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 фізико-хімічних і біологічних властивостей похідних N-заміщених сукцинімідів з піридиновим, морфоліновим та бензотієновим фрагментами за допомогою Swiss TargetPredictio»

Виконав: здобувач вищої освіти 3 курсу, групи Б1Б
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)
Байдюк Оксана Петрівна
(прізвище та ініціали)
Керівник д.фарм.н., проф. Вельчинська О.В.
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: проф., д.м.н. Ніженковська І.В.
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ – 2024-2025 р.р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ……...3
ВСТУП……5
ОСНОВНА ЧАСТИНА……8

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ СУКЦИНІМІДІВ…..……10
1.1. Методи синтезу……..……10
1.2. Хімічні модифікації ……..……14

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОСОБЛИВОСТІ АНАЛІЗУ НОВИХ СУКЦИНІМІДІВ……..……18
2.1. Синтез нових похідних ……..……18
2.2. Інструментальне підтвердження структури синтезованих похідних сукцинімідів……..……19

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА……20

ВИСНОВКИ……35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…….…....36
SUMMARY……40

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 ^{1}H – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

^{o}C – градуси Цельсія

Hal – галоген

Heterocycl– гетероциклічний фрагмент

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

Ph – феніл

Py – піридин

Suc – сукцинімід

ВСТУП

Актуальність теми. У молекулярному дизайні формулювання та рішення алгоритму залежать від властивостей сполук. Властивості розроблених сполук-кандидатів перевіряються для перевірки того, що вони задовольняють вимоги до дизайну. Необхідно, щоб розроблені методи молекулярного проектування бгрунтувалися на певній платформі властивостей. GCM була включена у структуру інтеграції властивостей для розробки систематичного методу, який здатен вирішувати проблему процесу та молекулярного проектування За допомогою цього проблема проектування процесу вирішується з точки зору властивостей. Проблема молекулярного дизайну синтезує сполуки-кандидати, які націлені на необхідні властивості. Описано два методи використання кластерів властивостей для молекулярного дизайну молекул сполук. Підхід візуального молекулярного проектування з використанням методу кластеризації застосовується у випадках, якщо проблему проектування можна описати за допомогою трьох властивостей. Для інших випадків проектування надано метод алгебраїчного молекулярного проектування, який використовує кластери властивостей.

Пошук нових ефективних біологічно активних речовин (БАР) базується на їх специфічній біологічній активності та мінімумі небажаних ефектів. При цьому задовільними мають бути біофармацевтичні та фармакокінетичні характеристики потенційних лікарських засобів.

Раціональний дизайн ліків (*drug design*) – це одна із сучасних концепцій проєктування молекул потенційних ЛЗ. В основі його лежить цілеспрямований пошук ефективних сполук з дослідженням в умовах *in silico*.

Програма Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) допомагає створити дизайн молекули, дослідити фізичні, фізико-хімічні та біологічні характеристики сполуки, поєднати 2D і 3D формати досліджуваної молекули на підставі їх схожості з речовинами порівняння.

Це дозволяє спрогнозувати біологічні мішені для впливу або атаки синтезованих малих та потенційно активних молекул [1-5].

Прогнозування на основі лігандів є високопродуктивним, швидким в контексті створення нових біологічно активних сполук [6-15]. Кількісна оцінка подібності між сполуками дозволила перевірити інтуїтивну «гіпотезу молекулярної подібності».

Серед різноманіття гетероциклів сукциніміди займають особливе місце.

Сукциніміди є відомими гетероциклічними сполуками для створення ліків, які мають різноманітне терапевтичне застосування. Дослідження в галузі медичної хімії призвели до синтезу похідних сукциніміду з різними фармакологічними властивостями: протисудомні, протизапальні, протипухлинні агенти, антимікробні агенти, ліганди рецепторів 5-НТ, інгібітори ферментів. За допомогою аналізу SAR (структурно-активний зв'язок) було прогнозовано багато похідних сукциніміду для створення потенційних ЛЗ.

Сукциніміди відносяться до класу похідних з ядром піролідин-2,5-діону. Найбільш важливим застосуванням сукцинімідів є розробка протиепілептичних препаратів (AED). Після 1950-х років аналоги сукциніміду – фенсуксимід (PTS, 1), метсуксимід (MTS, 2) і етосуксимід (ETS, 3) стали препаратами першого покоління AED.

На сьогоднішній день Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) схвалено препарати, що містять сукцинімідний скаффолд. Триває розробка тандоспірону для лікування шизофренії.

Тековірімат був використаний для лікування віспи, луразидон - як атиповий антипсихотичний засіб для лікування шизофренії, пероспірон - як антипсихотичний засіб другого покоління з сімейства азапіронів (антагонізує серотонінові 5HT2A рецептори та дофамінові D2 (D2) рецептори).

Тивантиніб є клінічним кандидатом, який використовується для лікування пухлин шляхом пригнічення активність c-Met.

Що стосується аналогів сукциніміду, то вони характеризуються різноманітністю типів природного або синтетичного сукциніміду.

Перспективні ядерні речовини, отримані на основі скаффолду сукциніміду містять фталімід, гексагідрофталімід і 2-азаспіро[4.4]нонан-1,3-діон.

Аналоги сукциніміду знайшли каталітичне застосування в синтезі, у асиметричних реакціях органокаталітичного приєднання.

При використанні сукциніміду як замінника похідні порівнюють з найбільш перспективною сполукою (аналіз SAR).

На сьогоднішній день похідні сукциніміду були виділені з морських ресурсів, штамів бактерій і грибів і лікарських трав: хлороліссоклімід, мойрамід B і нітроспоревзини B. Була проведена біологічна диверсифікація синтетичних похідних сукциніміду, що важливо для створення нових ліків з прогнозованою біологічною активністю.

Сукцинімід та його похідні – це циклічні п’ятичленні кільця, які присутні в природних продуктах і широко використовуються в органічному синтезі.

Сукцинімід містить групу NH в кільці. Вона взаємодіє з двома сусідніми карбонільними групами. Кільцева структура планарна за рахунок збільшення деформації кільця та взаємодій між атомами водню поза площиною у двох CH2 групи.

Попередні квантово-хімічні розрахунки передбачили структуру сукциніміду як неплоску структуру C2 та плоску структуру C2v. Остання з яких найбільш узгоджується з вимірюваннями дифракції електронів.

Описано чисті обертальні спектри сукциніміду та N-хлорсукциніміду в діапазоні 26,5–40,0 ГГц. Вони отримані за допомогою мікрохвильової спектроскопії Фур’є з чирпованим імпульсом. Дослідження підтримується квантово-хімічними розрахунками з’єднаних кластерів і теорії функціоналу густини.

Спектри були підігнані до A-зменшеного ефективного гамільтоніана Уотсона, включаючи 35Cl і 37Cl N-хлорсукциніміду.

На основі співвідношення квантово-хімічних розрахунків та виміряними інерційними дефектами виявлено, що спектри обертання узгоджуються з плоскою кільцевою структурою. Максимальний кут відхилення від площини ≤5°.

Актуальність пошуку неописаних раніше фармакологічних властивостей нових синтезованих похідних сукциніміду за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics) зумовлена їх «привілейованою» хімічною структурою: поліфункціональність, фармакофорні угрупування, модифікація молекул.

Такий аналіз відкриває широкі можливості для подальшого вивчення синтезованих сукцинімідів та хз властивостей. Модифіковані молекули сукцинімідів потенційно мають великий спектр фармакологічних властивостей та нецільових ефектів.

Мета і завдання дослідження. Комп'ютерне прогнозування фармакологічних властивостей та нецільових ефектів нових синтезованих похідних сукцинімідів на підставі аналізу хімічної структури нових анельованих похідних сукцинімідів та структурно споріднених сполук *in silico* за допомогою програми Swiss TargetPredictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics).

Завдання дослідження:

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

Методи дослідження. Комп'ютерний аналіз за програмою Swiss Target Predictio (SIB Swiss Institute of Bioinformatics), Swiss-ADME, Protox-II.

Новизна та значення одержаних результатів. Новизна експериментального дослідження полягає в імплементації отриманих результатів прогнозування та аналізу властивостей нових сукцинімідів у практичний органічний синтез з метою розширення кола перспективних потенційних лікарських засобів.

Апробація результатів дослідження. Результат досліджень апробовано на міжнародній науково-практичній конференції

Публікації: За матеріалами дослідження подані до публікації тези доповіді на V Науково-практичної конференції з міжнародною участю «PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА» в онлайн форматі 28-29 січня 2025 р., м. Київ, Україна.

Структура роботи: загальну кількість сторінок– 40, кількість розділів–3, кількість додатків–1, кількість використаних джерел–30.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ СУКЦИНІМІДІВ

1.1.Методи синтезу

Заміщені сукциніміди є важливими сполуками для створення ліків.

Циклічні іміди та їх похідні містять імідне кільце та загальну структуру –CO–N(R)–CO–, грають роль перехресних біологічних мембран in vivo [16-20]. Вони проявляють різноманітність біологічної активності. Сукцинімід входить до складу активних молекул, які мають наступні дії: пригнічення ЦНС, болезаспокійлива, гіпотензивна, антибактеріальна, протигрибкова, протипухлинна, цитостатична, аноректична, блокування нервової провідності, спазмолітична, бактеріостатична, як м'язовий релаксант, протисудомна, протитуберкульозна.

Заміщений сукцинімідний фрагмент є важливим скаффолдом у синтезі біологічно активних сполук класу гетероциклічних сполук.

Синтез сукциніміду (рис. 1.1.1).

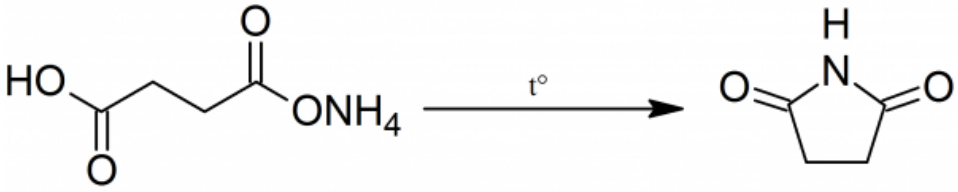


Рисунок 1.1.1. Синтез сукциніміду.

Сукцинімід синтезують із діолів та амінів при каталізі (рис. 1.1.2).

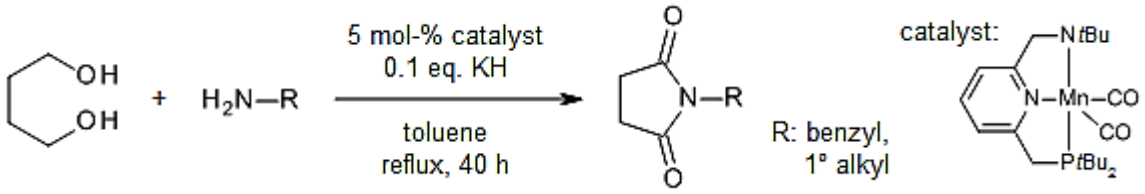


Рисунок 1.1.2. Синтез сукциніміду з каталізом.

Комплекс марганцевих хелатів каталізує дегідрування діолів і амінів з утворенням циклічних імідів.

В результаті реакції утворюється єдиний побічний продукт газоподібний водень. Це робить процес економічним і екологічно безпечним.

На рисунку 1.1.3 представлено схему реакції отримання сукцинімідів при хелатном каталізі.

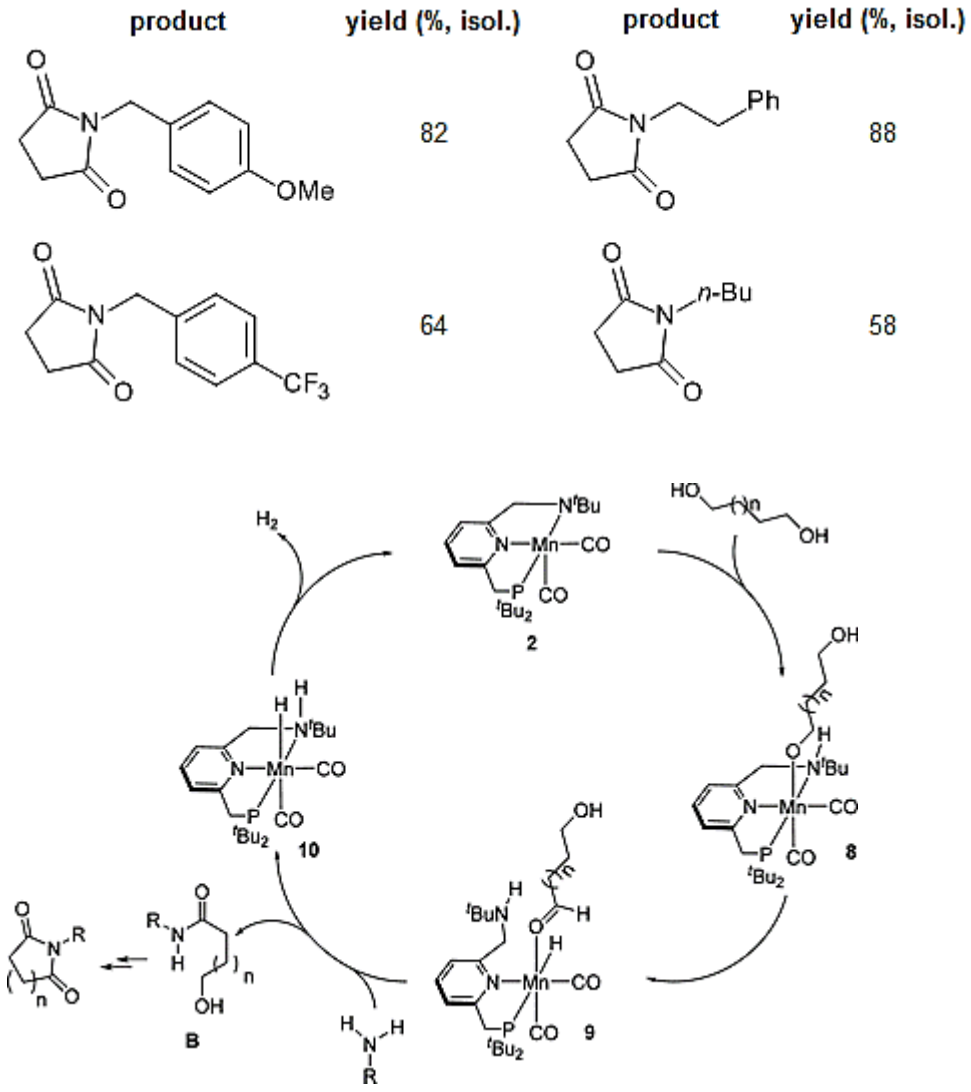


Рисунок 1.1.3. Продукти синтезу сукцинімідів з хелатним каталізом.

Існує ряд важливих методів синтезу сукцинімідів з бурштинової кислоти з використанням хлористого тіонілу. Описано шлях синтезу 1-заміщеного фенілпіролідин-2,5-діону реакцією конденсації бурштинової кислоти і

первинного ароматичного аміну, з циклічного ангідриду з використанням кислоти Льюїса [16-23].

Проведено синтез іонних рідин на основі сукциніміду, виконано порівняння поведінки екстракції Co(II) та Ni(II) з біфункціональними іонними рідинами, синтезованими Aliquat336 та фосфорорганічними кислотами.

Дві нові сукцинімідні сполуки - 3-бутил-1-метил-1H-імідазол-3-іум 4-(діоктиламіно)-4-оксобутаноат ([N88SA]−[C4min]+) та 1-бутилпіридин-1-іум 4-(діоктиламіно)-4-оксобутаноат ([N88SA]−[C4Py]+) синтезовано як іонні рідини (TSIL). Екстракція Co(II) і Ni(II) із хлоридного розчину порівнювалася між TSIL і Bif-IL, які були синтезовані з Aliquat336 і фосфорорганічних кислот (Cyanex 272, PC 88A і D2EHPA). Відсоток екстракції Co(II) та Ni(II) за допомогою TSIL був у 8 разів вищий, ніж Bif-ILs (pH 4,0). Відсоток вилучення Ni(II) за допомогою TSIL був вищим, ніж Co(II). Bif-IL приєднували більше іонів водню, ніж TSIL. Вилучення Co(II) та Ni(II) [N88SA]−[C4min]+ було вищим, ніж [N88SA]−[C4Py]+. Сукцинімідні іонні рідини використовують для екстракції металів із слабокислих розчинів (рис. 1.1.4).

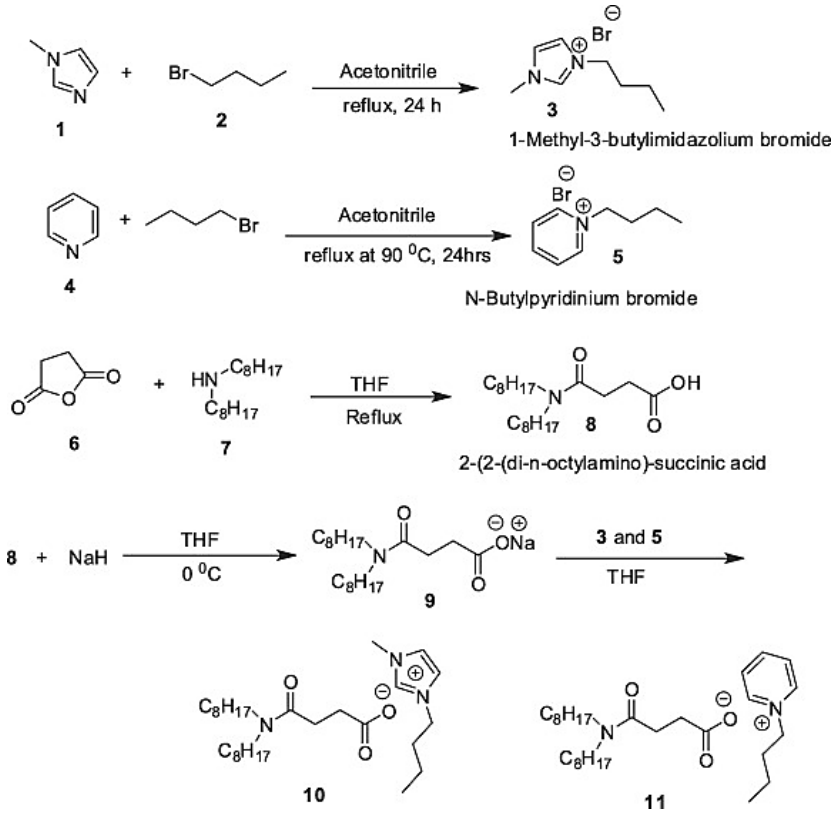


Рисунок 1.1.4. Синтез сукциніміду іонних рідин.

Іонні рідини (IP) визначаються як органічні солі з температурою плавлення 100 °C. Вони мають низьку летючість, негорючість. Є можливість їх переробки та легкої модифікації як екологічно чисті альтернативи летким органічним середовищам

ІЛ використовуються як розчинники, каталізатори органічних реакцій, пластифікатори. У гідрометалургії ІЛ використовують як розчинники або екстрагенти.

Найпопулярнішими ІЛ є катіони азоту, фосфору, галогенідів (Cl^-, Br^-, I^-), нітратів, тетрафторборатів, трифторметансульфонатів, біс(трифторметилсульфоніл)імідів, бістрифлімідів (Tf_2N^-), гексафторфосфатів (PF_6^-).

ІЛ часто діють як іонообмінники між водною та органічною фазами. ІЛ з фтором у складі можуть бути гідролізовані у водному середовищі. Вони стають токсичними та корозійними хімікатами - HF, POF_3, H_2PO_3F, HPO_2F_2.

Властивості ІЛ - гідрофільність, гідрофобність і змішуваність з органічними розчинниками можна модифікувати шляхом заміни алкільних замісників у компонентах ІЛ. Багато ІЛ розроблені та синтезовані для конкретних цілей Їх можна назвати іонними рідинами, що відповідають завданням (TSIL). Сольватуючі екстрагенти - TBP (трибутилфосфат) можуть діяти як модифікатор для зменшення втрати компонентів ІЛ під час екстракції.

Синтез ІЛ на основі екстрагентів Aliquat336 або Cyphos IL 101 (тетрадецил(тригексил)фосфонію хлорид) має переваги і характеризується простотою.

Комбінація катіонів Aliquat336 або Cyphos IL та аніонів з функціональними групами створюють біфункціональні IL (Bif-IL). Вони можуть діяти як катіонні та як аніонні екстрагенти.

Характеристики вилучення іонів металів Bif-IL є наступними: [A336][P204], [A336][P507], [A336][C272], [A336][C302], [A366][CA-12], A336][CA-100], Cyphos IL 104 та Cyphos IL 167.

Синтезовані нові сукцинімідні іонні рідини TSIL для вилучення іонів металів. Компоненти TSIL включали катіони імідазолію та піридинія та аніони сукциміду з функціональними групами - амід і карбоксилат [24-26].

Синтетичні підходи поділяються на методи окислення піролідинів і лактамів, розширення циклу або звуження циклу, N- і C-функціоналізацію імідів (рис. 1.1.5).

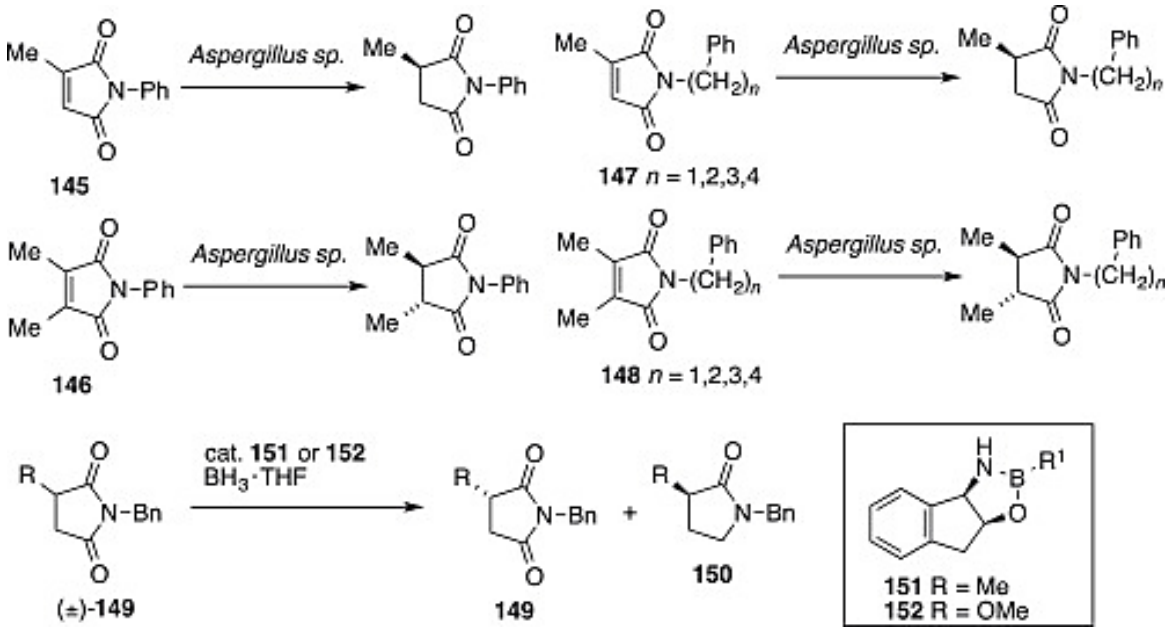


Рисунок 1.1.5. Синтез похідних сукциніміду.

1.2.Хімічні модифікації

Синтез 3-алкенілсукцинімідів і малеімідів проведено реакцією Міхаеля та окисного перехресного сполучення α-оксокетендитіоацеталів і малеімідів. У присутності 30 мол.% CH3SO3H в DCE відбулася реакція приєднання α-оксокетендитіоацеталів і малеімідів за Міхаелем. Утворилися 3-алкенілсукциніміди з виходом 40–90%. В присутності 30 мол.% Pd(OAc)2 в DMF були отримані 3-алкеніл малеіміди з виходом 40–80%. Їх отримали в результаті реакції окисного перехресного сполучення дитіоацеталів α-оксокетену з малеімідами (рис. 1.2.1)

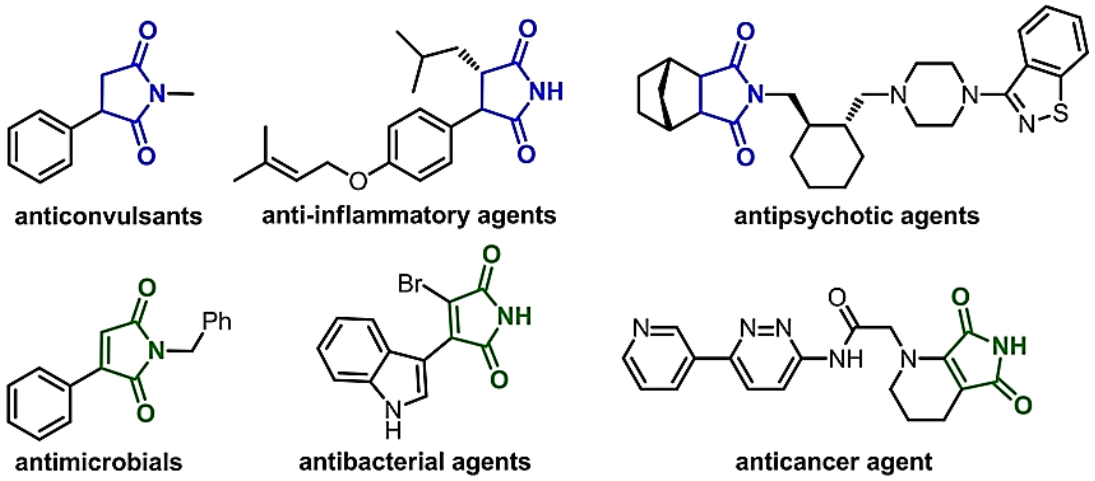


Рисунок 1.2.1. Лікарські засоби із скаффолдом сукциніміду.

Описано синтез 2Н-хромен-2-ону та хромено[2,3-с]піролу шляхом (4 + 2) анулювання α-алкіліденсукцинімідів з 2-гідроксифеніл-заміщеними парахінонметидами. Селективні циклізації були проведені шляхом модифікації основи. Цей безметалевий метод потребує м'яких умов реакції та характеризується широким діапазоном вибору субстрату.

Ідентифікували невеликі молекули гіперболічних інгібіторів катепсину S (метил ((R)-2,5-діоксопіролідин-3-іл)-L-треонінат і 3-{[(1S ,2R,3′S)-2-гідроксициклогексил]аміно}піролідин-2,5-діон. Створена основа для розробки високоафінних гіперболічних інгібіторів для вивчення потенціалу гіперболічних інгібіторів для інгібування цистеїну катепсину (рис. 1.2.2).

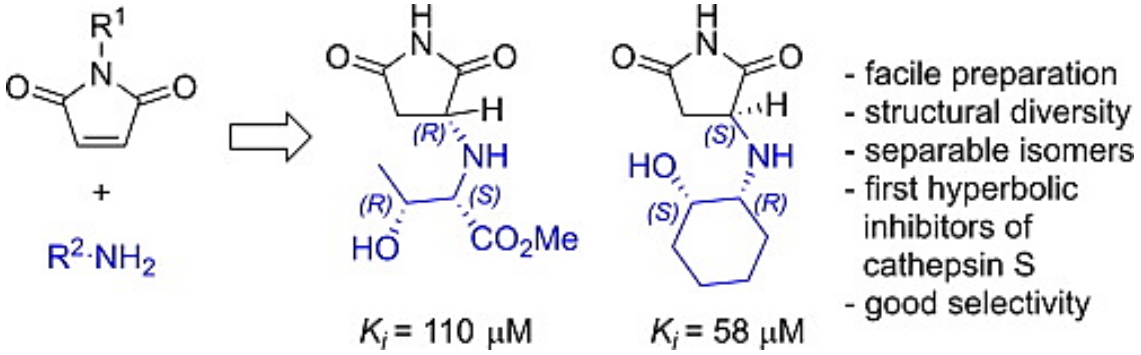


Рисунок 1.2.2. Потенціал сукцинімідного каркасу.

Проблема сучасних інгібіторів цистеїнового катепсину полягає в їх обмеженій селективності щодо пептидаз через їх активні центри. Досліджувалися альтернативні стратегії націлювання за межі активного сайту. Основна робота була проведена з катепсином К, що стимульовано доказами того, що глікозаміноглікани, зокрема хондроїтин-4-сульфат (C4S), сильно посилюють і регулюють деградацію колагенових волокон. Сприяють утворенню високомолекулярних комплексів катепсину. GAG зв'язують катепсин К поза активним центром, діють як алостеричні активатори ферменту. Було запропоновано стратегію спеціального інгібування колагенолітичної активності катепсину К (рис. 1.2.3).

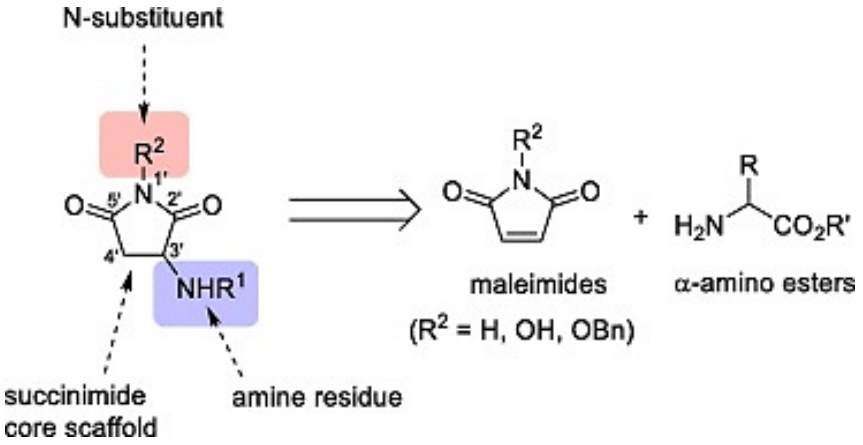


Рисунок 1.2.3. Сукцинімідний скаффолд.

Оволодів аналізом SAR, отримано багато похідних сукциніміду для потенційних цілей. Підсумовуючи біологічну активність за результатами SAR для похідних сукциніміду, можна побачити загальну ретроспективу та перспективу аналогів сукциніміду (рис. 1.2.4) [27-30].

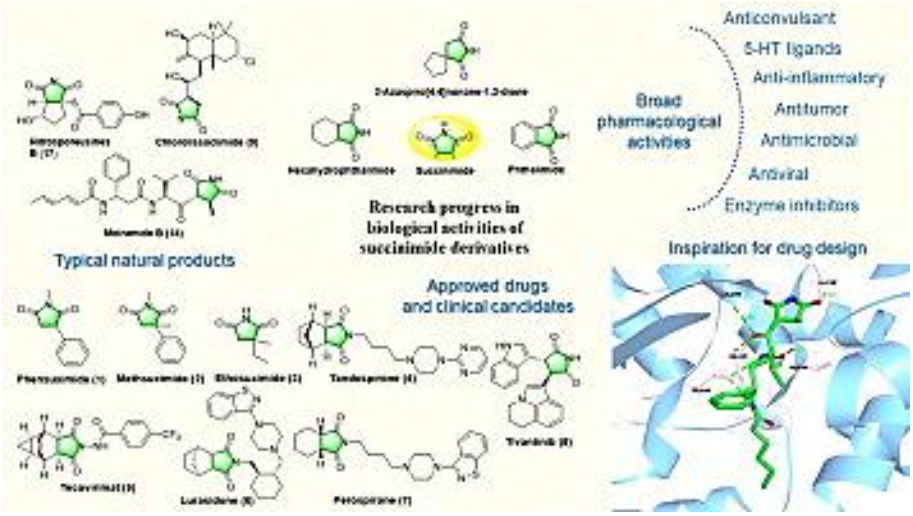


Рисунок 1.2.4. Ретроспектива та перспектива аналогів сукциніміду.

Синтетичним методом конструювання похідних хіральних сукцинімідів є каталітичний асиметричний синтез хіральних сукцинімідів (рис. 1.2.5).

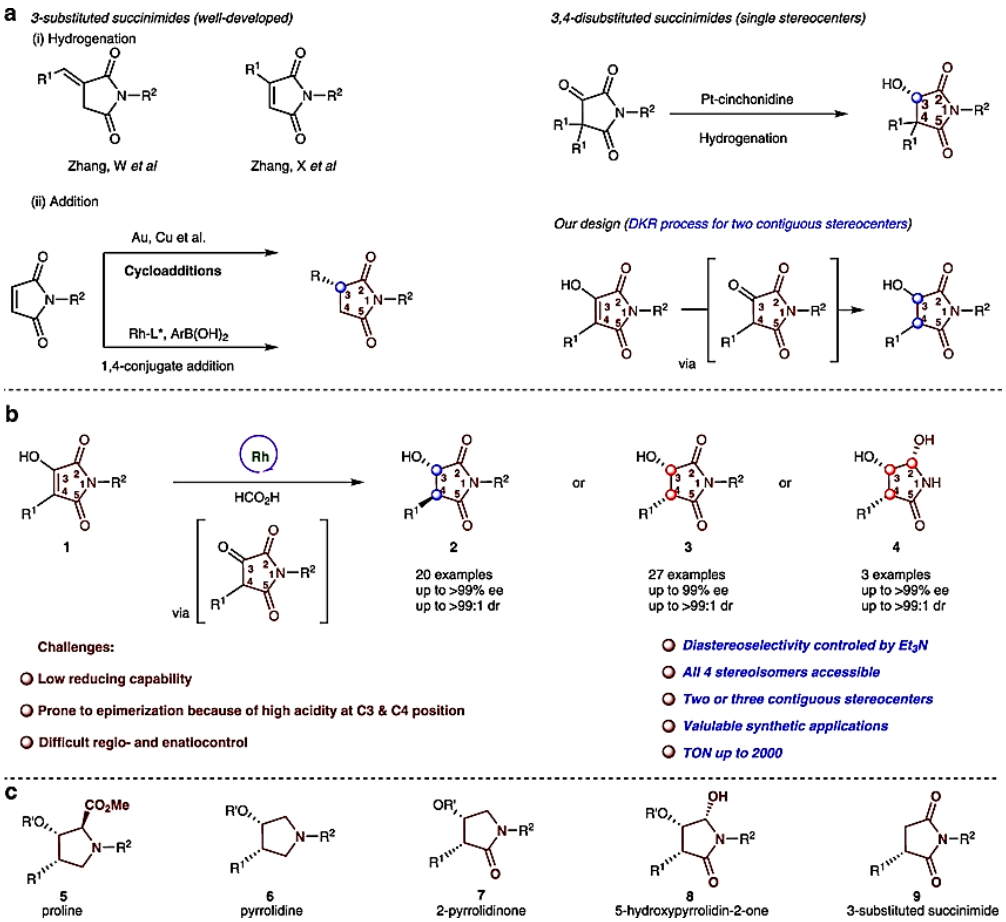


Рисунок 1.2.5. Стереодивергентний синтез хіральних похідних сукцинімідуу через АТГ.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОСОБЛИВОСТІ АНАЛІЗУ НОВИХ СУКЦИНІМІДІВ

2.1. Синтез нових похідних

Цукровий діабет — хронічний і прогресуючий синдром із порушенням метаболізму та невідповідним глікемічним станом. Цукровий діабет може викликати атеросклеротичну серцево-судинну, периферичну артеріальну, цереброваскулярну недостатність, ниркову недостатність. Інсулінорезистентність і знижена продукція інсуліну лежать в основі діабету.

Лікування гіперглікемії вимагає зниження синтезу глюкози в печінці та поліпшення дії інсуліну. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) схвалило більше десяти типів ліків для лікування гіперглікемії. В даний час доступними пероральними антидіабетичними засобами для лікування діабету є бігуаніди, сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, меглітиніди, інгібітори α-глюкозидази.

Одним із фармакологічних методів профілактики цукрового діабету є пригнічення активності ферментів - α-глюкозидази та α-амілази.

Ланка α-глюкопіранозиду в олігосахаридах розщеплюється до вивільнення легкозасвоюваних моносахаридів, глюкозидази та вуглеводного шлунково-кишкового ферменту. Інгібітори альфа-глюкозидази (АГІ) — це пероральні антигіперглікемічні препарати. У результаті інгібування цих ферментів знижує швидкість всмоктування глюкози в системний кровотік. Міглітол, акарбоза та воглібоза є інгібіторами α-глюкозидази.

Показано, що клас сполук тіазолідин-2,-4-діону (TZD) регулює високий рівень глюкози в крові. ТЗД - циглітазон, розиглітазон, троглітазон і піоглітазон, є інсуліносенсибілізуючими препаратами. Продемонстровано підвищену інгібуючу дію глюкозидази TZDs або імінотіазолідинонів з ариліденовою структурою.

2.2. Інструментальне підтвердження структури синтезованих похідних сукциніміду

Раніше були синтезовані нові похідні N-заміщеного сукциніміду з гетероциклічним фрагментом у складі молекули шляхом взаємодії N-заміщених малеїнімідів з гетероциклами, які містили піридиновий, морфоліновий, піримідиновий та бензотієнопіримідиновий фрагменти.

Молекули синтезованих N-заміщених сукцинімідів з гетероциклічними фрагментами мають поліциклічний скаффолд. Він складається із п'ятичленних і шестичленних гетероциклів.

Гетероциклічні фрагменти молекул пов'язані між собою за позицією С(3) циклу молекули сукциніміду, містять фармакофорні угрупування (сполуки I-III) (рис.2.2.1).

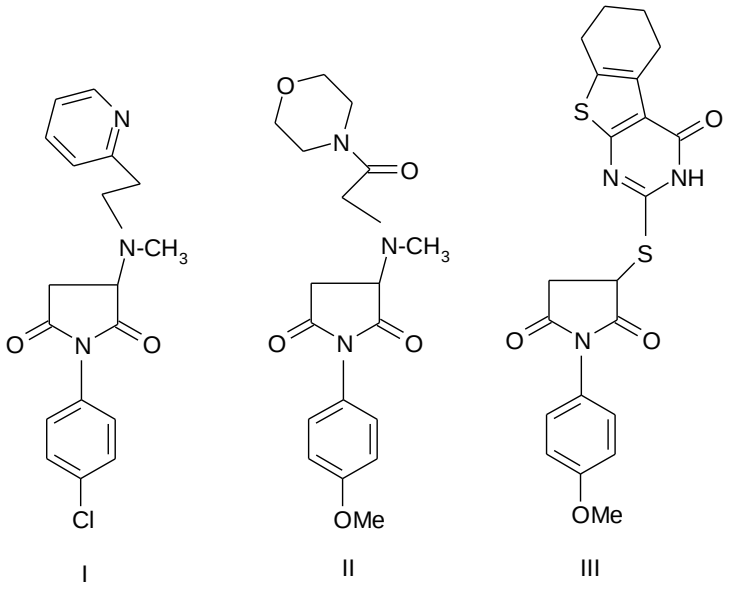


Рисунок 2.2.1. Хімічні формули синтезованих похідних N-заміщених сукцинімідів: *N-парахлорфеніл-3-(N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміно)сукцинімід (I), N-параметоксифеніл-3-(N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміно)сукцинімід (II), N-параметоксифеніл-3-[(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-піримідин-2'-іл)тіо]сукцинімід (III).*

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

За допомогою раціонального дизайну ліків *in silico* – комп'ютерного аналізу, моделювання фармакофорних угрупувань та віртуального скринінгу стає доступним розрахунок напрямку і рівню біологічної ефективності, опис фізичних параметрів синтезованих сполук та характеристика їх хімічних властивостей. За допомогою Swiss TargetPredictio виконується ідентифікація біомішеней – білків і лігандів (рис. 3.1).

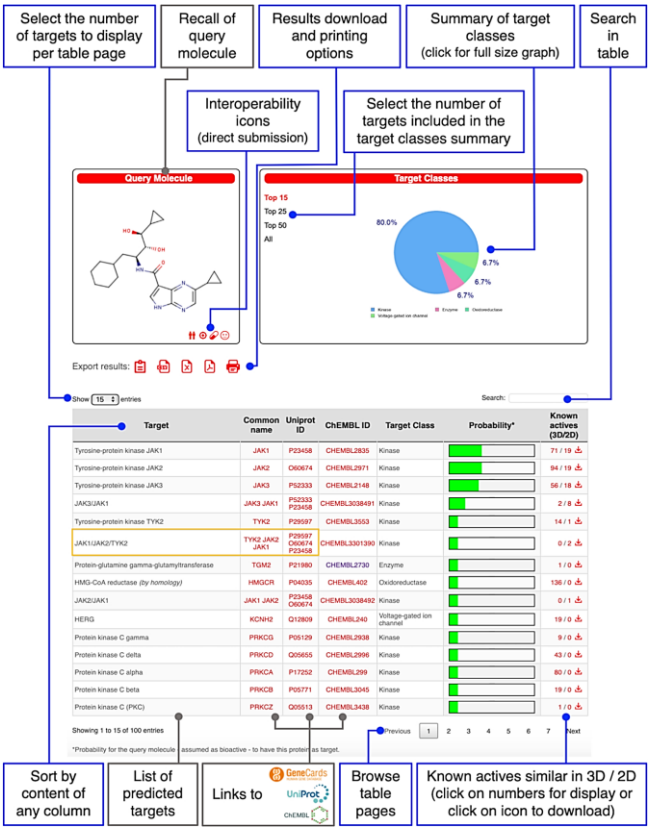


Рисунок 3.1. Сторінка виведення прогнозу.

Отримані результати:

Шляхом взаємодії N-заміщених малеїнімідів з гетероциклами – N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміном, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміном або 4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-піримідин-2'-тіо-2'-іл синтезовано нові похідні N-заміщених сукцинімідів (I-III).

Сполуки I—III отримують наступним чином: *N-парахлорфеніл-3-(N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміно)сукцинімід (I)*. До розчину 0,5 г (0,0024 моль) парахлорфеніл-малеїніміду в 6 мл бензолу додають 0,33 г (0,0024 моль) [2'-піридин-2'-іл-етил]-аміну, залишають при кімнатній температурі на 24 год. ІЧ-спектр (КВг), см"[1]: 530-600 (С-С1); 600-900 (С-Н, C_6H_4); 1470, 1495 (>1Ч-К); 1680-1750 (С=0). [1]НЯМР:1,23(т.,7,2Гц,3,6Гц,CH_3, 3Н); 2,45, 3,26 (с, с.) CH_2-CH_2,4Н); 2,60-2,85 (д., 2Н (4); 3,90-4,12 (т., 8ис, 1Н (3); 7,00-7,65 (д.д., C_6H_4, 4Н); 7,5 (с, Ру, 4Н). Аналогічно синтезують сполуки: *N-параметоксифеніл-3-(N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміно)сукцинімід (II), N-параметоксифеніл-3-[(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-піримідин-2'-іл)тіо]сукцинімід (III)*.

На рисунках 3.2-3.4 представлено ПМР спектри сполук (I-III).

Спектри [1]Н ЯМР записували на приладах Bruker WP-200 (Bruker, Switzerland), Varian T-60 (Varian, USA).

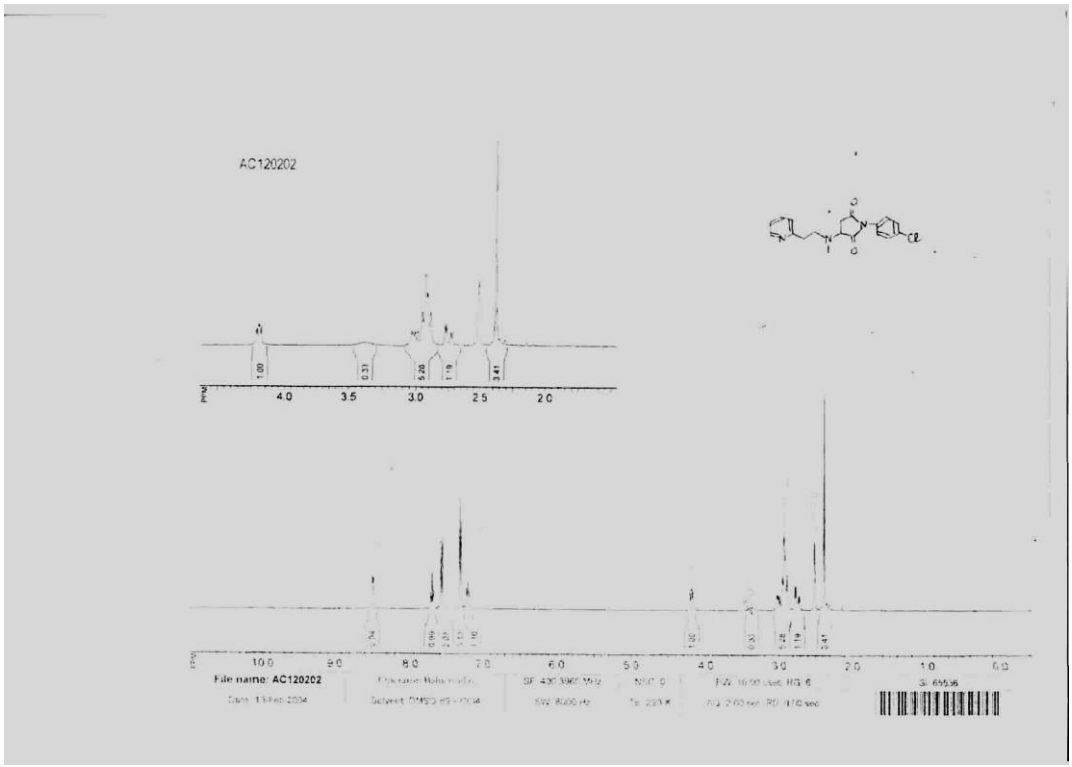


Рисунок 3.2. ПМР спектр сполуки I.

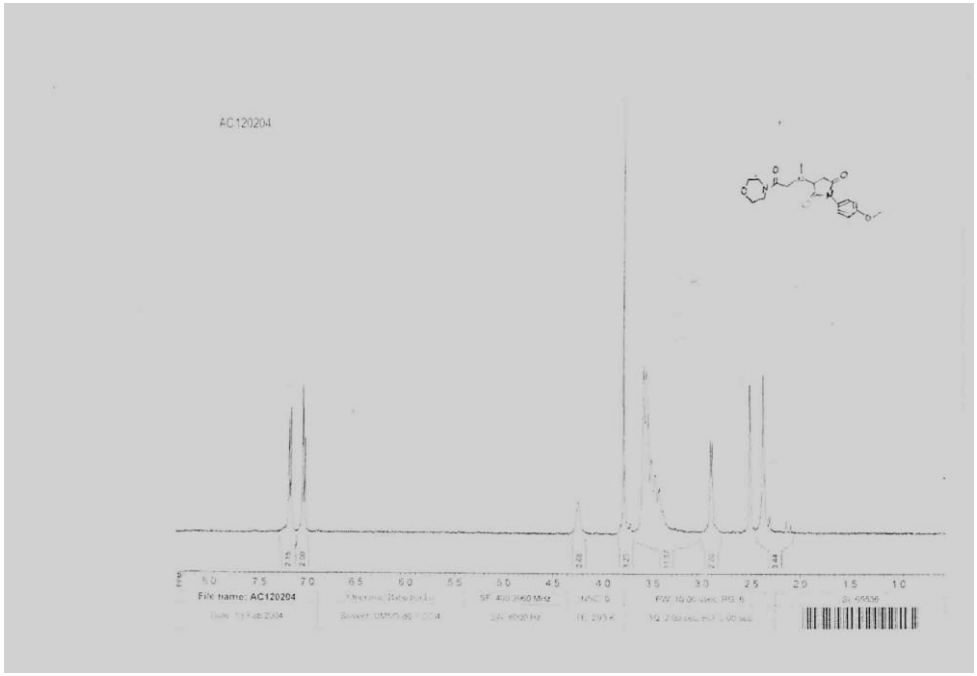


Рисунок 3.3. ПМР спектр сполуки II.

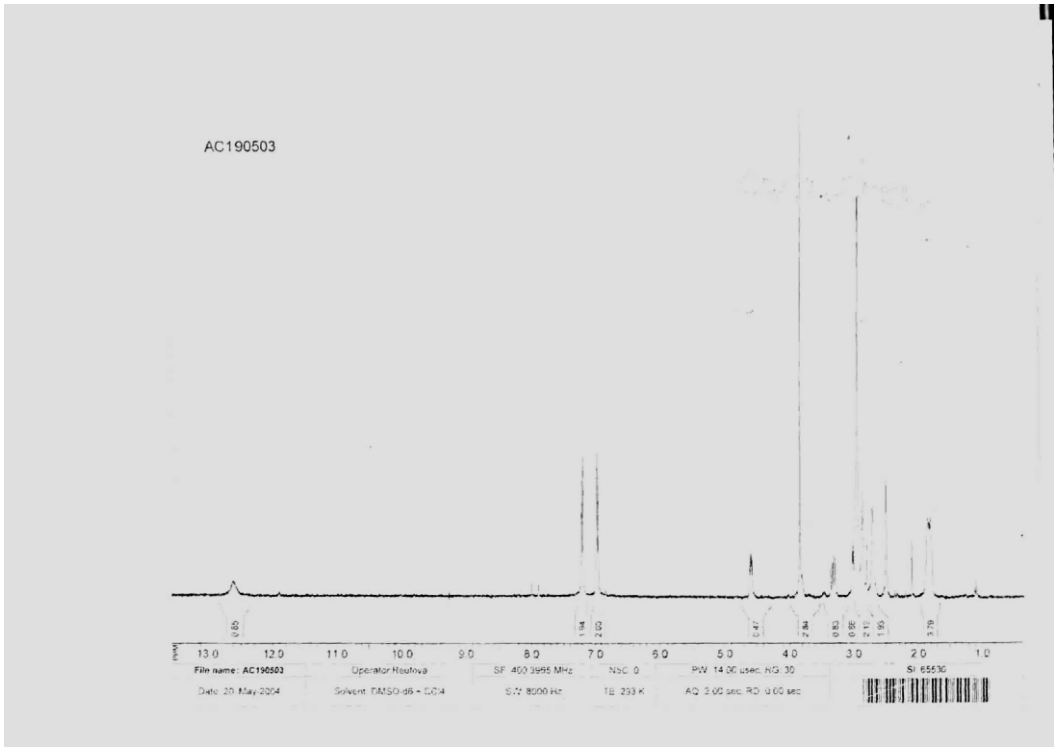


Рисунок 3.4. ПМР спектр сполуки III.

Дослідження параметрів гострої токсичності на білих нелінійних мишах-самцях при підшкірному шляху введення показало, що сполуки I-III відносяться до малотоксичних ($ЛД_{50}$ від 560 до 1400 мг/кг).

Метою роботи є аналіз взаємозв'язку «структура-активність» в ряду нових синтезованих похідних N-заміщених сукцинімідів: *N-парахлорфеніл-3-(N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміно)сукцинімід (I), N-параметоксифеніл-3-(N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміно)сукцинімід (II), N-параметоксифеніл-3-[(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-піримідин-2'-іл)тіо]сукцинімід (III)* із фармакофорними угрупуваннями за допомогою програми комп'ютерного прогнозування Swiss TargetPredictio.

Основними завданнями роботи є прогнозуванням фізико-хімічних параметрів, фармакологічних властивостей, визначенням біомішеней синтезованих похідних N-заміщених сукцинімідів (I-III) за допомогою програми комп'ютерного прогнозування Swiss TargetPredictio для планування основних стратегічних і тактичних напрямків у подальшому дослідженні синтезованих сполук як потенційних об'єктів фармації.

Комп'ютерний аналіз синтезованих сполук (I-III) було виконано за програмою Swiss TargetPredictio (табл. 3.1).

Результати комп'ютерного аналізу синтезованих сполук I-III отримано за допомогою програми Swiss TargetPredictio та представлено на рисунках 3.5-3.7, у таблицях 3.1-3.3.

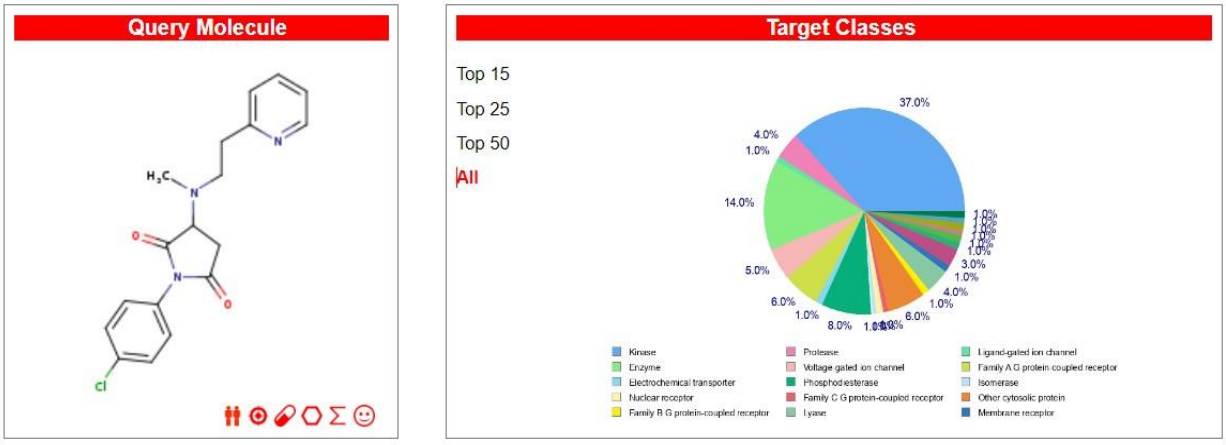


Рисунок 3.5. Прогнозування біомішеней сполуки I.

Таблиця 3.1. Результати розрахунку фізико-хімічних параметрів та прогнозування біологічної активності сполуки І.

Сполука І *N-парахлорфеніл-3-(N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміно)сукцинімід*	
Кількість поворотних зв'язків Кількість. Н-зв. акцепторів Кількість Н-зв. донорів Молярна рефракція	5 4 0 96.09
Ліпофільність Log $P_{o/w}$	2.49
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - позитивний
Оцінка біодоступності	0.55
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Кіназа – 60%, Ліганд-залежні іонні канали – 13,3%, Ензими – 6,7%, Протеїн-зв'язані рецептори родини AG – 6,7%, Рецептори зв'язані – 6,7%, Протеаза – 6,7%, Інгібітор CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4
Аналоги та їх біологічна активність	Lorcainide – аритмогенна активність Neficacetam – лікування хвороби Альцгеймера

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
c-Jun N-terminal kinase 1	MAPK8	P45983	CHEMBL2276	Kinase	0.104671941128	480 / 0
c-Jun N-terminal kinase 3	MAPK10	P53779	CHEMBL2637	Kinase	0.104671941128	273 / 0
c-Jun N-terminal kinase 2	MAPK9	P45984	CHEMBL4179	Kinase	0.104671941128	168 / 0
Prolyl endopeptidase	PREP	P48147	CHEMBL3202	Protease	0.104671941128	124 / 0
Cyclin-dependent kinase 2/cyclin E1	CCNE1 CDK2	P24864 P24941	CHEMBL1907605	Kinase	0.104671941128	118 / 0
GABA-A receptor; alpha-1/ beta-3/gamma-2	GABRB3 GABRG2 GABRA1	P28472 P18507 P14867	CHEMBL2094121	Ligand-gated ion channel	0.104671941128	201 / 0
Alkaline phosphatase, tissue-nonspecific isozyme	ALPL	P05186	CHEMBL5979	Enzyme	0.104671941128	65 / 0
Glutaminyl-peptide cyclotransferase	QPCT	Q16769	CHEMBL4508	Enzyme	0.104671941128	104 / 0
Tyrosine-protein kinase JAK3	JAK3	P52333	CHEMBL2148	Kinase	0.104671941128	452 / 0
Tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2	O60674	CHEMBL2971	Kinase	0.104671941128	609 / 0
Potassium channel, inwardly rectifying, subfamily J, member 11	KCNJ11	Q14654	CHEMBL1886	Voltage-gated ion channel	0.104671941128	36 / 0
Interleukin-8 receptor B	CXCR2	P25025	CHEMBL2434	Family A G proteincoupled receptor	0.104671941128	129 / 0
Glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B	P49841	CHEMBL262	Kinase	0.104671941128	591 / 0
Epidermal growth factor receptor erbB1	EGFR	P00533	CHEMBL203	Kinase	0.104671941128	1010 / 0
MAP kinase p38 alpha	MAPK14	Q16539	CHEMBL260	Kinase	0.104671941128	1145 / 0

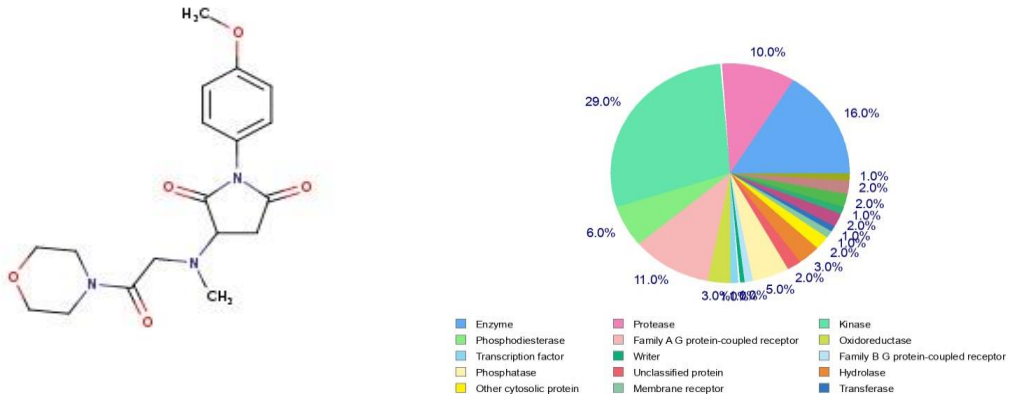


Рисунок 3.6. Прогнозування біомішеней сполуки II.

Таблиця 3.2. Результати розрахунку фізико-хімічних параметрів та прогнозування біологічної активності сполуки II.

Сполука II *N-параметоксифеніл-3-(N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміно)сукцинімід*	
Кількість поворотних зв'язків Кількість. Н-зв. акцепторів Кількість Н-зв. донорів Молярна рефракція	6 6 0 100.50
Ліпофільність Consensus Log $P_{o/w}$	0.51
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- висока Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - негативний
Оцінка біодоступності	0.55
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Кіназа – 40%, Ензими – 33,3%, Протеїн-зв'язані рецептори родини AG – 13,3%, Фосфодіестераза – 6,7%,

	Протеаза – 6,7% (за гомологією)
Аналоги та їх біологічна активність	Bucetin – анальгетик, антипіретик Ranolazine – антиангінальний лікарський засіб

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
NADP-dependent malic enzyme	ME1	P48163	CHEMBL3495	Enzyme	0.109339753231	0 / 4
Cathepsin K	CTSK	P43235	CHEMBL268	Protease	0.109339753231	159 / 92
MAP kinase ERK2	MAPK1	P28482	CHEMBL4040	Kinase	0.109339753231	319 / 33
Serine/threonine-protein kinase Chk1	CHEK1	O14757	CHEMBL4630	Kinase	0.109339753231	129 / 0
PI3-kinase p110-delta subunit	PIK3CD	O00329	CHEMBL3130	Enzyme	0.109339753231	451 / 0
PI3-kinase p110-beta subunit	PIK3CB	P42338	CHEMBL3145	Enzyme	0.109339753231	506 / 0
PI3-kinase p110-alpha subunit	PIK3CA	P42336	CHEMBL4005	Enzyme	0.109339753231	1482 / 0
Serine/threonine-protein kinase AKT	AKT1	P31749	CHEMBL4282	Kinase	0.109339753231	200 / 0
Glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B	P49841	CHEMBL262	Kinase	0.109339753231	177 / 0
Glycogen synthase kinase-3 alpha	GSK3A	P49840	CHEMBL2850	Kinase	0.109339753231	22 / 0
Phosphodiesterase 10A (by homology)	PDE10A	Q9Y233	CHEMBL4409	Phosphodiesterase	0.109339753231	1040 / 0
Serotonin 2a (5-HT2a) receptor	HTR2A	P28223	CHEMBL224	Family A G proteincoupled receptor	0.109339753231	93 / 41
Adenosine A1 receptor	ADORA1	P30542	CHEMBL226	Family A G proteincoupled receptor	0.109339753231	958 / 0

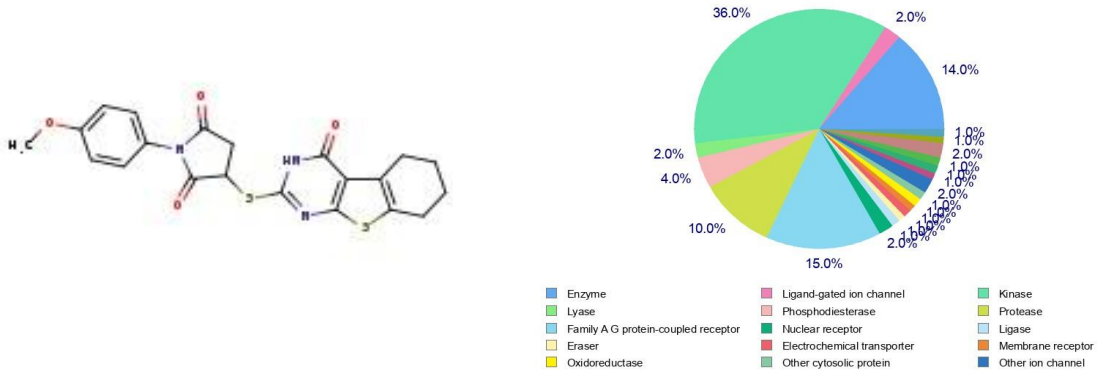
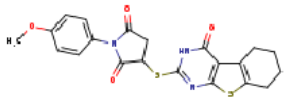


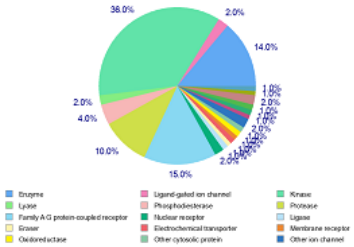
Рисунок 3.7. Прогнозування біомішеней сполуки III.

Таблиця 3.3. Результати розрахунку фізико-хімічних параметрів та прогнозування біологічної активності сполуки III.

Сполука III *N-параметоксифеніл-3-[(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-піримідин-2'-іл)тіо]сукцинімід*	
Кількість поворотних зв'язків Кількість. Н-зв. акцепторів Кількість Н-зв. донорів Молярна рефракція	4 5 1 120.45
Ліпофільність Consensus Log $P_{o/w}$	3.27
Фармакокінетика	ГІ (GI) абсорбція- низька Гемато-енцефалічний бар'єр (BBB) - негативний
Оцінка біодоступності	0.55
Прогнозовані потенційні біологічні мішені	Кіназа – 40%, Ензими – 13,3%,

	Фосфодіестераза – 13,3%, Ліаза – 13,3%, Протеаза – 13,3%, Ліганд-залежні іонні канали –6,7%, Інгібітор CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 (за гомологією)
Аналоги та їх біологічна активність	Bucetin – анальгетик, антипіретик Ranolazine – антиангінальний лікарський засіб Linezolid – антибіотик (аеробні грам-позитивні бактерії)





SwissTargetPrediction

Target	Common name	Uniprot ID	ChEMBL ID	Target Class	Probability*	Known actives (3D/2D)
Poly [ADP-ribose] polymerase-1	PARP1	P09874	CHEMBL3105	Enzyme	0.106165761464	48 / 2
Serotonin 3a (5-HT3a) receptor	HTR3A	P46098	CHEMBL1899	Ligand-gated ion channel	0.106165761464	0 / 7
Serine/threonine-protein kinase Aurora-B	AURKB	Q96GD4	CHEMBL2185	Kinase	0.106165761464	70 / 0
Serine/threonine-protein kinase TBK1	TBK1	Q9UHD2	CHEMBL5408	Kinase	0.106165761464	13 / 0
Carbonic anhydrase IX	CA9	Q16790	CHEMBL3594	Lyase	0.106165761464	10 / 1
Phosphodiesterase 7A	PDE7A	Q13946	CHEMBL3012	Phosphodiesterase	0.106165761464	36 / 0
Serine/threonine-protein kinase Aurora-A	AURKA	O14965	CHEMBL4722	Kinase	0.106165761464	52 / 0
Tyrosine-protein kinase SYK	SYK	P43405	CHEMBL2599	Kinase	0.106165761464	84 / 0
Acyl-CoA desaturase (by homology)	SCD	O00767	CHEMBL5555	Enzyme	0.106165761464	23 / 0
ADAM17	ADAM17	P78536	CHEMBL3706	Protease	0.106165761464	23 / 0
Phosphodiesterase 10A	PDE10A	Q9Y233	CHEMBL4409	Phosphodiesterase	0.106165761464	41 / 0
Carbonic anhydrase II	CA2	P00918	CHEMBL205	Lyase	0.106165761464	15 / 1
Cyclin-dependent kinase 2	CDK2	P24941	CHEMBL301	Kinase	0.106165761464	22 / 0
Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase epsilon subunit	IKBKE	Q14164	CHEMBL3529	Kinase	0.106165761464	10 / 0
Cathepsin K	CTSK	P43235	CHEMBL268	Protease	0.106165761464	10 / 0
Lipoxin A4 receptor	FPR2	P25090	CHEMBL4227	Family A G proteincoupled receptor	0.106165761464	2 / 0
Orexin receptor 2	HCRTR2	O43614	CHEMBL4792	Family A G proteincoupled receptor	0.106165761464	11 / 0

Таким чином, не зважаючи на присутність в молекулах сполук I-III *скаффолду сукцинімідного кільця* фізичні параметри, хімічні властивості та їх прогнозована біологічна дія мають відмінності, а саме:

- кількість поворотних зв'язків у молекулах сполук I-III коливає від 4 до 6, що свідчить про їх просторову ізомерію;
- сполуки з Н-зв'язком як домінуючою міжмолекулярною силою (ММС) є донорами Н-зв'язку і акцепторами Н-зв'язку. Сполуки I та II не містять Н-зв'язаних донорів, лише сполука II має 1 зв'язок. Кількість Н-зв'язаних акцепторів в молекулах сполук I-III коливається в інтервалі 4-6. Сполука II містить 6 Н-зв'язаних акцепторів за рахунок присутності 5 атомів Оксигену і атому Нітрогену;
- значення молярної рефракції сполук I-III коливається у інтервалі 96.09-120.45 $см^3$/мол. Для порівняння значення молярної рефракції води дорівнює 3.72 $см^3$/мол;
- важливими фармакокінетичними факторами є ліпофільність сполук, їх абсорція. Спорідненість сполук I-III до ліпідів та здатність їх розчинятися в жирах – ліпофільність коливається від 0.51 до 3.27, що дозволяє їх проникненню крізь біологічні мембрани та накопиченню в жировій тканині. Всмоктування хімічної речовини залежить від фізіології шлунково-кишкового тракту, її фізико-хімічних властивостей (розчинність (log P), розмір частинок, хімічна форма, pka). Гастро-інтесцинальна абсорбція сполук I та II висока, а сполуки III – низька. Ліпофільні речовини можуть пасивно дифундувати крізь мембрани ГЕБ. Сполуки II та III не здатні дифундувати крізь мембрани ГЕБ, а сполука I має позитивний прогноз;
- біодоступність сполук I-III дорівнює 0.55.

40-60% – це прогнозовані біомішені впливу синтезованих сполук I-III кінази (протеїнкінази) – ферменти, які фосфорилюють білки, регулюють процеси передачі сигналів в межах клітини. При порушенні регулювання та

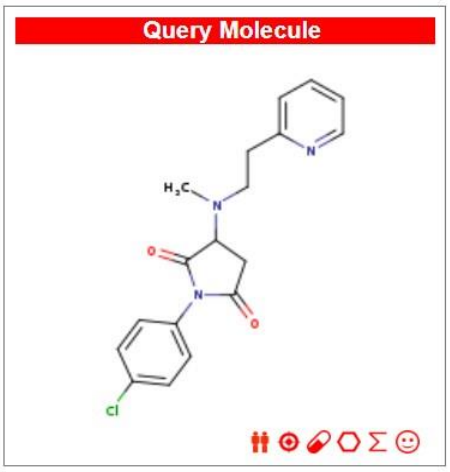
активності протеїнкіназ розвиваються хвороби, наприклад онкологічні хвороби, оскільки кінази регулюють процеси росту, руху та смерті клітини.

13,3-33,3% – це прогнозовані біомішені впливу синтезованих сполук I-III ензими або травні ферменти, які прискорюють всі хімічні процеси у організмі (амілаза, мальтаза, ліпаза, протеаза тощо). Синтезовані сполуки I-III можуть бути активними по відношенню до фосфоестераз (13,3%), ліаз (13,3%), протеаз (13,3%), а також виступати інгібіторами CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6.

Досліджено за принципом гомології (Bucetin, Ranolazine, Linezolid, Lorcainide, Neficacetam) прогнозовані біологічні властивості сполук I-III. Сполуки I-III можуть розглядатися як потенційні анальгетики, антипіретики, антибіотики, лікарські засоби з антиангінальною і аритмогенною активністю, для лікування хвороби Альцгеймера.

Комп'ютерне прогнозування токсичності за допомогою програм Protox-II, Swiss-Prot. Результати дослідження представлено в таблиці 3.4.

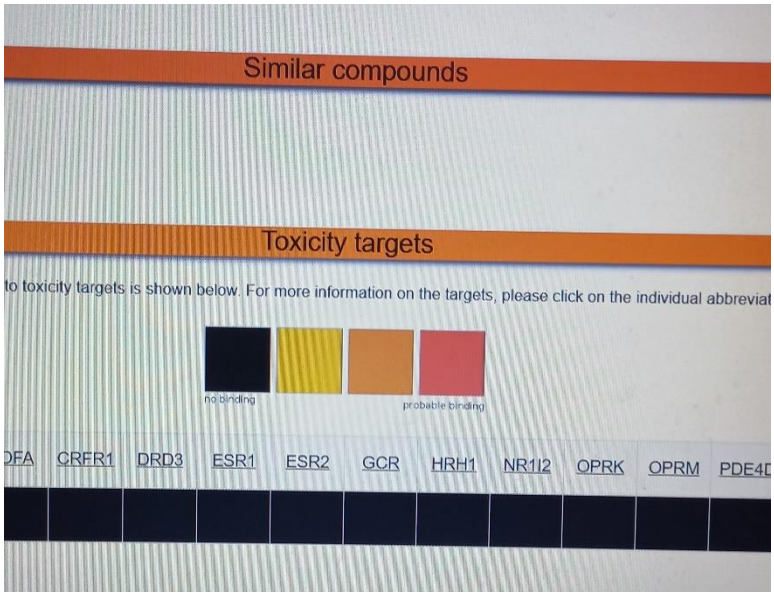
Сполука I. *N-парахлорфеніл-3-(N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміно)сукцинімід*

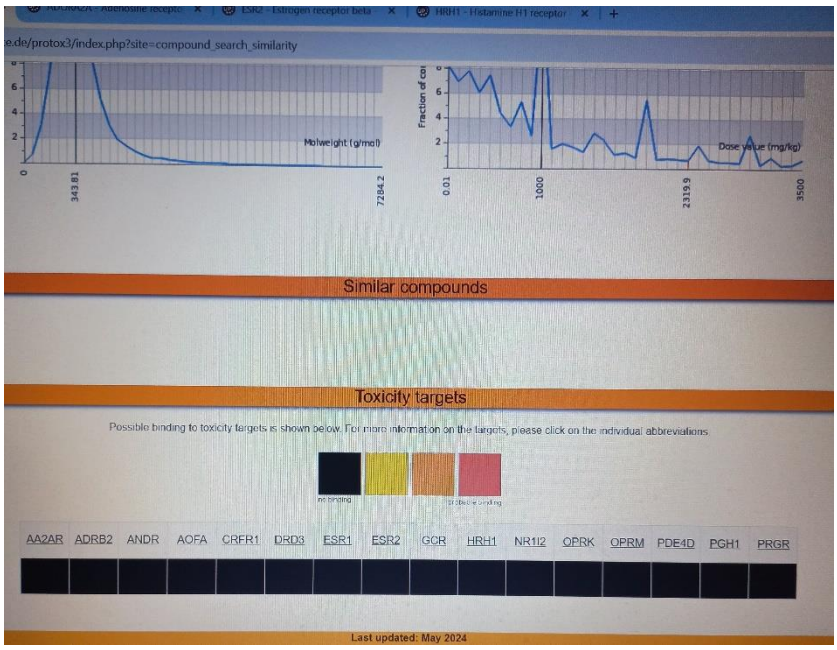


Таблиця 3.4. Результати компьютерного прогнозування токсичності сполуки I Protox-II, Swiss-Prot.

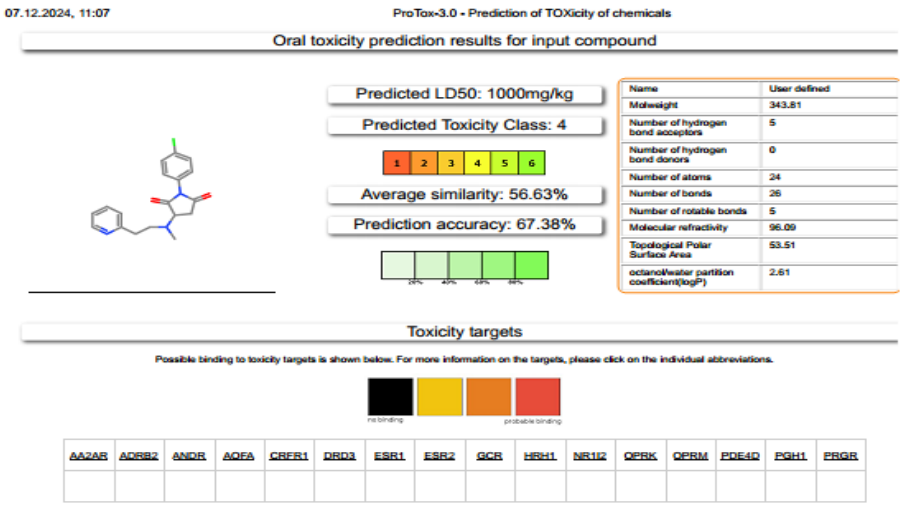
N-парахлорфеніл-3-(N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміно)сукцинімід Шлях введення – ***per os***	
Прогнозована токсичність, LD50	1000 mg/kg
Клас токсичності	4
Середня подібність	56,63%
Точність прогнозу	67,38%
Біомішені	HRH1_HUMAN (Histamine H1 receptor) ESR2_ HUMAN(ESTROGEN receptor beta) AA2AR-HUMAN (Adenosine receptor A2a) та інші (див. скрин)

На рисунках 3.7-3.9 представлено результати прогнозування токсичності сполуки 1.





Рисунки 3.7, 3.8. Біомішені сполуки 1.



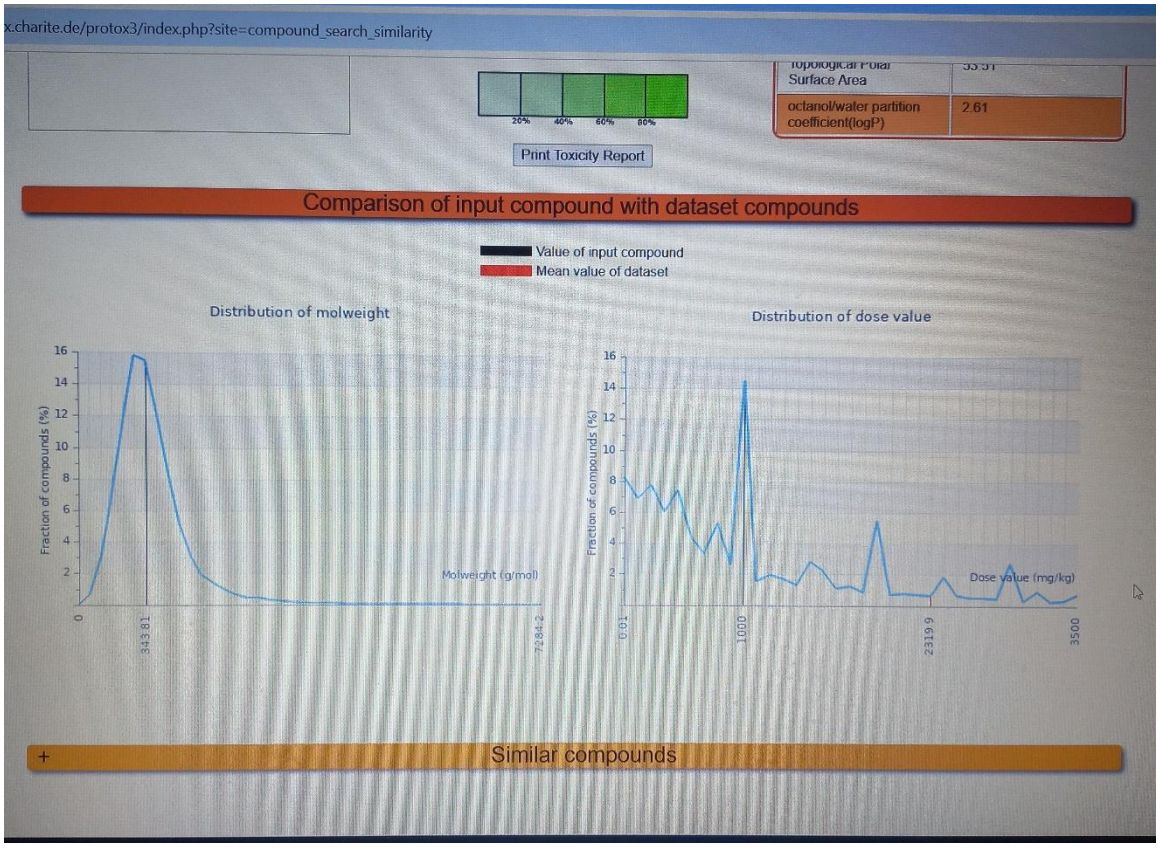


Рисунок 3.9. Розподіл молекулярної ваги (343,81 г/моль) та величини дози (мг/кг) – 1000, 2319,9 та 3500 мг/кг сполуки 1.

ВИСНОВКИ

1. З метою дослідження взаємозв'язку «структура-активність» за допомогою програм Swiss TargetPredictio», Protox-II, Swiss-Prot проаналізовано особливості хімічної будови синтезованих похідних N-заміщених сукцинімідів з гетероциклічним фрагментом та реалізовано прогнозування їх фізичні, хімічні та біологічні властивості.
2. Виявлено: кількість поворотних зв'язків у молекулах сполук I-III коливає від 4 до 6 (мають просторову ізомерію); лише сполука II є донором Н-зв'язку; кількість Н-зв'язаних акцепторів в молекулах сполук I-III коливається в інтервалі 4-6; значення молярної рефракції сполук I-III коливається у інтервалі 96.09-120.45 $см^3$/мол; спорідненість сполук I-III до ліпідів – ліпофільність коливається від 0.51 до 3.27; гастро-інтесцинальна абсорбція сполук I та II висока; сполуки II та III не здатні дифундувати крізь мембрани ГЕБ, а сполука I має позитивний прогноз; біодоступність сполук I-III дорівнює 0.55.
3. Виконано аналіз потенційних біомішеней впливу сполук I-III та їх токсичності: 40-60% – кінази (протеїнкінази), 13,3-33,3% – ензими або травні ферменти; сполуки I-III можуть бути активними по відношенню до фосфоестераз (13,3%), ліаз (13,3%), протеаз (13,3%), виступати інгібіторами CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6; за принципом гомології сполуки I-III можуть розглядатися як потенційні анальгетики, антипіретики, антибіотики, лікарські засоби з антиангінальною і аритмогенною активністю, для лікування хвороби Альцгеймера; LD_{50} сполуки I 1000 мг/кг,клас токсичності 4, біомішені токсичного впливу - HRH1_HUMAN (Histamine H1 receptor), ESR2_ HUMAN (ESTROGEN receptor beta), AA2AR-HUMAN (Adenosine receptor A2a). Розподіл молекулярної ваги (343,81 г/моль) та величини дози (мг/кг) – 1000, 2319,9 та 3500 мг/кг сполуки 1.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. P. Levy, A. Fernandez-Pales, T. Vass, A. Schroeder, A. Baylin-Stern, T.-Y. Kim, P.L. Feuvre, H. Bahar, J. Ritchie. International Energy Agency (2019). Available: https://www.iea.org/tcep/industry/chemical/#demand [Accessed 16 July 2019]

2. T. Grützner, C. Schnider, D. Zollinger, B.C. Seyfang, N. Künzle. Reducing time to market by innovative development and production strategies. Chem Eng Technol, 39 (2016), pp. 1835-1844

3. J.-L. Reymond. The chemical space project. Acc. Chem. Res., 48 (2015), pp. 722-730

4. T. Fink, H. Bruggesser, J.L. Reymond. Virtual exploration of the small-molecule chemical universe below 160 daltons. Angew Chem Int, 44 (2005), pp. 1504-1508

5. N.D. Austin, N.V. Sahinidis, D.W. Trahan. Computer-aided molecular design: An introduction and review of tools, applications, and solution techniques. Chem Eng Res Design, 116 (2016), pp. 2-26

6. K.M. Ng, R. Gani. Chemical product design: Advances in and proposed directions for research and teaching. Comput Chem Eng, 126 (2019), pp. 147-156

7. A.I. Papadopoulos, I. Tsivintzelis, P. Linke, P. Seferlis. Computer-Aided Molecular Design: Fundamentals, Methods, and Applications. J. Reedijk (Ed.), Elsevier Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, Elsevier, Waltham, MA (2018), 10.1016/B978-0-12-409547-2.14342-2. 26-Jul-18

8. R. Gani. Group contribution-based property estimation methods: advances and perspectives. Curr Opin Chem Eng, 23 (2019), pp. 184-196

9. J. Gmehling. Present status and potential of group contribution methods for process development. J Chem Thermodyn, 41 (2009), pp. 731-747

10. A. Klamt, F. Eckert, W. Arlt. COSMO-RS: an alternative to simulation for calculating thermodynamic properties of liquid mixtures. Annu Rev Chem Biomol Eng, 1 (2010), pp. 101-122

11. C.S. Adjiman, A. Galindo, G. Jackson. Molecules matter: the expanding envelope of process design. Comput Aided Chem Eng, 34 (2014), pp. 55-64

12. L. Zhang, D.K. Babi, R. Gani. New vistas in chemical product and process design. Annu Rev Chem Biomol Eng, 7 (2016), pp. 557-582

13. R. Gani. Chemical product design: challenges and opportunities. Comput Chem Eng, 28 (2004), pp. 2441-2457

14. L. Vereecken, D.R. Glowacki, M.J. Pilling. Theoretical chemical kinetics in tropospheric chemistry: methodologies and applications. Chem Rev, 115 (2015), pp. 4063-4114

15. R.A. Mata, M.A. Suhm. Benchmarking quantum chemical methods: are we heading in the right direction? Angew Chem Int Ed, 56 (2017), pp. 11011-11018

16. J. Zheng, Y. Zhao, D.G. Truhlar. The DBH24/08 database and its use to assess electronic structure model chemistries for chemical reaction barrier heights. J Chem Theory Comput, 5 (2009), pp. 808-821

17. J. Řezáč, P. Hobza. Describing noncovalent interactions beyond the common approximations: how accurate is the “Gold Standard,” CCSD (T) at the complete basis set limit? J Chem Theory Comput, 9 (2013), pp. 2151-2155

18. J.L. Bretonnet. Basics of the density functional theory. AIMS Mater Sci, 4 (2017), pp. 1372-1405

19. L. Goerigk, A. Hansen, C. Bauer, S. Ehrlich, A. Najibi, S. Grimme. A look at the density functional theory zoo with the advanced GMTKN55 database for general main group thermochemistry, kinetics and noncovalent interactions. Phys Chem Chem Phys, 19 (2017), pp. 32184-32215

20. C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme. GFN2-xTB—an accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions. J Chem Theory Comput, 15 (2019), pp. 1652-1671

21. E. Paulechka, A. Kazakov. Efficient DLPNO–CCSD (T)-based estimation of formation enthalpies for C-, H-, O-, and N-containing closed-shell compounds validated against critically evaluated experimental data. J Phys Chem A, 121 (2017), pp. 4379-4387

22. M. Umer, K. Leonhard. Ab initio calculations of thermochemical properties of methanol clusters. J Phys Chem A, 117 (2013), pp. 1569-1582

23. K. Kapusta, N. Sizochenko, S. Karabulut, S. Okovytyy, E. Voronkov, J. Les zczynski. QSPR modeling of optical rotation of amino acids using specific quantum chemical descriptors. J Mol Model, 24 (2018), p. 59

24. A. Weinebeck, S. Kaminski, H. Murrenhoff, K. Leonhard. A new QSPR-based prediction model for biofuel lubricity. Tribol Int, 115 (2017), pp. 274-284

25. M.Z. Ahmad, H. Hashim, A.A. Mustaffa, H. Maarof, N.A. Yunus. Design of energy efficient reactive solvents for post combustion CO_2 capture using computer aided approach. J Clean Prod, 176 (2018), pp. 704-715

26. Z. Song, X. Hu, Y. Zhou, T. Zhou, Z. Qi, K. Sundmacher. Rational design of double salt ionic liquids as extraction solvents: separation of thiophene/n-octane as example. AIChE J, 65 (2019) e16625

27. Q. Liu, L. Zhang, L. Liu, J. Du, A.K. Tula, M. Eden, R. Gani. OptCAMD: an optimization-based framework and tool for molecular and mixture product design. Comput Chem Eng, 124 (2019), pp. 285-301

28. J. Kleinekorte, L. Kröger, K. Leonhard, A. Bardow. A neural network-based framework to predict process-specific environmental impacts. Comput Aided Chem Eng, 46 (2019), pp. 1447-1452

29. R. Calvo-Serrano, M. González-Miquel, G. Guillén-Gosálbez. Integrating COSMO-based σ-profiles with molecular and thermordynamic attributes to predict the life cycle environmental impact of chemicals. ACS Sustain Chem Eng, 7 (2019), pp. 3575-3583

30. Christoph Gertig, Kai Leonhard, André Bardow. Computer-aided molecular and processes design based on quantum chemistry: current status and future prospects. Current Opinion in Chemical Engineering. Volume 27, March 2020, P. 89-97.

SUMMARY

Baidyuk Oksana

COMPUTER PREDICTION OF PHYSICOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF DERIVATIVES OF N-SUBSTITUTED SUCCINIMIDES WITH PYRIDINE, MORPHOLINE AND BENTHOTHIEN FRAGMENTS USING Swiss TargetPredictio"

The department of medicinal chemistry and toxicology

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

Keywords: N-substituted succinimides, pyridine, morpholine, benzothine, target, analysis.

Introduction. Succinimides are known heterocyclic compounds for the creation of drugs that have a variety of therapeutic applications. Research in the field of medicinal chemistry led to the synthesis of succinimide derivatives with various pharmacological properties: anticonvulsant, anti-inflammatory, antitumor agents, antimicrobial agents, 5-HT receptor ligands, enzyme inhibitors. The relevance of the search for previously undescribed pharmacological properties of new synthesized succinimide derivatives using the Swiss TargetPredictio program is due to their "privileged" chemical structure: polyfunctionality, pharmacophore groups, molecular modification.

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

Results. In order to study the "structure-activity" relationship using the programs Swiss TargetPredictio, Protox-II, Swiss-Prot, the features of the chemical structure of synthesized derivatives of N-substituted succinimides with a heterocyclic fragment were analyzed and their physical, chemical and biological properties were predicted. It was found: the number of rotary bonds in the molecules of compounds I-III ranges from 4 to 6 (they have spatial isomerism); only compound II is an H-bond donor; the number of H-bonded acceptors in the molecules of compounds I-III ranges from 4 to 6; the value of the molar refraction of compounds I-III ranges from 96.09 to 120.45 cm3/mol; affinity of compounds I-III to lipids - lipophilicity ranges from 0.51 to 3.27.

Conclusions. The analysis of potential biotargets of compounds I-III and their toxicity was performed: 40-60% – kinases (protein kinases), 13.3-33.3% – enzymes or digestive enzymes; compounds I-III can be active against phosphoesterases (13.3%), lyases (13.3%), proteases (13.3%), act as inhibitors of CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6.; according to the principle of homology, compounds I-III can be considered as potential analgesics, antipyretics, for the treatment of Alzheimer's disease; LD50 of compound I 1000 mg/kg, toxicity class 4.