

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ**

**О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

ХІМІЇ ЛІКІВ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

(назва кафедри)

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему «Дослідження нецільових ефектів відомих біоактивних молекул за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) на прикладі 5-заміщених урацилів»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи ФЗА  
напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація, промислова фармація»

(шифр і назва напряму підготовки, спеціальності)

Фармацевтичний факультет, заочна форма навчання

Освітньо-кваліфікаційний рівень «магістр»

«Фармація»

(назва освітньої програми)

Залевська Ольга Борисівна

(прізвище та ініціали)

Керівник д.фарм.н., проф. Вельчинська О.В.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: проф., д.фарм.н. Полова Ж.М.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

**Київ – 2023-2024 р.р.**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	8
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ УРАЦИЛІВ.....	8
1.1. Методи синтезу похідних урацилу.....	8
1.2. Хімічні модифікації молекули урацилу.....	10
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОСОБЛИВОСТІ АНАЛІЗУ НОВИХ ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ.....	19
2.1. Синтез нових похідних урацилу.....	19
2.2. Інструментальне підтвердження структури синтезованих похідних урацилу.....	20
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	23
ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	36
SUMMARY.....	40
ДОДАТОК 1.....	41
ДОДАТОК 2.....	42

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- БАР – біологічно активні речовини
- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
- г – грам
- ГМДС – гексаметилдисилоксан
- ГРХ – газо-рідинна хроматографія
- ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – диметилформамід
- ІЧ спектр – інфрачервоний спектр
- ЛЗ – лікарські засоби
- мкл – мікролітр
- мкм – мікромметр
- мл – мілілітр
- ММ – молекулярна маса
- НРФ – нерухома рідка фаза
- нм – наномметр
- РНК – рибонуклеїнова кислота
- РХ – рідинна хроматографія
- см<sup>-1</sup> – обернений сантиметр

Спектр ПМР – спектр протонно-магнітного резонансу

ТМС – тетраметилсілан

ТГФ – тетрагідрофуран

Т. кип. – температура кипіння

Т. пл. – температура плавлення

ТСХ – тонкослойная хроматография

УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання

ФАР – фізіологічно активні речовини

5-ФУ – 5-флуороурацил

ЯМР  $^1\text{H}$  – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

°C – градуси Цельсія

Hal – галоген

Heterocycl– гетероциклічний фрагмент

J, Гц – значення константи спіно-спінової взаємодії, герци

Ph – феніл

Pu – піридин

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Пошук нових перспективних біологічно активних речовин (БАР) базується не тільки на їх специфічній біологічній активності, але й, мінімумі небажаних та токсичних ефектів, задовільних фармакокінетичних, біофармацевтичних характеристиках потенційних лікарських засобів (ЛЗ). Раціональний дизайн ліків (*drug design*) є однією із сучасних концепцій створення ЛЗ. В основі раціонального дизайну ліків лежить цілеспрямований пошук БАР з дослідженням в умовах *in silico*. Це молекулярне моделювання, віртуальний скринінг, фармакофорне моделювання, молекулярний докінг. Використання підходів *in silico* має переваги: скорочення часу, піддослідних тварин, коштів на лабораторні дослідження. Програма Swiss TargetPrediction (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) має можливості поєднання 2D і 3D форматів досліджуваної молекули з аналізом їх схожості речовин порівняння, що дозволяє прогнозувати біологічні мішені, на які будуть впливати малі та потенційно активні молекули [1]. При спробі створити або перепрофілювати біоактивні молекули ключовим моментом стала ідентифікація цільових білків при підтримці сучасних методів біо- або/та хіміко-інформатики. Методи прогнозування можна класифікувати в традиційну категорію автоматизованого молекулярного проектування, тобто використання тривимірної структури білка або ліганду. Прогнозування на основі лігандів виявилось високопродуктивним і швидким у прогнозуванні в контексті відкриття ліків [2]. Кількісна оцінка подібності між сполуками різними способами дозволила перевірити інтуїтивну «гіпотезу молекулярної подібності».

Серед різноманіття гетероциклів особливу увагу привертають заміщені урацили, більшість із яких сучасній медичній хімії відносяться до «привілейованих» структур. Урацил (або 2,4-діоксипіримідин), його похідні є представниками піримідинових азотистих основ, широко використовуються в

медичній та фармацевтичній практиках у якості лікарських засобів для лікування онкологічних захворювань. Однак, молекули заміщених урацилів є поліфункціональними, з фармакофорними угрупованнями, синтезованими на основі біоізостерної модифікації. Це дає підстави прогнозувати наявність у заміщених урацилів фармакологічних властивостей іншого спрямування.

*Актуальність* пошуку неописаних раніше фармакологічних властивостей похідних урацилу за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) зумовлена їх «привілейованою» хімічною структурою, а саме: поліфункціональністю, присутністю фармакофорних угруповань, біоізостерній модифікації молекул, що відкриває широкі можливості для подальшої хімічної модифікації молекул з великим спектром фармакологічних властивостей та нецільових ефектів.

*Мета і завдання дослідження.* Аналіз хімічної структури кола нових анельованих похідних урацилу і структурно споріднених сполук та комп'ютерного прогнозування їх фармакологічних властивостей та нецільових ефектів за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

*Завдання дослідження:*

- проаналізувати особливості хімічної структури нових анельованих похідних урацилу та їх структурно споріднених сполук;
- провести комп'ютерне прогнозування фармакологічних властивостей та нецільових ефектів за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) синтезованих похідних урацилів;
- зробити порівняльний аналіз отриманих даних щодо потенційних властивостей нових анельованих похідних урацилу та їх структурно споріднених сполук та інтерпретувати отримані результати.

*Методи дослідження.* Комп'ютерний аналіз за програмою Swiss Target Predictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics). *Новизна та значення одержаних результатів.* Новизна експериментального дослідження полягає в

імплементатії отриманих результатів у практичний органічний синтез з метою розширення кола біологічно активних похідних урацилу як перспективних потенційних лікарських засобів.

*Апробація результатів дослідження.*

Результат досліджень апробовано у вигляді статті у журналі «Health & Education», 2023, 4 (у друку).

*Публікації:* За матеріалами дослідження подана 1 стаття: Вельчинська О.В, Залевська О.Б. Дослідження неприпустимих домішок у фармацевтичних композиціях метамізолу натрію методом ВЕРХ. «Health & Education», 2023, 4 (прийнято до друку).

*Структура роботи:* загальну кількість сторінок–42, кількість розділів–3, кількість додатків–2, кількість використаних джерел–26.

## SUMMARY

**Zalevska Olga**

INVESTIGATION OF OFF-TARGET EFFECTS OF KNOWN BIOACTIVE MOLECULES  
USING THE SWISS TargetPredictio PROGRAM (SIB Swiss Institute of Bioinformatics)  
USING THE EXAMPLE OF 5-SUBSTITUTED URACILS

**The department of medicinal chemistry and toxicology**

**Scientific supervisor: prof., d. pharm. sc. Welchinska O.V.**

**Keywords:** 5-substituted uracils, target, analysis.

**Introduction.** The relevance of the search for previously undescribed pharmacological properties of uracil derivatives using the Swiss TargetPredictio program (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) is due to their "privileged" chemical structure, namely: polyfunctionality, the presence of pharmacophoric groups, bioisosteric modification of molecules, which opens up wide opportunities for further chemical modification of molecules with a wide range of pharmacological properties and off-target effects.

**Materials and methods.** Research objects are 5-substituted uracils. Research subject: Swiss TargetPrediction prognoses. Computer analysis using the Swiss TargetPredictio program (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

**Results.** An analytical study of the peculiarities of the chemical structure of new annelated uracil derivatives and their structurally related compounds, namely, new synthesized 5-substituted uracil derivatives, the relationship between their structure and biological activity was carried out. Computer prediction of pharmacological properties and off-target effects was implemented using the Swiss TargetPredictio program (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) of synthesized 5-substituted uracil derivatives according to physico-chemical and biological parameters. On the basis of the obtained results, a comparative analysis was made and the obtained data were interpreted regarding the potential properties of new annelated uracil derivatives and their structurally related compounds regarding the number of rotary bonds (1-2), H-bonds. acceptors (4-5), H-zv. donors (1-2), molar refraction (56.02-63.83); lipophilicity (Log Po/w (iLOGP), (XLOGP3), (WLOGP); pharmacokinetics (GI absorption - high, BBB (blood brain barrier) – penetration); bioavailability (0.55); potential biotargets (Protein-tyrosine phosphatase 1B (by homology); Hydrolase - Acetylcholinesterase (by homology); Oxidoreductase -Cyclooxygenase-2 (by homology); Protease - Beta-secretase 1 (by homology); Family A G protein-coupled receptor - Serotonin 1a (5-HT1a) receptor (by homology), Serotonin 7 (5-HT7) receptor (by homology); Kinase – Tyrosine-protein kinase JAK3 (by homology)).

**Conclusions.** According to the results of the Swiss TargetPredictio program it is possible to predict pharmacological properties: analgesic, antitumor and antihypertensive effects.



## ДОДАТОК 1



Рисунок 3.3. Результати прогнозування властивостей синтезованих сполуки (I) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

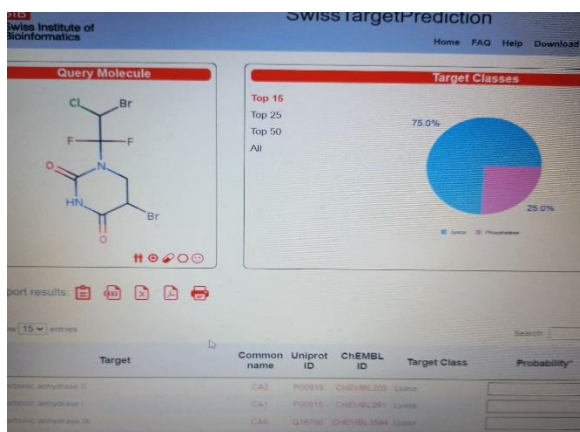


Рисунок 3.4. Результати прогнозування властивостей синтезованих сполуки (II) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics)

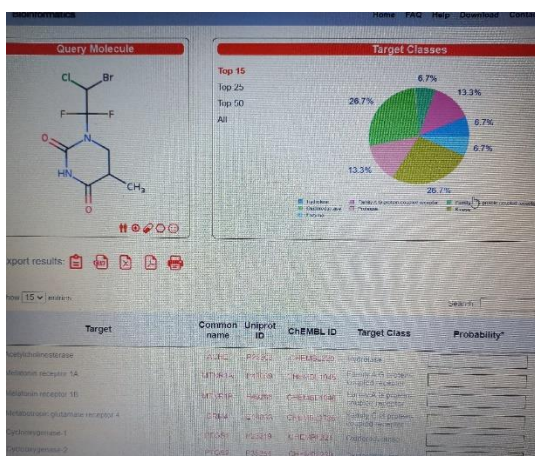


Рисунок 3.5. Результати прогнозування властивостей синтезованих сполуки (III) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics)