

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація

Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему Квантово-хімічні дослідження малих синтетичних молекул
на основі імідазо[1,2-а]піридину та піримідину як потенційних молекул-
кандидатів у лікарські засоби**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5
курсу 9804 групи фармацевтичного
факультету

Погоріла Юлія Олександрівна

Керівник: доцент кафедри хімії ліків
та лікарської токсикології,

кандидат фармацевтичних наук

Мацькевич Катерина
Володимирівна

Рецензент: кандидат хімічних наук

Головченко Олександр
Володимирович

Київ – 2024

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	8
1.1 Комп'ютерне прогнозування фармакологічної активності нових перспективних сполук.....	8
1.2 Дослідження похідних імідазо[1,2-а]піридину та піримідину як потенційних лікарських засобів з різною фармакологічною активністю.....	14
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи.....	19
РОЗДІЛ 3.	20
3.1 Синтез фосфорильованих похідних імідазо[1,2-а]піридину та піримідину.....	20
3.2 Дослідження фізико-хімічних, фармакокінетичних властивостей фосфорильованих похідних імідазо[1,2-а]піридину та піримідину та визначення їхньої подібності до лікарських засобів	24
3.3 Визначення фармакофорів досліджуваних сполук та прогнозування імовірної взаємодії з біологічними мішенями, фармакологічної дії.....	32
3.4 Прогнозування гострої токсичності фосфорильованих похідних імідазо[1,2-а]піридину та піримідину.....	45
ВИСНОВКИ.....	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	54

SUMMARY.....	58
ДОДАТКИ.....	60

ВИСНОВКИ

1. В інституті Біоорганічної хімії та нафтохімії імені ім. В.П. Кухаря вперше було синтезовано фосфорильовані похідні імідазо[1,2-а]піридину та піримідину.

2. Вперше проведено квантово-хімічні розрахунки нового оригінального ряду похідних імідазо[1,2-а]піридину та піримідину за хімічною будовою. З точки зору GUSAR було доведено, що всі 3 сполуки з хімічного ряду мають високу біодоступність при пероральному прийомі, високу ймовірність поглинання шлунково-кишковим трактом, що створює комфортні умови для подальшого їх використання як лікарських засобів *per os* пацієнтами. За правилами Ліпінського, Гоуза, Вебера, Егана, Муегге мають високий ступінь спорідненості до лікарського засобу.

3. Визначено за допомогою комп'ютерного моделювання, що ППФ-1, ППФ-2 та ППФ-3 мають спільний фармакофор у вигляді залишку фосфонової кислоти, що може вказувати на схожість їхнього механізму дії. Одержані результати показують широкий спектр потенційних фармакологічних активностей досліджуваних сполук. ППФ-1 взаємодіє з різними класами ферментів, рецепторів та іонних каналів, що вказує на можливість впливу на різноманітні біологічні процеси, включаючи сигнальні шляхи клітин, електричну активність та метаболізм. ППФ-2 демонструє переважно взаємодію з родиною А G-білкових рецепторів, зокрема з канабіоїдними рецепторами та серотоніновими рецепторами, що вказує на потенційні анальгетичні, протизапальні та психотропні властивості. ППФ-3 в основному виявляє взаємодію з рецепторами, зокрема з рецепторами орексину та аденозину, що вказує на можливий вплив на режим сну-неспанння та апетит.

4. Досліджено *in silico* параметри гострої токсичності похідних імідазо[1,2-а]піридину та піримідину. Встановлено, що дані сполуки при різних шляхах введення в основному відносяться до 4 класу токсичності –

практично нетоксичні сполуки, що свідчить про безпечність їхнього застосування.

Отже, результати досліджень свідчать про потенційну ефективність та безпечність використання розроблених похідних імідазо[1,2-а]піридину та піримідину як можливих лікарських засобів для лікування різних патологічних станів. Доцільним є проведення подальших експериментальних доклінічних досліджень взаємодії сполук з вибраними біологічними мішенями, що допоможе глибше зрозуміти їхні механізми дії та потенційні терапевтичні застосування. Такий підхід дозволяє зробити крок у напрямку раціональної розробки нових лікарських засобів з покращеними фармакологічними властивостями.

SUMMARY

Yuliia Pohorila

QUANTUM-CHEMICAL STUDIES OF SMALL SYNTHETIC MOLECULES BASED ON IMIDAZO [1,2-a] PYRIDINE AND PYRIMIDINE AS POTENTIAL CANDIDATE MOLECULES FOR MEDICINES

Department of Medicinal chemistry and toxicology

Scientific supervisor: ass. prof., PhD K. Matskevych

Keywords: imidazo [1,2-a] pyridine, imidazo [1,2-a] pyrimidine, quantum-chemical studies

Introduction. Quantum chemical studies of small synthetic molecules based on imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine play a key role in modern pharmaceutical science. The use of quantum chemical methods in the study of chemical compounds allows for a detailed analysis of their structure, properties, and interaction with biological systems. Particular attention to molecules based on imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine stems from their potential as potential drug candidate molecules. The relevance of research in this direction lies in the need to develop new effective and safe medicines for the treatment of various diseases. Synthetic small molecules based on imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine can be manipulated with molecular structures in order to obtain desired pharmacological properties, such as high activity and selectivity for certain biological targets.

Research in this direction has the potential to lead to the creation of new drugs for the treatment of various diseases, including oncological, neurological and other diseases, which represent a major clinical challenge in the modern world. In addition, the development of quantum chemical modeling methods will speed up the process of selecting potential drugs, which will pave the way for faster introduction of new drugs into clinical practice. In this context, conducting quantum-chemical research of small synthetic molecules based on imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine is a relevant and promising direction in

modern pharmaceutical science.

Materials and methods. We used SWISS ADME, SWISS Target Prediction software to evaluate the physicochemical, quantum chemical, and pharmacokinetic properties of researched chemical compounds.

Results. For the first time, the synthesis of phosphorylated derivatives of imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine was carried out, which opens the way to further studies of their pharmacological properties.

Detailed quantum-chemical calculations of a new original series of imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine derivatives were performed, which made it possible to obtain important data on their physicochemical and pharmacokinetic properties and to draw a conclusion about their suitability for medicinal products.

The use of computer modeling made it possible to identify a common pharmacophore in the form of a phosphonic acid residue in the studied compounds. In addition, a wide range of potential pharmacological activities has been revealed.

For the first time, *in silico* studies of acute toxicity were conducted, which confirmed the safety of the use of the studied compounds and the prospects of their further study at the preclinical and clinical stages.

These results open up new opportunities for further research in the development of effective and safe drugs based on imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine.

Conclusions. The research results indicate the potential effectiveness and safety of using the developed imidazo[1,2-a]pyridine and pyrimidine derivatives as possible drugs for the treatment of various pathological conditions. It is advisable to carry out further experimental preclinical studies of the interaction of compounds with selected biological targets, which will help to better understand their mechanisms of action and potential therapeutic applications. This approach makes it possible to take a step towards the rational development of new medicines with improved pharmacological properties.