

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 – мікрометр
- мл – мілілітр
- ММ – молекулярна маса
- НРФ – нерухома рідка фаза
- нм – нанометр
- РНК – рибонуклеїнова кислота
- РХ – рідинна хроматографія
- см⁻¹ – 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 ^1H – 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

імплементатції 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.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ УРАЦИЛІВ

1.1.Методи синтезу похідних урацилу

Гетероциклічні сполуки, в тому числі, й піримідини синтезують шляхом хімічної модифікації вже синтезованого гетероциклу, або шляхом циклізації ациклічних лінійних фрагментів [3-7].

Модифікація гетероциклічної системи.

Після циклізації лінійних фрагментів утворюються 5,6-дигідроурацили, які окислюють до урацилів (броміду купруму (II) в ДМФА, бромом з відщепленням бромистого водню, перекисом водню) (рис. 1.1.1).

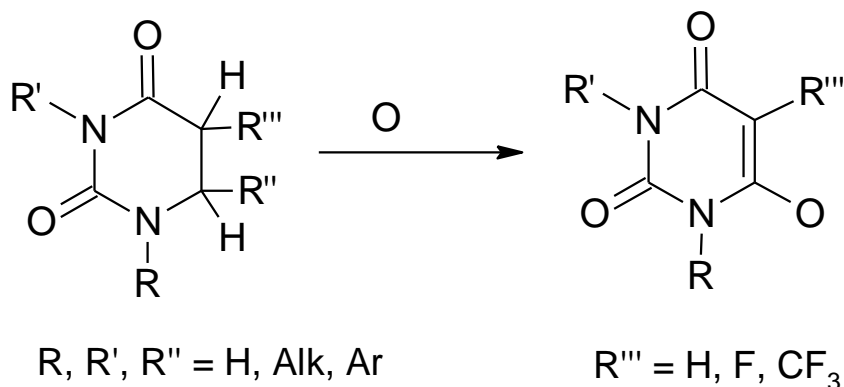


Рисунок 1.1.1. Синтез похідних урацилу хімічною модифікацією діазинового циклу.

Деякі функціональні групи активно гідролізуються з утворенням на їх позиції групи –ОН. До таких груп відносяться галогени, алкокси- (метокси-, етокси-, пропокси-), аміно- групи. Вони можуть гідролізуватися за певних умов. Необхідно підкислювати реакційну суміш (мінеральними кислотами) або підлужнювати за допомогою NaOH або KOH. За цією схемою був розроблений метод синтезу оксипіперидинів, які утворювалися після гідролізу вказаних функціональних груп. Синтезовані оксипіперидини існували у двох таутомерних формах- гідрокси- та кето-. За рахунок лабільного атомів

Гідрогену відбувалася їх міграція з утворенням відповідних таутомерів (рис. 1.1.2).

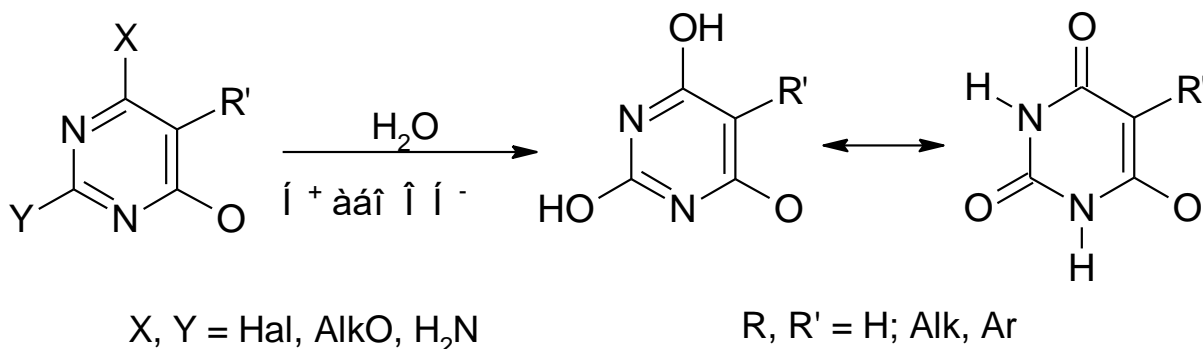


Рисунок 1.1.2. Гідроліз заміщених урацилів.

Трансформація азинового гетероциклу в урацильний при дії на заміщений триазин-2,4-діон фторацетамідом призводить до утворення 5-флуороурацилу (рис. 1.1.3).

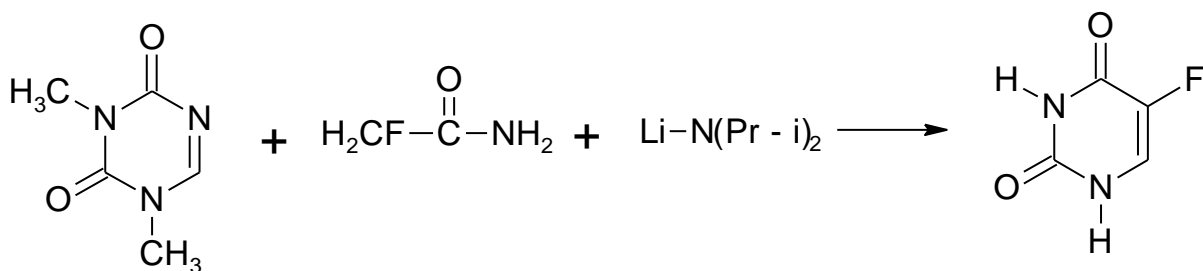


Рисунок 1.1.3. Синтез 5-флуороурацилу.

Синтез гетероциклічних молекул можна проводити, використовуючи ациклічні молекули (рис. 1.1.4).

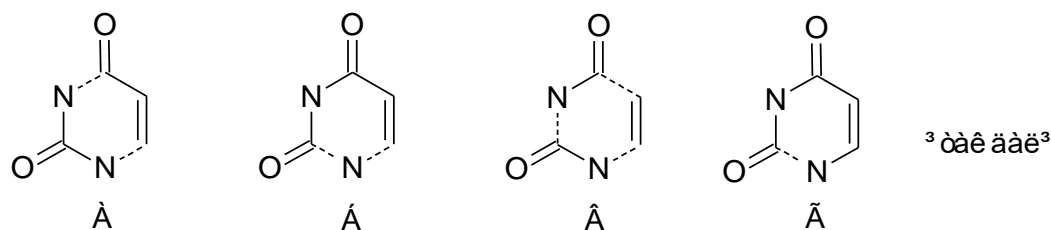


Рисунок 1.1.4. Синтез 5-флуороурацилу.

Здійснення введення деяких функціональних груп (аріл, нітрил-, перфторалкіл-) виконують спочатку, а потім використовують аміни, сечовину, нітрили, ізоціанати та діальдегди та дикетони.

Найбільш широко вивчені методи синтезу, де у якості азотовмісних реагентів застосовують сечовину та її похідні або тіосечовину. В реакціях,

також, використовують насичені або ненасичені естери, або ацеталі та діацеталі з подвійними зв'язками. Часто використовують о-алкілсечовину та її тіоаналогі.

Для синтезу урацилів з перфорованими алкільними замісниками в положеннях 5, 6, використовують метод конденсації сечовини з заміщеним перфорованим гептеном, з наступним гідролізом зв'язків С-Н.

Шляхом замикання циклу при реакції з первинним аміном, також, утворюються гетероцикли. Ізоціанати, як хімічно активні речовини, вступають у конденсацію з олефінами. Іноді урацил добувають циклізацією одного фрагмента з каталітичним відновленням ціаноацетилсечовини в присутності кислот.

1.2. Хімічні модифікації молекули урацилу

Урацили відносяться до класу гетероциклічних сполук з двома гетероатомами Нітрогену у циклі. Присутність Нітрогену призводить до дефіциту електронної густини на атомах Карбону в о- та п-положеннях. Це пояснює, чому реакції електрофільного заміщення у піримідиновому циклі складно перебігають. Електронодонорні дві гідрокси- групи виявляють мезомерний ефект, тому підвищується електронна густина на атомах Карбону у циклі, як це відбувається у незаміщеного бензену. Для урацилів характерні реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення.

Присутність одночасно декількох приблизно однаково активованих нуклеофільних (Нітроген, Оксиген) та електрофільних (Карбон у 5,6 положеннях циклу) реакційних центрів, кратного С=С зв'язку забезпечує участь урацилів у реакціях: електрофільне заміщення, нуклеофільне заміщення, радикальне приєднання, циклоприєднання за ініціації УФ-опроміненням, гідрування та окиснення, перегрупування з розширенням циклу. Урацили є високоактивними хімічними речовинами.

Електрофільне заміщення відбувається селективно. Першим заміщується атом Гідрогену при N₍₁₎ (більш нуклеофільний), після цього атом Гідрогену заміщується при N₍₃₎ (менш нуклеофільний). Найбільш доступним є атом Карбону при потім 5 положенні циклу. Наприклад, синтез Маніха (рис.1.2.1).

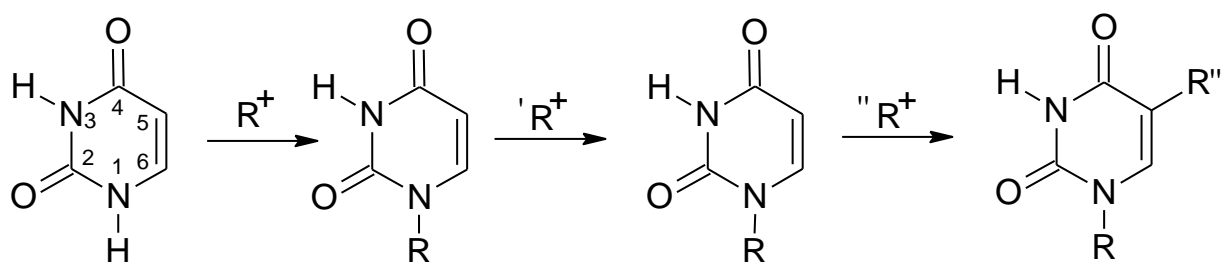


Рисунок 1.2.1. Схема синтезу Маніха.

Гідроліз 1,3-дізаміщених урацилів легше відбувається за N₍₁₎, а потім за N₍₃₎. Таким чином синтезували N₍₃₎-заміщені урацили. На рисунку 1.2.2 показана схема синтезу шляхом гідролізу для 1,3-дифосфорильованих урацилів та 1,3-дитетрагідрофураніл урацилів.

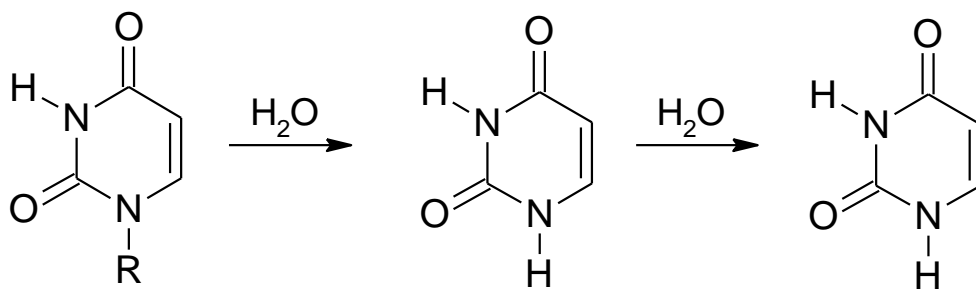


Рисунок 1.2.2. Схема синтезу 1,3-дифосфорильованих урацилів та 1,3-дитетрагідрофураніл урацилів.

Електрофільний агент здатен атакувати атоми Оксигену, однак, такі реакції відбуваються тяжко. Такою реакцією можна назвати реакцію силілування урацилів триметилхлорсиланом. Триметилсилільна група знаходиться виключно при атомах Оксигену.

Реакції алкілювання урацилів необхідні для розробки методів введення тетрагідрофуранового циклу. Алкілюючі агенти можуть бути різноманітними (рис. 1.2.3).

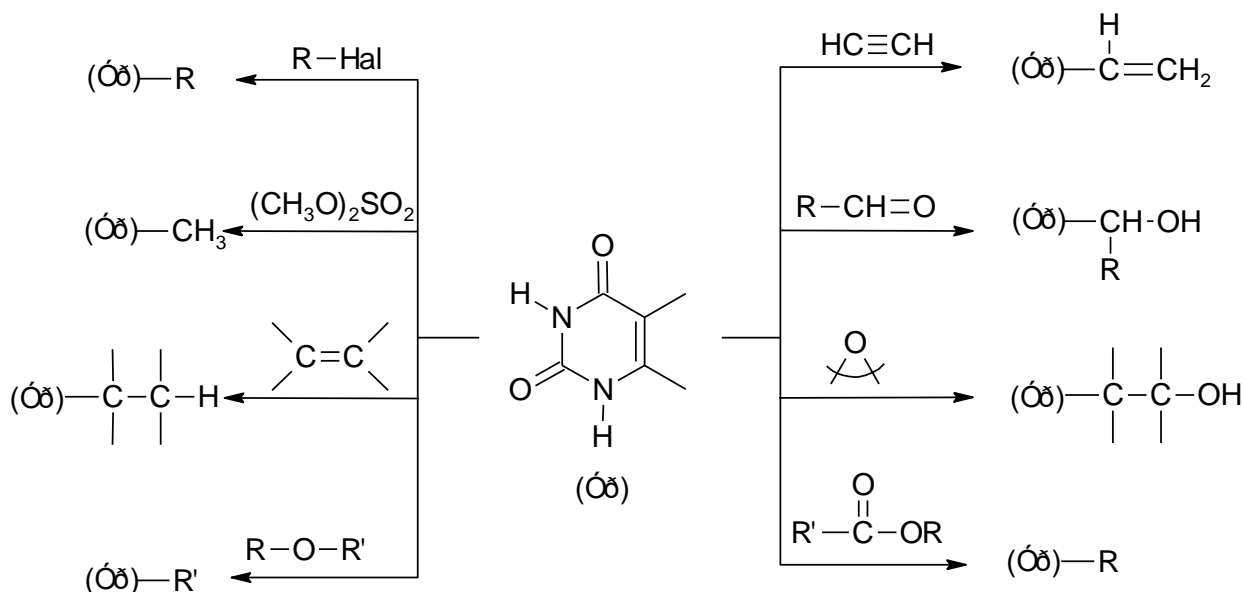


Рисунок 1.2.3. Алкілюючі агенти для дії на урацили.

Як показано на рисунку, у якості алкілюючих агентів використовують різноманітної хімічної будови сполуки: алкілгалогеніди, ацетилен, алкоксисульфати, етилен, етери, альдегіди, епоксиди, естери, карбонові кислоти та їх функціональні похідні. Більш ефективним підходом до цих синтезів є заміна урацилу на його триметилсилільні похідні (каталізатор – чотирихлористе олово), які мають кращу розчинність у органічних розчинниках.

Реакції ацилювання урацилів виконують з хлорангідрідами карбонових або ароматичних кислот у присутності органічних основ за $N_{(1)}$ -положенню циклу. Потім ацилювання відбувається по положенню $N_{(3)}$. Можна використовувати ангідриди карбонових кислот, кислоти за участю конденсуючих агентів – солі 2-галоген-1-метилпіридинію. Ацилювання можливе за позицією атомів Оксигену (схема 1.2.4).

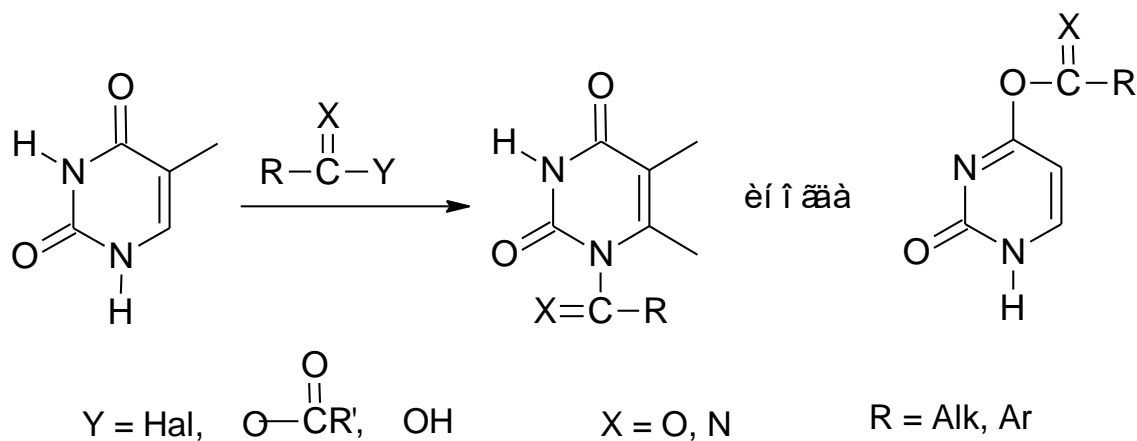


Рисунок 1.2.4. Схеми реакцій ацилювання урацилів.

Атоми Нітрогену можуть бути заміщені, у такої ситуації реакції ацилювання відбуваються за позицією C₍₅₎. Можливе введення форміл-групи до гетероциклу при використанні хлорокису фосфору у ДМФА (реакція Вільсмайєра). Реакція відбувається за позицією C₍₅₎ (рис.1.2.5).

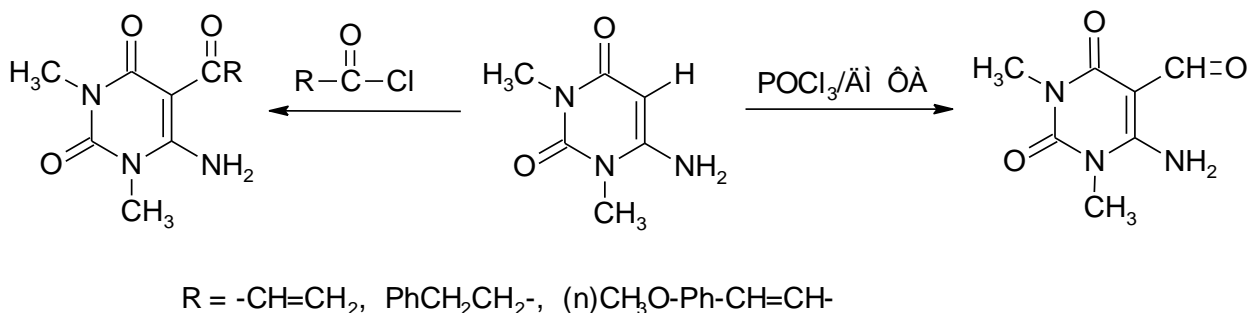


Рисунок 1.2.5. Схеми реакції Вільсмайєра.

Урацили вступають у реакції карбамоїлування з аліфатичними та ароматичними ізоціанатами у полярних розчинниках: ДМФА, ДМСО, піридин.

Процес карбамоїлування відбувається у 2-ї стадії:

- ацилювання дихлорангідридом вугільної кислоти або трихлорметилхлорформіатом;
- заміщення атому Хлору або трихлорметоксильної групи на первинний амін (рис. 1.2.6).

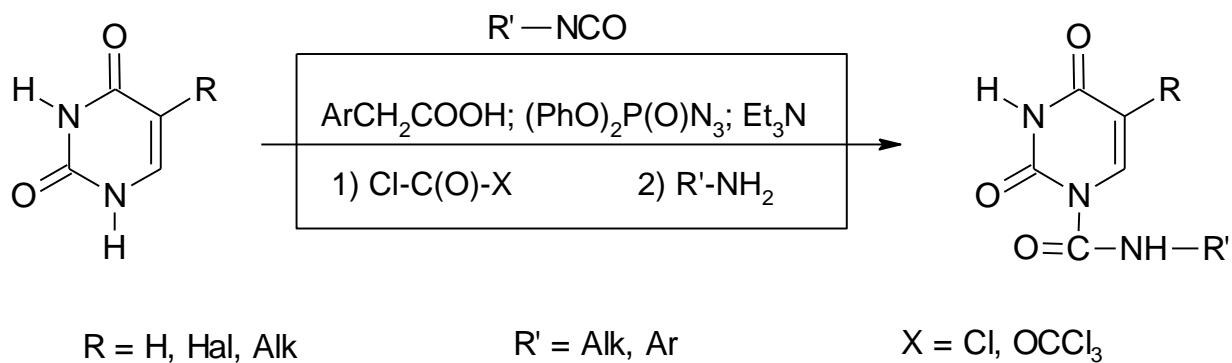


Рисунок 1.2.6. Схеми карбамоїлування урацилів.

Галогенування урацилів відбувається за допомогою ацетил гіпофториту, фтору оксиду, фтору газоподібного. Таким чином синтезують відому лікарську речовину – 5-фторурацил.

До протипухлинних лікарських засобів відносять цитотоксичні засоби, гормони та їх антагоністи, протипухлинні засоби різної хімічної будови. Група цитотоксичних засобів включає алкілюючі засоби, протипухлинні антибіотики та інші інтеркалятори ДНК, антиметаболіти, засоби рослинного та мікробного походження, інгібітори протеїнкіназ, інгібітори деацетилаз та інші.

Антиметаболіти (антагоністи метаболітів) вбудовуються у ядро нуклеїнових кислот, які синтезуються, та незворотно взаємодіють життєво важливими ферментами клітин, порушуючи нормальне ділення клітин. Гемцитабін відноситься до антиметаболітів групи аналогів піримідину, який метаболізується в клітинах до активних ди- та трифосфатних нуклеозидів.

Дифосфатні нуклеозиди інгібують рибонуклеотидредуктазу. Трифосфатні нуклеозиди здатні вбудовуватися у ДНК та РНК.

Окрема група лікарських засобів, які використовують в медичній та фармацевтичній практиках містять у якості активних діючих речовин - це похідні урацилів [8-15].

«Кселода» має хімічну формулу (рис. 1.2.1). Це – пероральний цитостатик, який імітує інфузію 5-флуороурацилу, що відбувається безперервно. Має здатність до активації вибірково в тканинах пухлини, оскільки є високі концентрації ТФ. Капецитабін (N-[1-(5-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-5-фтор-1,2-дигідро-2-окси-4-піридиніл])-n-пентил карбамат) є кристалічною субстанцією з молекулярною масою 359,35. Речовина розчинна у воді, перебуває в стабільному стані в таблетках до 9 місяців.

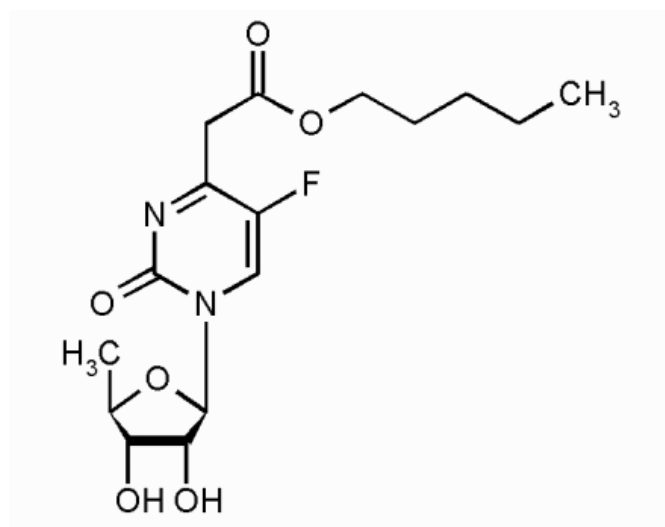


Рисунок 1.2.1. Структурна формула «Кселоди».

Флуоропіримідини (для перорального застосування) мають мету – імітацію безперервної інфузії 5-Флуороурацилу. Це зроблено для того, щоб запобігти необхідності застосування судинних катетерів та інфузаторів і дозаторів, для боротьби із дискомфортом та переживаннями пацієнтів під час внутрішньовенного введення лікарських засобів.

Капецитабін (прийом per os) всмоктується швидко і достатньо повно. При цьому він утворює два метаболіти 5'-ДФЦТ та 5'-ДФУР. Продукти харчування не впливають на значення площіни кривої «час-концентрація» метаболіту 5'-ДФУР та метаболіту 5-ФУ, який утворюється далі. Якщо прийом їжі призначається після введення лікарського засобу при дозі 1250 мг/м², то на

14 день max C капецитабіну та його метаболітів становили від 0,95 до 12,1 мкг/мл. Максимальна C досягається за час від 1,50 до 3,34 год.

Після ферментативного перетворення (потрійний каскад) капецитабін перетворюється на метаболіт 5-ФУ, який є хімічно активним. Капецитабін всмоктується у кишечнику. Він метаболізується в печінці під впливом ферменту карбоксилестераза. Утворюється метаболіт 5'-ДФЦ, який підлягає дії фермента цитидиндезаміназа. Цей фермент високо активний у плазмі крові, в печінці, в пухлинній тканині. 5'-ДФЦ перетворюється у 5'-ДФУ. Фермент тимідинфосфорилаза є активним в пухлинній тканині, він перетворює 5'-ДФУ у кінцевий метаболіт 5-ФУ. Якщо капецитабін перетворюється у метаболіт 5-ФУ під впливом специфічного ферменту безпосередньо в клітинах пухлини, то системна токсичність лікарського засобу була низькою, якщо порівнювати з 5-ФУ, який вводиться безпосередньо до організму. Під час створення лікарського засобу «Кселода» створена молекула, яка активувалася в тканині пухлини.

У разі високої активації лікарського засобу в клітинах та тканинах пухлин, забезпечується висока C 5-ФУ в цих тканинах, якщо порівнювати із здоровими тканинами. При цьому можливо уникнути системного впливу лікарського засобу з надлишком, значно покращити переносимість та зберегти високу протипухлинну активність.

Враховувався специфічний розподіл тимідинфосфорилази (ТФ). Кселода та її метаболіти 5'-ДФЦР та 5'-ДФУР не виявляють цитотоксичну дію. Ці метаболіти стають активними після перетворення у речовину 5-ФУ, його анаболіти.

Тегафур або tegafur, [5-Fluoro-1-(tetrahydro-2-furanyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidinedione]. Близький за своєю антинеопластичною активністю до антиметаболічних фторурацилів. Тегафур відноситься до про-ліків, які

конвертуються в клітинах печінки ферментом цитохром Р-450. 5-Флуороурацил метаболізується на два активні метаболіти, 5-фтор-2-дезоксиуридинмонофосфат (ФДУМФ) та 5-фторуридинтрифосфат (ФУЕФ), під впливом пухлинних та нормальних клітин. Під впливом ФДУМФ блокується синтез ДНК (Дезоксирибонуклеїнова кислота) та поділ клітин шляхом механізму пригнічення тимідилат синтази та відновлення нормальної продукції тимідину, в той час, як ФУЕФ інгібує синтез РНК (рибонуклеїнова кислота) та білків в результаті конкурування з уридинтрифосфатом.

Проведено дослідження щодо вивчення зв'язку між тяжкістю місцевих шкірних реакцій під час лікування кремом 5-фторурацил 4% і кількістю уражень актинічних кератозів (АК) на початковому рівні. Актинічні кератози — це епітеліальні ураження, викликані хронічним впливом УФ-світла, які можуть переходити у пласко клітинний рак. Цей аналіз зроблено на підставі результатів двох багатоцентрових рандомізованих досліджень фази III (HD-FUR3B-048, HD-FUR3B-049) у пацієнтів з актинічними кератозами, які отримували лікування 5-фторурацилом 4% (OD) протягом 4 тижнів. Спочатку порівнювали тяжкість місцевих шкірних реакцій між 5-фторурацилом 4% і 5% за допомогою числової шкали. Досліджували зв'язок між кількістю уражень на початковому рівні та важкими шкірними реакціями на 5-фторурацил 4% OD [16-18].

Лікування кремом 5-фторурацилу 4% було пов'язане з менш серйозними місцевими шкірними реакціями, ніж лікування 5-фторурацилом 5% 2 рази на добу. Кількість уражень АК на початковому рівні має прогностичну цінність щодо тяжкості місцевих шкірних реакцій, які з'являються під час лікування.

Для запобігання рецидиву уражень актинічного кератозу та їх прогресуванню до інвазивної пласко клітинної карциноми, місцеве лікування актинічного кератозу передбачає лікування області раку.

Синтезовано наночастинки шляхом зшивання β -циклодекстрину за допомогою дифенілкарбонату та етилендіамінтетраоцтового діангідриду. Включення 5-фторурацилу в β -циклодекстрин, синтезовані наночастинки досліджували за допомогою ЯМР, FTIR, PXRD, DSC і TGA. Було проведено дослідження вивільнення *in vitro* для оцінки потенційного використання наочастинок на основі β -циклодекстрину як фармацевтичних складових для 5-фторурацилу [19-21].

У разі дезамінування цитозину утворюється урацил у складі ДНК. Всі живі клітини мають стратегію захисту свого геному від утворення урацилів. Захист відбувається за допомогою впливу ферментативної системи та ферментативної активності урацил ДНК-глікозилази (UNG) і дезоксиуридинтрифосфатази (dUTPase). Деякі віруси (поксвіруси та герпесвіруси) кодують власну UNG та dUTPase з метою контролю урациляції власного геному. РНК-віруси, які відносять до ретровірусів, використовують ДНК як проміжний засіб реплікації та кодують dUTPase. Дослідження підтверджують те, що ВІЛ-1 контролює дезамінування цитозину та неправильне включення dUTP. Вірусний білок Vif запобігає захопленню вірусами ферменту цитозиндезамінази APOBEC3G. Домен вірусної інтегрази Gag-Pol допомагає упаковку урацил ДНК-глікозилази UNG2. Транскрипти вірусу ВІЛ-1 заряджені основами урацилу при відсутності Vif або UNG2. Це призводить до інактивації вірусу [22, 23].

Важливим фармакокінетичним параметром лікарських засобів – похідних урацилу є їх біодоступність (F). При внутрішньовенному введенні препарату вона може сягати 100%. На біодоступність урацилів впливають шляхи введення препарату, фізіологічні фактори, інші лікарські засоби, які вживаються одночасно та можуть вступати у реакції конкуруючого метаболізму. В результаті цього, значення біодоступності знижується. Наприклад, біодоступність метотрексату – 60%, пропілтіоурацилу -80-90%.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОСОБЛИВОСТІ АНАЛІЗУ НОВИХ ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ

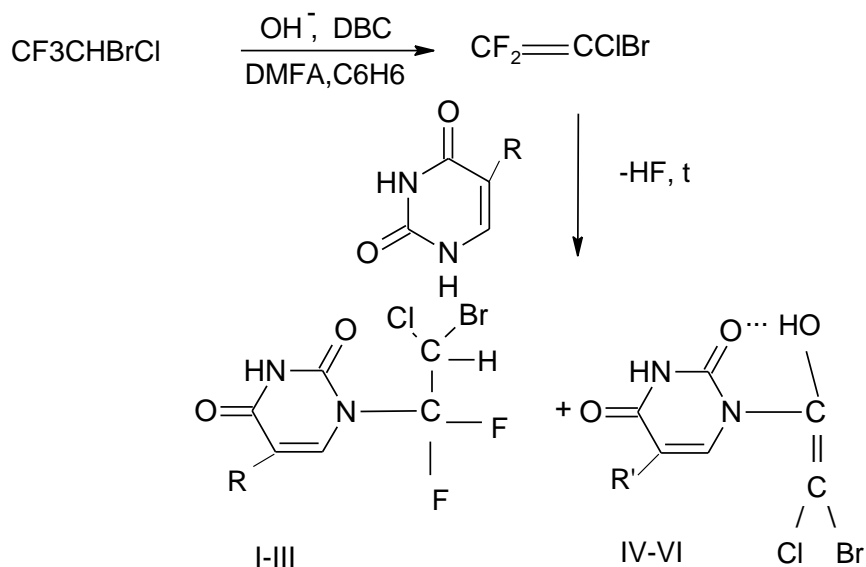
2.1. Синтез нових похідних урацилу

Біологічно активна сполука – біс-похідне 5-ФУ була синтезована раніше, була розроблена методика унікального синтезу у присутності дибензо-18-краун-6-ефіру при підлученні. Синтезована речовина проявила протипухлинну активність на моделях пухлинного зросту: Саркоми 45, Лімфосаркомі Пліса, Карциномі Герена тощо [24, 25].

Розроблений метод синтезу використовували для подальшого добування N-похідних 5-заміщених урацилів (I-VI), які, як планувалося, будуть містити у структурі молекул нову фармакофорну групу, а саме, 1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил-, завдяки якій можливі нові біологічні властивості синтезованих сполук.

Нове фармакофорне угруповання 1',1'-дифтор-2'-бром-2'- хлоретил-має набір Hal (F, Br, Cl), які за своїм впливом на основну частину молекули відносяться до електроноакцепторних груп, оскільки відтягують електронну густину від сігма-зв'язків на себе. При цьому вони проявляють негативний індукційний ефект. З іншого боку, атоми Hal мають неподілену пару р-електронів, яка буде вступати у спряження із кратними зв'язками або р-електронами сусідніх атомів Hal. При цьому спостерігається позитивний мезомерний ефект, а галогени виступають у ролі електронодонорів.

Сполуки (I-III) з потенційними фізіологічними властивостями було отримано взаємодією еквімолярних кількостей фторотану та 5-заміщених урацилів в системі розчинників (бензен – ДМФА – діетиловий етер) в лужному середовищі в присутності міжфазного каталізатору дибензо-18-краун-6-ефіру або в іншому варіанті – в ДМСО при застосуванні поташу (прожарений) одержані наступні сполуки (I-IV), (рис.2.1.1).



â R=R'= F (I, IV), Br (II, V), CH₃ (III, VI)

Рисунок 2.1.1. Синтез похідних 5-заміщених урацилів

Після проведення цієї реакції можна розвивати нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул. Особливості хімічної структури таких молекул дозволяють вводити у склад молекул раніше не описані в літературі фармакофорні угруповання.

2.2. Інструментальне підтвердження структури синтезованих похідних урацилу

Спектральні та фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (I-III) та продуктів їх гідролізу (IV-VI).

За допомогою методу ПМР-спектроскопії встановлено, що реакція проходить по атому водню при N₍₁₎ та утворюються два типи продуктів: N₍₁₎-фтор(галоген)заміщені урацили (I-III) та продукти їх гідролізу з подальшим, можливо, дегідрофторуванням, гідроксипохідні (IV-VI), для кожного з яких характерна діастереотопність в результаті наявності в молекулах сполук (I-VI) асиметричного атому вуглецю.

В ЯМР¹H спектрах сполук (I-VI) при 11.00-11.25 м.д. відсутній сигнал протону при N₍₁₎ молекули 5-заміщеного урацилу. Сигнали протонів при C₍₆₎H знаходяться при 7.219 - 7.365 м.д. Сигнали протонів при N₍₃₎H гетероциклу спостерігаються при 10.562 -10.803 м.д. (рис.2.2.1).

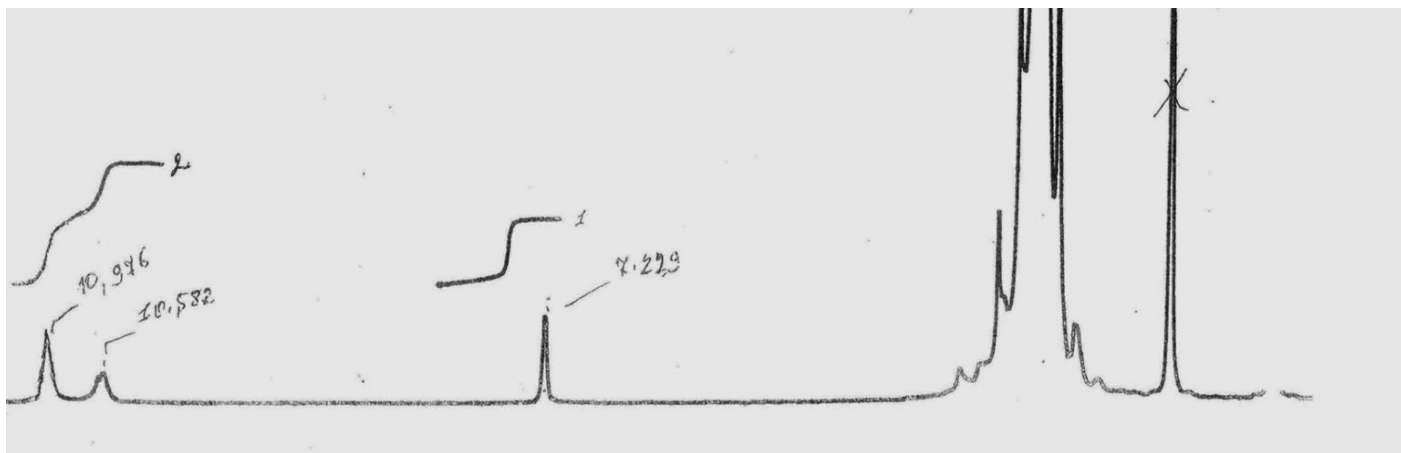


Рисунок 2.2.1. Сполука (I). ЯМР¹H спектр.

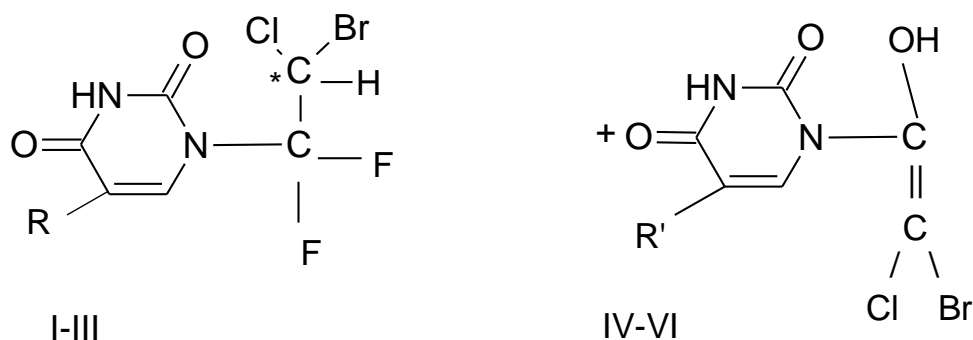
Теоретично сигнал протону групи -CF₂CHBrCl повинен спостерігатися у формі квартету дублетів в області 5.801-5.885 м.д.. Однак, завдяки використанню дейтерованого розчиннику протон заміщується на дейтерій, а сигнал не виявляється.

Необхідно вказати основні спектральні характеристики сполук (I-VI). ІЧ-спектри (KBr, см⁻¹). Можна ідентифікувати: сигнали груп C=O в області 1710, 1750 см⁻¹; сигнали C-Нal в області 550-690 см⁻¹; сигнали НО- в області 3200-3400 см⁻¹; сигнали СН₃- радикалу в області 2820-3000 см⁻¹.

Спектри ЯМР¹H (ДМСО-D₆ ТМС, м.д.). Ідентифіковано сигнали Н в C₍₆₎H при 7.228, 7.229 м.д. у вигляді синглету; Н в N₍₃₎H при 10.562 м.д., при 10.580 м.д., при 10.582 м.д. у вигляді синглету; 3Н в СН₃- при 1.714 м.д., при 1.74 м.д. у вигляді синглету; Н в ОН при 10.970 м.д., при 10.976 м.д., при 11.03

м.д. у вигляді синглету. Таким чином, структура синтезованих сполук була підтверджена спектральними методами і не викликає сумніву.

Молекули сполук (I-VI) мають асиметричні атоми вуглецю (*), тому можна зробити висновок щодо наявності діастереотопності молекул (рис.2.2.2):



ää R= R'= F (I, IV), Br (II, V), CH₃ (III, VI)

Рисунок 2.2.2. Оптичні ізомери синтезованих сполук (I-VI).

Синтезовані молекули містять набір функціональних груп, які у своїй множині формують фармакофорні угруповання, В молекулах сполук I-III та IV-VI присутні електрононегативні групи: кето-, атоми F, Br, Cl, а також електронодонорні групи: метил-радикал, гатероциклічні аміно-групи. За рахунок такого сполучання в молекулах сполук I-III взаємодіють позитивний мезомерний ефект та негативний індуктивний ефект, які взаємопригнічують один одного, створюють спряжену систему з делокалізованою ароматичністю. Молекули характеризуються спряженою системою з делокалізованою ароматичністю. Особливості структурового розташування перспективних фармакофорів відкриває можливості для формування активних центрів для взаємодії з біологічними мішенями. Особливості просторового розташування дифлуорометиленової та бромохлорометиленової груп дозволяють існувати у формі активних оптичних ізомерів, які здатні до обертання площини поляризованого світла.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Під час роботи з програмою Swiss TargetPrediction (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) необхідно навчитися користуватися меню програми.

Верхній чорний банер містить посилання на оновлений список онлайн-інструментів CADD (розробник SIB Molecular Modeling Group). Можна користуватися піктограмами сумісності, які з'являються. Меню заголовка надає доступ до, як попередньої версії програми, так й оновлених сторінок поширених запитань, довідки. Можливе оцінювання прогностичної здатності нової версії (рис. 3.1).

The image shows a screenshot of the SwissTargetPrediction web application interface. The interface includes a navigation menu at the top with links like 'Click2Drug', 'SwissDock', 'SwissParam', 'SwissSidechain', 'SwissBioisostere', 'SwissTargetPrediction', 'SwissADME', 'SwissSimilarity', and 'About us'. Below the navigation is a header with the SIB logo and the text 'Swiss Institute of Bioinformatics' and 'SwissTargetPrediction'. The main content area contains a description of the tool, a 'Select a species' section with radio buttons for 'Homo sapiens', 'Mus musculus', and 'Rattus norvegicus', and a 'Paste a SMILES in this box, or draw a molecule' section. A red 'Predict targets' button is visible. A chemical structure is shown in a sketcher window. The interface is annotated with blue boxes and lines pointing to various elements: 'Input query molecule as SMILES', 'Import query molecule by name or from file', 'Draw or modify query molecule using MarvinJS molecular editor', 'Links to online CADD tools developed by the SIB Molecular Modeling Group', 'Download validation sets', 'Select an example query molecule', 'Launch prediction (red and active upon completion of input)', 'Clear text box and sketcher', and 'Select origin species'.

Рисунок 3.1. Сторінка введення SwissTargetPrediction, на якій можна побачити основні новинки та елементи, які позначено синім кольором.

Після вибору формули молекула, запит вводиться як SMILES або за допомогою скетчера MarvinJS для відкриття, імпорту або зміни молекулярної

структури. «Передбачити цілі» стає червоною та активною, коли надається вхідна молекула.

Після вибору виду походження для прогнозу молекулу можна ввести як SMILES у ліве спеціальне текстове поле або редактором MarvinJS справа, що дозволяє зручно малювати хімічні структури. Скетчер містить функції, пов'язані з веб-сервісами JChem для імпорту сполуки з файлу (локально чи через мережу) або за назвою (хімічна чи звичайна). Скетчер має можливості копіювання/вставлення та синхронізований із текстовим полем SMILES. Це забезпечує простий спосіб модифікації молекул.

Функція «Передбачити цілі» стає червоною та активною після надання молекули запиту. При цьому ініціюється процес обчислення з хімічною обробкою вхідної структури через веб-сервіси JChem (версія 18.29.0) і Openbabel (версія 2.4.1).

Кекулізація, канонізація та гідрування при рН 7,4 застосовуються до SMILES, який потім транслюється у бінарні вектори FP2 та 20 конформерів для остаточного створення векторів ES5D. Реалізується перевірка вхідної молекули через JChem Structure Checker.

Виконується процедура виявлення помилок, якщо сполука запиту містить некоректну валентність, проблеми з ароматичністю, розірвані зв'язки або некоректну назву атома/псевдоатома. Потім розпочинається фактичний скринінг (2D, 3D), щоб знайти подібні молекули серед сполук, які експериментально активні на одному або кількох із 3068 білків.

Після надсилання з'являється статус обчислення, починаючи зі структурної перевірки.

Ця тимчасова сторінка пов'язана із системою керування навантаженням (Slurm версії 17.11.2) – це інформація про те, що робота стоїть у черзі або виконується. Різні етапи обчислення прозорі для користувача. Загальний процес можна відстежувати на панелі.

Розпочаті розрахунки займають від 15 до 20 секунд для сполуки розміром молекули, подібної до лікарського засобу. Прогнози відображаються на першій сторінці виводу.

Основна інформація, представлена на цій сторінці результатів (рис. 3.2), складається з таблиці списку можливих білкових мішеней, на основі ліганду з подвійною оцінкою запитуваної молекули щодо колекції відомих активних речовин.

Рядки таблиці ранжують відповідно до ймовірності того, що відповідний білок (докладно описаний – посилання на Genecard, UniProt або ChEMBL) буде фактичною мішенню молекули запиту.

The screenshot shows a web interface for target prediction. At the top, there are several navigation buttons: 'Select the number of targets to display per table page', 'Recall of query molecule', 'Results download and printing options', 'Summary of target classes (click for full size graph)', and 'Search in table'. Below these are two main sections: 'Query Molecule' and 'Target Classes'. The 'Query Molecule' section displays a chemical structure. The 'Target Classes' section shows a pie chart with a legend indicating 80.0% for Kinase, 6.7% for Voltage-gated ion channel, 6.7% for Enzyme, and 6.7% for Chemodectoma. Below the pie chart is a table of predicted targets. The table has columns for Target, Common name, Uniprot ID, ChEMBL ID, Target Class, Probability, and Known actives (3D/2D). The table lists various targets, including Tyrosine-protein kinase JAK1, Tyrosine-protein kinase JAK2, Tyrosine-protein kinase JAK3, JAK3/JAK1, Tyrosine-protein kinase TYK2, JAK1/JAK2/TYK2, Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase, HMG-CoA reductase (by homology), JAK2/JAK1, HERG, Protein kinase C gamma, Protein kinase C delta, Protein kinase C alpha, Protein kinase C beta, and Protein kinase C (PKC). The interface also features a search bar and a 'Show 15 entries' button. At the bottom, there are several navigation buttons: 'Sort by content of any column', 'List of predicted targets', 'Links to GeneCards, UniProt, ChEMBL', 'Browse table pages', and 'Known actives similar in 3D / 2D (click on numbers for display or click on icon to download)'. The interface is annotated with blue boxes and lines pointing to various features.

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
Tyrosine-protein kinase JAK1	JAK1	P23458	CHEMBL2835	Kinase	71 / 19	↓
Tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2	O60674	CHEMBL2971	Kinase	94 / 19	↓
Tyrosine-protein kinase JAK3	JAK3	P92333	CHEMBL2148	Kinase	56 / 18	↓
JAK3/JAK1	JAK3 JAK1	P92333 P23458	CHEMBL3038491	Kinase	2 / 8	↓
Tyrosine-protein kinase TYK2	TYK2	P29597	CHEMBL3553	Kinase	14 / 1	↓
JAK1/JAK2/TYK2	TYK2 JAK2 JAK1	P29597 O60674 P23458	CHEMBL3301390	Kinase	0 / 2	↓
Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase	TGM2	P21980	CHEMBL2730	Enzyme	1 / 0	↓
HMG-CoA reductase (by homology)	HMGCR	P04035	CHEMBL462	Oxidoreductase	136 / 0	↓
JAK2/JAK1	JAK1 JAK2	P23458 O60674	CHEMBL3038492	Kinase	0 / 1	↓
HERG	KCNH2	Q12809	CHEMBL240	Voltage-gated ion channel	19 / 0	↓
Protein kinase C gamma	PRKCG	P05129	CHEMBL2938	Kinase	9 / 0	↓
Protein kinase C delta	PRKCD	Q05655	CHEMBL2996	Kinase	43 / 0	↓
Protein kinase C alpha	PRKCA	P17252	CHEMBL299	Kinase	80 / 0	↓
Protein kinase C beta	PRKCB	P05771	CHEMBL3045	Kinase	19 / 0	↓
Protein kinase C (PKC)	PRKCC	Q05513	CHEMBL3438	Kinase	1 / 0	↓

Рисунок 3.2. Сторінка виведення прогнозу. Основні новинки та оновлені елементи позначено синім кольором.

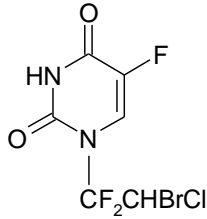
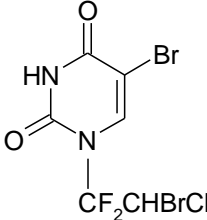
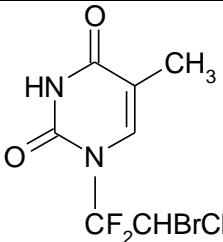
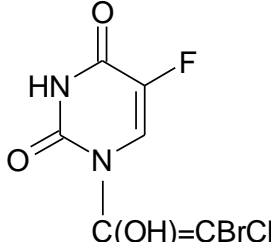
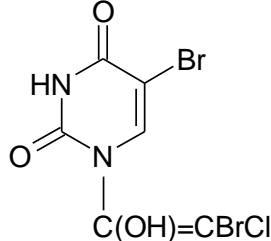
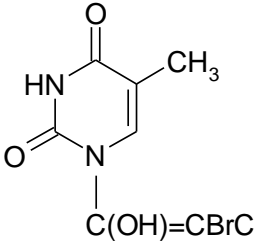
Версія 2019: мішені з протеїнового комплексу подано повною назвою (ідентифікатор ChEMBL), а їхні компоненти пов'язані з Genecard та UniProt.

Значення ймовірності (зелені смужки) обчислюються на основі комбінованих показників найбільш схожих сполук на запитувану молекулу (2D та 3D), які є активними на даний білок. Це значення ілюструє ймовірність того, що біологічно активна молекула матиме певний білок як мішень, але не ймовірність бути біологічно активною. Мішені з тегом «(за гомологією)» є прогнозами, заснованими на подібних молекулах, активних на білках, які демонструють достатній рівень гомології. Типовий випадок пов'язаний з ортологією, де мішень передбачається для вибраного виду, але на основі подібності запитуваної молекули зі сполуками, активними на білках-ортологах. В стовпчику показано кількість сполук, які є активними щодо кожної переліченої мішені та дуже схожі на запитувану молекулу. Порогові значення становлять 0,65 для індексу Танімото на FP2 (2D) та 0,85 для схожості на Манхеттені на ES5D (3D). Ці числа є гіпертекстовими посиланнями на сторінки з інформацією про сполуки, які дали прогноз (активні речовини). Розширені можливості порівняно зі старою версією забезпечує реалізація плагіна DataTables (версія 1.10.18). Кількість передбачених цілей для відображення можна налаштувати під час перегляду сторінок до 15, 25, 50 або всіх (максимум 100). Таблицю можна відсортувати за стовпцем, натиснувши на заголовок, і вікно пошуку дозволяє фільтрувати результати. Розширені параметри експорту надаються користувачам, натискаючи спеціальні значки. Таблицю можна завантажити в різних форматах (PDF, CSV або Excel), скопіювати в буфер обміну, безпосередньо роздрукувати.

Отримані результати:

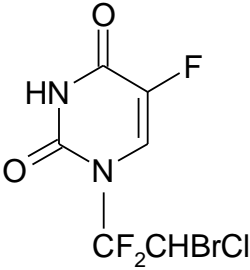
Комп'ютерний аналіз синтезованих сполук (I-VI) було виконано за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics). Нами були досліджені монозаміщені урацили з фармакофорними угрупованнями (I-VI) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1. Хімічні формули монозаміщених урацилів

№ п/п	Хімічна формула
I	 <p>Chemical structure of 5-fluoro-1-(chlorodifluoromethyl)uracil. The uracil ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position and a chlorodifluoromethyl group (-CF₂CHBrCl) at the 1-position.</p>
II	 <p>Chemical structure of 5-bromo-1-(chlorodifluoromethyl)uracil. The uracil ring is substituted with a bromine atom at the 5-position and a chlorodifluoromethyl group (-CF₂CHBrCl) at the 1-position.</p>
III	 <p>Chemical structure of 5-methyl-1-(chlorodifluoromethyl)uracil. The uracil ring is substituted with a methyl group (-CH₃) at the 5-position and a chlorodifluoromethyl group (-CF₂CHBrCl) at the 1-position.</p>
IV	 <p>Chemical structure of 5-fluoro-1-(chloro(hydroxy)methyl)uracil. The uracil ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position and a chloro(hydroxy)methyl group (-C(OH)=CHBrCl) at the 1-position.</p>
V	 <p>Chemical structure of 5-bromo-1-(chloro(hydroxy)methyl)uracil. The uracil ring is substituted with a bromine atom at the 5-position and a chloro(hydroxy)methyl group (-C(OH)=CHBrCl) at the 1-position.</p>
VI	 <p>Chemical structure of 5-methyl-1-(chloro(hydroxy)methyl)uracil. The uracil ring is substituted with a methyl group (-CH₃) at the 5-position and a chloro(hydroxy)methyl group (-C(OH)=CHBrCl) at the 1-position.</p>

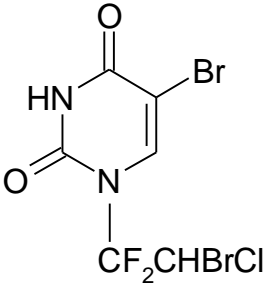
Комп'ютерний аналіз синтезованих сполук (I-IV) було виконано за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics). Результати представлено (табл. 3.2-3.5), додаток (рис. 3.3- 3,6) [26].

Таблиця 3.2. Результаті прогнозування властивостей синтезованих сполуки I за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

	
Кількість поворотних зв'язків	2
Кількість. Н-зв. акцепторів	5
Кількість Н-зв. донорів	1
Молярна рефракція	56.02
Ліпофільність	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	1.05
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	1.80
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	1.93
Consensus Log $P_{o/w}$	1.49
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - так
Спорідненість до лікарських речовин	Lipinski Так; 0 violation Ghose Так Veber Так
Оцінка біодоступності	0.55
Оцінка як потенційного об'єкту медичної хімії	PAINS 0 оповіщень Brenk 2 оповіщення: N-C-Hal, Alk

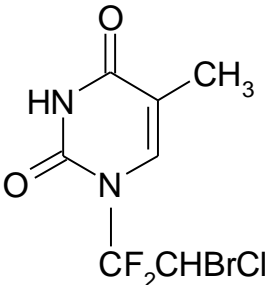
	Leadlikeness + Синтетичне відтворення (Synthetic accessibility) 3.63
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Фосфатаза (протеїн-тирозин фосфатаза 1B) (за гомологією)

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

	
Кількість поворотних зв'язків	2
Кількість Н-зв. акцепторів	4
Кількість Н-зв. донорів	1
Молярна рефракція	63.83
Ліпофільність	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	1.25
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	2.21
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	1.93
Consensus Log $P_{o/w}$	1.73
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - так
Спорідненість до лікарських речовин	Lipinski Так; 0 violation Ghose Так Veber Так
Оцінка біодоступності	0.55

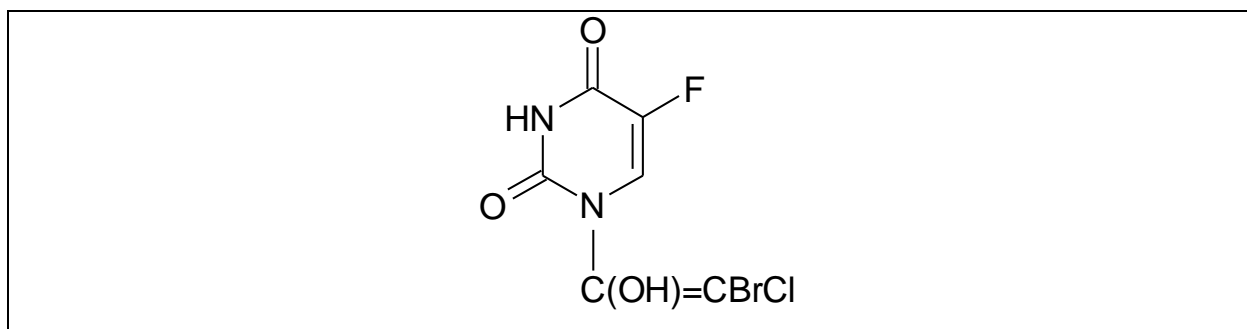
Оцінка як потенційного об'єкту медичної хімії	PAINS 0 оповіщень Brenk 2 оповіщення: N-C-Hal, Alk Leadlikeness MW>350 Синтетичне відтворення (Synthetic accessibility) 3.42
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Фосфатаза (протеїн-тирозин фосфатаза 1B) (за гомологією)

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

	
Кількість поворотних зв'язків	2
Кількість Н-зв. акцепторів	4
Кількість Н-зв. донорів	1
Молярна рефракція	60.77
Ліпофільність	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	1.51
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	1.89
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	1.81
Consensus Log $P_{o/w}$	1.60
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - так

Спорідненість до лікарських речовин	Lipinski Ghose Veber	Так; 0 violation Так Так
Оцінка біодоступності		0.55
Оцінка як потенційного об'єкту медичної хімії	PAINS Brenk Leadlikeness Синтетичне відтворення (Synthetic accessibility)	0 оповіщень 2 оповіщення: N-C-Hal, Alk MW>350 3.53
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Гідролаза – ацетилхолінестераза (за гомологією) Оксидоредуктаза – циклооксигеназа-2 (за гомологією) Протеаза – бета-секретаза 1 (за гомологією) Родина AG протеїн-зв'язаний рецепторів – серотонін 1a (5HT1a) рецептор (за гомологією), серотонін 7 (5-HT7) рецептор (за гомологією) Кіназа – тирозин-протеїнкіназа JAK3 (за гомологією)	

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



Кількість поворотних зв'язків	1
Кількість Н-зв. акцепторів	4
Кількість Н-зв. донорів	2
Молярна рефракція	56.97
Ліпофільність	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	1.25
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	1.59
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	0.85
Consensus Log $P_{o/w}$	0.86
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - відсутній
Спорідненість до лікарських речовин	Lipinski Так; 0 violation Ghose Відсутня Veber Так
Оцінка біодоступності	0.55
Оцінка як потенційного об'єкту медичної хімії	PAINS 0 оповіщень Brenk 1 оповіщення: N-C-Hal, Alk Leadlikeness + Синтетичне відтворення (Synthetic accessibility) 3.51
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Гідролаза – аденазин деаміназа (за гомологією) Протеаза – тромбін (за гомологією) Лізосомал α -глюкозίδαза (за гомологією) Ензим – моноамін оксидаза А (за гомологією), моноамін оксидаза В (за гомологією)

Аналоги:

Згідно до комп'ютерного прогнозування синтезовані сполуки мають аналоги БАР та ЛЗ, які мають застосування в медичній та фармацевтичній практиках.

Сполука II

EVT 101 проникає в мозок; дози добре переносяться людиною та будуть клінічно значущими, виявляє активність у областях, пов'язаних із болем, модулює активність певних ділянок мозку під час виконання когнітивних завдань, пов'язаних із хворобою Альцгеймера. **EVT-101** (або **ENS-101**) це експериментальний лікарський засіб, який створено для лікування великого депресивного розладу. Особливість його дії: селективний антагоніст рецептору NMDA 2B.

Триметоприм за хімічною будовою є похідним діамінопіримідину. Це синтетичний антибіотик. Біодоступність: перорально – 90-100%, в/в – 100%. Зв'язується із протеїнами плазми. З позитивним результатом проникає через гемато-енцефалічний бар'єр. Активні метаболіти триметоприму утворюються в печінці. Триметоприм є антифолатним антибактеріальним засобом, який інгібує бактеріальну дигідрофолатредуктазу (DHFR), критично важливий фермент, який каталізує утворення тетрагідрофолієвої кислоти (ТНФ), таким чином він перешкоджає синтезу бактеріальної ДНК і, зрештою, продовжує виживати бактерії. Триметоприм часто використовується в комбінації з сульфаметоксазолом через їхні комплементарні та синергічні механізми, але може використовуватися для монотерапії при лікуванні та/або профілактиці інфекцій сечовивідних шляхів. Він структурно та хімічно споріднений з піриметаміном, іншим антифолатним антимікробним препаратом, який використовується в лікуванні плазмодіальних інфекцій. Антибіотик «Сульфадемоксазол-Триметоприм» призначають для профілактики розвитку пневмонії при лікуванні хіміотерапією. Описано ряди небажаних ефектів триметоприму, а саме: розвиток мультиформної еритеми, синдром Стивенса-Джонсона, епідермальний некроліз (синдром Лайелла), пурпури Шенлейна-

Геноха, гепатит, псевдомембранозний коліт, асептичний менінгіт, атоксія, судоми, галюцинації.

Сполука III

Делгоцитиніб досліджується в клінічному дослідженні NCT03683719 (Фаза 2b Дозування для оцінки крему Delgocitinib 1, 3, 8 і 20 мг/г у порівнянні з носієм крему Delgocitinib протягом 16-тижневого періоду лікування хронічної екземи рук).

Гуаноксан є антигіпертензивним засобом, подібним за механізмом дії до гуанетидину; може спричинити пошкодження печінки. Guanoxan був схвалений у Великобританії, але був вилучений з ринку через гепатотоксичність. За напрямком дії гуаноксан подібний до гуанабензу. Гуаноксан синтезують на основі пірокатехіну. Синтез гуаноксану є багатоступеневим: реакції епіхлоргідрином, сульфатом 5-метилізотіосечовини.

Сполука IV

Проксіббарбал (або **Іпронал**) є седативним засобом із групи похідних барбітурової кислоти. Речовина має хімічну номенклатурну назву за IUPAC 5-(2-Гідроксипропил)-5-(2-пропенил)-2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрион.

Зменшує нейровегетативні порушення, які проходять паралельно із психосоматичними розладами. Має заспокійливу дію: блокує тривогу, страх, підвищену збудливість. Регулює функції ретикулярні формації, гіпоталамуса та вегетативної нервової системи. Є монокомпонентним препаратом. Відноситься до антидепресантів. Призначається у разі стійкого стресу, неврастенії, при синдромі «роздратованого» кишечника, при мігрені, при нейродерматозах. Був схвалений у Франції, але був вилучений з ринку через ризик індукції імуніалергічної тромбоцитопенії.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналітичне дослідження особливості хімічної структури нових анельованих похідних урацилу та їх структурно споріднених сполук, а саме, нових синтезованих похідних 5-заміщених урацилів, взаємозв'язок їх структури-біологічної активності.
2. Реалізовано комп'ютерне прогнозування фармакологічних властивостей та нецільових ефектів за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) синтезованих похідних 5-заміщених урацилів за фізико-хімічними та біологічними параметрами.
3. На підставі отриманих результатів зроблено порівняльний аналіз та інтерпретовано отримані дані щодо потенційних властивостей нових анельованих похідних урацилу та їх структурно споріднених сполук щодо кількості поворотних зв'язків (1-2), Н-зв. акцепторів (4-5), Н-зв. донорів (1-2), молярної рефракції (56,02-63,83); ліпофільності ($\text{Log } P_{o/w}$: iLOGP, XLOGP3, WLOGP; фармакокінетики (гастро-інтестинальна (GI) абсорбція – висока, гемато-енцефалічний бар'єр (BBB, blood brain barrier); оцінки сполук як потенційного об'єкту медичної хімії; biodоступності (0.55); даних щодо синтетичного відтворення сполук; прогнозованих потенційних біологічних мішеней (Гідролаза, Протеаза, Ензими, Фосфатаза, Оксидоредуктаза, Родина AG протеїн-зв'язаний рецепторів – серотонін 1a (5HT1a) рецептор (за гомологією), серотонін 7 (5-HT7) рецептор (за гомологією), Кіназа – тирозин-протеїнкіназа JAK3 (за гомологією); прогнозованих фармакологічних властивостей – аналгетична, протипухлинна, антигіпертензивна дії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Antoine Daina, Olivier Michielin, Vincent Zoete. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, Volume 47, Issue W1, 02 July 2019, Pages W357–W364, <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>.
2. Cereto-Massagué A., Ojeda M.J., Valls C., Mulero M., Pujadas G., Garcia-Vallvé S. Tools for in silico target fishing. *Methods*. 2015; 71: 98 –103.
3. Uracil. *CAS Common Chemistry*. CAS, a division of the American Chemical Society, n.d. https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=66-22-8 (retrieved 2023-11-24) (CAS RN: 66-22-8). Licensed under the Attribution-Noncommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).
4. 2,4-Pyrimidinediol. *CAS Common Chemistry*. CAS, a division of the American Chemical Society, n.d. https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=51953-14-1 (CAS RN: 51953-14-1). Licensed under the Attribution-Noncommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).
5. Uracil [USAN:JAN]
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/?source=chemidplus&sourceid=0000066228>
6. European Chemicals Agency (ECHA): <http://echa.europa.eu/>, <https://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>
7. Jubeen F, Liaqat A, Amjad F, Sultan M, Iqbal SZ, Sajid I, et al. Synthesis of 5-fluorouracil cocrystals with novel organic acids as coformers and anticancer evaluation against HCT-116 colorectal cell lines. *Cryst Growth Des.* 2020;20(4):2406–2414. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b01570.

8. Elena Cantone, Rossella Negri, Emanuela Roscetto, Rossella Grassia, Maria Rosaria Catania, Pasquale Capasso, Marianna Maffei, Amata Amy Soriano, Carlo Antonio Leone, Maurizio Iengo, Luigi Greco. In Vivo Biofilm Formation, Gram-Negative Infections and TAS2R38 Polymorphisms in CRSw NP Patients. *The Laryngoscope* . 2018 Oct;128(10): E339-E345. doi: 10.1002/lary.27175.
9. Jennifer Marx Fernandes, Elisa Helena Farias Jandrey, Fernanda Christtanini Koyama, Katia Ramos Moeira Leite, Anamaria Aranha Camargo, Érico Tosoni Costa, Rodrigo Oliva Perez, Paula Fontes Asprino. Metformin as an Alternative Radiosensitizing Agent to 5-Fluorouracil During Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2020 Jul;63(7):918-926. doi: 10.1097/DCR.0000000000001626.
10. Eggert Stockfleth, Nathalie Bégeault, Alain Delarue. Intensity of Local Skin Reactions During 5-Fluorouracil Treatment Related to the Number of Actinic Keratosis Lesions: A Post Hoc, Exploratory Analysis. *Dermatol. Ther*. 2022 Feb;12(2): 467-479. doi: 10.1007/s13555-021-00668-9.
11. Hadeia Mashaqbeh, Rana Obaidat, Nizar A Al-Shar'i, Tamam El-Elimat, Soraya Alnabulsi. Weak complexation of 5-fluorouracil with β -cyclodextrin, carbonate, and dianhydride crosslinked β -cyclodextrin: in vitro and in silico studies. *Res Pharm Sci*. 2022 Jul 14;17(4): 334-349. doi: 10.4103/1735-5362.350235.
12. Information NCfB. 5-Fluorouracil (May 9, 2021) Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-Fluorouracil> .
13. Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, Veskrnova V, Vodicka P, Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: past, present and future. *Pharmacol and Ther*. 2020;206:107447. 1-64. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447.

14. Krabicová I, Appleton SL, Tannous M, Hoti G, Caldera F, Pedrazzo AR, et al. History of cyclodextrin nanosponges. *Polymers*. 2020;12(5):1122. 1-23. DOI: 10.3390/polym12051122.
15. Enkelmann DD, Handelmann J, Schauerte C, Merz K. Co-crystallization and polymorphic behaviour of 5-fluorouracil. *CrystEngComm*. 2019;21(13):2130–2134. DOI: 10.1039/c8ce01692e.
16. Kavitha K, Rao AS, Nalini C. An investigation on enhancement of solubility of 5 fluorouracil by applying complexation technique-characterization, dissolution and molecular-modeling studies. *J Appl Pharm Sci*. 2013;3(3):162–166. DOI: 10.7324/JAPS.2013.30330.
17. Jasim IK, Abdulrasool AA, Abd-Alhammid SN. Nanosponge based gastroretentive drug delivery system of 5-fluorouracil for gastric cancer targeting. *Int J Drug Deliv Technol*. 2021;11(3):958–963. DOI: 10.25258/ijddt.11.3.52.
18. Meng-Fei Lau, Kek-Heng Chua, Vikineswary Sabaratnam, Umah Rani Kuppusamy. Rosiglitazone enhances the apoptotic effect of 5-fluorouracil in colorectal cancer cells with high-glucose-induced glutathione. *Sci.Prog*. 2020 Jan-Mar;103(1):36850419886448. doi: 10.1177/0036850419886448.
19. X J Liu, Z J Cui, S T Zhang, W G Su, Q N Meng, P F Guo, A Z Wei, J Zhou, C Y Wang, S B Zou, J L Sun, X Wang. [Meta-analysis of the effects of triamcinolone acetonide alone and in combination with 5-fluorouracil for treating keloids]. *Meta-Analysis Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020 Dec 20;36(12):1191-1198. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20190930-00390.
20. Soheila Safarpour, Samaneh Safarpour, Marzieh Pirzadeh, Ali Akbar Moghadamnia, Anahita Ebrahimpour, Fatemeh Shirafkan, Razieh Mansoori, Sohrab Kazemi, Mohammad Hosseini. Colchicine Ameliorates 5-

- Fluorouracil-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Jan 28;2022:6194532. doi: 10.1155/2022/6194532.
21. Zhongliang Wu, Xingfa Zhang, Chongxiang Zhang, Yi Lin. Meta-Analysis of Capecitabine versus 5-Fluorouracil in Advanced Gastric Cancer. Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2023 Jun 27;2023:4946642. doi: 10.1155/2023/4946642.
22. Long Min & Qiu Sun. A promising strategy against SARS-CoV-2: pyrimidine inhibitors synergize with nucleoside analogues. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022, 7 (88), p.1025.
23. Schultz, D. C. et al. Pyrimidine inhibitors synergize with nucleoside analogues to block SARS-CoV 2. *Nature*. 2022, 604, p.134-140.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04482-x>.
24. Welchinska, Hel., Koudruavtseva, I., Kouzmenko, I., Sharikina, N. New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: synthesis and structure-activity relationship studies. *Intern. J. of Biol. Macromol.U.K.* 26 (1999), p. 243-248.
25. Welchinskaya Elena. Chemistry and antitumour activity of 5-bromouracile's derivatives. In P. Hajek (Ed.), *CBU International Conference Proceedings 2013 (Integration and Innovation in Science and Education)* (pp. 272-278). Prague: Central Bohemia University. doi:http://dx.doi.org/10.12955/cbup.2013.8. (Citation APA), ISBN, ISSN, MLA, ISO 690 and GB7714.
26. Zoete, V., Daina, A., Bovigny, C., & Michielin, O. SwissSimilarity: A Web Tool for Low to Ultra High Throughput Ligand-Based Virtual Screening., *J. Chem. Inf. Model.*, 2016, 56(8), 1399-1404.

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

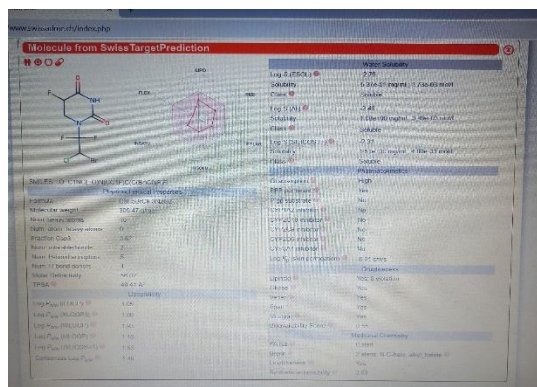


Рисунок 3.3. Результати прогнозування властивостей синтезованих сполуки (I) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

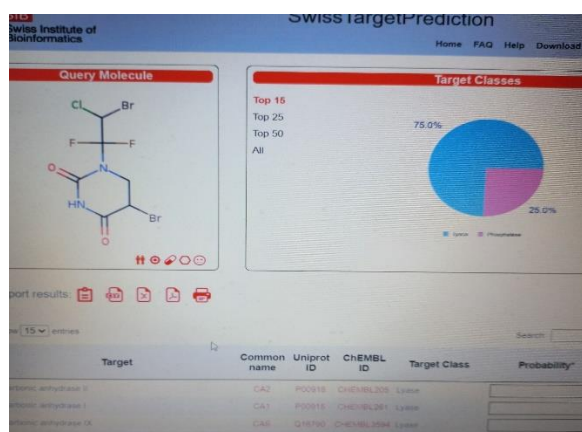


Рисунок 3.4. Результати прогнозування властивостей синтезованих сполуки (II) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics)

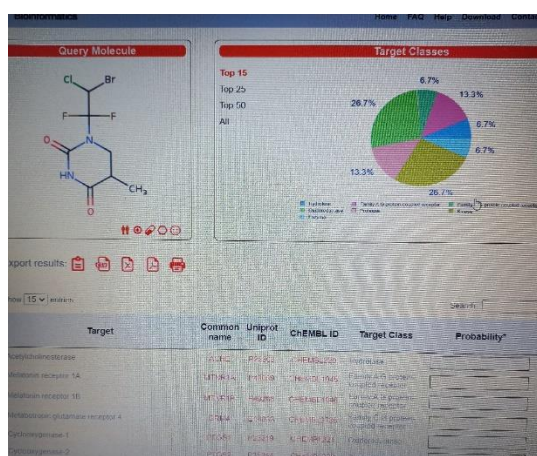


Рисунок 3.5. Результати прогнозування властивостей синтезованих сполуки (III) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics)

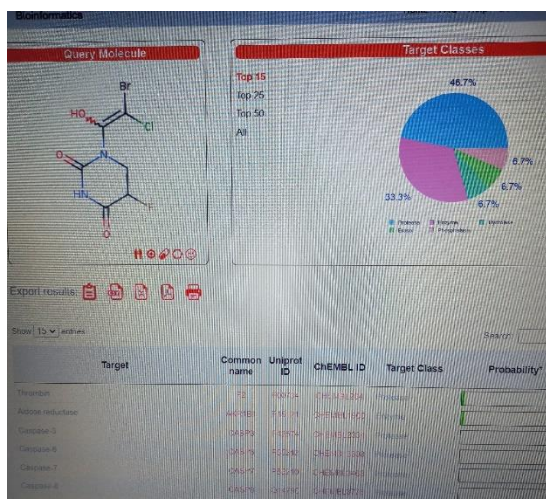


Рисунок 3.6. Результати прогнозування властивостей синтезованих сполуки (IV) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

ДОДАТОК 2

Публікації, участь у роботі конференцій, симпозіумів.

1. FIP Symposium, Digital Event «Designing pharmacies towards an accessible, patient-centred and service-oriented model of practice» 12.09.2023, The Netherland (Online educational activity). Certificate.



2. Стаття Вельчинська О.В, Залевська О.Б. Дослідження неприпустимих домішок у фармацевтичних композиціях метамізолу натрію методом ВЕРХ. «Heath & Education», 2023, 4 – подано до друку.