, The SWISS-MODEL Repository—new features and functionality, *Nucleic Acids Research*, Volume 45, Issue D1, January 2017, Pages D313–D319 <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1132>
- [11] Bering B, Müller WE. Interaction of piracetam with several neurotransmitter receptors in the central nervous system. Relative specificity for 3H-glutamate sites. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(9):1350-2. PMID: 3002398
- [12] OpenBabel. – URL: http://openbabel.org/wiki/Main_Page (accessed 01 November 2020)
- [13] UCSF Chimera. – URL: <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera> (accessed 01 November 2020)
- [14] Eldridge, M., Murray C. W., Auton, N. A. et al. (1997) Empirical scoring functions: The development of a fast empirical scoring function to estimate the binding affinity of ligands in receptor complexes. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 11, 425–45
- [15] Jones, G., Willett, P., Glen, R. C. et al. (1997) Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, 267, 727–48

Author Contribution. Synbulatov I.V. – literature review, collection and processing of materials, writing a text; Voronin A.V. – collection and processing of materials, research concept and design.

Conflict of Interest Statement. The authors declare no conflict of interest.



Synbulatov I.V. – SPIN ID: 6113-9186; ORCID ID: 0000-0003-3048-7430

Voronin A.V. – SPIN ID: 5727-4822; ORCID ID: 0000-0002-8472-3796

Вклад авторов. Сынбулатов И.В. – обзор литературы, сбор и обработка результатов, написание текста; Воронин А.В. – сбор и обработка результатов, концепция и дизайн исследования.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сынбулатов И.В. – SPIN ID: 6113-9186; ORCID ID: 0000-0003-3048-7430

Воронин А.В. – SPIN ID: 5727-4822; ORCID ID: 0000-0002-8472-3796

Введение. В настоящее время судебно-химический анализ наркотических средств группы пирролидинофенона (альфа-пирролидиновалерофенон – α -ПВП, 3,4-метилendioксипировалерон – 3,4-МДПВ) имеет большое значение. При проведении анализа выбор метода пробоподготовки обусловлен физико-химическими свойствами нативных анализируемых веществ и продуктов биотрансформации. Пробоподготовка производных пирролидинофенона ферментативным гидролизом и твердофазной экстракцией (ТФЭ) позволяет добиться получения низких пределов обнаружения для нативных веществ и маркерных метаболитов (до 0,5 и 1,0 нг/мл для α -ПВП и 3,4-МДПВ соответственно) [1]. Недостатком данного метода является достаточно сложная техника проведения и использование дорогостоящих расходных материалов, что препятствуют широкому использованию этого метода в рутинной практике [2]. Решением данной проблемы является получение новых синтетических сорбентов, используемых для ТФЭ производных пирролидинофенона. Производные пирролидинофенона являются наркотическими средствами, поэтому провести анализ физико-химических показателей в реальном эксперименте в большинстве случаев невозможно. Для получения синтетических сорбентов необходимо подобрать модельное химическое соединение, которое не является контролируемым на территории РФ, но максимально воспроизводит физико-химические свойства производных пирролидинофенона, а также их пространственно-структурные характеристики. В таких случаях инструментами выступают методы компьютерного моделирования *in silico*, позволяющие прогнозировать физико-химические свойства и проводить поиск модельного химического соединения методом молекулярного докинга [3].

Цель настоящего исследования – поиск модельных химических соединений с физико-химическими свойствами и пространственно-структурными характеристиками аналогичными

производным пирролидинофенона методами компьютерного моделирования.

Материалы и методы. Исследовали структурные формулы наркотических средств группы пирролидинофенона – α -ПВП, 3,4-МДПВ, 1-(1-оксо-1-фенилпентан-2-ил)пирролидин-2-он (маркер α -ПВП), 1-[1-(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-оксипентан-2-ил]пирролидин-2-он (маркер 3,4-МДПВ).

В качестве потенциальных модельных химических соединений были выбраны структуры лекарственных веществ, содержащих пирролидиновый цикл – фенилпирацетам, пидотимод, бриварацетам, пирацетам и леветирацетам.

Расчет структурных дескрипторов исследуемых молекул проводили с помощью программы ChemAxonPASS [4]. Рассчитывали константы ионизации (pKb), коэффициенты распределения в системе н-октанол-вода при различных значениях pH (logD) и растворимость в воде [5,6,7].

Пространственно-структурные взаимодействия исследуемых молекул с рецепторами серотонина и дофамина проводили методом «жесткого» молекулярного докинга с использованием программ SwissDock и GOLD генетическими алгоритмами с учетом конформационной подвижности лиганда [8,9]. При проведении молекулярного докинга были использованы трехмерные модели белков, информация о которых получена из базы данных Swiss-model repository – белок-переносчик серотонина (Swiss-model ID: P31645) и белок-переносчик дофамина (Swiss-model ID: Q01959) [10]. Выбор данных рецепторов обусловлен доказанной аффинностью к ним как производных пирролидинофенона, так и потенциальных модельных химических соединений [11]. Перед проведением докинга с помощью программы OpenBabel 2.4.0 к структурам малых молекул и белков добавляли атомы водорода, проводили оптимизацию их геометрических параметров в силовом поле и конвертировали оптимизированные структуры в 3D-формат (.pdb) [12]. Программную «очистку»



белков от сопутствующих молекул и визуализацию результата исследования проводили в программе UCSF Chimera [13].

Взаимодействие исследуемых соединений с рецепторами оценивали по следующим оценочным функциям (ОФ) – свободная энергия связывания (ΔG); ОФ, основанная на силовом поле, и эмпирическая ОФ [14,15]. Для интерпретации полученных данных использовались результаты докинга серотонина и дофамина как веществ с абсолютно доказанным действием на соответствующие рецепторы.

Результаты и обсуждение. В Таблице 1 представлены результаты расчета физико-химических свойств производных исследуемых наркотических средств и лекарственных веществ («малых» молекул). Важной характеристикой

анализируемых веществ при проведении пробоподготовки является степень ионизации при различных значениях pH среды. Для оснований с величиной pK_b более 14, значение pH среды не влияет на ионизацию, так как подобные слабые основания будут находиться в неионизированной форме при значении pH водной фазы от 0 до 14. При пробоподготовке биологических жидкостей на производные пирролидинофенона важно учитывать зависимость их ионизации от значения pH для наибольшего извлечения нативных соединений – α -ПВП и 3,4-МДПВ.

Изменение показателей $\log D$ производных пирролидинофенона свидетельствуют о повышении липофильности при увеличении pH среды. Следовательно, при элюировании вышеуказанных аналитов с сорбента оптимальный диапазон значений pH составляет 7-8.

Таблица 1

Результат расчета физико-химических свойств производных пирролидинофенона, фенилпиррацетама и его структурных аналогов

Исследуемые соединения	pK_b	$\log D$			Растворимость, мкг/мл
		Значение pH			
		1,7	6,5	8,0	
α -ПВП	6,20	-0,14	1,96	3,11	153
3,4-МДПВ	6,69	-0,51	2,11	2,91	63,9
Маркер α -ПВП	15,54	2,41	2,41	2,41	57
Маркер 3,4-МДПВ	15,54	2,04	2,04	2,04	24,1
Фенилпиррацетам	16,00	-0,19	-0,19	-0,19	3230
Пидотимод	10,43	-1,3	-4,13	-4,77	7372
Бриварацетам	15,12	0,66	0,66	0,66	671
Пиррацетам	15,98	-1,68	-1,68	-1,68	95479
Леветирацетам	15,56	-0,59	-0,59	-0,59	17796

Table 1

The calculating report of the physicochemical properties of pyrrolidinophenone derivatives, phenylpiracetam and structural analogs

Test compounds	pK_b	$\log D$			Solubility, $\mu\text{g/ml}$
		pH			
		1,7	6,5	8,0	
α -PVP	6,20	-0,14	1,96	3,11	153
3,4-MDPV	6,69	-0,51	2,11	2,91	63,9
α -PVP metabolite	15,54	2,41	2,41	2,41	57
3,4-MDPV metabolite	15,54	2,04	2,04	2,04	24,1
Phenylpiracetam	16,00	-0,19	-0,19	-0,19	3230
Pidotimod	10,43	-1,3	-4,13	-4,77	7372
Brivaracetam	15,12	0,66	0,66	0,66	671
Piracetam	15,98	-1,68	-1,68	-1,68	95479
Levetiracetam	15,56	-0,59	-0,59	-0,59	17796

Потенциальные модельные химические соединения будут находиться в неионизированной

форме в широком диапазоне значений pH водной фазы, что соответствует поведению молекул



маркера α -ПВП и маркера 3,4-МДПВ. Величины $\log D$ большинства потенциальных модельных соединений имеют большие отрицательные значения, что свидетельствует об их относительной гидрофильности.

Величина $\log D$ фенилпирацетама имеет наиболее близкое значение к $\log D$ для α -ПВП. Учитывая вышеуказанную закономерность, а также достаточную растворимость в воде следует предположить, что физико-химические свойства фенилпирацетама, значимые для пробоподготовки, в достаточной мере приближены к свойствам производных пирролидинофенона.

Пространственно-структурную идентичность потенциальных модельных соединений производным пирролидинофенона определяли методом молекулярного докинга.

При проведении молекулярного докинга с белком-переносчиком серотонина было установлено, что исследуемые «малые» молекулы взаимодействуют с рецептором в одном сайте связывания центрами которого являются остатки аспарагиновой кислоты и тирозина. В Таблице 2 представлены результаты докинга исследуемых «малых» молекул с белком-переносчиком серотонина.

Таблица 2

Результаты докинга молекул производных пирролидинофенона, фенилпирацетама и его структурных аналогов с белком-переносчиком серотонина

Исследуемые соединения	ΔG , Дж/моль
Маркер 3,4-МДПВ	-32038,68
Фенилпирацетам	-31517,69
Маркер α -ПВП	-30201,09
Бриварацетам	-29845,91
Серотонин	-28970,68
Пирацетам	-28368,26
Леветирацетам	-27462,01

Table 2

Docking results of pyrrolidinophenone derivatives, phenylpiracetam and structural analogs with a serotonin transporter

Test compounds	ΔG , J/mole
3,4-MDPV metabolite	-32038,68
Phenylpiracetam	-31517,69
α -PVP metabolite	-30201,09
Brivaracetam	-29845,91
Serotonin	-28970,68
Piracetam	-28368,26
Levetiracetam	-27462,01

Соединения, обладающие меньшими значениями свободной энергии связывания по отношению к показателям серотонина, могут заместить серотонин в сайте связывания рецептора. Данное свойство проявляют фенилпирацетам и бриварацетам.

Альтернативный подход оценки межмолекулярного взаимодействия был проведен с помощью ОФ, основанной на силовом поле, и

эмпирической ОФ при помощи программы GOLD (Табл. 3). Исследуемые соединения взаимодействуют с белком-переносчиком дофамина в сайте связывания центром которого является остаток фенилаланина. Отличительной особенностью данных ОФ является применение других вариантов выражения аффинности исследуемых соединений к рецептору – чем выше значение ОФ, тем выше показатель аффинности.

Таблица 3

Результаты докинга молекул производных пирролидинофенона, фенилпирацетама и его структурных аналогов с белком-переносчиком дофамина



Исследуемые соединения	ОФ, основанная на силовом поле, у.е.	Эмпирическая ОФ, у.е.
Маркерный метаболит МДПВ	47,19	20,74
Фенилпирацетам	36,91	18,69
Маркер α -ПВП	35,13	16,48
Бриварацетам	33,78	15,55
Дофамин	30,65	13,64
Левитирацетам	29,82	13,02
Пирацетам	26,18	0,33

Table 3

Docking results of pyrrolidinophenone derivatives, phenylpiracetam and structural analogs with a dopamine transporter

Test compounds	GoldScore	ChemScore
3,4-MDPV metabolite	47,186	20,74
Phenylpiracetam	36,908	18,685
α -PVP metabolite	35,13	16,48
Brivaracetam	33,777	15,55
Dopamine	30,647	13,642
Levetiracetam	29,822	13,023
Piracetam	26,182	0,329

Комплексные ОФ – эмпирическая ОФ (учитывает силу водородных связей «малой» молекулы с рецептором, внутреннюю и внешнюю Ван-дер-Ваальсову энергию) и ОФ, основанная на силовом поле (учитывает энергию связывания и площадь контакта «малой» молекулы с рецептором) также показывают эффективное взаимодействие фенилпирацетама с рецепторами.

Характер межмолекулярного взаимодействия исследуемых соединений с рецепторами обусловлен Ван-дер-Ваальсовыми контактами с остатками аминокислот, формирующими сайт связывания и наличием водородных связей. В случае белка-переносчика серотонина прогнозируемые водородные связи исследуемых соединений образуются с остатками аспарагиновой кислоты и тирозина, белок-переносчик дофамина взаимодействует с «малыми» молекулами через остаток фенилаланин.

Межмолекулярное взаимодействие исследуемых соединений с рецептором в сайтах связывания в данном случае является моделью взаимодействия с структурами синтетических сорбентов,

которое основано на Ван-дер-Ваальсовых силах и водородных связях. Высокая аффинность фенилпирацетама к рецепторам, доказанная путем расчета ряда ОФ, свидетельствует о пространственно-структурной аналогии по отношению к производным пирролидинофенона.

Выводы. Результаты расчета структурных дескрипторов показали, что физико-химические свойства фенилпирацетама, значимые для пробоподготовки, в достаточной мере приближены к свойствам производных пирролидинофенона. Высокая аффинность фенилпирацетама к рецепторам, доказанная путем расчета трех различных ОФ, свидетельствует о сходстве пространственно-структурных характеристик фенилпирацетама и производных пирролидинофенона. На основании вышеизложенного следует, что лекарственное вещество фенилпирацетам можно рекомендовать в качестве модельного химического соединения для лабораторных исследований по получению синтетических сорбентов для твердофазной экстракции производных пирролидинофенона.

Ответственный за переписку: Сынбулатов Ирек Вадимович – аспирант кафедры химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация, E-mail: i.v.synbulatov@samsmu.ru

Corresponding Author: Irek Synbulatov – postgraduate of the Department of Chemistry of the Pharmaceutical Faculty, FSBEI HE SamSMU MOH, Samara, Russian Federation, E-mail: i.v.synbulatov@samsmu.ru