

**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 «Комп'ютерне прогнозування біоактивності малих молекул – пропаргілових етерів з полігалогеновмісною фармакофорною групою (програма Swiss TargetPredictio, SIB Swiss Institute of Bioinformatics)»

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)

Пузуєва Анна Русланівна

(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 ПРОПАРГІЛОВИХ СПОЛУК... 8	
1.1. Методи синтезу пропаргілових сполук.....	8
1.2. Хімічні модифікації молекули пропаргілових сполук.....	12
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОСОБЛИВОСТІ АНАЛІЗУ НОВИХ ПОХІДНИХ ПРОПАГІЛОВИХ СПОЛУК.....	18
2.1. Синтез нових похідних пропаргілових сполук.....	18
2.2. Інструментальне підтвердження структури синтезованих похідних пропаргілових сполук.....	23
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	25
ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	36
SUMMARY.....	39
ДОДАТОК 1 .....	40
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<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

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

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

BBB- гемато-енцефалічний бар'єр

$^{\circ}\text{C}$  – градуси Цельсія

Hal – галоген

Heterocycl– гетероциклічний фрагмент

J, Гц – значення константи спінової взаємодії, герци

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Органічні сполуки за хімічною будовою розрізняються різноманіттям особливостей побудови молекули, модифікованими функціональними групами, певним набором фармакофорних угруповань.

Пропаргілові органічні речовини відрізняються від інших сполук підвищеною хімічною та, відповідно, біологічною активністю, оскільки ці молекули містять термінальний потрійний зв'язок у комплексі із іншим набором фармакофорів.

Пропаргілові сполуки залишаються цікавим об'єктом у пошуку нових біологічно активних речовин (БАР) для створення у перспективі ефективних лікарських засобів.

Вихідною сполукою у синтезі пропаргілових сполук є пропаргіловий спирт, на основі якого вже синтезовано коло біологічно активних речовин, які знайшли своє застосування у медицині та фармації.

Однак, розрахувати ступінь біологічної ефективності, фізичні параметри та хімічні характеристики пропаргілових сполук, які планується синтезувати, допомагає комп'ютерний аналіз, раціональний дизайн ліків (*drug design*) *in silico* – цілеспрямований пошук БАР, фармакофорне моделювання, віртуальний скринінг.

Програма Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) дозволяє не тільки побачити молекулу у 2D і 3D форматах, передбачити фармакокінетичних, біофармацевтичних характеристик потенційних БАР, але й прогнозувати біомішені, які стануть метою впливу молекул синтезованих сполук [1].

Важливо ідентифікувати білки та ліганди, на які будуть діяти синтезовані сполуки, на підставі результатів, які отримуються методами біологічної та хімічної прогностичної інформатики [2]. Під час процедури оцінювання

структури та дії синтезованої молекули користуються гіпотезою «молекулярної подібності».

Пропаргілові сполуки використовують в агрохімії та у синтезі лікарських засобів. Пропаргіл бромід (3-бромо-1-ін) – це важливий напівпродукт у синтезі пестицидів (фумігант Triizone), у синтезі лікарських засобів Tilidin Hexal, Нортілідін з аналгетичною дією.

Пропаргіл хлорид активно використовується у синтезі у якості алкілюючого агенту [3-6].

Пропаргілові молекули характеризуються як поліфункціональні за рахунок присутності термінального потрійного зв'язку та набору функціональних груп. Присутність у структурі молекул атому/атомів галогену відкриває можливості для їх участі у реакціях обміну, заміщення.

Пропаргілові молекули активно використовуються у процедурах біоізостерної заміни, що відкриває широке поле для створення нових біологічно активних речовин.

*Актуальність* дослідження фізико-хімічних параметрів та прогнозування не описаної в літературі біологічної активності оригінальних синтезованих пропаргілових сполук за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) зумовлена їх особливостями хімічної будови і великий запит на використання пропаргілів у різних областях промисловості, а особливо, у фармацевтичній галузі.

Це відкриває перспективи у подальшій хімічній модифікації пропаргілових молекул із неописаним раніше спектром біологічних властивостей та їх нецільових ефектів.

*Мета і завдання дослідження.* Комп'ютерне прогнозування фізико-хімічних параметрів та потенційних біологічних властивостей і нецільових ефектів нових неанельованих похідних пропаргілового спирту та їх споріднених сполук за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

*Завдання дослідження:*

- провести аналіз особливостей хімічної структури нових неанельованих похідних пропаргілового спирту та їх споріднених сполук;
- виконати комп'ютерне прогнозування фізико-хімічних та біологічних властивостей і нецільових ефектів за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) синтезованих похідних пропаргілового спирту;
- інтерпретувати отримані дані та зробити висновки щодо доцільності синтезу нових неанельованих похідних пропаргілового спирту та їх споріднених сполук.

*Методи дослідження.* Комп'ютерний аналіз за програмою Swiss Target Predictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

*Новизна та значення одержаних результатів.* Імплементация отриманих результатів у практику тонкого органічного синтезу нового ряду біологічно активних похідних пропаргілового спирту для потреб створення перспективних лікарських засобів.

*Апробація результатів дослідження.* Результат досліджень апробовано на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 19-20 грудня 2023 р.

*Публікації:* За матеріалами дослідження подані до публікації 1 тези доповіді.

*Структура роботи:* загальну кількість сторінок–42, кількість розділів–3, кількість додатків–2, кількість використаних джерел–21.

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

### РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПРОПАРГІЛОВИХ СПОЛУК

#### 1.1.Методи синтезу пропаргілових сполук

Базовою сполукою у ряді пропаргілових сполук є пропаргіловий спирт. Він синтезується на основі ацетилену реакцією з формальдегідом за рахунок етинілювання (синтез Реппе) (рис.1.1.1, 1.1.2).

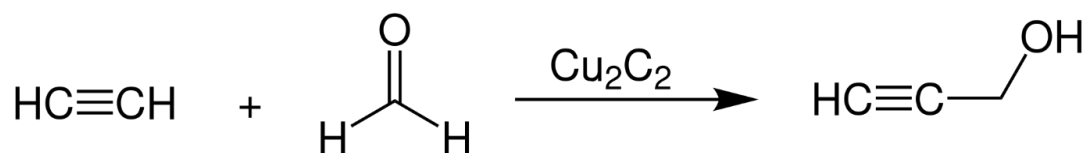


Рисунок 1.1.1. Синтез пропаргілового спирту за методом Реппе.

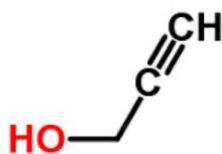


Рисунок 1.1.2. Хімічна формула пропаргілового спирту.

Шляхом йодоциклізації пропаргілового спирту із різноманітними реагентами синтезовано похідні, в хімічній структурі яких зберігається вільна спиртова група, або її окислена форма – карбонільна група.

Це дозволяє зберегти реакційну здатність синтезованих молекул для подальших хімічних перетворень синтезованих продуктів (рис. 1.1.3).



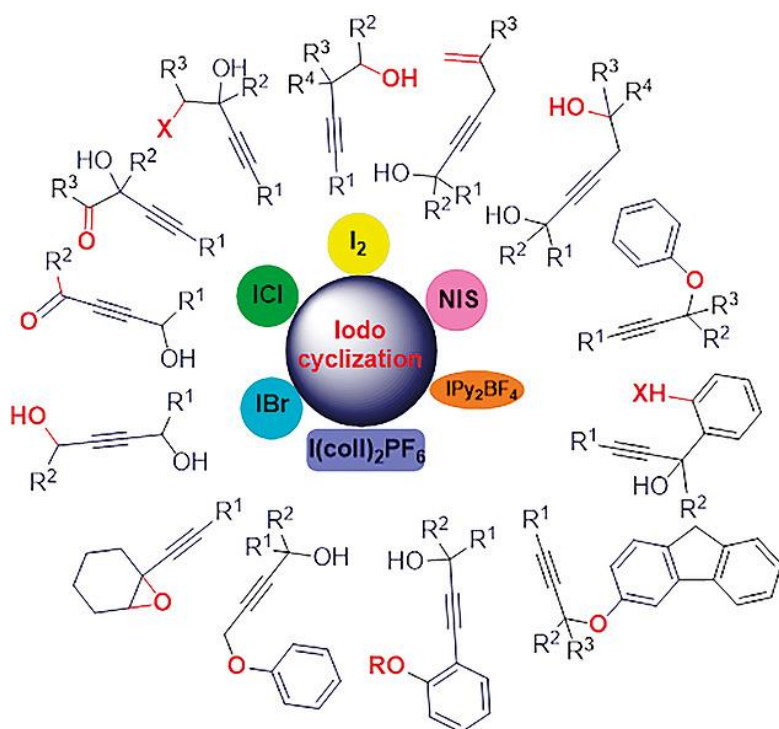


Рисунок 1.1.3. Схеми реакцій перетворення пропаргілового спирту.

Вінілацетилен є важливим мономером у синтезі ацетиленових сполук з великою молекулярною масою. Він має високі параметри адгезії та еластичності. Вінілацетилен отримують із олефінів, алканів, ацетилену окисненням у присутності каталізаторів (Au/Pd) [7-10] Так, за реакцією Мойсеєва синтезують вінілацетилен етерифікацією етилену. У якості етеруючого агента використовують ацетатну кислоту (рис. 1.1.4).

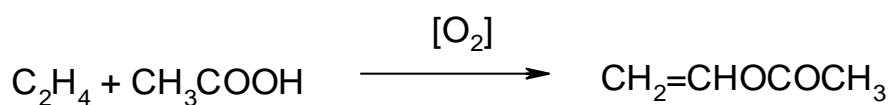


Рисунок 1.1.4. Схема реакції Мойсеєва.

Інший метод синтезу вінілацетилену – паракаталітична реакція з оцтовою кислотою (рис. 1.1.5).

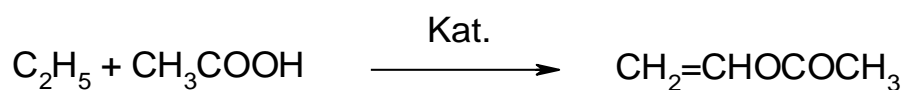


Рисунок 1.1.5. Схема паракаталітичної реакції.

Також, ацетилен залишається головним джерелом для синтезу вінілацетиєну. У якості каталізаторів останнім часом використовують цинк-ацетатні каталізатори. Для підвищення їх активності та стабільності використовують зміну режиму нанесення каталізатору на субстрат за умов впливу ультразвуку на систему розчин-носії. Сольові каталізатори наносяться на активований карбон, стають адсорбційними. Каталітичну реакцію ацетилювання ацетилену виконують у реакторі при температурі 180°C, співвідношення  $C_2H_2 : CH_3COOH$  (4:1) (рис. 1.1.6).

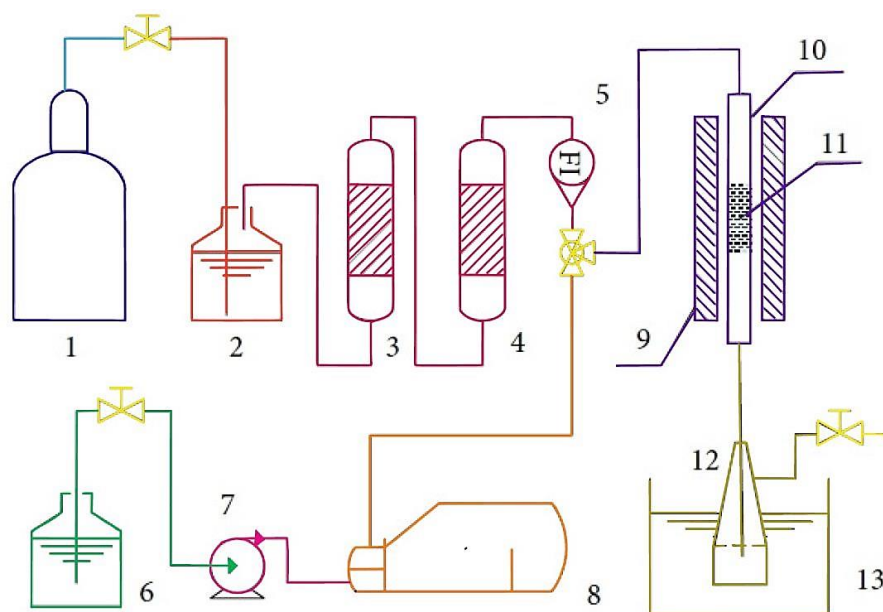


Рисунок 1.1.6. Схема синтезу вінілацетиєну: 1 – ацетилен (газ), 2 – NaOH (р-н), 3 – силікагель, 4 – Карбон актив., 5 – газ, 6 – ацетатна кислота, 7 – насос дозуючий, 8 – газифікатор, 9 – пристрій для нагрівання. 10 – трубка реакційна, 11 – каталізатор, 12 – колектор, 13 – баня для охолодження (ледяна).

Отримані продукти аналізують за допомогою методом ГРХ з пламенево-іонізаційним детектуванням. Останній час використовують нанокаталізатори за технологією «золь-гель», які використовують у синтезі вінілацетиєну. Для приготування таких каталізаторів використовують солі цинку, кадмію та цирконію: розчини  $Zn(CH_3COO)_2$ ,  $Cd(CH_3COO)_2$ ,  $ZrO(NO_3)_2$  у воді, еритма, лимонна кислота, амоній; рН суміші =6; нанопористий

керамзит – речовина-носій. Отримують нанокаталізатор формули  $(\text{ZnO})_x \times (\text{CdO})_y \times \text{ZrO}_2$ . Каталізатор отримується з високим практичним виходом і мають високу селективність.

Ацетилен є, також важливим джерелом для синтезу пропаргілових сполук.

Саме присутність у молекулі потрійного зв'язку базуються хімічні властивості ацетиленових сполук. Групи  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  та  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$  з лінійною будовою. Для алкінів характерні реакції за потрійним зв'язком. Це – реакції приєднання, заміщення, окиснення, полімеризації, ізомеризації. За потрійним зв'язком приєднуються галогени, галогеноводні (каталізатори,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{HgCl}_2$ ). В цих реакціях утворюються ди- і тетрагалогеніди. Реакцією гідрогенізації ацетиленових отримують транс-алкени (натрій, рідкий амоній). Гідрогенізація Гідрогеном призводить до утворення цис-алкенів (над  $\text{Pd/C}$ ). Гідратація відбувається у присутності солей  $\text{Hg}^{2+}$ . При цьому утворюється ацетальдегід або кетони. Пряма гідратація можлива при  $T=300-400$  °С над фосфатами. Алкіни вступають у реакції з спиртами у присутності  $\text{BF}_3$  або  $\text{HgO}$ . Ці реакції відбуваються при  $T=150-200$  °С.

Зазвичай ацетилен синтезують із карбіду кальцію. Для отримання ацетилену використовують природний газ, парафіни, олефіни, деякі похідні бензену. Виділяють три основних реакції синтетичного отримання ацетилену. Окислювальний піроліз – спалювання вихідної речовини Оксигеном і ендотермічні реакції утворення ацетилену при температурі 1500-1800°С. Піроліз проводять у регенеративних або трубчастих печах, із зануреним горінням.

Алкіни отримують електрокрекінгом вуглеводної сировини, використовуючи електричну дугу або плазмовий струмінь. Температура процесу 3000°С. Ацетилен виділяють та очищують із суміші, використовуючи його розчинність у розчинниках. Використовують різні сорбційні методи. Це

– абсорбція водою, селективні суміші ДМФА або N-метилпіролідон; спирти (метанол), амоніак, ацетон; адсорбція Карбоном активованим.

Як показано на рисунку 1.1.4 пропаргіловий спирт вступає у реакції з електрофільними та нуклеофільними агентами, окиснення, елімінування, утворення карбокатионів, розширення кільця отриманих циклів (ring expansion).

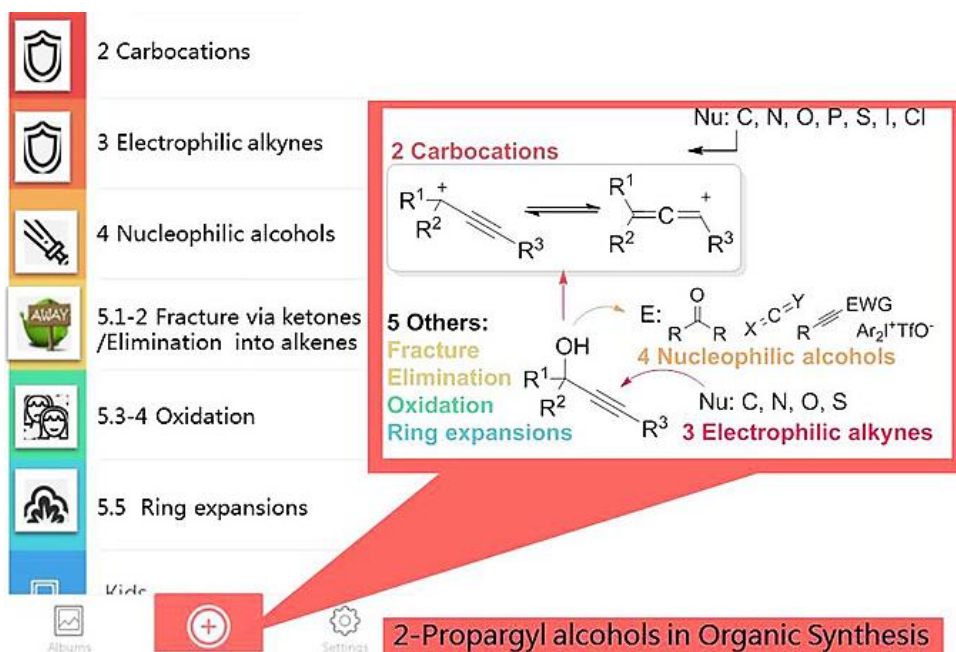


Рисунок 1.1.4. Коло хімічних перетворень пропаргілового спирту.

## 1.2. Хімічні модифікації молекули пропаргілових сполук

Хімічні модифікації пропаргілового спирту та його аналогів відбуваються за рахунок взаємодії із алкінами.

Це реакції конденсації та циклізації, продуктами яких є гетероциклічні сполуки п'ятичленні з гетероатомами O, N, S (рис. 1.2.1) [5, 6].

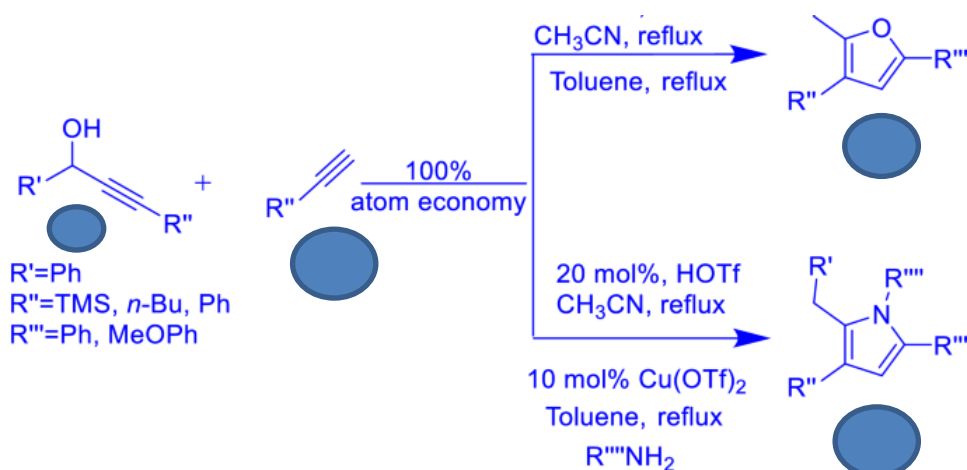


Рисунок 1.2.1. Циклізація пропаргілового спирту.

Серед реакцій похідних пропаргілового спирту велика кількість різноманітних перетворень (рис.1.2.2).

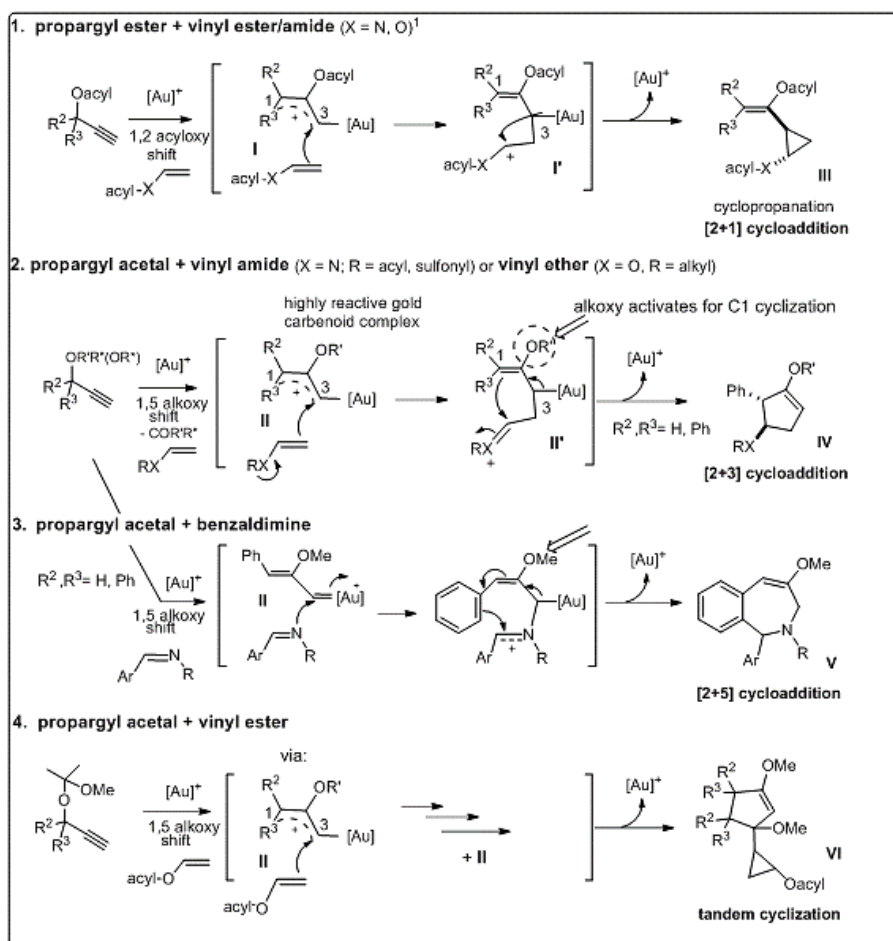


Рисунок 1.2.2. Хімічні перетворення естерів, ацеталей пропаргілового спирту.

Це реакції: пропаргілового естеру з вініловим естером або аміном – реакція циклопропанації [2+1] циклоприєднання; пропаргілового ацеталу з вініловим аміном або вініловим естером – реакція [2+3] циклоприєднання; пропаргілового ацеталу з бензальдіміном – реакція [2+5] циклоприєднання; пропаргілового ацеталу з вініловим естером – реакція тандемного циклоприєднання. В результаті цих реакцій утворюються різноманітні циклоалкани, циклоалкени, конденсовані та неконденсовані насичені і ненасичені бі-циклічні системи [11-13].

Електрофільна гетероциклізація описана на прикладі пропаргілового етеру 4-оксо-3-фенілтієнопіримідину [14]. В цих реакціях впливає на перебігелектроно-акцепторна природа халькогену. У якості реагентів використовували тієнопіримідин та пропаргілбромід. Якщо проводити синтез у лужному середовищі можна підвищити практичний вихід кінцевого продукту. Пропаргіловий етер заміщеного піримідину синтезований у якості модельної сполуки для подальшого вивчення електрофільної гетероциклізації. Утворення пропаргілового етеру було підтверджено методом ЯМР. Ідентифіковано сигнал ацетиленового протону у вигляді дублету при 4.77 м.д., в той час, як протони метиленової групи проявляються триплетом при 3.49 м.д.

Пропаргілювання альдегідів для отримання пропаргілових альдегідів виконують у дистильованому ТГФ. Реакція розрахована на безпосереднє додавання пропаргілброміду до субстратів з карбонільною групою за участю каталізу олова або заліза низьковалентних. Металовмісні каталізатори отримуються за допомогою біметалічної редокс-стратегії. Утворюються гомопропаргілові спирти з високим виходом та хіміоселективністю. Описано [15] методику проведення трикомпонентного процесу синтезу за участю альдегідів, 3-(трибутилстанніл)пропаргілацетатів та триалкілборанів, який дозволяє синтезувати ряд 1,2,4-тризаміщених гомопропаргілових спиртів. При

цьому важливим моментом у методиці є додавання діізопропіламіну, яке грає основну роль у селективному синтезі цих спиртів.

В роботі [16] описано селективне перетворення потрійних зв'язків в молекулах ацетиленів у подвійні. Цей метод було розроблено для синтезу нових алкенів за багатокомпонентною енантіоселективною реакцією, яка вирішує існування проблеми вибірковості реакції. Під час процедури відбувається асиметрична антистерEOSелективна борилкарбофункціоналізація алкінів, які використовуються, за участю нікелевого каталізу. Хіральний діаміновий ліганд приймає участь у трикомпонентному сполученні кінцевих алкінів з диборним реагентом та алкільними електрофілами.

Реакція характеризується високими рівнями регіо-, стерео- та енантіоселективності. Реакція дає доступ до енантіозбагачених алкенілових етерів або естерів. Такі сполуки містять  $\alpha$ -стереогенний центр, який відіграє величезну роль у забезпеченні сумісності функціональних груп. Цінність методу у подальшому створенні стереоретентивних похідних та стереоселективного синтезу складних молекул ліків (рис. 1.2.3).

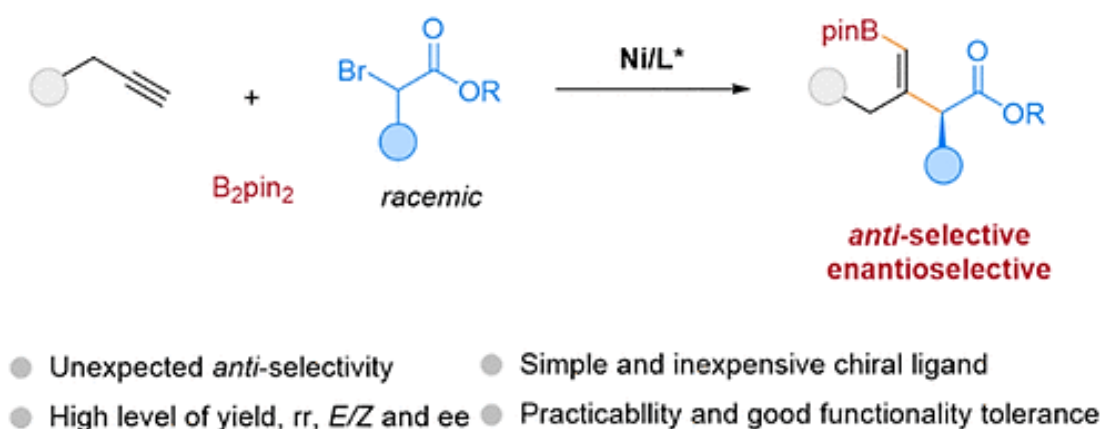


Рисунок 1.2.3. Схема селективного перетворення ацетиленів до алкенів.

Реакцією бензен сульфокислоти із заміщеним пропаргілом отримано пропаргілбензенсульфокислоту, при чому, вдалося ввести фрагмент пропаргілу саме по місцю функціональної групи – сульфо (рис. 1.2.4).

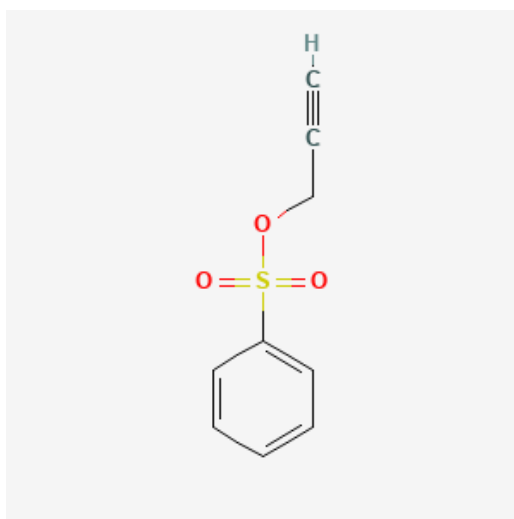


Рисунок 1.2.4. Продукт взаємодії пропаргілу заміщеного із бензенсульфокислотою.

Тілідин – це лікарський засіб, який синтезується на основі пропаргілового спирту або його похідних. Використовується у вигляді гідрохлориду, фосфатної солі (рис. 1.2.5).

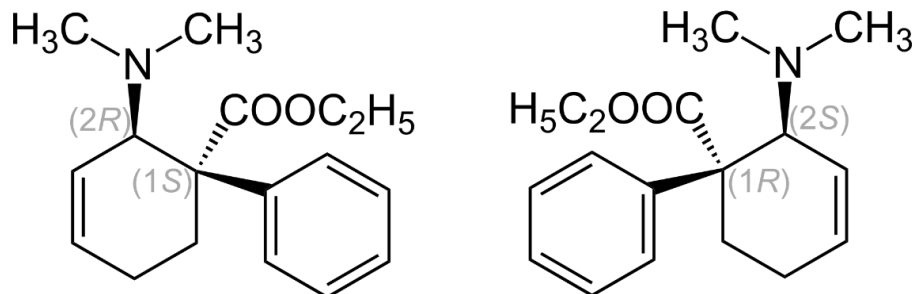


Рисунок 1.2.5. Хімічна формула тілідину.

Тілідин застосовується у комбінації з налоксоном для перорального застосування. Суміш з налоксоном допомагає знижувати ризик зловживання опіоїдними анальгетиками. Використовують, також, лікарський засіб Valoron з тилідином, без налоксону.

Окрім використання як беззаспокійливий засіб, тілідин також Тілідин застосовують для лікування синдрому неспокійних ніг.



Тілідин синтезовано реакцією Дільса-Альдера, вихідною сполукою у цьому синтезі є пропаргілова сполука (рис.1.2.6).

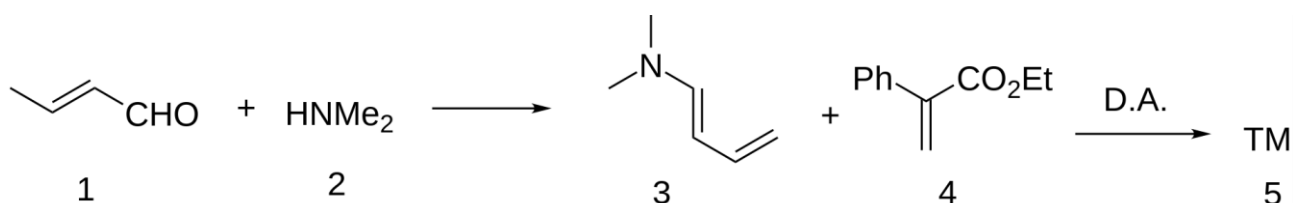


Рисунок 1.2.6. Схема синтезу тілідину.

Тілідин перетворюється в організмі у активний метаболіт нортілідин. Це перетворення відбувається під впливом ферментів CYP3A4 та CYP2C19. У разі пригнічення цих ферментів змінюється ступінь ефективності та профіль переносимості тилідину. Через 10-15 хв настає знеболювальний ефект. Максимальний ефект досягається у разі перорального прийому 100 мг тилідину+8 мг налоксону через 25–50 хвилин. 4-6 годин – це тривалість дії лікарського засобу.

В роботах [17, 18] описана стратегія пропаргіляції, яка базується на існуванні таутомеризації пропаргільного та аленільного фрагментів та їх одночасне функціонування під час синтетичних процедур. Похідні аленілу та пропаргілу використовують взаємозамінно для отримання пропаргільованого похідного або для впливу на різні субстрати (рис.1.2.7).

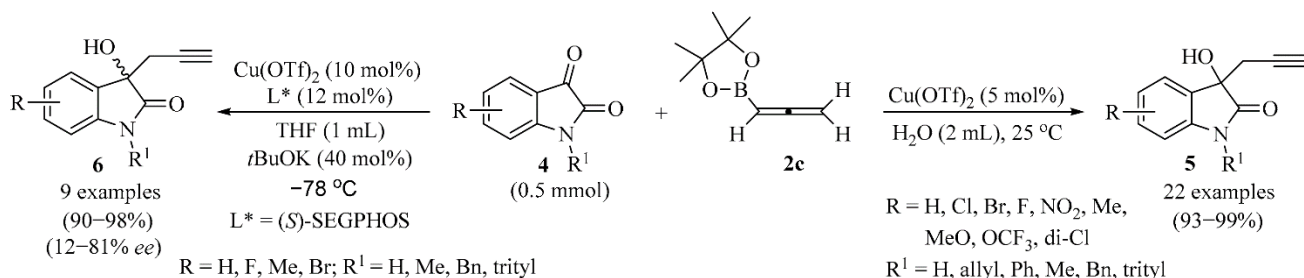
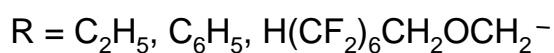
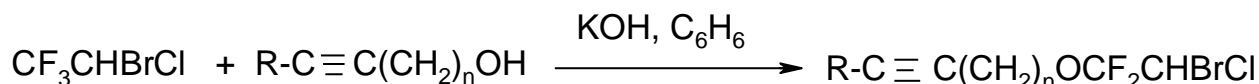


Рисунок 1.2.7. Схема синтезу пропаргільованих сполук.

## РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОСОБЛИВОСТІ АНАЛІЗУ НОВИХ ПОХІДНИХ ПРОПАГІЛОВИХ СПОЛУК

### 2.1. Синтез нових похідних пропаргілових сполук

Раніше були синтезовані пропаргілові етери, у складі молекул яких присутнє фармакофорне угруповання  $-\text{OCF}_2\text{CHBrCl}$  (рис. 2.1.1) [19, 20].



$$n = 1-3$$

Рисунок 2.1.1. Схема синтезу пропаргілових флуоровмісних етерів.

Для синтезу цих сполук використовували фторотан, як джерело фармакофорного угруповання. Для проведення реакцій використовували двохфазну систему вода-бензен, а у якості міжфазового переносника – технічний бензилтриметиламонію хлорид.

Запропоновано, також, інші умови синтезу: розчинник – бензен, калію гідроксид (пил), каталізатор дибензо-18-краун-6-етер.

Утворення комплексів краун-сполук з катіонами дає можливість надати розчинність як неорганічним, так й органічним сполукам. При цьому відбувається послаблення взаємодії катіону з аніоном під час комплексоутворення катіону та ліпофільності угруповань краун-сполук. Концентрацію розчину визначають природа розчинника, рівень ліпофільності краун-сполуки, природа катіонів і протиіону. У неполярних середовищах аніони не сольватовані, тому, їх реакційна здатність збільшується, якщо порівнювати із реакційною здатністю у водних, спиртових розчинах. Катіони в таких розчинах відокремлені від аніонів краун-сполукою. Краун-сполука заважає зближенню катіонів та аніонів, знижує ефективний заряд катіонів.

Однак, це збільшує реакційну здатність аніонів. Вказані фактори дозволяють виконувати органічні реакції за участю неорганічних основ та солей у неполярних та полярних органічних розчинниках. Використання краун-сполук у синтезі підвищує швидкість проходження реакцій, кінцевий вихід продуктів реакції. Краун-сполуки здатні збільшувати розчинність лужних металів в етерах, ароматичних речовинах, амінах. Комплекси краун-сполук з солями використовують для розділення рацематів етерів та амінів, індивідуальних оптичних ізомерів.

Константа стійкості  $K$  комплексів катіонів металів з краун-естерами значно вище, у разі близького значення діаметрів іона та порожнини крауна. Значення  $K$  комплексів з краун-естерами вище, ніж у нециклічних комплексів (глімами). Значення  $K$  залежить від розчинника, у якому відбувається комплексоутворення. Вини значно вище у метанолі, ніж у воді. При комплексоутворенні відбувається руйнування сольватних оболонок катіонів. Такі оболонки є більш стійкими у водних розчинах, а не в спиртових (метанол). У присутності краун-естерів та криптандів збільшується розчинність лужних металів в амінах, в етерах, в бензені та толуені, в мезитилені.

При заміні атомів Оксигену у краун-естерах на залишки NR або атоми Сульфуру константи стійкості таких комплексів з іонами лужних та лужноземельних металів зменшуються, а при введенні тяжких або перехідних металів, навпаки, збільшуються. При такій заміні понижається електронегативність донорних атомів. Зменшується електростатична взаємодія між ними і катіонами. Паралельно з цим збільшується здатність до утворення координаційних зв'язків. До відомих краун-естерів відносять тетраметил-12-краун-4; дициклогексил-14-краун-4; циклогексил-15-краун-5; 18-краун-6; циклогексил-18-краун-6; дициклогексил-18-краун-6 (два ізомери); дибензо-18-краун-6; 21-краун-7; дибензо-21-краун-7; 24-краун-8; пентаглім тощо.

Криптанди утворюють комплекси з катіонами металів, які називають криптатами. Міцність комплексів та вибірковість комплексоутворення криптандів вище порівняно із краун-естерів. Значення  $K$  криптатів в метанолі вище, ніж у воді. Все це пов'язано із більшою міцністю сольватних оболонок катіонів у водних розчинах у порівнянні з метанольним розчином. Серед криптатів багато тих, що розчиняються у малополярних та неполярних органічних розчинниках. Краун-естери та криптанди використовують у різноманітних синтезах: у гомогенних реакціях, реакціях окиснення та відновлення, реакціях приєднання та заміщення.

Наприклад, реакції ціанування і ацетилювання 1-бромктана проводили в умовах міжфазного каталізу подвійними і потрійними співполімерами 4-вінілбензен-18-кр-6 та 4-вінілбензо-15-кр-5 зі стиrolами або дивінілбенzenом. Отримано полімерні криптанди при міжфазному каталізі реакціями нуклеофільного заміщення. Алкілмезилати або алкілгалогеніди реагують з калію ціанідом в умовах міжфазного каталізу у системі рідина-рідина. Реакції з хлоридами проходять з кращим виходом, ніж з бромідами. Вторинні галогеніди реагують з відщепленням гідрогалогенідів. Циклогексилгалогеніди утворюють лише продукти відщеплення. У середовищі ГМФА в алкілгалогенідах відбувається заміщення галогенів при дії ціанідів натрію або калію при кімнатній температурі. З ціанідом натрію реакція проходить швидше, ніж з ціанідом калію, оскільки ціанід натрію має вищу розчинність. Якщо використовувати в цих реакціях краун-естерів, то швидкість їх значно підвищується. Треба відзначити, що міжфазний каталіз у системі органічна фаза-водний розчин ціаніду калію не дав ефекту при заміні галогену на ціано-групу в бензил- та алілгалогенідах.

У системі органічна фаза-твердий ціаністий калій отримано високі результати виходу бензилціанідів. Хлороформати з ціанідом калію у середовищі хлористого метилену у присутності 18-краун-6 утворюють ціаноформати з високим виходом.

Таким чином, при використанні краун-естерів у якості каталізатору в умовах міжфазного каталізу, були синтезовані сполуки I-III (табл. 2.1.1).

Таблиця 2.1.1. Хімічні формули синтезованих пропаргілових флуоровмісних етерів

Особливості хімічної будови	Хімічна формула
Етил-радикал, фармакофорна група -CF <sub>2</sub> CHBrC	$C_2H_5C \equiv C-CH_2OCF_2CHBrCl$ I
Феніл-радикал, фармакофорна група -CF <sub>2</sub> CHBrC	$C_6H_5C \equiv C-CH_2OCF_2CHBrCl$ II
Флуорогептоксиметилен-радикал, фармакофорна група -CF <sub>2</sub> CHBrC, дві метиленові групи	$H(CF_2)_6CH_2OCH_2C \equiv C(CH_2)_2OCF_2CHBrCl$ III

Нами досліджено вплив комплексоутворення ДБЗ-18-краун-6 із нанесеними на поверхню силікагелю калію хлоридами і кальцію на газофазні реакції обміну бромом або йодом на хлор, відщеплення гідрогалогенідів від алкілгалогенідів. Для покращення розчинення в органічному розчиннику калію гідроксиду у бензені нами використовувався дибензо-18-краун-6-естер, оскільки гідрокси група в таких умовах стає активнішою, ніж у воді або метанолі. Утворюється донорно-акцепторний зв'язок :O:-K<sup>+</sup>.

При аналізі особливостей хімічної будови синтезованих пропаргілових флуоровмісних етерів (I-III) необхідно звернути увагу на присутність однакового фармакофорного угруповання -CF<sub>2</sub>CHBrC, яке містить не тільки два атоми Флуору, але й атоми Бром та Хлору.

Як відомо, що атоми галогенів часто використовують у якості біоізостерів та впливають на залишок молекули за рахунок індуктивного і мезомерного ефектів, утворюючи спряжену систему.

Синтезовані молекули характеризуються особливим сполучанням функціональних груп та унікальних фрагментів молекул. Присутні електронодонорні метил- та феніл радикали, які насичують систему електронною густиною, але знаходяться на такій відстані, що суттєво не впливають на реакційну здатність потрійного зв'язку, який є електроненасиченим і хімічно активним в результаті цього. Додекафлуорометиленоксигрупа є, навпаки, електроноакцепторною, оскільки містить електронегативні атом Оксигену і 12 атомів Флуору. Ці атоми відтягують на себе електронну густину від потрійного зв'язку та таким чином збіднюють її, підвищуючи її реакційну здатність. Дифлуоробромохлороетоксигрупа відноситься, також, до електронегативної, є акцептором, і ще більше збіднюють густину потрійного зв'язку і підвищують його реакційну активність. Однак, присутність  $-(\text{CH}_2)_2$ -електронодонорного фрагменту, навпаки, гасить недолік електронної густини на потрійному зв'язку, тому сполука III буде відрізнятися за хімічними властивостями від хімічної активності сполук I та II.

Такий набір одночасно присутніх електронодонорів, електроноакцепторів, електропозитивних і електронегативних груп у поєднанні із потрійним зв'язком та присутністю трьох видів галогенів з мезомерним і індуктивним ефектами характеризує молекули як перспективні біологічно активні сполуки, що підлягає додатковому дослідженню.

Синтезовані молекули були досліджені під час первинного лабораторного скринінгу (лабораторія ІОХ НАН України, м. Київ). Виявлено, що синтезовані сполуки (I-III) проявляють бактерицидну активність при впливі на фітопатогенні мікроорганізми.

## 2.2. Інструментальне підтвердження структури синтезованих похідних пропаргілових сполук

За допомогою спектральних методів ІЧ-спектрометрії, ЯМР<sup>1</sup>H, ЯМР<sup>19</sup>F доведено хімічну будову синтезованих сполук (I-III).

ІЧ-спектри записували на спектрометрах UR-20, Specord M-80.

ЯМР спектри записували на приладі Gemini-200 з робочою частотою 200 МГц. У якості розчинників для приготування зразків використовували ДМСО-d<sub>6</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; ГМДС – внутрішній стандарт.

В ІЧ-спектрах ідентифіковано деформаційні коливання термінального потрійного зв'язку в області 2245-2258 см<sup>-1</sup>.

Характеристична смуга поглинання зв'язку СН ацетиленової групи у вигляді інтенсивного сигналу спостерігається в області 3315-3318 см<sup>-1</sup>. Валентні коливання С-Н виявляються при 2860-3018 см<sup>-1</sup>.

Спектри ЯМР<sup>1</sup>H. Для синтезованих сполук (I-III) характерна спін-спінова взаємодія протонів через 4 та 5 зв'язків, одним із яких є потрійний зв'язок.

Для термінального протону характерний сигнал у вигляді триплету триплетів, що підтверджує його спін-спінову взаємодію з гемінальними та віцінальними атомами Флуору (<sup>2</sup>J<sub>H,F</sub> 50-51.8 Гц, <sup>3</sup>J<sub>H,F</sub> 5.2-5.4 Гц).

В ЯМР<sup>1</sup>H спектрах сполук (I-III) при 1.080 м.д. спостерігається сигнал трьох протонів групи –СН<sub>3</sub> у вигляді триплету, при 2.195 м.д. спостерігається сигнал двох протонів групи –СН<sub>2</sub>-СН<sub>3</sub> у вигляді триплету квартету.

Сигнали двох протонів групи –ОСН<sub>2</sub>- у вигляді триплету знаходиться при 4.553 м.д.

Теоретично сигнал протону групи -CF<sub>2</sub>CHBrCl повинен спостерігатися у формі квартету дублетів в області 5.751-5.755 м.д. Однак, якщо використовували дейтерований розчинник CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, протон заміщується на дейтерій, а сигнал не виявляється (рис. 2.2.1, 2.2.2).

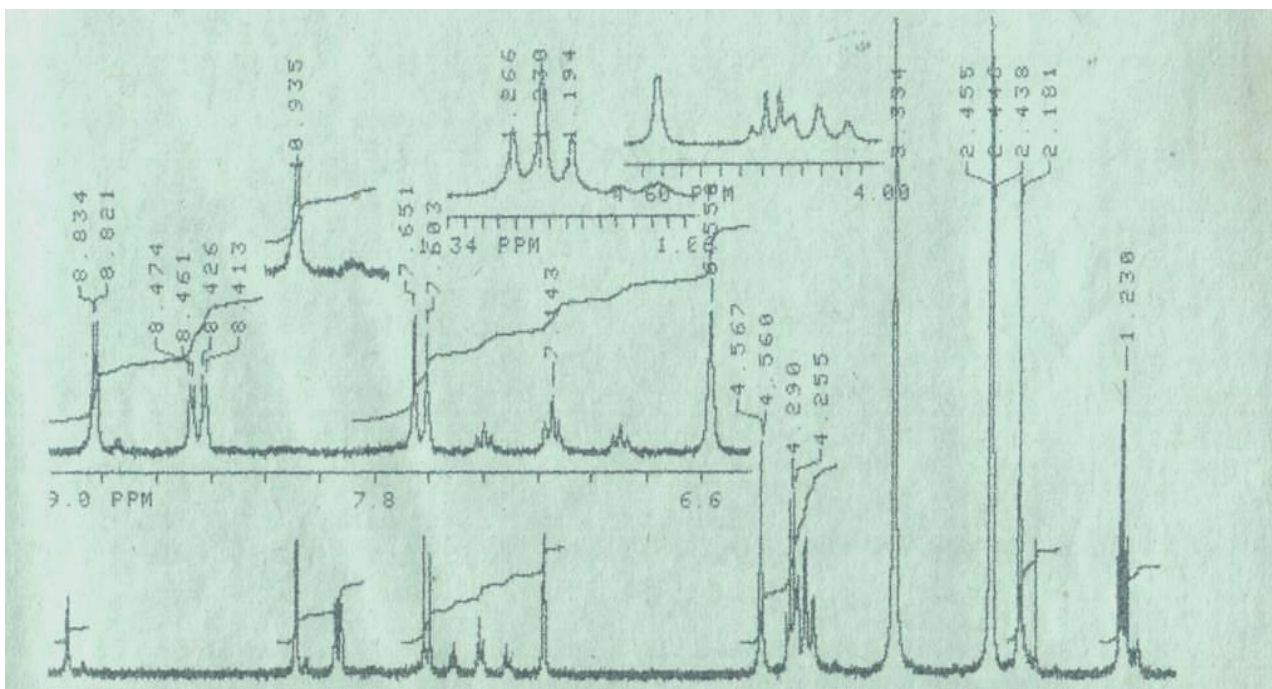


Рисунок 2.2.1. Сполука (I). ЯМР<sup>1</sup>H спектр.

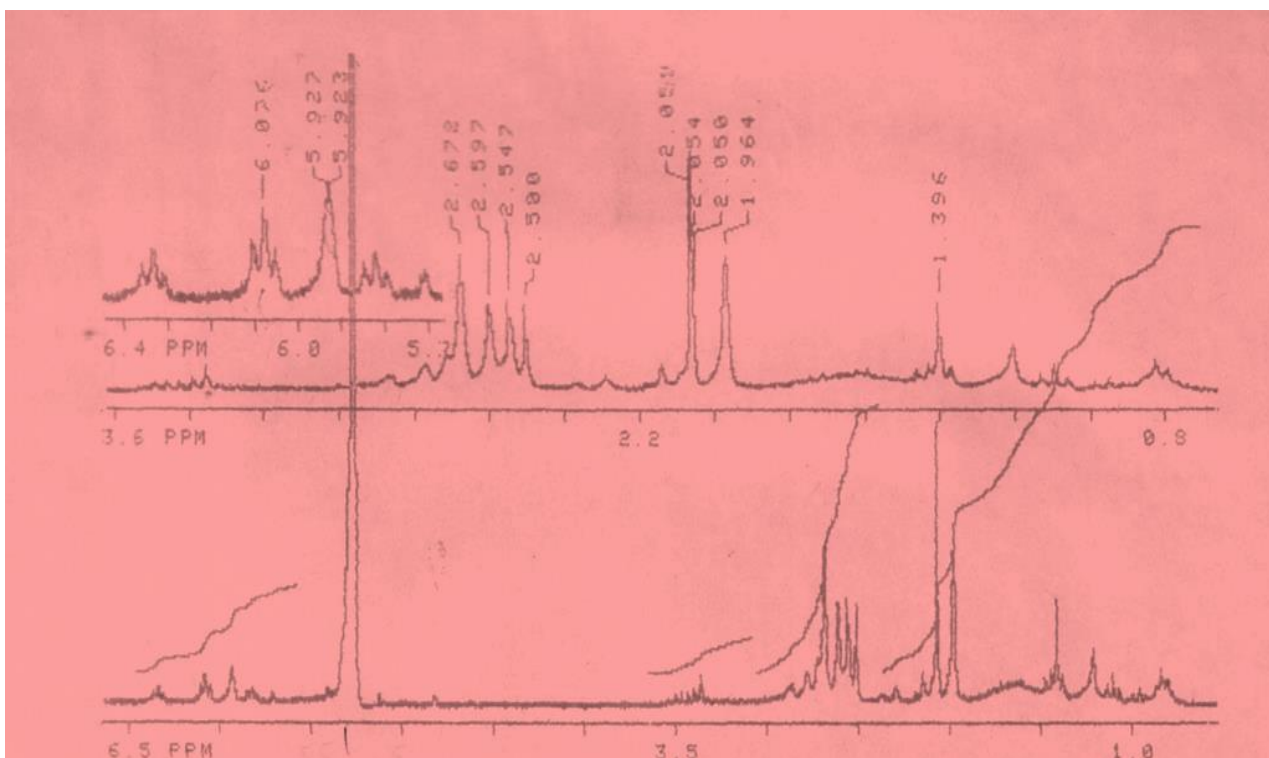


Рисунок 2.2.2. Сполука (II). ЯМР<sup>1</sup>H спектр.

Таким чином, структура синтезованих сполук (I-III) була підтверджена спектральними методами і не викликає сумніву.



### РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Для роботи з програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) необхідно дотримуватися меню програми.

Використовують список онлайн-інструментів CADD (розробник SIB Molecular Modeling Group). Користуються піктограмами сумісності.

Меню заголовка дозволяє надавати поширені запитання та отримувати довідки. Нові версії дозволяють користуватися більшим набором прогностичних даних (рис. 3.1).

The screenshot shows the SwissTargetPrediction web interface. At the top, there is a navigation menu with links: Click2Drug, SwissDock, SwissParam, SwissSidechain, SwissBioisostere, SwissTargetPrediction, SwissADME, SwissSimilarity, and About us. Below the menu is the SIB logo and the site title 'SwissTargetPrediction' with a sub-header 'Swiss Institute of Bioinformatics'. A main text block explains the website's purpose: 'This website allows you to estimate the most probable macromolecular targets of a small molecule, assumed as bioactive. The prediction is founded on a combination of 2D and 3D similarity with a library of 379 000 known actives on more than 3000 proteins from three different species. The webserver is described in detail in our article: SwissTargetPrediction: a webserver for target prediction of bioactive small molecules, *Nucl. Acids Res.* (2014). [to be updated upon publication] For technical information about the prediction algorithm, you can refer to this article: Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.' Below this is a 'Select a species' section with radio buttons for Homo sapiens (selected), Mus musculus, and Rattus norvegicus. A text input field is labeled 'Paste a SMILES in this box, or draw a molecule' with an 'Examples:' dropdown and a 'Clear' button. A red 'Predict targets' button is present with a note '(Can take up to one minute)'. To the right is a chemical structure sketcher showing a complex molecule. At the bottom, there is a footer 'Swiss Institute of Bioinformatics - © 2019' and a 'powered by ChemAxon' logo. Blue callout boxes with arrows point to various features: 'Input query molecule as SMILES' points to the text input; 'Import query molecule by name or from file' points to the 'Examples:' dropdown; 'Draw or modify query molecule using MarvinJS molecular editor' points to the sketcher; 'Links to online CADD tools developed by the SIB Molecular Modeling Group' points to the navigation menu; 'Download validation sets' points to the 'Download' link in the header; 'Select an example query molecule' points to the 'Examples:' dropdown; 'Launch prediction (red and active upon completion of input)' points to the 'Predict targets' button; 'Clear text box and sketcher' points to the 'Clear' button; and 'Select origin species' points to the 'Select a species' section.

Рисунок 3.1. Сторінка програми SwissTargetPrediction.

Вводиться формула молекули SMILES, потім скетчером MarvinJS відкриється, імпортується або замінюється молекула.

Для прогнозу молекулу вводять як SMILES у спеціальне поле або редактором MarvinJS. Це дозволяє малювати хімічні структури.

Скетчер містить спеціальні функції (JChem). Сполука імпортується з файлу, можна імпортувати за назвою (хімічна або тривіальна). Завдяки скетчеру можна копіювати або вставляти формули. Це допомагає легко модифікувати молекули.

Програма має функції кекулізації, канонізації та гідрування при рН 7,4. Інформація потім транслюється у бінарні вектори FP2 та 20 конформерів для остаточного створення векторів ES5D.

Програма має процедуру виявлення помилок. Це відбувається у разі, якщо молекула має некоректну валентність та ароматичність, помилкові зв'язки, некоректну назву атомів або псевдоатомів. Виконується фактичний скринінг (2D, 3D). Під час скринінгу відбувається пошук аналогічних молекул серед тих молекул, які знаходяться в базі даних програми. Крім того, база даних містить інформацію щодо 3068 білків. Потім відбувається структурна перевірка. Навантаження (Slurm версії 17.11.2) – це інформація про порядок виконання робіт, які поставлено в чергу.

Розрахунки виконуються 15-20 секунд для сполуки з розміром молекули, які мають розміри молекул діючих речовин лікарських засобів. Прогнози щодо параметрів та активності досліджуваних молекул можна побачити на першій сторінці.

Сторінка результатів (рис. 3.2). Це таблиця зі спискам можливих білкових мішеней та лігандів, згідно до колекції відомих активних речовин.

Рядки таблиці ранжують відповідно до прогнозу щодо відповідного білку (посилання на Genecard, UniProt або ChEMBL).

Ортологія. Аналогія проводиться запитуваної молекули із сполуками, які активні на білках-ортологах. Вказується кількість сполук, які є активними щодо вказаної кожної мішені, а також аналогічні запитуваній молекулі.

**Query Molecule**

**Target Classes**

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	P52333	CHEMBL2148	Kinase	56 / 18	
JAK3/JAK1	JAK3 JAK1	P52333 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	CHEMBL402	Oxidoreductase	136 / 0	
JAK2/JAK1	JAK1 JAK2	P23458 O60674	CHEMBL3038492	Kinase	0 / 1	
HERG	KCNH2	Q12909	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)	PRKCZ	Q05513	CHEMBL3438	Kinase	1 / 0	

Showing 1 to 15 of 100 entries

\*Probability for the query molecule assumed as bioactive - to have this protein as target.

Рисунок 3.2. Сторінка прогнозу.

Значення ймовірності обчислюються на основі комбінації показників аналогічних сполук (2D та 3D), для яких описана активність на даний білок. Отримуємо інформацію, що біологічно активна молекула має мішень – білок, або, навпаки, не може бути біологічно активною. Якщо з'являється тег «за гомологією», то це підтверджує прогноз схожості молекули з подібними молекулами, які активні на вказаних білках.

Порогові значення: 0,65 для індексу Танімото на FP2 (2D), 0,85 для схожості на Манхеттені на ES5D (3D). Це гіпертекстові посилання на інформаційні сторінки про сполуки – активні речовини.

Кількість передбачених цілей для відображення можна налаштувати максимум до 100. Натискаючи на заголовок, можна сортувати результати, фільтрувати дані.

Користувач отримує розширені параметри експорту. Результати можна завантажити в різних форматах (PDF, CSV або Excel), копіювати у буфер обміну.

### Отримані результати:

Комп'ютерний аналіз синтезованих сполук (I-III) було виконано за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Нами були досліджені пропаргілові поліфлуорозаміщені етери з фармакоформними угрупованнями (I-III) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1. Хімічні формули досліджуваних молекул з фармакоформними угрупованнями (I-III)

Хімічна формула
$\text{C}_2\text{H}_5\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CHBrCl}$ <p style="text-align: center;">I</p>
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CHBrCl}$ <p style="text-align: center;">II</p>
$\text{H}(\text{CF}_2)_6\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C} \equiv \text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OCF}_2\text{CHBrCl}$ <p style="text-align: center;">III</p>

Комп'ютерний аналіз синтезованих сполук (I-III) було виконано за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics). Результати представлено (табл. 3.2-3.4), додаток (рис. 3.3- 3.9) [21].

Таблиця 3.2. Результаті прогнозування властивостей синтезованих сполуки

I за програмою Swiss TargetPredictio.

$C_2H_5C \equiv C-CH_2OCF_2CHBrCl$ I	
Кількість поворотних зв'язків	3
Кількість. Н-зв. акцепторів	3
Кількість Н-зв. донорів	0
Молярна рефракція	47.82
Ліпофільність	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	2.82
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	3.42
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	3.89
Consensus Log $P_{o/w}$	3.21
Фармакокінетика	ПІ (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) 4.10

Прогнозовані біологічні мішені	потенційні	Ензими (за гомологією)
--------------------------------	------------	------------------------

Таблиця 3.3. Результати прогнозування властивостей синтезованих сполуки II за програмою Swiss TargetPredictio.

C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C≡C-CH <sub>2</sub> OCF <sub>2</sub> CHBrCl	
II	
Кількість поворотних зв'язків	3
Кількість Н-зв. акцепторів	3
Кількість Н-зв. донорів	0
Молярна рефракція	73.12
Ліпофільність	
Log P <sub>o/w</sub> (iLOGP)	3.48
Log P <sub>o/w</sub> (XLOGP3)	4.84
Log P <sub>o/w</sub> (WLOGP)	5.31
Consensus Log P <sub>o/w</sub>	4.25
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - відсутній
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 0 Синтетичне відтворення (Synthetic accessibility) 4.64
Прогнозовані біологічні мішені	потенційні	Протеаза (Катепсін К, гама-секретаза) Кіназа (тирозин-протеїн JAK1, JAK3) Цитохром P450 Фосфодіестераза Фосфатаза (протеїн-тирозин фосфатаза 1B) Оксидоредуктаза Трансфераза

Таблиця 3.4. Результаті прогнозування властивостей синтезованих сполуки III за програмою Swiss TargetPredictio.

$\text{H}(\text{CF}_2)_6\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OCF}_2\text{CHBrCl}$ <p style="text-align: center;">III</p>	
Кількість поворотних зв'язків	12
Кількість Н-зв. акцепторів	16
Кількість Н-зв. донорів	0
Молярна рефракція	90.27
Ліпофільність	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	0.00
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	7.59
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	13.01
Consensus Log $P_{o/w}$	6.76

Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- низька Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - відсутній
Спорідненість до лікарських речовин	Lipinski Hi; 0 violation Ghose 2: MW>480 Veber Hi, Rotors>10
Оцінка біодоступності	0.17
Оцінка як потенційного об'єкту медичної хімії	PAINS 0 оповіщень Brenk 3 оповіщення: N-C-Hal, Alk Leadlikeness - Синтетичне відтворення (Synthetic accessibility) 4.74
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Eraser – Histone deacetylase 6

Таким чином, формулюються деякі фізико-хімічні та біологічні характеристики синтезованих сполук I-III:

- кількості поворотних зв'язків (3), Н-зв'язаних акцепторів (3), Н-зв'язаних донорів (відсутні),
- показник молярної рефракції від 47,82 до 90,27),
- значення ліпофільності (Log  $P_{o/w}$ : iLOGP від 0.00 (III) до 3.48 (II); XLOGP3 від 3.42 (I) до 7.59 (III); WLOGP від 3.21 (I) до 6.76 (III),
- особливості фармакокінетики :GI абсорбція – висока (для сполуки I), низька (для сполук II, III), гематоенцефалічний бар'єр (BBB) – високий (для сполуки I), відсутній (для сполук II, III),
- характеристика біодоступності (0,55 – для сполук I, II; 0.17 – для сполуки III),



- прогнозованих потенційних біологічних мішеней впливу синтезованих сполук (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),
- прогнозованих фармакологічних властивостях: сполука I (анксіолітичну, протисудомну, седативну дію); сполука II (інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ4)), антипаразитарна дія (протозойні інфекції, трипаносомоз).

### **Аналоги синтезованих сполук I-III**

#### *Сполука I*

**Халазепам (Галазепам)** за хімічною будовою є похідним бензодіазепіну. Має анксіолітичну, протисудомну, седативну та м'язову релаксацію. Було показано, що він менш токсичний, ніж хлордіазепоксид або діазепам. Галазепам значно ефективніший за плацебо у полегшенні симптомів тривоги та напруги. Більшість порівняльних досліджень продемонструвала, що галазепам є більш ефективним, ніж діазепам, має меншу частоту побічних ефектів. Зазвичай, його використовують для зменшення тривоги чи тривожного стану у людини. Механізм його дії полягає у посиленні дії нейромедіатора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Токсичні ефекти препарату пов'язані із його хронічним впливом: депресивний психічний стан, атаксія, запаморочення, порушення моторики координація, плутанина, дезорієнтація, стомлюваність та амнезія. Психомоторне збудження, марення і агресивність – симптоми, які, також, можуть проявлятися, особливо, у дітей та літніх людей. Введення терапевтичних доз препарату довше, ніж 6 тижнів може призвести до фізичного залежності, розвитку синдрому відміни при відмовленні від препарату. Фізична залежність розвивається активніше.

**Трифлуороетанол.** Неводний розчинник, який служить інструментом для вивчення згортання білка. Він також використовується в різних

фармацевтичних, хімічних та інженерних сферах. Як хімічна речовина, трифторетанол, є кислим спиртом, утворює стійкі комплекси з гетероциклами (ТГФ, піридин) за рахунок утворення сильних водневих зв'язків. Трифлуороетанол використовують у органічному синтезу як реагент, у якості розчинника, для приготування азеотропних сумішей. Він є синтоном для введення поліфторованих фрагментів у молекули органічних молекул.

#### *Сполука II*

**Рофлуміласт** є високоселективним інгібітором фосфодіестерази-4 (ФДЕ4). ФДЕ4 є основним ферментом, що метаболізує циклічний-3',5'-аденозинмонофосфат (циклічний АМФ, цАМФ), який експресується майже до всіх імунних і прозапальних клітин, до структурних клітин, таких як клітини гладкої мускулатури або епітелію. Вважається, що результуюче збільшення внутрішньоклітинного цАМФ, індуковане інгібуванням рофлуміластом PDE4, опосередковує його вплив на модифікацію захворювання. Препарат використовують для підтримуючої терапії при хронічній обструктивних захворюваннях легень з тяжким перебігом захворювання, при лікуванні бронхітів, як додатковий препарат при бронходилатуючій терапії. Препарат має небажані ефекти, а саме: діарею, нудоту, порушення сну, гіперчутливість, депресію, суїцидальні думки та суїцидальну поведінку, тремор, запаморочення; гастрит, блювання, кров'янисті випорожнення, запор, кропив'янку, м'язові спазми і слабкість, міалгію тощо. Тобто, речовина має токсичність і потребує досконального вивчення.

**SCYX-7158** – це акозиборол або похідне бензоксаборолу. Він безпечний, ефективний та структурово новий антиген-м'який агент. Використовувався під час випробувань лікування трипаносомозу, паразитарних захворювань, протозойних інфекцій та африканського трипаносомозу.

*Сполука III* – не знайдено аналогів серед БАР у базі даних.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено порівняльний аналіз особливості хімічної структури нових неанельованих пропаргілових поліфлуорозаміщених етерів та їх структурно споріднених сполук, взаємозв'язок їх структури-біологічної активності.
2. Виконано комп'ютерне прогнозування фармакологічних властивостей та нецільових ефектів за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) синтезованих пропаргілових поліфлуорозаміщених етерів за фізико-хімічними та біологічними параметрами.
3. На підставі отриманих результатів зроблено порівняльний аналіз та інтерпретовано отримані дані щодо потенційних властивостей нових неанельованих пропаргілових поліфлуорозаміщених етерів та їх структурно споріднених сполук щодо кількості поворотних зв'язків (3), Н-зв. акцепторів (3), Н-зв. донорів (відсутні), молярної рефракції (47,82-90,27); ліпофільності ( $\text{Log } P_{o/w}$ : iLOGP від 0.00 (III) до 3.48 (II); XLOGP3 від 3.42 (I) до 7.59 (III); WLOGP від 3.21 (I) до 6.76 (III); фармакокінетики (GI абсорбція – висока (для сполуки I), низька (для сполук II, III); BBB – високий (для сполуки I), відсутній (для сполук II, III); біодоступності (0,55 – для сполук I, II; 0.17 – для сполуки III); прогнозованих потенційних біологічних мішеней впливу синтезованих сполук (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); прогнозованих фармакологічних властивостях: сполука I (анксиолітичну, протисудомну, седативну дію); сполука II (інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ4)), антипаразитарна дія (протозойні інфекції, трипаносомоз).

## 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. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).
4. Record of Prop-2-yn-1-ol in the GESTIS Substance Database of the Institute for Occupational Safety and Health, accessed on 11 March 2020. Merck Index, 11th Edition, 7819.
5. European Chemicals Agency (ECHA): <http://echa.europa.eu/>, <https://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>.
6. Yoffe, David; Frim, Ron; Ukeles, Shmuel D.; Dagani, Michael J.; Barda, Henry J.; Benya, Theodore J.; Sanders, David C. (2013-10-09), "Bromine Compounds", in Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (ed.), *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, pp. 1–31, [doi:10.1002/14356007.a04\\_405.pub2](https://doi.org/10.1002/14356007.a04_405.pub2), ISBN 978-3-527-30673-2, retrieved 2022-03-04.
7. Акмалайұлы, К., Файзуллаев, Н., & Хакимов, Ф. (2020). Гетерогенно-каталитический синтез винилхлорида из ацетилен. Збірник наукових праць, ЛОГОΣ, 113-115. <https://doi.org/10.36074/21.08.2020.v1.42>.

8. Файзуллаев, Н, Акмалайұлы, К, & Хахимов, Ф (2020). Каталитический синтез винилацетата ацетилением ацетилена в паровой фазе. Збірник наукових праць ЛОГОС, 118-122. <https://doi.org/10.36074/21.08.2020.v1.44>.
9. Omanov, B. S., Fayzullaev, N. I., & Xatamova, M. S. (2020). Vinyl Acetate Production Technology. International Journal of Advanced Science and Technology, 29(3), 4923-4930.
10. Fayzullayev, N., Akmalaiuly, K., & Karjavov, A. (2020). Catalytic synthesis of a line by acetylene hydration. News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Series chemistry and technology, 2(440), 23-30.
11. Anvisa (2023-03-31). "RDC N° 784 - Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial" [Collegiate Board Resolution No. 784 - Lists of Narcotic, Psychotropic, Precursor, and Other Substances under Special Control] (in Brazilian Portuguese). Diário Oficial da União (published 2023-04-04). Archived from the original on 2023-08-03. Retrieved 2023-08-16.
12. Tilidine. Drugs.com. Retrieved 8 February 2020.
13. RealWookie (2021-12-21). "Tilidin und das Naloxon Thema". r/drogen. Retrieved 2023-12-03.
14. 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, стор.62-67.
15. Yoshikazu Horino, Miki Murakami, Mayo Ishibashi, Jun Hee Lee, Airi Watanabe, Rio Matsumoto and Hitoshi Abe. Trialkylborane-Mediated

- Propargylation of Aldehydes Using  $\gamma$ -Stannylated Propargyl Acetates. *Org. Lett.* 2019, 21, 23, 9564–9568.
16. 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, 18722–18730.
17. 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) , 2667-2681. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02697>
18. 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) , 3379. <https://doi.org/10.3390/molecules28083379>
19. Радченко О.А., Ільченко А.Я., Вельчинська О.В. 2-Бром-1,1-дифтор-2-хлоретилювання ацетиленових спиртів. *Журн. орг. хім.* 1991, вип. 10 (27), стор.2231-2232.
20. 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, стор.41-43.
21. 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

**Puzueva Anna**

COMPUTER PREDICTION OF THE BIOACTIVITY OF SMALL MOLECULES – PROPARGYLIC ETHERS WITH A POLYHALOGEN-CONTAINING PHARMACOPHORE GROUP (Swiss TargetPredictio program, SIB Swiss Institute of Bioinformatics)

**The department of medicinal chemistry and toxicology**

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

**Keywords:** propargylic ethers, target, analysis.

**Introduction.** Propargylic organic substances differ from other compounds in increased chemical and, accordingly, biological activity, since these molecules contain a terminal triple bond in a complex with another set of pharmacophores. Propargylic compounds remain an interesting object in the search for new biologically active substances (BAS) for the creation of effective drugs in the future. The starting compound in the synthesis of propargylic compounds is propargylic alcohol. However, computer analysis helps to calculate the degree of biological efficiency, physical parameters and chemical characteristics of propargylic compounds that are planned to be synthesized.

**Materials and methods.** Research objects are polyfluorosubstituted propargylic ethers. Research subject: Swiss TargetPrediction prognoses. Computer analysis using the Swiss TargetPredictio program (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

**Results.** On the basis of the obtained results, a comparative analysis was made and the obtained data were interpreted regarding the potential properties of new non-annealed propargylic polyfluorosubstituted ethers and their structurally related compounds in terms of the number of rotary bonds (3), H-bonds. acceptors (3), H-bonds. donors (absent), molar refraction (47.82-90.27); lipophilicity (Log Po/w: iLOGP from 0.00 (III) to 3.48 (II); XLOGP3 from 3.42 (I) to 7.59 (III); WLOGP from 3.21 (I) to 6.76 (III); pharmacokinetics (GI absorption - high (I), low (II, III), BBB (blood brain barrier), blood-brain barrier-penetration) high (I), absent (II, III); bioavailability (0.55 – compounds I, II; 0.17 – compound III); potential biotargets (Enzymes, Protease (Cathepsin K, gamma-secretase), Kinase (tyrosine-protein JAK3, JAK1), Cytochrome P450, Phosphodiesterase, Phosphatase (protein-tyrosine phosphatase 1B), Oxidoreductase); predicted pharmacological properties: phosphodiesterase-4 inhibitors, antiparasitic agents, theoretically can be used as protozoan infections and African trypanosomiasis.

**Conclusions.** According to the results of the Swiss TargetPredictio program it is possible to predict pharmacological properties: inhibitors of phosphodiesterase-4, antiparasitic agents, can be used as protozoan infections and African trypanosomiasis.

## ДОДАТОК 1



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

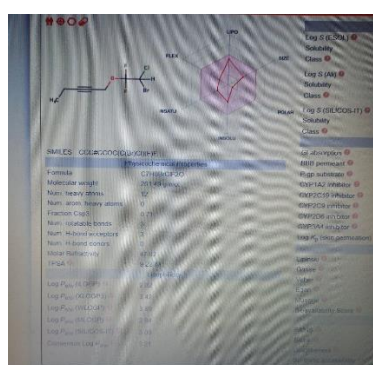


Рисунок 3.4. Результати прогнозування фізико-хімічних параметрів синтезованої сполуки (I) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

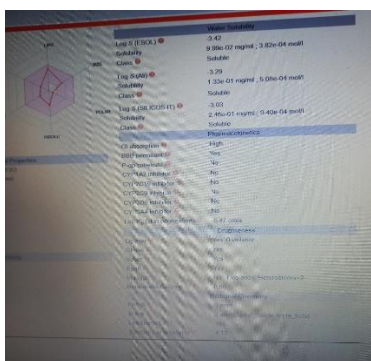


Рисунок 3.5. Результати фармакокінетичних даних синтезованої сполуки (I) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).



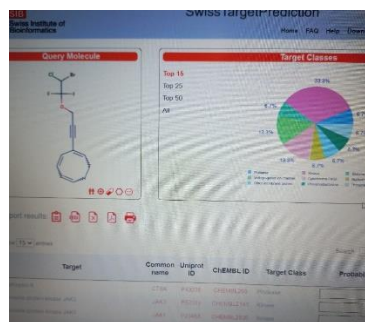


Рисунок 3.6. Результати прогнозування властивостей синтезованої сполуки (II) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

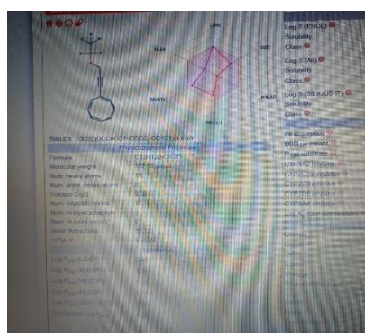


Рисунок 3.7. Результати фізико-хімічних параметрів синтезованої сполуки (II) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).



Рисунок 3.8. Результати прогнозування властивостей синтезованої сполуки (III) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

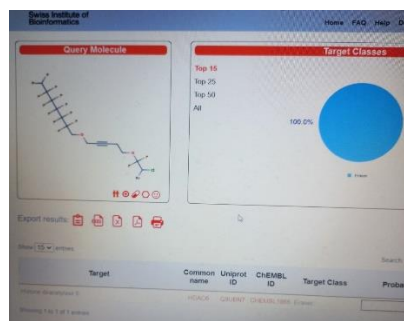


Рисунок 3.9. Результати фізико-хімічних параметрів синтезованої сполуки (III) за програмою Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

## 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. FIP Symposium, Digital Event «Antimicrobial resistance and stewardship education: Supporting development of the pharmaceutical workforce» 20.11.2023, The Netherland (Online educational activity). Certificate.



3. Вельчинська О.В., Мелешко Р.А., Пузуєва А.Р. Можливості методу ВЕРХ при аналізі похідних дибензоазепінокарбоксаміду. Тези доповіді на конференцію «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 19-20 грудня 2023 р., стор. 427.