

ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 615.12

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-1-18>

Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії ліків та лікарської токсикології

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, elena_www@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7023-8493

ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ПРОПАРГІЛОВОГО СПИРТУ ЗА ДОПОМОГОЮ ПРОГРАМИ SWISS TARGETPREDICTIO

Стаття присвячена дослідженню фізико-хімічних параметрів та біологічних властивостей нових синтезованих похідних пропаргілового спирту із полігалогеновмісним фармакофорним угрупованням за допомогою програми комп'ютерного прогнозування Swiss TargetPredictio, SIB Swiss Institute of Bioinformatics.

Мета роботи. Аналіз взаємозв'язку «структура-активність» в ряду нових синтезованих похідних пропаргілового спирту із полігалогеновмісним фармакофорним угрупованням з прогнозуванням їх фізико-хімічних параметрів, фармакологічних властивостей та визначенням біомішеней за допомогою комп'ютерного прогнозування програмою Swiss TargetPredictio.

Методологія. Пропаргілові етери та їх похідні характеризуються поліфункціональністю, яка базується на взаємодії термінального потрійного зв'язку на комплекс функціональних груп, які формують певне фармакофорне угруповання. Пропаргілові етери залишаються актуальним об'єктом у моделюванні молекул нових біологічно активних речовин (БАР) з потенційними біологічними властивостями з метою створення ефективних лікарських засобів. Пропаргілові сполуки використовують в агрохімії, у органічному синтезі у якості алкілюючих агентів та біологічно активних сполук, мають великий запит на використання у різних областях промисловості, особливо, у фармацевтичній галузі. Це відкриває перспективи у подальшій хімічній модифікації молекул пропаргілових сполук із неописаним раніше спектром біологічних властивостей та дослідженні їх нецільових ефектів. Раніше нами синтезовані похідні пропаргілового спирту із полігалогеновмісним фармакофорним угрупованням в умовах органічного синтезу з міжфазним каталізом бензилтриметиламонію хлоридом або дибензо-18-краун-6-етером. При дослідженні їх біологічних властивостей виявлена їх бактерицидна, діуретична та анальгетична активності.

Наукова новизна. Отримання нових даних щодо фізико-хімічних параметрів та потенційної біологічної активності нових синтезованих похідних пропаргілового спирту та імплементація отриманих результатів у практику тонкого органічного синтезу для створення малих молекул як потенційних біологічно активних речовин (БАР) та перспективних лікарських засобів.

Матеріали та методи. Хімічні структури похідних полігалогеновмісних пропаргілового спирту, програма комп'ютерного прогнозування фізико-хімічних параметрів та фармакологічних властивостей Swiss TargetPredictio.

Висновки. За допомогою комп'ютерного прогнозування фізико-хімічних параметрів, фармакологічних властивостей та нецільових ефектів похідних пропаргілового спирту із полігалогеновмісним фармакофорним угрупованням за допомогою програми Swiss TargetPredictio розраховано кількість поворотних зв'язків, Н-зв. акцепторів, Н-зв. донорів; визначено значення молярної рефракції та ліпофільності; отримано характеристики фармакокінетики та біодоступності, а також, прогнозованих потенційних біологічних мішеней та фармакологічних властивостей синтезованих сполук.

Ключові слова: ацетилени, пропаргілові етери, фармакофорне угруповання, Swiss TargetPredictio.

Olena Welchinska. PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF PROPARGYL ALCOHOL DERIVATIVES USING THE SWISS TARGETPREDICTIO PROGRAM

The article is devoted to the study of the physicochemical parameters and biological properties of new synthesized acetylene ethers with a pharmacophore grouping in the molecule – derivatives of propargyl alcohol using the computer prediction program Swiss TargetPredictio, SIB Swiss Institute of Bioinformatics.

The purpose of the work. To analyze the "structure-activity" relationship in a number of new synthesized derivatives of propargyl alcohol with a polyhalogen-containing pharmacophore group with the prediction of their physicochemical parameters, pharmacological properties, and determination of biotargets using computer prediction using the Swiss TargetPredictio program.

Methodology. Propargyl ethers and their derivatives are characterized by polyfunctionality, which is based on the mutual influence of the terminal triple bond on a complex of functional groups that form a certain pharmacophore grouping. Propargyl ethers remain a relevant object in the modeling of molecules of new biologically active substances (BAS) with potential biological properties in order to create effective drugs. Propargyl compounds are used in agrochemistry, in organic synthesis as alkylating agents and biologically active compounds, and are in great demand for use in various industries, especially in the pharmaceutical industry. This opens up perspectives in the further chemical modification of molecules of propargylic compounds with a previously undescribed spectrum of biological properties and the study of their off-target effects. Previously, we synthesized derivatives of propargyl alcohol with a polyhalogen-containing pharmacophore group under the conditions of organic synthesis with interphase

catalysis by benzyltrimethylammonium chloride or dibenzo-18-crown-6-ether. When studying their biological properties, their bactericidal, diuretic and analgesic activity was revealed.

Scientific novelty. Obtaining new data on the physicochemical parameters and potential biological activity of newly synthesized derivatives of propargyl alcohol and implementing the obtained results into the practice of fine organic synthesis for the creation of small molecules as potential biologically active substances (BAS) and promising drugs.

Materials and methods. Chemical structures of derivatives of polyhalogen-containing propargyl alcohol, computer prediction program of physicochemical parameters and pharmacological properties Swiss TargetPredictio.

Conclusions. With the help of computer prediction of physicochemical parameters, pharmacological properties and off-target effects of propargyl alcohol derivatives with a polyhalogen-containing pharmacophore group using the Swiss TargetPredictio program, the number of reversible bonds, H-bonds acceptors, H-bonds donors; the values of molar refraction and lipophilicity were determined; obtained characteristics of pharmacokinetics and bioavailability, as well as predicted potential biological targets and pharmacological properties of the synthesized compounds.

Key words: acetylenes, propargyl ethers, pharmacophore grouping, Swiss TargetPredictio.

Постановка проблеми. У синтезі пропаргілових сполук вихідною сполукою виступає пропаргіловий спирт. На основі молекули пропаргілового спирту вже синтезовано широке коло біологічно активних речовин, які знайшли своє застосування у медичній та фармацевтичній практиках [3, с. 62-64; 7, с. 18722-18724; 11, с. 9564-9566]. Пропаргілові молекули активно використовують у синтетичних процедурах біоізомерної заміни, яка відкриває широке поле для створення нових біологічно активних речовин [6, с.2667-2669; 8, с. 3379].

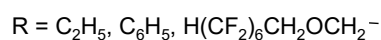
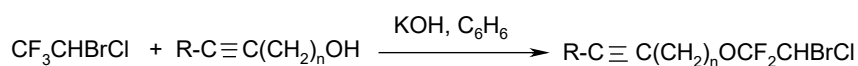
Розрахунок напрямку і рівню біологічної ефективності, фізичних параметрів та хімічних характеристик пропаргілових похідних з потенційною біологічною активністю, молекули яких моделюють для органічного синтезу, стає доступним за допомогою раціонального дизайну ліків (*drug design*) *in silico* – цілеспрямованого пошуку БАР, комп'ютерного аналізу, моделювання фармакофорних угруповань та віртуального скринінгу.

Програма Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) дозволяє моделювати органічну молекулу у 2D і 3D форматах, передбачати фармакокінетичні і біофармацевтичні характеристики потенційних БАР та біомішені, на які спрямовано вплив молекул синтезованих сполук [4, с. 357-364; 5, с. 98-100]. Ідентифікація біомішеней – білків і лігандів, на які будуть впливати синтезовані сполуки, виконується за допомогою методів біологічної та хімічної прогностичної інформатики. Під час оцінювання хімічної структури досліджуваної молекули та її активності використовують гіпотезу «молекулярної подібності».

Аналіз останніх досліджень. На прикладі пропаргілового етеру 4-оксо-3-фенілтієнопіримідину проведена електрофільна гетероциклізація [3, с.62-64]. На перебіг цієї реакції впливає електронно-акцепторна природа халькогену. У якості реагентів використовують тієнопіримідин та пропаргілбромід. Проведення синтезу у лужному середовищі підвищує практичний вихід кінцевого продукту. У якості модельної сполуки для подальшого вивчення електрофільної гетероциклізації досліджували пропаргіловий етер заміщеного піримідину. В ро-

боті [11, с. 9564-9566] наведено метод трикомпонентного синтезу за участю альдегідів, 3-(трибутилстанніл)пропаргілацетатів та триалкілборанів, який дозволяє синтезувати тризаміщені гомопротаргілові спирти. У селективному синтезі цих спиртів відіграє основну роль додавання дізопропіламіну. Метод селективного перетворення потрійних зв'язків в молекулах ацетиленів на подвійні [7, с. 18722-18724] розроблено для синтезу нових алкенів за багатокомпонентною енантіоселективною реакцією. Під час процедури відбувається асиметрична антистеріоселективна борилкарбофункціоналізація алкінів. Хіральний діаміновий ліганд приймає участь у трикомпонентному сполученні кінцевих алкінів. Реакції характеризуються високим рівнем регіо-, стерео- та енантіоселективності. Сполуки, які отримуються цим методом, містять α -стереогенний центр, який відіграє важливу роль у забезпеченні сумісності функціональних груп. Метод дозволяє подальше створення стереоретентивних похідних та відкриває можливості для стереоселективного синтезу складних молекул лікарських засобів. Полігалогеновмісні фармакофорні угруповання вперше були введені у структуру молекул 5-заміщених урацилів по позиції молекул N(1). Синтезовані продукти виявили значущу протипухлинну активність [9, с. 243-248; 10, с. 272-274].

Мета роботи. Комп'ютерне прогнозування фізико-хімічних параметрів та потенційних біологічних властивостей та нецільових ефектів нових неанельованих похідних пропаргілового спирту із полігалогеновмісним фармакофорним угрупованням та їх споріднених сполук за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics). Для реалізації запланованого дослідження виконувалися наступні завдання: аналіз особливостей хімічної структури нових похідних пропаргілового спирту із полігалогеновмісним фармакофорним угрупованням та їх споріднених сполук, комп'ютерне прогнозування фізико-хімічних та біологічних властивостей та нецільових ефектів за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) синтезованих похідних пропаргілового спирту із полігалогеновмісним фармакофор-



$$n = 1-3$$

Рис. 1. Схема синтезу пропаргілових етерів (I-III)

Таблиця 1

Результати комп'ютерного прогнозування властивостей сполук (I-III) програмою Swiss TargetPredictio

C ₂ H ₅ -C ≡ C-CH ₂ -O-CF ₂ CHBrCl	
Сполука I	
Кількість поворотних зв'язків	3
Кількість Н-зв. акцепторів	3
Кількість Н-зв. донорів	0
Молярна рефракція	47.82
Ліпофільність Consensus Log P _{o/w}	3.21
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) – позитивний
Оцінка біодоступності	0.55
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Ензими (за гомологією)
C ₆ H ₅ -C ≡ C-CH ₂ -O-CF ₂ CHBrCl	
Сполука II	
Кількість поворотних зв'язків	3
Кількість Н-зв. акцепторів	3
Кількість Н-зв. донорів	0
Молярна рефракція	73.12
Ліпофільність Consensus Log P _{o/w}	4.25
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) – відсутній
Оцінка біодоступності	0.55
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Протеаза (Катепсін К, гама-секретаза) Кіназа (тирозин-протеїн JAK1, JAK3) Цитохром P450 Фосфодіестераза Фосфатаза (протеїн-тирозин фосфатаза 1B) Оксидоредуктаза Трансфераза
H(CF ₂) ₆ CH ₂ OCH ₂ C ≡ C(CH ₂) ₂ -O-CF ₂ CHBrCl	
Сполука III	
Кількість поворотних зв'язків	12
Кількість Н-зв. акцепторів	16
Кількість Н-зв. донорів	0
Молярна рефракція	90.27
Ліпофільність Consensus Log P _{o/w}	6.76
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- низька Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) – відсутній
Оцінка біодоступності	0.17
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Eraser – Histone deacetylase 6

ним угрупованням, інтерпретація отриманих даних та формулювання висновків щодо доцільності синтезу нових неанельованих похідних пропаргілового спирту із полігалогеновмісним фармакофорним угрупованням та їх споріднених сполук.

Матеріали та методи. Хімічні структури похідних полігалогеновмісних пропаргілового спирту, програма комп'ютерного прогнозування фізико-хімічних параметрів та фармакологічних властивостей Swiss TargetPredictio.

Виклад основного матеріалу. Нами синтезовані пропаргілові етери (I-III) із фармакофорним угрупованням $-\text{OCF}_2\text{CHBrCl}$ у структурі молекул, які проявили бактерицидну активність у досліджах на фітопатогенних мікроорганізмах, а також показали діуретичну і анагетичну активність (ІОХ НАН України) (рис. 1) [1, с. 41–43; 2, с. 2231–2232].

У якості джерела фармакофорного угруповання використовували фторотан. Реакції проводили у двофазній системі вода-бензен з міжфазним переносником бензилтриметиламонію хлорид. У іншому варіанті проведення синтезу використовували каталізатор дибензо-18-краун-6-етер.

Утворення комплексів краун-сполук з катіонами дає можливість підвищувати розчинність неорганічних або органічних сполук. Відбувається послаблення взаємодії катіону з аніоном під час комплексоутворення катіону та ліпофільності угруповань краун-сполук. Природа розчинника, рівень ліпофільності краун-сполуки, природа катіонів і протиіону визначають концентрацію розчину. Реакційна здатність збільшується у порівнянні із реакційною здатністю у водних або спиртових розчинах. Краун-сполука відокремлює в таких розчинах катіони від аніонів.

Краун-сполука значно знижує ефективний заряд катіонів. Однак, це збільшує реакційну здатність аніонів. Використання краун-сполук у органічному синтезі підвищує швидкість проходження реакцій та практичний вихід продуктів реакції. Краун-сполуки збільшують розчинність лужних металів в етерах, ароматичних речовинах, амінах.

При аналізі особливостей хімічної будови синтезованих пропаргілових етерів (I-III) необхідно звернути увагу на присутність однакового фарма-

кофорного угруповання $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$, яке містить не тільки два атоми Флуору, але й атоми Бромута Хлору.

Як відомо, атоми Hal часто використовують у якості біоізостерів та впливають на залишок молекули за рахунок електронних ефектів, утворюючи спряжену систему. Синтезовані молекули характеризуються особливим сполучанням фрагментів молекули та унікальністю фармакофорного угруповання.

Результати комп'ютерного аналізу синтезованих сполук (I-III) отримано за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) та представлено у таблиці 1.

Серед структурних аналогів синтезованих сполук (I-III) програмою вказані Рофлуміласт – високо-селективний інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ4), який використовують у терапії при обструктивних захворюваннях легенів та SCYX-7158, який показав клінічний ефект під час лікування трипаносомозу, паразитарних захворювань, протозойних інфекцій та африканського трипаносомозу.

Висновки.

1. Проведено комп'ютерне дослідження за допомогою програми Swiss TargetPredictio особливостей фізико-хімічних параметрів нових пропаргілових етерів з фармакофорним угрупованням (I-III) та взаємозв'язку їх структури-біологічної активності.

2. Реалізовано комп'ютерне прогнозування фармакологічних властивостей та потенційних біомішених синтезованих сполук (I-III) за їх біологічними параметрами.

3. На підставі отриманих результатів встановлено, що синтезовані пропаргілові етери (I-III) характеризуються певними значеннями молярної рефракції (47,82–90,27), ліпофільності, особливостями фармакокінетики (GI, BBB – високий (для сполуки I), відсутній (для сполук II, III)), біодоступності; прогноуються їх потенційні біомішени (за гомологією) (Протеаза (Катепсін К, гама-секретаза), Кіназа (тирозин-протеїн JAK1, JAK3), Цитохром P450. Фосфодіестераза. Фосфатаза (протеїн-тирозин фосфатаза 1B), Оксидоредуктаза, Трансфераза, Ензими, Eraser – Histone deacetylase б) та певні фармакологічні властивості – анксиолітична, протисудомна, седативна, антипаразитарна.

Література:

1. Вельчинська О.В., Кузьменко І.Й. До питання про фармакофори в органічних молекулах. I. Введення галогеновмісної фармакофорної групи в молекули аліфатичних ацетиленів, урацилів та піримідинів. *Фармаколог. вісник*. Київ. 1996. 6. С. 41–43.
2. Радченко О.А., Ільченко А.Я., Вельчинська О.В. 2-Бром-1,1-дифтор-2-хлоретилування ацетиленових спиртів. *Журн. орг. хім.* 1991. 10 (27). С. 2231–2232.
3. Хрипак С.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. Синтез та галогенотетрациклізація пропаргілового етеру 4-оксо-3-фенілтієно[2,3-d]піримідину. *Вісник УжНУ. Серія Хімія*. 2005. № 13. С. 62–67.
4. Antoine Daina, Olivier Michielin, Vincent Zoete. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*. 2019. 47 (Issue W1). P. W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>.

5. Cereto-Massagué A., Ojeda M.J., Valls C., Mulero M., Pujadas G., Garcia-Vallvé S. Tools for in silico target fishing. *Methods*. 2015. 71. P. 98–103.
6. Charles S. Jolly, Emma Kochanowski, Cayden J. Dodd, Savannah J. Post, Harrison M. Hill, Mark Turlington. Diastereoselective Synthesis of Terminal Bromo-Substituted Propargylamines via Generation of Lithium Bromoacetylide and Addition to Chiral N-tert-Butanesulfinyl Aldimines. *The Journal of Organic Chemistry*. 2021. 86 (3). P. 2667–2681. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02697>
7. Chengmi Huang, Dong Wu, Yangyang Li and Guoyin Yin. Asymmetric *anti*-Selective Borylalkylation of Terminal Alkynes by Nickel Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* 2023. 145(34). P.18722–18730.
8. Rodrigo Abonia, Daniel Insuasty, Kenneth K. Laali. Recent Advances in the Synthesis of Propargyl Derivatives, and Their Application as Synthetic Intermediates and Building Blocks. *Molecules*. 2023. 28 (8), P.3379. <https://doi.org/10.3390/molecules28083379>.
9. 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. 1999. 26. P. 243–248.
10. 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)*. 2013. P. 272–278. Prague: Central Bohemia University. doi: <http://dx.doi.org/10.12955/cbup.2013.8>.
11. Yoshikazu Horino, Miki Murakami, Mayo Ishibashi, Jun Hee Lee, Airi Watanabe, Rio Matsumoto and Hitoshi Abe. Trialkylborane-Mediated Propargylation of Aldehydes Using γ -Stannylated Propargyl Acetates. *Org. Lett.* 2019. 21 (23). P. 9564–9568.