

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ККСА-МОДЕЛИРОВАНИЕ КАННАБИНОИДОВ-АНАЛЬГЕТИКОВ И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

**А.В. Сыроешкин**

д.б.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии,  
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

**Д.А. Галкина**

магистрант, кафедра фармацевтической и токсикологической химии,  
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

**Т.В. Плетенева**

д.х.н., профессор, кафедра фармацевтической и токсикологической химии,  
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

**М.А. Морозова**

к.х.н., доцент, кафедра фармацевтической и токсикологической химии,  
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

**О.В. Левицкая**

к.х.н., доцент, кафедра фармацевтической и токсикологической химии,  
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)  
E-mail: skretti@hotmail.com

**Актуальность.** В условиях жесткого контроля наркотических средств необходима разработка специальных научных подходов к исследованию терапевтических свойств каннабиноидов – компонентов эффективных лекарственных препаратов, успешно разрабатываемых за рубежом.

**Цель работы.** Методом количественной корреляции структура-активность (ККСА) охарактеризовать биофармацевтические параметры двух групп анальгетиков для демонстрации преимуществ каннабиноидов перед нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВС).

**Результаты.** Рассчитанные топологические индексы Винера (W) и Балабана (J) находятся во взаимно-однозначных соответствиях с такими биофармацевтическими показателями, как константы равновесного связывания с каннабиноидными рецепторами CB1 и CB2, токсичность (LD<sub>50</sub>, мыши, *per os*), липофильность (logP). Продемонстрированы более высокая липофильность и меньшая токсичность каннабиноидов по сравнению с НПВС.

**Выводы.** Полученные диаграммы LD<sub>50</sub>-W/J и logP-W/J открывают перспективы прогнозирования токсичности и липофильности впервые открываемых растительных каннабиноидов, а также их синтетических аналогов.

**Ключевые слова:** ККСА (QSAR)-моделирование, топологические индексы Винера и Балабана, каннабиноиды, НПВС, токсичность, липофильность.

**Для цитирования:** Сыроешкин А.В., Галкина Д.А., Плетенева Т.В., Морозова М.А., Левицкая О.В. Сравнительное ККСА-моделирование каннабиноидов-анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(12):18–23. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-03>

В условиях жесткого контроля за оборотом наркотических средств на территории РФ биофармацевтические исследования каннабиноидов, выделенных из каннабиса, практически не представляются возможными. Метод количественной корреляции структура-активность/quantitative structure activity relationship (ККСА/QSAR) является единственным эффективным инструментом для прогнозирования фармакологических и токсических свойств растительных и синтетических каннабиноидов. Исследованы две группы анальгетиков – растительных

и синтетических каннабиноидов и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС). Известно, что при длительном применении или передозировке НПВС вызывают нежелательные побочные явления: гастропатию, гепатотоксичность, нефротоксичность, тяжелые формы аллергии, астму [1, 2]. Возможной альтернативой НПВС могут быть препараты на основе каннабиноидов растительного происхождения, успешно зарекомендовавшие себя на мировом рынке [3]. В США, Канаде, Австралии, странах Евросоюза разработаны, зарегистрированы

стрированы и применяются препараты на основе каннабиноидов для лечения боли, эпилепсии, ряда орфанных заболеваний: Epidiolex (GW Pharmaceuticals, Великобритания), Bedrocan (Bedrocan International, Канада, Нидерланды), Sativex (GW Pharmaceuticals, Великобритания) [4, 5].

Цель работы – методом количественной корреляции структура-активность (ККСА) охарактеризовать биофармацевтические параметры двух групп анальгетиков для демонстрации преимуществ каннабиноидов перед НПВС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены две группы анальгетиков:

- 1) НПВС первого поколения (парацетамол, дипирон (анальгин), ибупрофен, диклофенак, аспирин);
- 2) растительные каннабиноиды (непсихоактивные – каннабинол, каннабидиол; психоактивные – растительные  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинол ( $\Delta^9$ -ТГК),  $\Delta^8$ -тетрагидроканнабинол ( $\Delta^8$ -ТГК), а также их синтетические аналоги – набилон и ТНЖ-2201) (рис. 1 и 2).

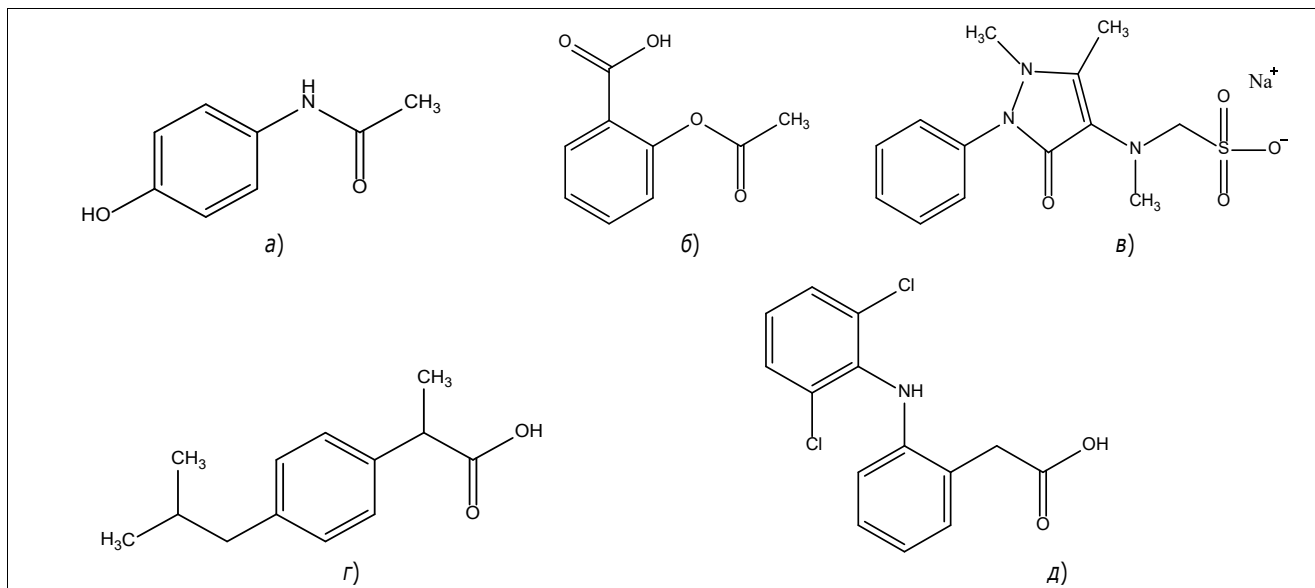


Рис. 1. Структурные формулы фармацевтических субстанций группы НПВС: а – парацетамол; б – аспирин; в – дипирон (анальгин); г – ибупрофен; д – диклофенак

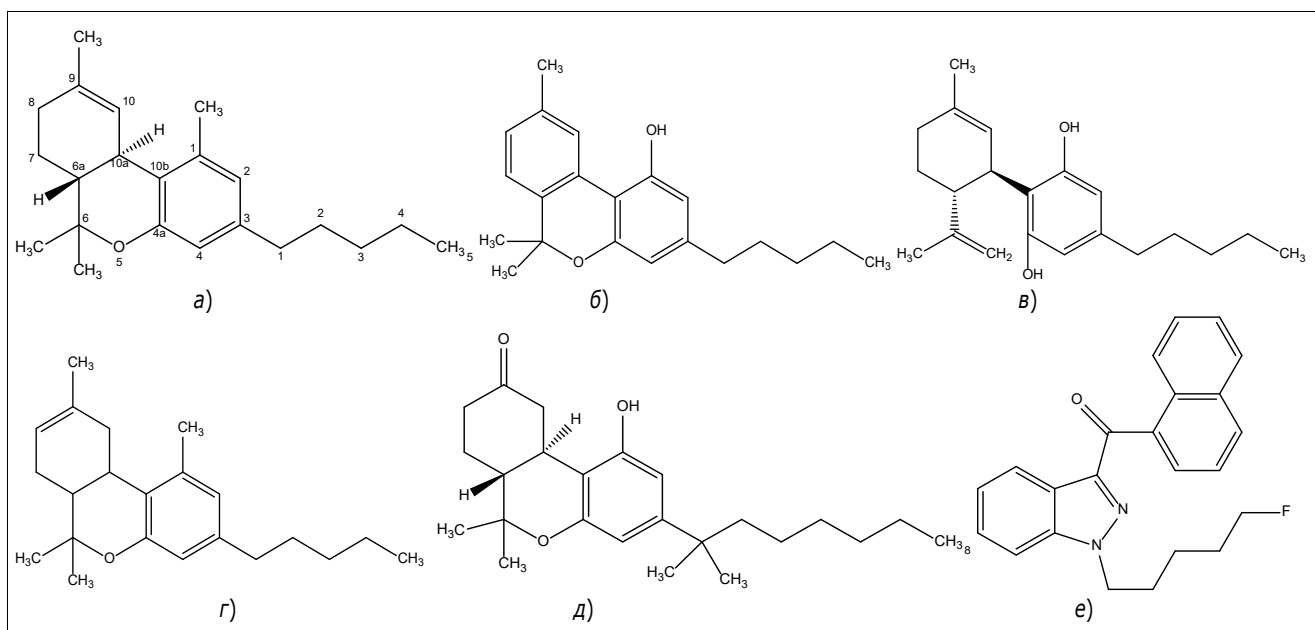


Рис. 2. Структурные формулы растительных каннабиноидов и их синтетических аналогов: а –  $\Delta^9$ -ТГК; б – каннабинол; в – каннабидиол; г –  $\Delta^8$ -ТГК; д – набилон; е – ТНЖ-2201

Для сравнения биофармацевтических параметров каннабиноидов и НПВС был применен метод ККСА [6]. Полученные корреляционные зависимости демонстрируют более высокую липофильность и меньшую токсичность растительных и синтетических каннабиноидов.

Для обеих групп анальгетиков рассчитывали топологические индексы Винера (W) и Балабана (J), используя разработанную ранее программу Chemic Descript (свидетельство № 2003612305). Сравнительную оценку значений топологических индексов с токсичностью (LD<sub>50</sub>, мыши, *per os*) и липофильностью logP (логарифм коэффициента распределения в системе октанол-вода) проводили на основе корреляционных диаграмм LD<sub>50</sub>-W/J и logP-W/J.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Биофармацевтические характеристики субстанций отражают степень связывания лиганда L (молекула каннабиноида или НПВС) с соответствующим рецептором R. Различия в структурах молекул, численно характеризующихся топологическими индексами, должны коррелировать с такими биофармацевтическими показателями, как константа диссоциации комплекса L•R, токсическая доза LD<sub>50</sub>, липофильность молекулы (logP).

Каннабиноиды, обладающие разной степенью психоактивности, имеют различное сродство к рецепторам CB1 и CB2. Это сродство характеризуется значениями констант равновесий распада комплексов каннабиноида с рецептором (табл. 1).

**Таблица 1. Константы диссоциации комплексов «каннабиноид-рецептор» [5, 8] и рассчитанные значения топологического индекса Винера (W)**

Каннабиноид	Константы диссоциации комплексов L•R, нмоль		Топологический индекс Винера
	CB1	CB2	
Каннабинол	13,0	16,0	479,5
Δ <sup>9</sup> -ТГК	40,7 (22; 53,3)	36,4 (47; 75,5)	495,3
Δ <sup>8</sup> -ТГК	47,6	39,3	503,5
Каннабидиол	4350	2860	528,8
Набилон	2,2	1,8	828,0

Например, для Δ<sup>9</sup>-ТГК, обладающего самой высокой психоактивностью среди растительных каннабиноидов, диссоциация комплексов Δ<sup>9</sup>-ТГК•CB1 и Δ<sup>9</sup>-ТГК•CB2 характеризуется низкими значениями констант равновесий одного порядка [7], что свидетельствует о прочности связывания с обоими рецепторами:



Как видно из табл. 1, снижение прочности связывания растительных каннабиноидов с рецепторами, отражающее изменения в структуре молекул, количественно характеризуется возрастающим индексом Винера. Исключение составляет синтетический каннабиноид набилон, имеющий высокое сродство к рецепторам и самое высокое значение индекса Винера в представленной группе соединений. Появление карбонильной группы в

структуре набилон, снижение ароматичности его молекулы и рацемическая форма препарата явились причиной нарушения закономерности, выявленной для каннабиноидов растительного происхождения.

Связывание с каннабиноидными рецепторами преимущественно изучалось для Δ<sup>9</sup>-ТГК, обладающего наибольшей психоактивностью среди растительных каннабиноидов [8]. Значения констант диссоциации комплексов Δ<sup>9</sup>-ТГК•CB1 и Δ<sup>9</sup>-ТГК•CB2, полученные разными исследователями, находятся в пределах одного порядка. Напротив, геометрические стереоизомеры Δ<sup>9</sup>-ТГК значительно отличаются по прочности связывания с CB-рецепторами. Например, константа диссоциации, определенная с помощью радиоактивной метки [<sup>3</sup>H] CP55940, для (-)-Δ<sup>9</sup>-(*транс*)-ТГК равна 22±13 нмоль, в то время как для (-)-Δ<sup>9</sup>-(*цис*)-ТГК ее значение на порядок выше: 228±45 нмоль.

Пользуясь построенной на основе рассчитанного индекса Винера диаграммой lgK-W (рис. 3), можно прогнозировать значения констант диссоциации продуктов лиганд-рецепторного взаимодействия для других природных каннабиноидов, например, для непсихоактивных 2-СООН-ТГК (растительный прекурсор  $\Delta^9$ -ТГК) и 11-СООН-ТГК (конечный продукт биотрансформации  $\Delta^9$ -ТГК в организме человека). Так, рассчитанные индексы Винера для 2-СООН-ТГК ( $W = 674$ ) и 11-СООН-ТГК ( $W = 638$ ) свидетельствуют о слабом связывании с каннабиноидными рецепторами CB1 и CB2. Значения их констант диссоциации должны превышать на порядок известное из литературы значение для каннабидиола (см. табл. 1), то есть  $\lg K > 4$ .

Топологические индексы Винера и Балабана для обеих групп анальгетиков продемонстрировали взаимно-однозначные соответствия с полулетальными дозами LD<sub>50</sub> (мышь, перорально) и LD<sub>50</sub> (мышь, внутрибрюшинно). При этом кан-

набиноиды и НПВС оказались сгруппированы в разных областях диаграммы (рис. 4).

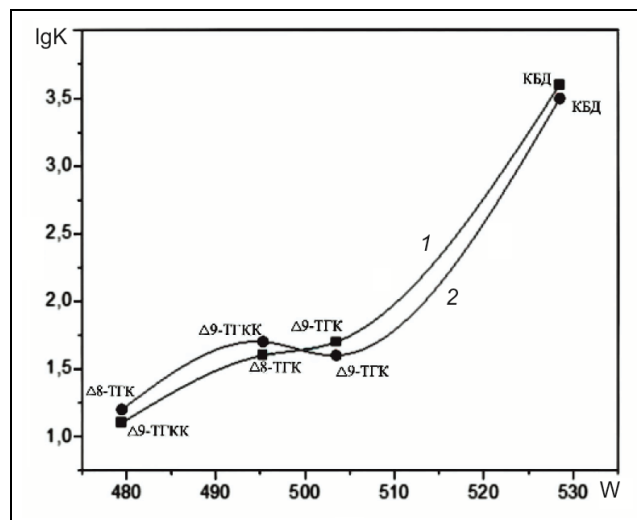


Рис. 3. Зависимость константы диссоциации комплексов каннабиноидов с рецепторами CB1 (1) и CB2 (2) от индекса Винера

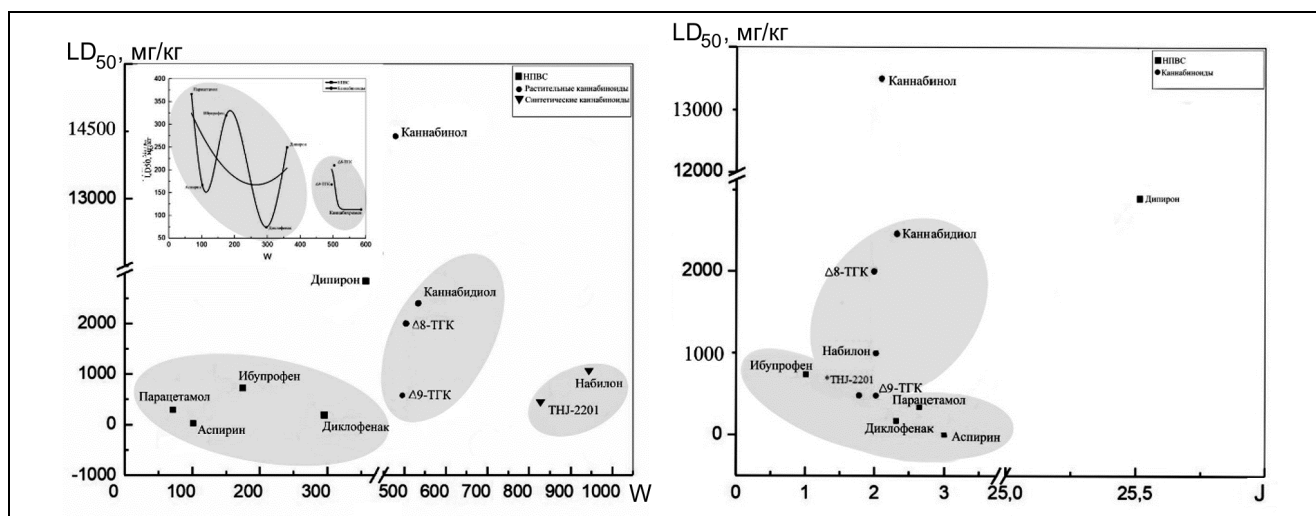


Рис. 4. Взаимно-однозначные соответствия индексов Винера и Балабана с полулетальными дозами LD<sub>50</sub> - мышь, *per os*. Вставка: LD<sub>50</sub> - мыши, внутрибрюшинно

Интересно было продемонстрировать возможность использования диаграммы для соединения, отличающегося по своей химической структуре как от растительных каннабиноидов, так и от НПВС. Для этого был выбран дизайнерский наркотик, обладающий высоким сродством к каннабиноидным рецепторам – ТНJ-2201 (см. рис. 2). По своему положению на диаграмме он оказался близок к синтетическому каннабиноиду – набилону. Этот факт позволяет утверждать, что поиск соединений с идентичными фармакологическими/токсическими свойствами должен базироваться именно на расчете топологических индек-

сов, а не только на базовой структуре  $\Delta^9$ -ТГК с введением различных заместителей.

Таким образом, растительные и синтетические каннабиноиды демонстрируют меньшую токсичность, чем большинство рассмотренных НПВС. Для синтетических каннабиноидов – набилон и ТНJ-2201, индекс Винера примерно в 2 раза выше, чем для растительных аналогов. При близости значений топологических индексов каннабидиола и каннабинола, обладающих незначительной психоактивностью, они имеют самые высокие значения LD<sub>50</sub>, то есть наименее токсичны. Для изомеров по положению двойной связи –  $\Delta^8$ -ТГК и  $\Delta^9$ -ТГК –

различия в токсичности и величинах топологических индексов незначительны.

Поскольку число выделенных и идентифицированных растительных каннабиноидов растет из года в год [8], полученные результаты позволяют для этих «новых» соединений проводить оценку токсичности, используя диаграммы LD<sub>50</sub>-W и LD<sub>50</sub>-J. Так, например, в литературе отсутствуют данные по токсичности 2-СООН-ТГК и 11-СООН-ТГК. Пользуясь полученными диаграммами и рассчитанными значениями топологических индексов прогнозируемые значения LD<sub>50</sub> для 2-СООН-ТГК должны

находиться в диапазоне 1800–2000 мг /кг, а для 11-СООН-ТГК – 2000–2100 мг/кг (мыши, *per os*).

Аналогичный подход может быть применен для оценки липофильности (logP) новых, впервые выделяемых растительных каннабиноидов после установления их химического строения. Взаимно-однозначные соответствия липофильности (logP) и топологических индексов Винера и Балабана свидетельствуют о том, что две группы субстанций-анальгетиков, как и в случае корреляции с токсичностью, занимают на диаграмме разные области (рис. 5).

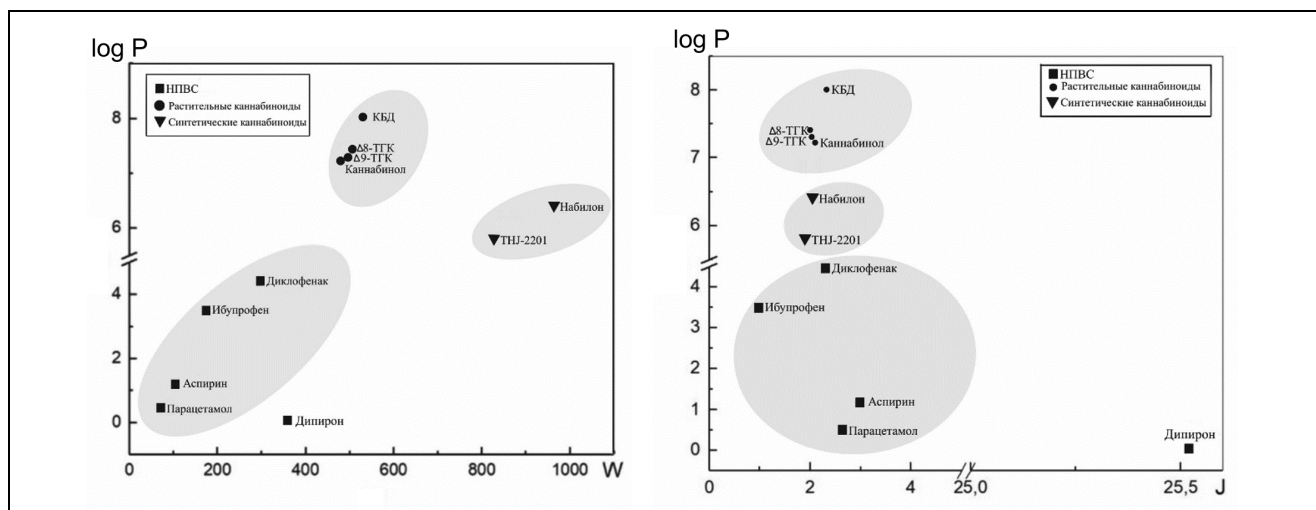


Рис. 5. Взаимно-однозначные соответствия индексов Винера и Балабана с липофильностью (log P)

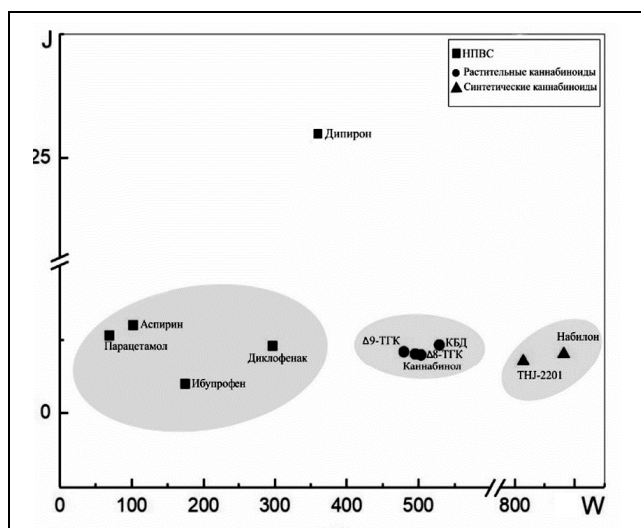


Рис. 6. Взаимно-однозначные соответствия индекса Винера и Балабана для каннабиноидов-анальгетиков и НПВС

Очевидно, что липофильность каннабиноидов заметно выше, чем у лекарственных препаратов группы НПВС, что позволяет прогнозировать легкость их проникновения через липофильные мем-

браны. Более высокая биодоступность каннабиноидов предполагает снижение терапевтической дозы по сравнению с НПВС.

Независимость корреляционных исследований с использованием выбранных топологических индексов подтверждает диаграмма «индекс Винера – индекс Балабана» для двух групп анальгетиков (рис. 6).

Области «существования» двух групп анальгетиков находятся удаленно друг от друга во всем диапазоне значений топологических индексов.

## ВЫВОДЫ

Принимая во внимание успешное продвижение анальгетиков класса каннабиноидов на мировом фармацевтическом рынке, полученные результаты важны для демонстрации преимуществ каннабиноидных анальгетиков по сравнению с НПВС по токсичности и липофильности. Открываются возможности прогнозирования прочности связывания с каннабиноидными рецепторами синтетических и новых идентифицированных соеди-

нений, выделяемых из каннабиса, а также оценки их токсичности и липофильности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ho Kok Yuen, Cardoso Mary S., Chaiamnuay Sumapa, et al. Practice Advisory on the NSAIDs in Primary Care. *Journal of Pain Research*. 2020; 13: 1925–1939. doi.org/10.2147/JPR.S247781.
2. Freo U., Ruocco C., Vale rio A., et al. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10: 3420. doi:10.3390/jcm10153420.
3. Überall M.A. A Review of Scientific Evidence for THC: CBD Oromucosal Spray (Nabiximols) in the Management of Chronic Pain. *Journal of Pain Research*. 2020; 13: 399–410. doi: 10.2147/JPR.S240011.
4. Salami Seyed Alireza, Martinelli Federico, Giovino Antonio, et al. It Is Our Turn to Get Cannabis High: Put Cannabinoids in Food and Health Baskets. *Molecules*. 2020; 25: 4036. doi: 10.3390/molecules25184036.
5. Urits Ivan, Borchart Matthew, Hasegawa Morgan, et al. An Update of Current Cannabis-Based Pharmaceuticals in Pain Medicine. *Pain and Therapy*. 2019. doi: 10.1007/s40122-019-0114-4.
6. Khan A.U. Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design. *Drug Discov. Today*. 2016; 21: 1291–1302. doi: 10.1016/j.drudis.2016.06.013.
7. Mc Partland J.M., Glass M., Pertwee R.G. Meta-analysis of cannabinoid ligand binding affinity and receptor distribution: interspecies differences. *British Journal of Pharmacology*. 2007; 152: 583–593. doi: 10.1038/sj.bjp.0707399.
8. Preedy V.R. (Ed.) *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Biology, Pharmacology, Diagnosis and Treatment/ Elsevier Science. 2016; 1170 p.
9. Shafi A., Berry A. J., Sumnall H., et al. New psychoactive substances: a review and updates. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2020; doi: 10.1177/2045125320967197.

Поступила 15 октября 2021 г.

# COMPARATIVE QSAR-MODELING OF CANNABINOIDS-ANALGESICS AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

© Authors, 2021

### A.V. Syroeshkin

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, People's Friendship University of Russia (PFUR) (Moscow, Russia)

### D.A. Galkina

Master's student, People's Friendship University of Russia (PFUR) (Moscow, Russia)

### T.V. Pleteneva

Dr.Sc. (Chem.), Professor, People's Friendship University of Russia (PFUR) (Moscow, Russia)

### M.A. Morozova

Ph.D. (Chem.), Associate Professor, People's Friendship University of Russia (PFUR) (Moscow, Russia)

### O.V. Levitskaya

Ph.D. (Chem.), Associate Professor, People's Friendship University of Russia (PFUR) (Moscow, Russia)

E-mail: skretti@hotmail.com

**Relevance.** With prolonged use, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) cause unwanted side effects. A possible alternative to NSAIDs can be medicines based on non-psychoactive plant cannabinoids, which have successfully proven themselves in the world market. But in the conditions of strict control over the circulation of narcotic drugs in Russian Federation, studies with cannabinoid substances are not possible.

**Purpose of the study.** To characterize the biopharmaceutical parameters of two groups of analgesics using the quantitative structure-activity correlation (QSAR) method to demonstrate the advantages of cannabinoids over NSAIDs. Materials and methods. The objects of the study were two groups of analgesics, representatives of the class of NSAIDs and cannabinoids. QSAR method was used.

**Results.** It was shown that the calculated Wiener (W) and Balaban (J) topological indices are in one-to-one correspondence with such biopharmaceutical parameters as equilibrium binding constants with CB1 and CB2 cannabinoid receptors, toxicity (LD50, mice/rat, per os), lipophilicity (logP). The LD50-W/J and logP-W/J diagrams clearly demonstrate that cannabinoids have higher lipophilicity and lower toxicity compared to NSAIDs.

**Conclusions.** The results obtained open prospects for replacing NSAIDs with analgesic cannabinoid preparations and make it possible to recommend the approaches for assessing the toxicity and lipophilicity of new plant cannabinoids and their synthetic analogues.

**Key words:** QSAR modeling, Wiener and Balaban topological indices, cannabinoids, NSAIDs, toxicity, lipophilicity.

**For citation:** Syroeshkin A.V., Galkina D.A., Pleteneva T.V., Morozova M.A., Levitskaya O.V. Comparative QSAR-modeling of cannabinoids-analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2021;24(12):18–23. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-12-03>