

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра медичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «**ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ *IN SILICO* ПРИ РОЗРОБЦІ**
ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ МАГНІЮ
ГАЛОГЕНАНТРАНІЛАТІВ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(3,10д)мед
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Юлія СТРАШНЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної хімії, к.фарм.н., доцент Віталій ЯРЕМЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент

Володимир ГРУДЬКО

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Експериментально в лабораторних умовах здійснено синтез потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), де в якості активного фармакофору були обрані магнію галогенантранілати з метою подальшого їх визначення видів біологічної активності з використанням *in silico* методів комп'ютерно-математичного моделювання.

Робота має загальний обсяг 58 сторінок, складається з 3 розділів, висновків, 1 таблиці, 6 малюнків, 92 джерел літератури, додатків.

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт, *in silico* дослідження, магнію галогенантранілати, комп'ютерно-математичне моделювання

ANNOTATION

The synthesis of potential active pharmaceutical ingredients (API) was carried out experimentally in laboratory conditions, where magnesium halogenantranilates were chosen as an active pharmacophore for the purpose of their further determination of biological activity using *in silico* methods of computer-mathematical modeling.

The work has a total volume of 58 pages, consists of 3 chapters, conclusions, 1 tables, 6 figures, 92 references, and appendices.

Key words: active pharmaceutical ingredient, *in silico* study, magnesium halogenantranilates, computer modeling.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	4
ВСТУП	5
ГЛАВА I.....	7
Комп'ютерні методи визначення видів біологічно дії. Біологічна активність магнію та заміщених N-фенілантранілатів (огляд літератури).....	7
1.1 Методи комп'ютерного моделювання вірогідної активності.....	7
1.2. Використання засобів магнію в медичній практиці	20
1.3. Біологічна активність похідних N-фенілантранілових кислот	26
Висновки до глави 1	29
ГЛАВА II.....	30
Синтез потенційних АФІ на основі магнію галогенантранілатів	30
Експериментальна частина	39
Висновки до розділу 2	40
ГЛАВА III	41
<i>In silico</i> дослідження потенційних АФІ на основі магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів з використанням програми "pharmaexpert online" та їх протимікробна активність	41
3.1. <i>In silico</i> дослідження магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів з використанням програми "pharmaexpert online"	41
3.2. Протимікробна активність магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів	46
Висновки до розділу 3	48
Загальні висновки.....	49
Список використаних джерел	50
Додатки.....	60
Додаток А.....	61

Перелік умовних позначень

АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
API	Active pharmaceutical ingredient
<i>In silico</i>	Методи дослідження із застосуванням математичних розрахункових методів
<i>In vitro</i>	Методи дослідження в пробірках із застосуванням клітинних культур
De novo	Розробка нових сполук з бажаними властивостями
QSAR	Моделі кількісного співвідношення структура-активність
SAR	Моделі взаємозв'язку структура-активність
Скринінг	Фармакологічний. Первинні експериментальні практичні дослідження, які дозволяють встановити (виявити) сполуки-лідери серед дослідженої групи, провести практичний відсів мало перспективних у наступному сполук
Фармакофор	у біохімії та комбінаторній хімії — сукупність стеричних та електронних особливостей сполук, які є необхідними для того, щоб забезпечити їх оптимальні супрамолекулярні взаємодії зі специфічною біологічною ціллю і тим самим заблокувати чи запустити її біологічну відповідь (реакцію)
SVM	Машина опорних векторів
ЯМР	Ядерно-магнітний резонанс
ADAM	Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism (USA)
MNA	Multilevel Neighbourhoods of Atoms (USA)

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасна фармацевтична наука при розробці нових потенційних АФІ перш ніж починати проводити фармакологічний скринінг, проводить різноманітні теоретичні *in silico* дослідження по відношенню до експериментально одержаних або перспективних, але ще не синтезованих, сполук.

Впровадження комп'ютерно-математичного моделювання дозволяє на первинному етапі до біологічних досліджень виявити сполуку лідера або виявити фармакофор, за сприянням якого і формується спектр біологічної дії експериментальної молекули. Це дозволяє активізувати та оптимізувати наукові дослідження, підвищити економічність процесів, зекономити час, зберегти життя тварин.

У нашому випадку було науково обґрунтовано провести комп'ютерно-математичну оцінку видів біологічної активності відомих фармакофорів (магнію N-галогенофенілантранілатів). Оригінальні сполуки були синтезовані на кафедрі медичної хімії Яременко В.Д.. Для їх подальшого впровадження в якості потенційних АФІ нами була задіяна SAR програма "pharmaexpert online".

Дослідження патентної і наукової літератури серед вказаних класів сполук у минулому і сучасному часі дозволили виявити перспективність обраної тематики магістерської кваліфікаційної роботи.

Мета дослідження. Виявити потенційні види фармакологічної активності для синтезованих магнію N-галогенофенілантранілатів користуючись SAR програмою "pharmaexpert online".

Завдання дослідження. 1). Провести аналіз сучасної наукової і патентної літератури, концептуально присвяченої основним математичним та статистичним підходам та методам, які застосовуються для прогнозування можливих видів біологічної дії для хімічних речовин;

2). Виявити найбільш відповідну програму для нашого випадку і провести online *in silico* дослідження;

3). Після встановлення найбільш перспективної активності, провести дослідження на клітинах біологічних об'єктів *in vitro* дослідження.

4). На основі одержаних результатів провести узагальнення основних тенденцій біологічної активності для використання у подальших наукових дослідках.

Об'єкт дослідження. Група оригінальних синтезованих субстанцій на основі магнію N-галогенофенілантранілатів.

Предмет дослідження. Імовірні види фармакологічної активності синтезованих на кафедрі медичної хімії магнію N-галогенофенілантранілатів.

Методи дослідження:

1. Аналіз наукової і патентної літератури з наступною її систематизацією, екстраполяцією та візуалізацією;
2. Проведення *in silico* дослідження найбільш вірогідних видів фармакологічної активності;
3. Проведення *in vitro* досліджень найбільш вірогідної фармакологічної активності;
4. Методи систематизації, екстраполяції і візуалізації одержаних результатів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дають можливість розширити знання описаних класів сполук для можливого в перспективі їх використання в якості потенційних АФІ.

Елементи наукових досліджень. Вперше проведено комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної дії для магнію N-галогенофенілантранілатів, синтезованих на кафедрі медичної хімії.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаної літератури (92 найменування). Загальний обсяг роботи – 58 сторінок. Робота містить: схем - 1 , таблиць – 10 , рисунків - 6.

ГЛАВА I

Комп'ютерні методи визначення видів біологічно дії. Біологічна активність магнію та заміщених N-фенілантранілатів (огляд літератури)

1.1 Методи комп'ютерного моделювання вірогідної активності

У процесі розробки нових лікарських засобів величезна кількість потенційних сполук становить великий виклик, тому необхідно виокремити сполуки з найкращими характеристиками.

Щоб розробити новий лікарський засіб, вченим необхідно дослідити, на яку частину організму потрібно впливати, та яким чином має діяти новий засіб і як найефективніше застосовувати ліки.

Щоб відповісти на ці питання, у теперішній час можливо застосувати фармацевтичну біоінформатику та штучний інтелект. Ці наукові напрями поєднують біологічні та хімічні процеси з інформаційними технологіями. Вони дають можливість зрозуміти, як ефективно відкривати та розробляти нові потенційні АФІ, і є особливо важливими під час біологічних і фармакокінетичних досліджень [1, 2].

Методи комп'ютерного пошуку / розробки лікарських засобів (CADD) зробили ключовий внесок у розробці ліків. Ці методи фільтрують (ранжирують) велику кількість сполук на менші групи, які будуть перевірені експериментально, підвищуючи їхню активність або оптимізуючи фармакокінетичні властивості. Методи комп'ютерного пошуку можна класифікувати як структурні, на основі лігандів або гібридні методи. Математичні моделі "структура-активність" (SAR) та "структура-властивість" (SPR) дають можливість вивчити взаємозв'язок між структурою та активністю (SPR), досліджують також якісний зв'язок між тривимірною (3D) хімічною структурою молекул та їх активністю і властивостями, відповідно. Деякі математичні моделі досліджують кількісний взаємозв'язок (QSAR, QSPR), і всі вони дають цінну інформацію під час відкриття та розробки потенційних АФІ

[3, 4].

ADME Оцінка *in silico* властивостей абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення передбачає використання комп'ютерно-математичного моделювання для прогнозування фармакокінетичних властивостей та розуміння дії лікарського засобу на основі його структури [2].

У цьому розділі ми надаємо короткий інформаційний огляд застосування комп'ютерно-математичних методів у фармакокінетичних дослідженнях під час розробки потенційних АФІ. Ми опишемо віртуальний скринінг та його застосування, а потім опишемо моделювання за допомоги SAR, SPR, QSAR і QSPR, і оцінку властивостей ADME *in silico*.

Віртуальний скринінг - це інструмент, який економить тисячі годин і грошей під час виявлення, наприклад, наркотиків.

Віртуальний скринінг використовує алгоритми та програмні пакети для розрізнення та фільтрації великої кількості потенційних АФІ на ранніх стадіях розробки ліків [5]. Методи віртуального скринінгу стрімко розвиваються завдяки своїй доведеній ефективності. Вони мають методи на основі докінгу та фармакофорів [6], а також пошук різних подібностей [7] та методи машинного навчання [8]. Молекулярний докінг здебільшого використовують, коли відома 3D-структура цільового застосування методів *in silico* у фармакокінетичних дослідженнях метаболізму білка [9]. Однак цей метод не завжди є найуспішнішим, оскільки його обмеженнями є структурна гнучкість мішені [9] і точна афінність зв'язування молекули з білком-мішенню, оскільки не враховуються належним чином сольватаційні та ентропійні ефекти [10].

Ефекти ентропії та розчинення дуже часто виключаються з віртуального скринінгу через складність визначення їхніх референтних станів і параметризації тому, що вони належать до різних енергетичних категорій [10]. Більшість віртуальних скринінгів не беруть до уваги такі параметри, як час перебування, а зосереджуються лише на афінності зв'язування [11].

Загальна класифікація методів віртуального скринінгу приблизно така:

віртуальний скринінг на основі структури (SBVS) і віртуальний скринінг на основі лігандів (LBVS). Методи LBVS ґрунтуються на молекулярних особливостях, параметрах біологічної активності, відповідності фармакофорної 3D форми та QSAR [5].

Наприклад, машина опорних векторів (SVM) часто використовується як метод машинного навчання (SVM) [8, 12, 13] через дуже низький відсоток помилкових результатів [14].

SVM - це інструмент, який класифікує великі дані на певні групи на основі заданих характеристик [15].

Методи SBVS використовують тривимірну структуру біологічної мішені, яка вже існує в базі даних (визначену експериментально за допомогою рентгенівської кристалографії та ядерно-магнітного резонансу (ЯМР)). магнітного резонансу (ЯМР) або обчислювальним шляхом за допомогою гомологічного моделювання), щоб зіставити сполук-кандидатів і вибрати ту, що має найкращу комплементарність до місця зв'язування [5].

Одним з найважливіших етапів SBVS є ранжування різних параметрів для вибору найбільш підходящої молекули для конкретної мішені. Цей етап також відомий як "скоринг" [16, 17].

"Скоринг" - процес пов'язаний з багатьма труднощами, оскільки не кожен параметр можна виміряти і оцінити однаково. Найпоширенішими функціями підрахунку балів є ті, що базуються на силовому полі, засновані на знаннях та емпіричності молекули [18, 19].

Структурна гнучкість цілі може також бути проблематичною через складність її розрахунку [20]. Однак, м'який докінг (наявний в усіх програмах докінгу) або пом'якшення вандерваальсових потенціалів може зменшити кількість помилок, але з більшим ризиком одержання хибнопозитивних результатів, оскільки база даних таких сполук, що зв'язуються із мішенню, може бути розширена [21].

Коли в дослідженні беруть участь багато сполук (потенційних АФІ), дуже корисно знайти їх спільний фармакофор. Фармакофори, представлені у

вигляді 3D-зображення функціональних груп лікарського засобу, можуть бути донорами водневого зв'язку (HBD), акцепторами водневого зв'язку (HBA), катіонами, аніонами, ароматичними речовинами та мати гідрофобну область (HYP) [22, 23]. Тривимірна (3D) структура фармакофора є основою для прогнозування взаємодії молекули з мішенню.

Серед програм для фармакофорного моделювання можна назвати Catalyst, DISCO, GASP, Phase, MOE та LigandScout [6, 8] та багато інших. Віртуальний скринінг на основі фармакофорів скорочує процес розробки лікарських засобів та їх фармакокінетичні дослідження [24, 25].

Однак, є багато ризиків, пов'язаних з цим методом, такі як недостатня або неточна конформація, молекулярне перекриття або неправильна оцінка зв'язування угруповань дослідної молекули [26].

Крім того, існуючі методи глибокого навчання мають велику ємність, дуже ефективну здатність до екстракції та низьку похибку узагальнення під час розробки нових ліків (*de novo*) [27, 28].

Дизайн ліків *de novo* означає розробку нових сполук з бажаними властивостями, які відповідають поставленій меті, що раніше була дуже довгою і мала складний процес [29, 30].

З цією метою було розроблено Спрощену специфікації молекулярних вхідних ліній (SMILES) та рекурентні нейронні мережі (RNN) [31].

SMILES було створено для того, щоб звузити існуючі молекулярні бібліотеки до молекул, подібних до молекул у дослідженні [28, 32].

RNN - це клас нейронних мереж, алгоритм яких, створення нових молекулярних бібліотек, які можна досліджувати методами машинного навчання, а також швидко і легко генерувати молекули, що нас цікавлять [33].

Нові методи включають комбінацію SBVS та LBVS. Така комбінація може бути успішною, коли відомі всі структурні та хімічні властивості, наприклад, 3D-структура цільового білка і молекули в дослідженні [16].

SBVS є найбільший метод віртуального скринінгу, але більшість

програм часто не є дуже потужними.

LBVS використовується рідше, але статистично має більше потенційних співпадінь, а отже, показує більш успішні результати. І LBVS, і SBVS, безумовно, заслуговують на розвиток, оскільки вони на сьогоднішній день продемонстрували багато позитивних результатів [5].

QSAR моделювання

Вивчення QSAR дозволило запобігти ускладненням при розробці ліків, таким як висока вартість та низький відсоток клінічного схвалення невеликих інноваційних молекул [34, 35, 36].

Ідея моделювання QSAR виникла з простої концепції, заснованої на кореляції між хімічною природою та реакцією. QSAR-аналіз отримує інформацію з невеликої кількості речовин, які потім невеликої кількості речовин, які потім використовуються для прогнозування реакцій великої кількості структурно споріднених речовин. Дослідження QSAR намагається знайти математичну кореляцію між хімічною реакцією та її атрибутами, які представляють внутрішню природу молекули, які можна виміряти кількісно. Потім його використовують для прогнозування хімічної поведінки нових або гіпотетичних молекул.

Метод QSAR базується на адекватному математичному алгоритмі, який дозволяє прогнозувати і досліджувати хімічні особливості, заковані у кількісних числах, які називаються дескрипторами. Вони представляють хімічні характеристики, які визначають і контролюють реакцію, що спостерігається, і використовуються для встановлення математичної кореляції.

Існують різні типи дескрипторів: фізико-хімічні, структурні, топологічні та електронні. Дескриптори також дозволяють модифікувати існуючу хімічну поведінку дозволяючи користувачеві вносити зміни в хімічну структуру [34, 37, 38].

Параметр відгуку, такий як активність, може бути використаний як предикторна змінна для моделювання іншого типу кінцевої точки активності (змодельованого відгуку). Важливо зазначити, що предикторна змінна в QSAR-моделюванні повинна бути кількісною для розробки регресійної моделі [34, 39].

Дослідження QSAR зазвичай складається з трьох етапів: підготовка даних, обробка даних та інтерпретація даних для набору речовин. Перший етап включає впорядкування даних та перетворення в більш зручну форму. Кількісні дані виводяться з предикторних або незалежних змінних, які визначають хімічні властивості та кінцеву точку, що нас цікавить.

Кінцеві точки зазвичай класифікуються як "активність" (наприклад, антиаритмічна). Дані, отримані з кінцевих точок, зазвичай існують у двох формах: "відповідь, фіксована дозою" або "відповідь, фіксована доза".

Перша модель передбачає вимірювання концентрації речовини, необхідної для отримання бажаної фіксованої відповіді (наприклад, ефективна концентрація у 50% населення; EC50).

Друга модель складається з обраної реакції, викликаної фіксованою дозою речовини. Бажано, щоб дані про реакцію використовувалися як незалежні змінні. Крім того, інформація про різну концентрацію речовини, необхідну для отримання фіксованої можна використовувати для розробки адекватної моделі.

Важливо логарифмічно логарифмічне перетворення даних про реакцію з двох основних причин, перша з яких полягає в перетворенні великого масштабу в менший. масштабу в менший, а друга - можливість побудови сигмоїдальної кривої яка представляє залежність "доза-відповідь", що робить лінійною середню частину що полегшує моделювання. Сполуки, що використовуються для конкретної моделі, повинні демонструвати однаковий механізм дії щодо обраної реакції. З іншого боку, дані про предикторні змінних отримують з експериментів, що включають різні фізико-хімічні вимірювання та теоретичних розрахунків. Обидва типи даних потім

використовуються для формування матриці даних, в якій рядки представляють різні речовини, а стовпці - змінну відгуку.

Наступним кроком є обробка даних, яка включає кілька операцій попередньої обробки (поділ даних на поділ даних і видалення взаємопов'язаних ознак). Матриця даних може бути використана для розробки лінійної або нелінійної моделі в поєднанні з відповідним алгоритмом відбору ознак. Для розробки лінійних кореляційних моделей можна використовувати різні методи, такі як множинна лінійна регресія (MLR) та метод найменших квадратів (PLS), тоді як покрокові та генетичні алгоритми можуть бути використані для вибору змінних. З іншого боку, підходи до нелінійного моделювання до нелінійного моделювання включають штучні нейронні мережі (ШНМ). Цей крок передбачає маніпуляції з великою кількістю даних, і такі дослідження повинні супроводжуватися належними статистичними тестами, які використовуються для перевірки та характеристики якості та стабільності розробленої моделі.

Останній етап - інтерпретація моделі - є дуже важливим і вимагає глибоких знань з біохімічних аспектів молекул і спостережуваної реакції [5, 34, 39, 40].

Існує кілька ключових цілей, на досягнення яких спрямоване моделювання QSAR, а саме прогнозування заданої реакції, категоризація даних, скорочення та заміна тварин, що використовуються в експериментах, оптимізація молекул свинцю та уточнення тварин, що використовуються в експериментах, оптимізація молекул свинцю та структурне вдосконалення синтетичних молекул, що становлять інтерес. Застосування цього методу в поєднанні з іншими методами *in silico* методами було дуже успішним під час розробки ліків, а деякі з деякі з прикладів були згодом схвалені Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (US-FDA).

Серед відомих препаратів - занамівір (1999 р.), що використовується для лікування вірусної інфекції грипу, іматиніб (2003), що використовується для лікування раку, каптоприл (1981), що використовується для лікування

гіпертонії, норфлоксацин (1986) для лікування бактеріальних інфекцій та багато інших [41].

***In silico* оцінка властивостей ADME**

Вже більше десяти років прогнозування *in silico* властивостей ADME сполук є наріжним каменем ранніх фаз відкриття та розробки лікарських засобів [42, 43, 44].

Ранні дослідження ADME зводять до мінімуму витрати, час і трудомісткість тестування та скринінгу, визначаючи лише перспективні сполуки. Скринінгу шляхом виявлення лише перспективних сполук і відкидання тих, що мають низьку ймовірність успіху [43, 45].

Метою моделювання властивостей ADME *in silico* є прогнозування поведінки потенційних лікарських засобів в організмі людини *in vivo* шляхом об'єднання всіх фармакокінетичних процесів в єдине ціле фармакокінетичних процесів в одну всеохоплюючу модель [42].

Моделі ADME *in silico* досягли значного прогресу, і зараз ми перебуваємо в ері машинного навчання з багатьма моделями, що слугують своєму призначенню в галузі та доповнюють експериментальні методи [46].

У фармакокінетичних дослідженнях фізико-хімічні властивості лікарського засобу мають значний вплив на його поведінку в організмі людини (табл. 1.1) [42, 47].

Багато моделей були інтегровані в різні програми для *in silico* прогнозування властивостей абсорбції лікарських засобів на основі даних *in vitro* та *in vivo*.

Деякі з прикладів доступних програм є GastroPlus™, SimCYP®, IDEA та GIsim [52, 53, 54].

Таблиця 1.1

**Фізико-хімічні властивості, пов'язані з процесами
або параметрами ADME**

Фізико-хімічні властивості	Процес або параметр ADME	Приклад
logP і logD	Проникність мембрани, поглинання, розподіл, шлях проходження	Методи, засновані на молекулярному моделюванні; Методи на основі властивостей; Методи на основі субструктури [48]
Розчинність	Розчинення таблетки / капсули, кишкова абсорбція, пероральна біодоступність	Загальне рівняння розчинності (GSE), засноване на впливі топологічної полярної площі поверхні (TPSA); розчинність 81% сполук було точно передбачено [49, 50].
pKa	Розчинність, ліпофільність, проникність, поглинання	Квантово-механічні розрахунки; статистичні та підходи машинного навчання; Напівемпіричні підходи [48].

Модель компартментного транзиту абсорбції (CAT) розділяє шлунково-кишковий тракт на ряд відділів з різними фізіологічними властивостями і базується на припущеннях, що в шлунку відбувається миттєве розчинення, пасивна проникність (лінійна кінетика абсорбції) і мінімальна абсорбція відбуваються у шлунку та товстій кишці [55].

Пізніше вона була модифікована в модель Advanced CAT (ACAT), яка включає нелінійну кінетику абсорбції, ефекти метаболізму першого проходження та лінійну кінетику перенесення. Комерційно доступний програмний пакет GastroPlus™, розроблений на основі ACAT-моделі, був успішно використовується для прогнозування та розуміння всмоктування деяких сполук, наприклад, ентакапону [56, 57].

Модель Advanced Dissolution, Absorption and Metabolism (ADAM) схожа на модель ACAT, оскільки вона також була розроблена на основі моделі CAT. Програмне забезпечення, яке реалізує цю модель - SimCYP®. Модель ADAM враховує гетерогенність шлунково-кишкового тракту [58].

Найважливішими фармакокінетичними параметрами, що описують розподіл лікарського засобу, є об'єм розподілу (V_d) та фракція незв'язаного препарату (f_u), які зазвичай прогноуються у фармакокінетичних дослідженнях. Коли мова йде про моделі прогнозування, пов'язані з метаболізмом моделей, пов'язаних з метаболізмом, основна увага приділяється наступним дослідженням [48]:

1. Моделі взаємодії ферментів з ксенобіотиками, які часто використовуються для диференціації того, чи є ксенобіотик інгібітором або субстратом системи CYP450, а потім для оцінки можливостей взаємодії між препаратами;

2. Моделі місця метаболізму (SOM), які можуть бути використані для прогнозування найбільш ймовірних місць метаболізму ксенобіотиків (soft spots);

3. Моделі кліренсу печінки, які кількісно прогноують метаболічну стабільність ксенобіотиків;

4. Моделі прогнозування метаболітів, які передбачають всі потенційні метаболіти ксенобіотиків.

Фармакокінетичними параметрами, які є важливими для ниркової екскреції лікарських засобів, є частка препарату, що виводиться з сечею у незміненому вигляді (f_e) та нирковий кліренс (CL_r) [59].

В якості прикладу наведено сайти основних онлайн-систем для розрахунків молекулярних дескрипторів:

- <http://research.chem.psu.edu/pcjgroup/adapt.html>;
- <http://www.simulations-plus.com/software/admet-property-prediction-qsar>;
- <https://www.chemaxon.com/products>;
- <http://www.codessa-pro.com>;
- <https://www.mn-am.com/products/corinasymphony>;
- https://chm.kode-solutions.net/products_dragon.php;
- <http://www.vcclab.org/lab/edragon>;
- http://www.chemcomp.com/MOE-Cheminformatics_and_QSAR.htm;

- <http://www.edusoft-lc.com/molconn>;
- <http://molgen.de/download.html>;
- <http://www.yapcwsoft.com/dd/padeldescriptor>;
- <https://www.niss.org/research/software/powermv>;
- <https://preadmet.bmdrc.kr/> o <http://openbabel.org>;
- <https://www.schrodinger.com/qikprop>;
- <https://www.acdlabs.com/products/percepta>;
- <http://openmopac.net/> s <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411>.

Але у багатьох програм є один загальний недолік, базова кількість дескрипторів як правило не перевищує 1500-2000 базових структур (табл. 1.2).

***In silico* оцінка властивостей програми "pharmaexpert online"**

Програма "pharmaexpert online" заснована на аналізі залежностей "структура-активність" для речовин із навчальної вибірки, що містить понад 45000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів та фармакологічно активні сполуки). Навчальна вибірка постійно поповнюється новою інформацією про біологічно активні речовини, що відбирається як із публікацій у науково-технічної літератури, так і з численних баз даних [60].

Хімічна структура представлена у "pharmaexpert online" у вигляді оригінальних MNA дескрипторів (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA дескриптори мають універсальний характер і з досить гарною точністю описують різноманітні залежності "структура-властивість".

Використовуваний у "pharmaexpert online" математичний алгоритм, що ґрунтується на Байєсівській імовірності, був відібраний шляхом цілеспрямованого аналізу та порівняння ефективності для вирішення подібних завдань великої кількості різних методів. Показано, що цей

алгоритм забезпечує отримання стійких у статистичному сенсі залежностей "структура-активність" і, відповідно, результатів прогнозу. Це дуже важливо, оскільки включені в навчальну вибірку дані завжди мають певну неповноту як щодо охоплення всіх хімічних класів речовин, що мають конкретний вид активності, так і щодо вивченості кожної окремої речовини на всі можливі види активності.

Основними критеріями оцінки фармакологічної активності досліджених сполук є показники P_a (коефіцієнт вірогідності знаходження у сполуки вказаної активності) і P_i (коефіцієнт вірогідності того, що дана активність, у сполуки проявлена не буде). Вважається, що чим більше інтервал між P_a і P_i ($P_a \gg P_i$), тим вище вірогідність прояву вказаної фармакологічної активності у тестованої сполуки.

У разі, коли $P_a = P_i$, вірогідність появи вказаної фармакологічної активності мінімальна (прагне до нуля).

Програмний пакет "pharmaexpert online" - це програма, здатна прогнозувати спектри біологічної активності вже відомих на сьогоднішній день хімічних сполук. Вона доступна як режимі online, так і у вільному вигляді (оцінка понад 4000 видів біологічної активності для цієї сполуки) та у вигляді постійно поновлювальної ліцензійної версії, для якої доступний аналіз понад 65 000 видів біологічної активності для конкретної сполуки. [61].

**Перелік основних онлайн-систем для розрахунків
молекулярних дескрипторів**

Назва програми	Операційна система	Кількість дескрипторів	Ліцензія
ADAPT ^a	Unix/Linux	265	Free
ADMET Predictor ^b (PCB module)	Windows	297	Commercial
ChemAxon ^c (Calculator plugins)	Windows/Unix/Linux	> 500	Commercial
Codessa ^d	Windows	> 1400	Commercial
Corina Symphony ^e	Windows	786	Commercial
DRAGON 7.0 ^f	Windows/Unix/Linux	5270	Commercial
E-Dragon ^g	Web service	1666	Free
MOE ^h	Windows/Unix/Linux	> 400	Commercial
Molconn-Z ⁱ	Windows/Unix/Linux	> 1000	Commercial
MOLGEN QSPR ^j	Windows	708	Commercial
PaDEL-descriptor (CDK) ^k	Java JRE	1875	Free
PowerMV ^l	Windows	122	Partially Free ^m
PreADMET ⁿ	Windows	955	Commercial
Open Babel ^o	Windows/Linux	> 20	Free
QikProp ^p	Windows/Linux	> 20	Commercial
ACD Labs/Percepta ^q	Web service & modules	> 40	Free
MOPAC ^r	Windows/Linux	24	Free
EPI Suite ^s	Windows	13	Free

1.2. Використання засобів магнію в медичній практиці

Неорганічні (мінеральні) речовини не мають енергетичної цінності у порівнянні із білками, жирами й вуглеводами. Однак, в більшості ферментативні процеси в організмі людини унеможливаються без участі тих або інших мінеральних речовин. Вони найчастіше беруть участь у найважливіших обмінних процесах організму, а саме: водно-сольовому й кислотно-лужному обігу. Однією з таких речовин є магній, що відноситься до мікроелементів. В організмі концентрація магнію невелика, тому він заслуговує увагу з боку вітчизняних і закордонних вчених.

Біологічна роль магнію в організмі важко оцінити. Це один з самих найважливіших мікроелементів. Наряду із калієм, він є основним внутрішньоклітинним елементом, який активізує ферментативні системи, що регулюють вуглеводний обмін, а також стимулює утворення білків і регулює зберігання та вивільнення енергії в АТФ. Він також знижує порушення в нервових клітинах і розслаблює серцеві м'язи.

Магній, це універсальний регулятор біохімічних, біологічних та фізіологічних процесів в організмі людини, він бере участь в енергетичному, пластичному та електролітному обміні (табл. 1.3).

Магній переважно з високою ефективністю функціонує у якості кофактору в більш ніж 300 різноманітних ферментативних реакціях, включених у широкий спектр метаболічних перетворень. Він забезпечує гідроліз АТФ, знижує роз'єднання окислювання й фосфорилування (а саме збільшує коефіцієнт корисної дії реакцій, де синтезується АТФ). Він регулює гліколіз, а також зменшує концентрацію лактату, бере участь в окислюванні жирних кислот і активації амінокислот і ін. Магній також бере участь у біосинтезі білків, передачі генетичної інформації через продукування ДНК та РНК нуклеотидів. Він також приймає участь у синтезі циклічного АМФ. За даними авторів [62], нейрональна пам'ять, що реалізується через потенціал – залежні чутливі рецептори N-метил-D-аспартату, регулюються магнієм. Було

продемонстрована антидегенеративна дія вальпроату магнію на культуру церебральних нейронів. У нейрохімії сформувався погляд на магній, як на іон із чіткими нейро-седативними властивостями, тому що він – природний ізоляційний матеріал на шляху проведення нервового імпульсу [63].

Магній виявляє особливий інтерес як природний антагоніст кальцію [64]. Сприяючи фіксації калію в клітині та забезпечуючи, таким чином, поляризацію клітинних мембран, він має особливу роль у функціонуванні тканин, які мають провідну здатність та спонтанну електричну активність (клітини нервової тканини, що проводить система серця). Магній також контролює нормальне функціонування міокардіоцитів на всіх рівнях субклітинних структур, а саме у сарколемі, мітохондріях, саркоплазматичному ретикулумі, скорочувальних елементах (міофіламентах). Він має також велике значення і у регуляції скорочувальної функції міокарда [65]. З одного боку, вивільняється енергія при гідролізі АТФ під дією кальцій-магній-залежної АТФ-ази, що споживається при взаємодії скорочувальних білків - актину та міозину. З іншого боку, кальцій-магній-залежна АТФ-аза також бере участь у транспорті кальцію у цистерни, що приводить до зниження їх концентрації в цитоплазмі та припиненню взаємодії скорочувальних білків [66]. Магній, таким чином, забезпечує нормальне функціонування циклу скорочення-розслаблення кардіоміоциту, а на рівні серця нормалізує цикл систола-діастола. При дефіциті магнію, виникають порушення і систолічної, і діастолічної функцій міокарда.

Отже, магній відіграє одну з важливих ролей у регуляції нервово-м'язової активності серця, він стабілізує серцевий ритм. Магній необхідний також для метаболізму кальцію і вітаміну С, бере участь у енергетичному перетворенні вуглеводів. Він доповнює відносний дефіцит допаміну, полегшує симптоми нервової напруги занепокоєння й дратівливість.

Магній також нормалізує діяльність нервової системи, бере участь у якості кофактора в багатьох ферментативних реакціях. Він є також антистресовим макроелементом, знижує збудливість нейронів та передачу нервових імпульсів [67]. Він необхідний для нормального формування кісток

а також для функціонування м'язової тканини, сприяє передачі нервового імпульсу, бере участь у багатьох метаболічних процесах, регулює фосфорний, білковий і вуглеводний обміни, стимулює розпад нуклеїнових кислот [68].

Магній допомагає організму адаптуватися до холоду, служить структурним компонентом кісток та зубної емалі, бере участь у м'язовому розслабленні судин і м'язів, стимулює перистальтику кишечника й підвищує відділення жовчі.

Засоби магнію нормалізують артеріальний і внутрішньочерепний тиск, запобігають судомному скороченню м'язів і знімають спазми посудин, мають велике значення при лікуванні синдрому хронічної втоми, сприяють підтримці кислотно-лужного балансу, знижують рівень холестерину у крові, мають судинорозширювальну та спазмолітичну дію [69, 70, 71].

Сучасні дослідження дозволили встановити, що дефіцит магнію може відігравати важливу роль у патогенезі мігрені, сприяючи поширенню депресії в корі головного мозку, гіперагрегації тромбоцитів, впливати на функцію серотонінових рецепторів, а також на синтез і вивільнення різноманітних нейромедіаторів. [72].

За даними багатьох авторів, профілактичне лікування мігрені за допомогою високих доз магнію дицитрату (600 мг) видається безпечною та економічно ефективною стратегією в клінічному застосуванні [73].

На вітчизняному ринку магній представлений комплексними та індивідуальними препаратами з антацидною, седативною, антиаритмічною дією (табл. 1.4).

Роль магнію в регуляції процесів обміну

Енергетичний обмін	Пластичний обмін	Електролітний обмін
↓ ↓ ↓		
Знижує концентрацію кальцію і натрію в клітині, підвищує рівень калію в клітині		
↓ ↓ ↓		
Визиває поляризацію мембрани клітини		
↓ ↓ ↓		
Підвищує енергетичний потенціал клітини	Посилює метаболічні процеси в клітині	Антагонізм з кальцієм
Утворення комплексів з молекулами АТФ і активація більш ніж 300 ферментів	Участь у синтезі білків	Забезпечення розслаблення м'язового волокна
Протидія роз'єднанню окислювання з фосфорилуванням	Участь в синтезі жирних кислот і ліпідів	Гальмування вивільнення ацетилхоліну з пресинаптичного закінчення
Регуляція гліколізу	Участь в синтезі й розпаді нуклеїнових кислот	Зв'язування норадреналіну в гранулах (інактивація і резервування)

Застосування препаратів на основі солей магнію

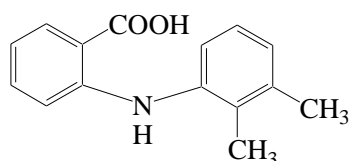
Назва препарату	Склад препарату	Захворювання, при якому застосовується
Гелусил-лак	Магній-алюміній силікату гідрат, знежирене молоко	Антацидний засіб при захворюваннях ЖКТ
Альмагель	Алюмінію гідроксид, магнію оксид, D-сорбіт	Язва шлунку і дванадцятиперстної кишки, гострий і хронічний гіперацидний гастрит, езофагіт
Альмагель-А	Алюмінію гідроксид, магнію оксид, D-сорбіт, анестезин	Язва шлунку і дванадцятиперстної кишки, гострий та хронічний гіперацидний гастрит, езофагіт, що супроводжуються шлунковими болями
Маалокс	Алюмінію та магнію гідроксиди	Язва шлунку і дванадцятиперстної кишки, гострий і хронічний гіперацидний гастрит, езофагіт
Гастал	Алюмінію гідроксид, магнію карбонат, магнію оксид	Антацидний засіб при захворюваннях ЖКТ
Протаб	Алюмінію гідроксид, магнію гідроксид, метилполіксил	Антацидний засіб при захворюваннях ЖКТ
Алюмаг	Алюмінію гідроксид, магнію гідрохлорид	Язва шлунку і дванадцятиперстної кишки на фазі загострення
Ренні	Кальцію карбонат, магнію карбонат	Язва шлунку і дванадцятиперстної кишки, гострий і хронічний гіперацидний гастрит, езофагіт
Риволокс	Алюмінію та магнію гідроксиди	Антацидний засіб при захворюваннях ЖКТ
Магнію карбонат основний	Магнію карбонат основний	Застосовують зовнішньо як присипку, усередину – при підвищеній кислотності шлункового соку і як легке проносне.

Магнію перекис	Суміш магнію окису (85 %) з магнію перекисом (15 %)	Диспепсія, бродіння в шлунку й кишечнику, понос
Нео-Інтестопан	Колоїдний алюмінію / магнію силікат	Гостра діарея, токсикоз, запалення кишкового
Магнію сульфат	Магнію сульфат	Використовують у якості проносного й жовчогінного засобу, а іноді - заспокійливого, спазмолітичного й протисудомного засобу
Магурліт	Калію цитрат (0,794 г), натрію цитрат (0,723 г), кислота лимонна (0,27 г), магнію цитрат (0,18 г), піридоксину гідрохлорид (0,008 г)	Застосовують магурліт для розчинення й попередження повторного утворення сечових каменів у випадках зі стійкою кислотністю сечі (рН менше 5,5)
Магнію аскорбінат	40% розчин глюкози з 5% розчином магнію аскорбінату	Артеріальні гіпертензії, що супроводжуються порушеннями мозкового кровообігу, вегетативні неврози, розлади сну
Магне Б ₆	Магнію лактат, піридоксин	Дефіцит магнію, фізичні та психічні навантаження (для покращення загального стану)
Магній плюс	Магнію карбонат, магнію лактат, піридоксин, ціанкобаламін, фолієва кислота	Порушення кровотворення (анемії)
Магніл	Магнію оксид, ацетилсаліцилова кислота	Аналгетичний, жарознижувальний, протизапальний і антацидний засіб
Магнерот	Магнію оротат	Комплексна терапія ІХС та при магній залежних аритміях
Панангін	Магнію та калію аспарагінати	Порушення серцевого ритму, пароксизми, мерехтіння передсердь, екстрасистолія шлуночків

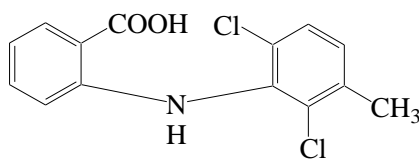
1.3. Біологічна активність похідних N-фенілантранілових кислот

Згідно з вітчизняними та закордонними дослідженнями, різні похідні N-фенілантранілових кислот використовуються в дослідженнях біомаркерів при визначенні нефротоксичної дії ліків [74]. Також синтезовані оригінальні сполуки під кодовою назвою Kv7.2/3, є активаторами пре- і постсинаптичних мускаринових каналів (M-каналів), NH_6 [75]. А також досліджені можливості використання похідних вищеназваних кислот в якості трансмембранних регуляторів муковісцедозів [76].

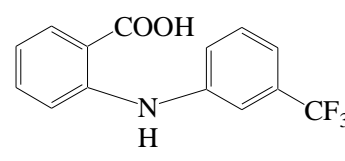
Сполуки на основі N-фенілантранілових кислот також відомі як засоби з високою протизапальною та анальгетичною біологічною дією та широко застосовуються в медицині як індивідуальні лікарські засоби, так і у комплексній терапії з іншими препаратами різних класів [77, 78 79, 80, 81, 82]. У теперішній час серед них найбільш відомими є меклофенамова, флуфенамова та мефенамова кислоти наведених нижче структур:



Мефенамова кислота



Меклофенамова кислота



Флуфенамова кислота

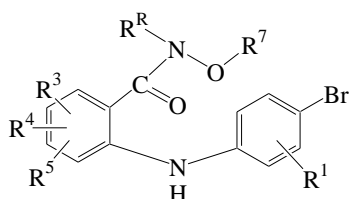
Фармакологічно ці засоби відносяться до представників нестероїдних протизапальних засобів, які особливо ефективні при усунення болю, викликаного ревматоїдними артритами. Введення піридинового атому азоту до структури N-фенілантранілових кислот дало можливість одержати серію оригінальних та ефективних анальгетиків-антипіретиків – це клоніксин, флуніксин та ніфлумова кислота, [80].

В роботі авторів [83] відмічена здатність зазначених НПЗЗ, нестероїдних протизапальних засобів, призводити до втрати нейтрофілами L - селектину, що відіграє дуже істотну роль при виникненні запальних процесів різної етіології. У порівнянні з іншими НПЗЗ (індометацин, німесулід, ацетилсаліцилова кислота, мелоксикам та ін.) флуфенамова, мефенамова та меклофенамова кислоти належать до групи з високим

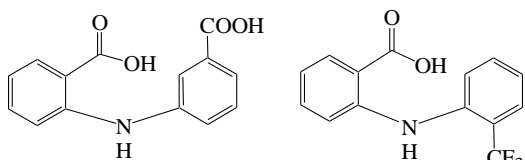
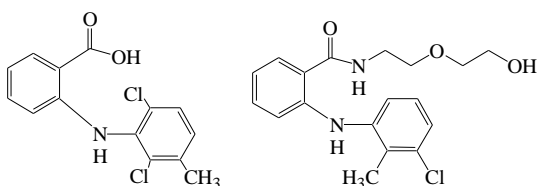
пусковим механізмом протизапального процесу. Наявність карбоксильної групи в дифеніламіновому фрагменті молекули значно підвищує вихід L-селектину з поверхні молекул нейтрофілів. N-фенілантранілова кислота і дифеніламін не знижують активність ЦОГ (циклооксигенази) у тромбоцитах та не змінюють стан активації клітин нейтрофілів.

Основним носієм фармакологічного ефекту інгібування оксидативного фосфорілювання в мітохондріях для різних похідних N-фенілантранілових кислот з протизапальною дією, за думкою японських вчених [84], є фрагмент дифеніламіну. Саме дифеніламін виявляє інгібіторний ефект на процес оксидативного фосфорілювання, але він менш виражений, ніж у натрію диклофенаку та інших похідних N-фенілантранілових кислот.

Похідні N-фенілантранілових кислот зазначеної структури:



проявляють властивості селективних інгібіторів MEK-1 (Mitogen-activated protein Kinase / Extracellular-signal-regulated Kinase) та застосовуються при лікуванні ракових пухлин та інших захворювань, які супроводжуються виникненням проліферативних процесів, наприклад псоріаз, рестеноз, атеросклероз [85].



Відмічена біологічна властивість похідних N-фенілантранілових кислот зазначених структур модулювати потік K^+ через вольтаж-залежні калієві канали та знижати активність коркових та периферичних нейронів. Це уможливило їх використання при розладах центральної та периферійної нервових систем [86].

Дослідження американських вчених [87] свідчать про виражену інгібіторну дію на трантіретин галоїдне формування фібріл для похідних N-фенілантранілової кислоти зазначених структур:

На Україні розроблено крем «Дифторант», який пропонується для лікування різних хвороб шкіри, а саме псоріазу, а також для лікування опорно-рухового апарату та запалених тканин. В складі цього крему діючою речовиною є N-(4-дифторметилтіофеніл)антранілова кислота [88].

Для реального визначення папілярного некрозу, що виникає при тривалому прийомі препаратів на основі N-фенілантранілової кислоти використовують метод ^1H – ЯМР спектроскопії по зміні біохімічного складу сечі. Роль біологічних маркерів при цьому відіграють продукти метаболізму вищеназваних препаратів – ацетоацетат, бета-гідроксибутират та ацетон (кетонові тіла), які можливо виявити вже на 3-4, 5-6 та 7-8 день дослідження [89].

Крім фармацевтичної та медичної сфер, похідні N-фенілантранілової кислоти знайшли широке використання в парфумерній промисловості (складні етери при виготовленні парфумів), у аналітичній хімії (УФ – абсорбент); в металургії (антикорозійні добавки для металів), та в харчовій промисловості (виготовлення інгібіторів плісняви у соусах сої).

Таким чином, виходячи з різноманітності дії та застосування засобів магнію та різних похідних N- фенілантранілових кислот, можливо з повною впевненістю зробити висновок про перспективність сполук магнію N-галогенофенілантранілатів.

Висновки до глави 1

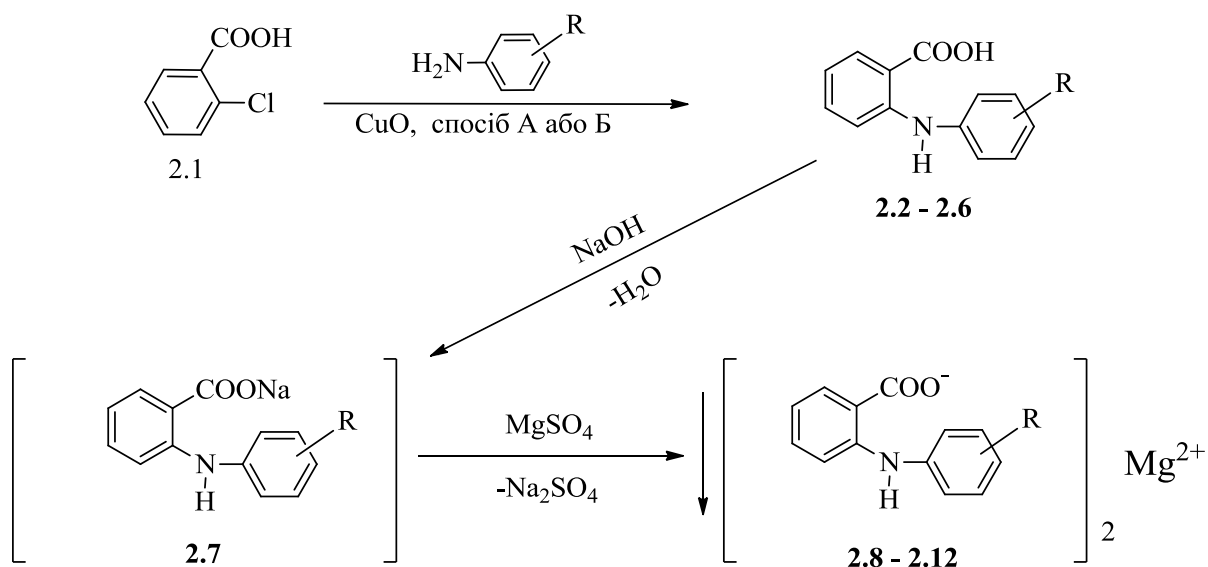
1. Різні варіанти віртуального скринінгу, такі як "pharmaexpert online", QSAR-моделювання та оцінка *in silico* властивостей ADME варто досліджувати та інвестувати в них. Ці методи можуть прискорити процес відкриття та розробки ліків, коли це необхідно, наприклад, у пошуках потенційних ліків від інфекції COVID-19 або у ситуаціях, коли немає розширеного фінансування та просто немає достатнього часу для проведення широкоформатних скринінг досліджень під час військових дій.
2. Дослідження похідних на основі засобів магнію та різних похідних N-фенілантранілових кислот, а саме магнію N-галогенофенілантранілатів, є перспективним напрямком сучасної фармацевтичної науки.

ГЛАВА II

Синтез потенційних АФІ на основі магнію галогенантранілатів

Вихідним продуктом при одержанні потенційних АФІ на основі магнію галогенантранілатів використовували 2-хлорбензойну кислоту (2.1), закуплену Національним фармацевтичним університетом. Далі її використали у реакції Ульмана – Джордана (схема 2.1). Синтез сполук 2.2 - 2.6 проводився двома способами (А і Б). У способі А, як розчинник використовувався диметилформамід (ДМФА) і час реакції складав 6 годин при температурі 150-170°C. У способі Б, модифікованому співробітниками кафедри медичної хімії [Ісаєвим Сергієм Григоровичем] та інш., реакційна суміш кип'ятилася 2 години при температурі 180-220 °С без розчинника. Це дозволило підвищити виходи відповідних N-галогенофенілантранілових кислот (2.2 - 2.6) на 10 - 15% відносно способу А та усунути використання легковозаймистого розчинника - диметилформаміда (таблиця 2.1) [90]. Фізико-хімічні властивості отриманих сполук 2.2 - 2.6 наведені в таблицях 2.1, 2.3.

Схема 2.1



где: R = -Cl; -Br; -F; -CF₃

Заміщені N-галогенофенілантранілові кислоти (2.2-2.6) являють собою кристалічні речовини чорного, чорно-зеленого, червоного кольорів,

малорозчинні в етанолі, добре - в діоксані, ДМФА, не розчинні у воді й гексані.

Магнієві солі заміщених N-галогенофенілантранілових кислот отримані шляхом взаємодії відповідних N-галогенофенілантранілових кислот з еквімолярною кількістю натрію гідроксиду у водному середовищі. Отримані натрієві солі N-галогенофенілантранілових кислот (2.7) з реакційного середовища не виділялися і використовувались далі для одержання магнієвих солей заміщених N-галогенофенілантранілових кислот (2.8-2.12) додаванням водного розчину магнію сульфату.

Отримані магнієві солі заміщених N-галогенофенілантранілових кислот кристалічні сполуки червоно-жовтогарячого кольору, малорозчинні у холодній воді й гексані, розчинні у гарячій воді, ДМФА, ацетоні, хлороформі, діоксані, мають високу температуру плавлення ($>200^{\circ}\text{C}$) і при цьому вони розкладаються.

Будова отриманих сполук 2.2-2.6 та 2.8-2.12 підтверджена даними елементного аналізу, ЯМР-, ІЧ-, УФ- спектроскопії [91], а індивідуальність і ступінь чистоти - за допомогою хроматографії в тонкому шарі сорбенту в системі розчинників: ацетон - гексан (1:1,5) або діоксан – гексан (1:3) (таблиці 2.1-2.4).

Прояв хроматограм здійснювали парами йоду та УФ – світлом, можна також визначити плями візуально - вони забарвлені.

Дані елементного аналізу дозволили встановити, що кількість лігандів для магнієвих солей N-галогенофенілантранілових кислот дорівнює двом.

ЯМР спектри N-галогенофенілантранілових кислот (2.2-2.6) характеризуються синглетними сигналами протонів іміногрупи при 9,5-10 мільйонних долях, протони бензойних кілець дають сигнали при 6,6-8,3 мільйонних долей, виявлені також і інші сигнали протонів, які за своїми значеннями та інтенсивностями відповідають будові досліджуваних сполук. Дані сполуки описані в літературі доцентом НФаУ Ісаєвим С.Г., і тому їх ЯМР спектральні характеристики в даній роботі не представлені.

ІЧ - спектрограми характеризуються максимумами поглинань

валентних коливань основних характеристичних груп: карбонільної групи, імідної групи, галогенів (таблиці 2.2, 2.4).

При вивченні ІЧ- спектрограм ми зіткнулися з певними труднощами їх інтерпретації. Складнощі були пов'язані з областю $3100 - 2500 \text{ см}^{-1}$. Дана область характеризується розширеним контуром поглинання. Тому ми провели порівняльний аналіз спектрів вихідної орто-галогенбензойної кислоти 3.1 з похідними N-галогенофенілантранілових кислот і їх солями (рисунки 2.1-2.5).

Розширений контур поглинання обумовлений валентними коливаннями С–Н зв'язку ароматичної системи при $3100 - 3010 \text{ см}^{-1}$, валентними коливаннями зв'язку О–Н асоційованої карбоксильної групи, що знаходяться в області $3000 - 2500 \text{ см}^{-1}$. Слід зазначити, що в 2-хлорбензойній кислоті (рисунок 2.1) практично відсутній максимум поглинання валентних коливань ароматичних С–Н зв'язків. В аналогічних умовах N-галогенофенілантранілові кислоти мають виражений максимум поглинання валентних коливань С–Н зв'язку ароматичної системи (рисунки 2.2, 2.3). Дана тенденція зберігається й у інших заміщених N-галогенофенілантранілових кислот та їхніх магнієвих солей. Поряд із цим виявлена певна закономірність щодо максимуму поглинання –NH групи, що у одержаних заміщених він зміщений в більш високочастотну область, приблизно 3300 см^{-1} , а в магнієвих солей вона розташовується при 3440 см^{-1} . Валентні коливання інших характеристичних груп представлених сполук відповідають літературним даним.

Для тонкої інтерпретації структур одержаних N-галогенофенілантранілових кислот (2.2-2.6), нами були вивчені також електронні спектри в кислому, нейтральному та лужному середовищах.

Електронні спектри поглинання заміщених N-галогенофенілантранілових кислот (рисунки 2.4-2.6) характеризуються наявністю смуг поглинання в області $244-262 \text{ нм}$ та $379-387 \text{ нм}$, що відповідає електронним переходам бензойних кілець та діфеніламінової системи. У кислому середовищі спостерігається система електронних

переносів ароматичної системи при 262 нм, у нейтральному й лужному середовищі – гіпсохромне зміщення до 244 - 246 нм, що можна пояснити утворенням при даних рН водневих асоціативів – як внутрішньо-, так і міжмолекулярних.

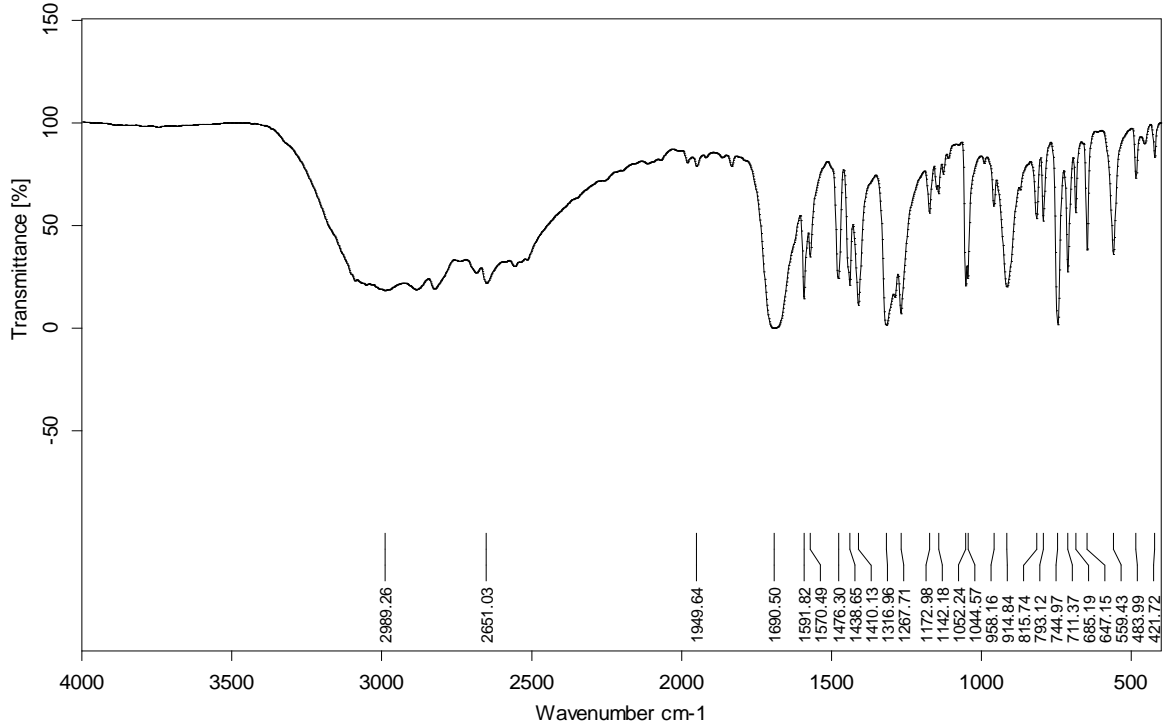


Рисунок 2.1. ІЧ – спектрограма 2-хлорбензойної кислоти (2.1)

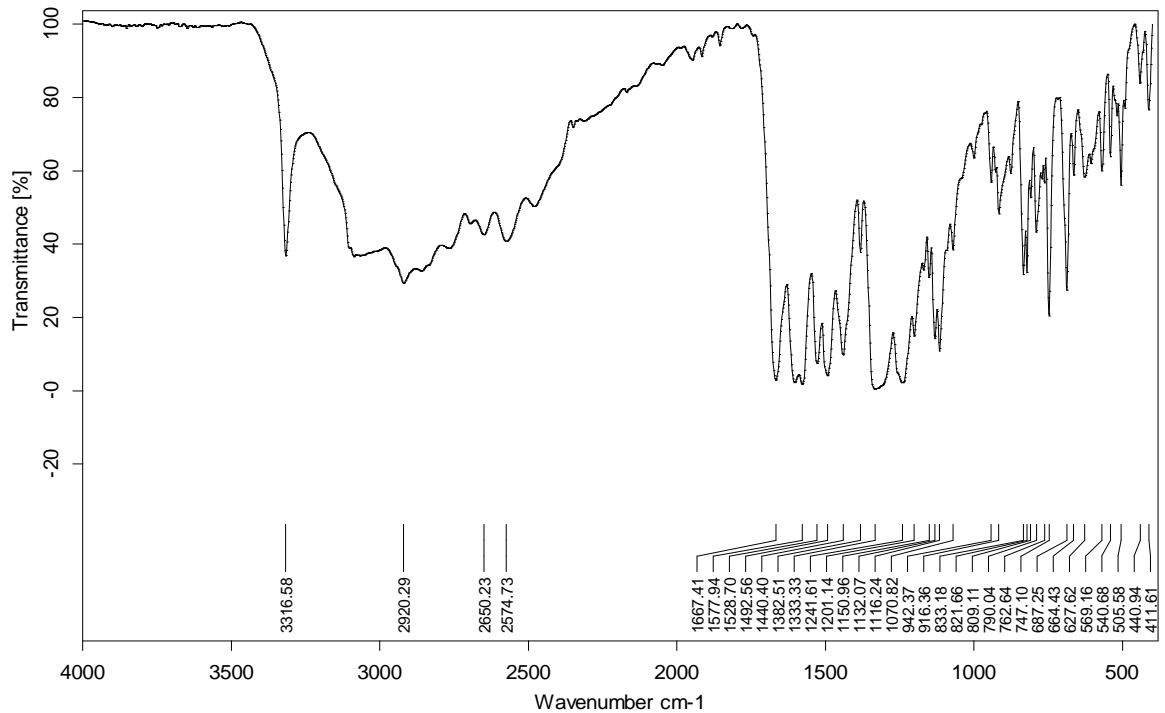


Рисунок 2.2. ІЧ – спектрограма N-(3'-хлорофеніл)антранілової кислоти (2.3)

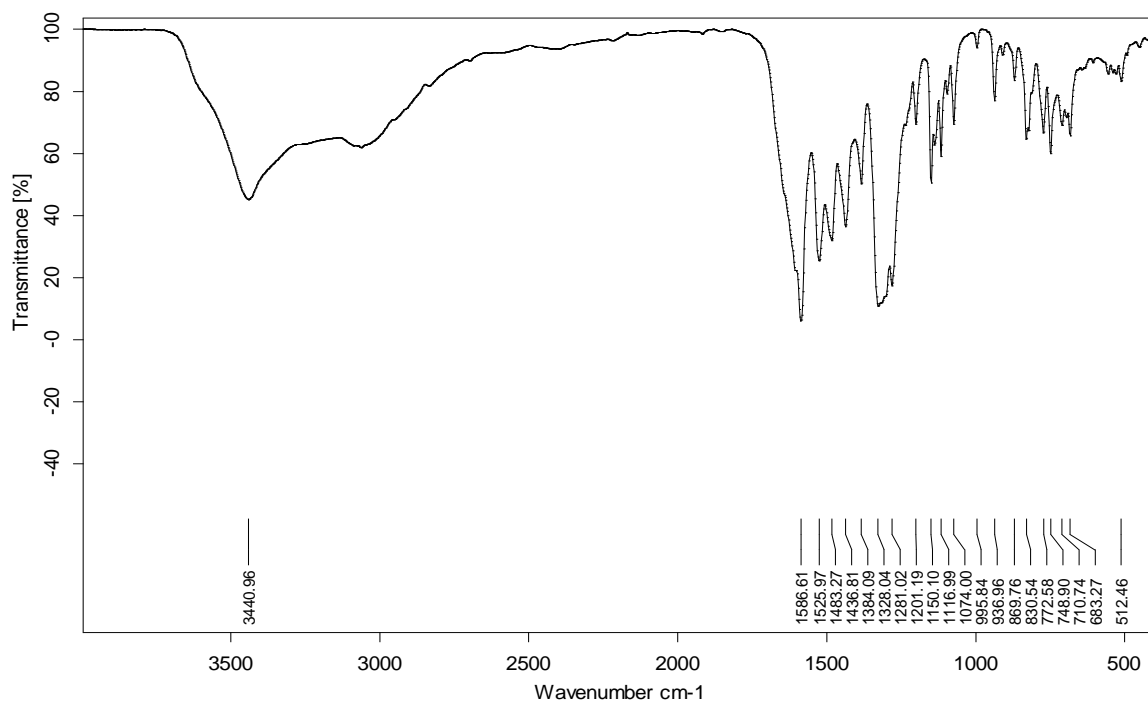


Рисунок 2.3. ІЧ – спектрограма магнієвої солі N-(3'-хлорофеніл)-антранілової кислоти (2.9)

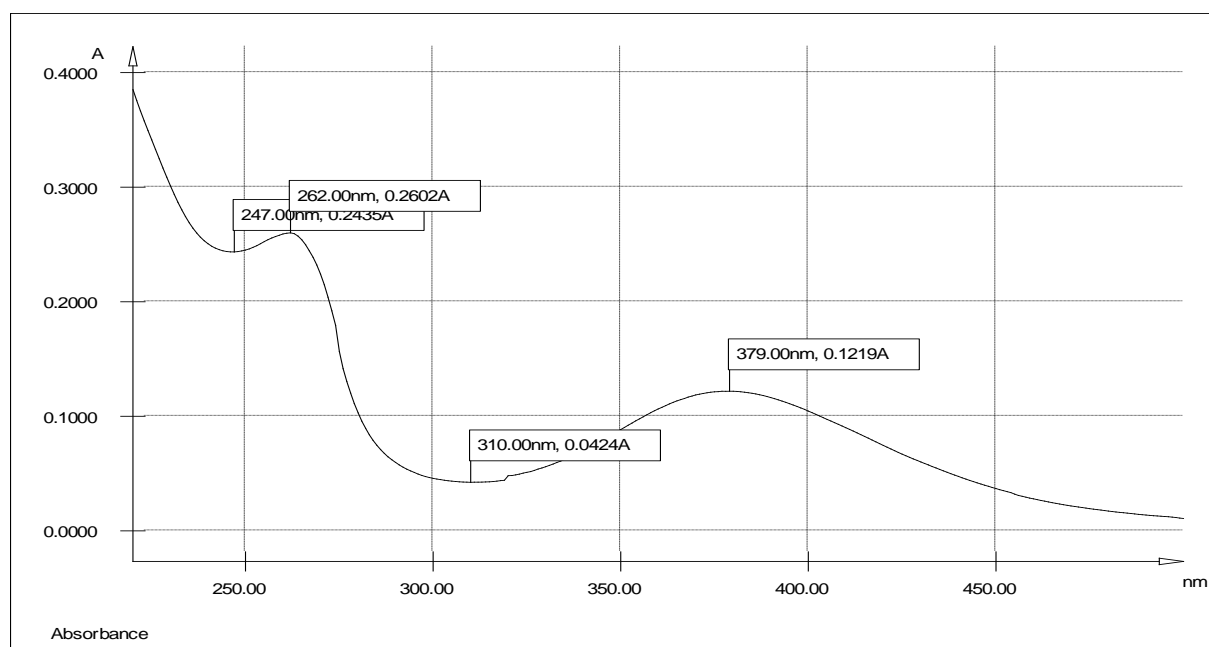


Рисунок 2.4. Електронний спектр N-(3'-хлорофеніл)антранілової кислоти (2.3) (0,1 М розчин HCl)

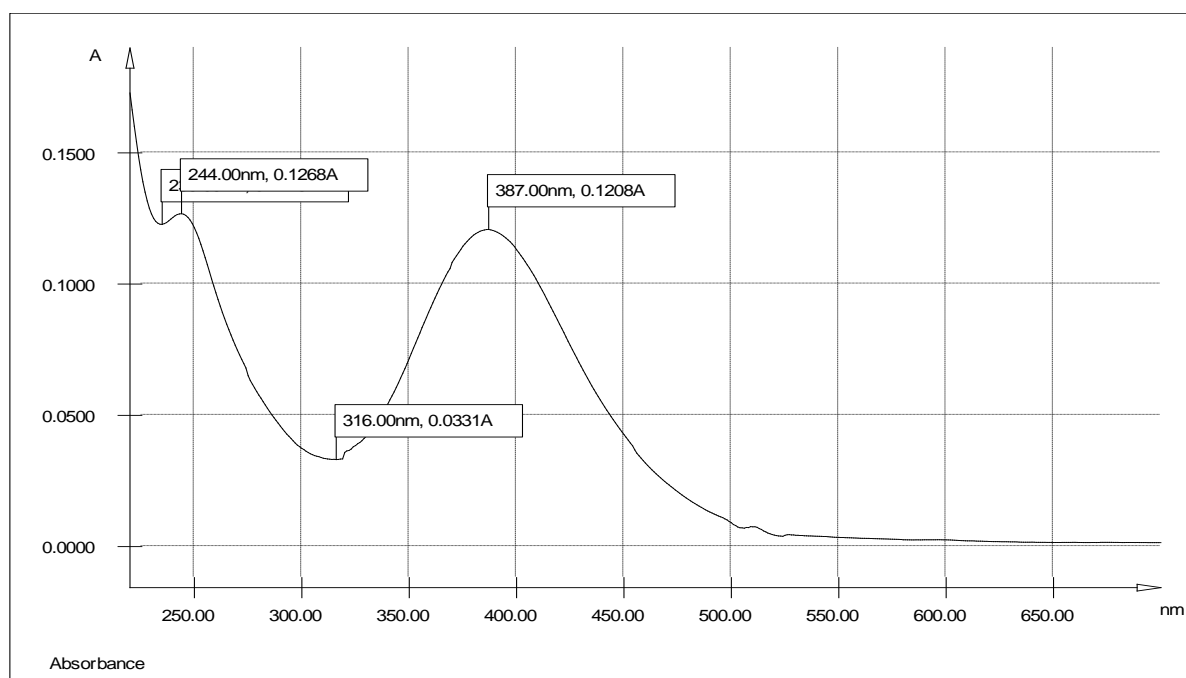


Рисунок 2.5. Електронний спектр N-(3'-хлорофеніл)антранілової кислоти (2.3) (вода)

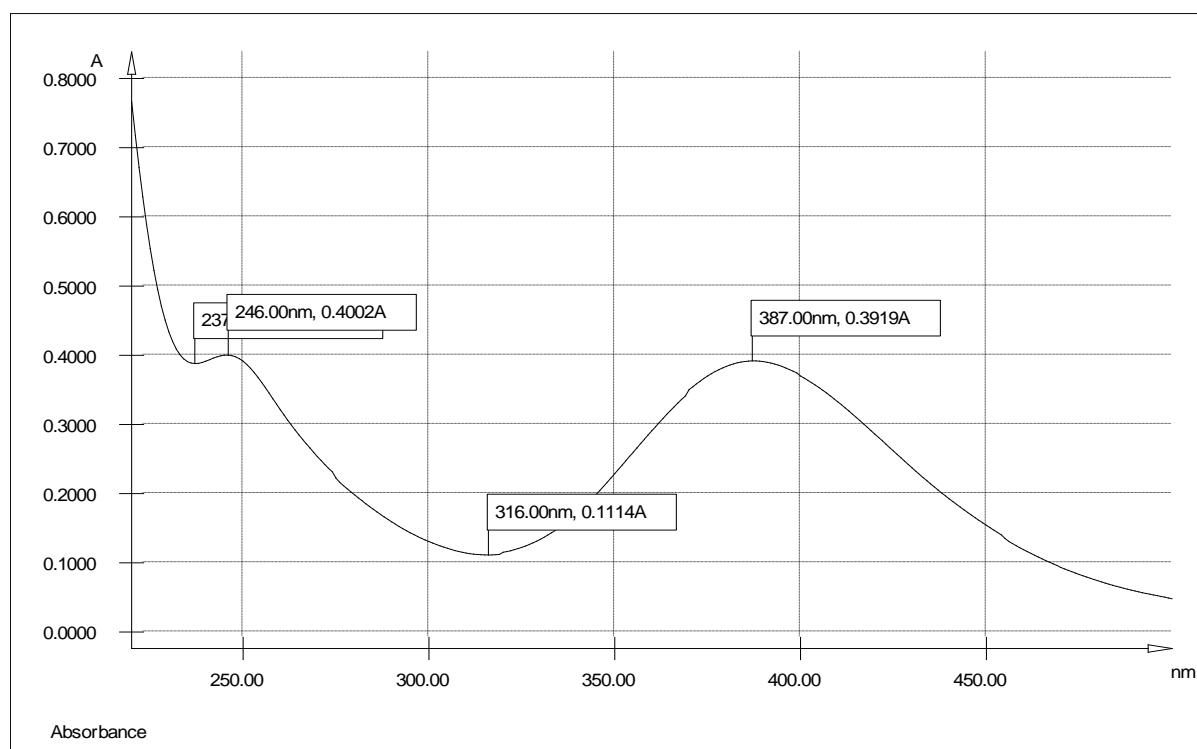
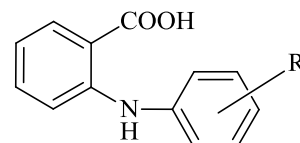


Рисунок 2.6. Електронний спектр N-(3'-хлорофеніл)антранілової кислоти (2.3) (0,1 розчин NaOH)

Таблиця 2.1

N-галогенофенілантранілові кислоти



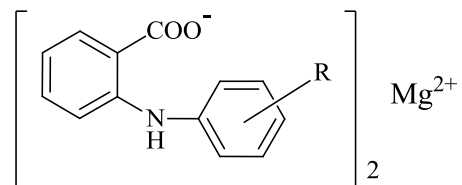
Сполука	R	Вихід, %		Т. пл., °C *	Знайдено N, %	Брутто-формула	Розраховано N, %	R _f **
		A	Б					
2.2	2'-Cl	77	85	214-6	5,73	C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₂	5,66	0,48
2.3	3'-Cl	75	83	176-8	5,70	C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₂	5,66	0,30
2.4	2'-Br	78	87	185-6	4,86	C ₁₃ H ₁₀ BrNO ₂	4,79	0,46
2.5	3'-Br	74	84	227-8	4,87	C ₁₃ H ₁₀ BrNO ₂	4,79	0,44
2.6	4'-F	75	80	67-9	6,14	C ₁₃ H ₁₀ FNO ₂	6,06	0,33

* Кристалізовані з водного діоксану;

** Значення R_f визначені в системі ацетон - гексан (1:1,5)

Таблиця 2.2

Магнієві солі N-галогенофенілантранілових кислот



Сполука	R ₁	Вихід, %	Т. пл., °C *	Знайдено Mg, %	Брутто-формула	Розраховано Mg, %	R _f **
2.8	2'-Cl	79	>250	4.77	C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ MgN ₂ O ₄	4.70	0,34
2.9	3'-Cl	81	>250	4.75	C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ MgN ₂ O ₄	4.70	0,20
2.10	2'-Br	86	>250	4.10	C ₂₆ H ₁₈ Br ₂ MgN ₂ O ₄	4.01	0,40
2.11	3'-Br	74	>250	4.12	C ₂₆ H ₁₈ Br ₂ MgN ₂ O ₄	4.01	0,44
2.12	4'-F	75	>250	5.08	C ₂₆ H ₁₈ F ₂ MgN ₂ O ₄	5.01	0,27

* Кристалізовані з водного діоксану;

** Значення R_f визначені в системі ацетон - гексан (1:3)

Таблиця 2.3

Максимуми поглинання в ІЧ – спектрах заміщених N-галогенофенілантранілових кислот

Сполука	Частоти поглинання, cm^{-1}		
	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C-O}}$
2.2	3312	1663	1265
2.3	3315	1657	1268
2.4	3332	1688	1262
2.5	3316	1667	1241
2.6	3320	1670	1252

Таблиця 2.4

Максимуми поглинання в ІЧ – спектрах магнієвих солей заміщених N-галогенофенілантранілових кислот

Сполука	Частоти поглинання, cm^{-1}		
	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C-O}}$
2.8	3430	1600	1260
2.9	3435	1612	1265
2.10	3440	1586	1281
2.11	3420	1618	1270
2.12	3445	1624	1270

Експериментальна частина

ІЧ – спектри реєстрували на спектрофотометрі "Tensor 27" у таблетках KBr.

Електронні спектри реєстрували на спектрофотометрі "Specord 200" у розчинах: 0,1М HCl, 0,1М NaOH, воді.

Хроматографування в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинах "Silufol UV-254". Проявлення проводили парами йоду або УФ – світлом.

2-N-(2'-хлорофеніл)антранілова кислота (2.2)

Спосіб А. Суміш 1,57 г (0,01 моль) 2-хлорбензойної кислоти, 1,51 г (0,012 моль) орто-хлораніліну, 1,38 г (0,01 моль) безводного поташу та 0,040 г (0,0005 моль) міді оксиду в 25 мл диметилформаміду кип'ятять 6 годин при температурі 150 - 170 °С. В охолоджену реакційну масу додають 0,5 г активованого вугілля й кип'ятять 10 - 15 хвилин, відфільтровують через складчастий фільтр. Фільтрат підкислюють розведеною кислотою хлористоводневою до рН=3. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 1,91 г (77%).

Сполуки 2.3 - 2.6 отримані аналогічно.

Спосіб Б. Суміш 1,57 г (0,01 моль) 2-хлорбензойної кислоти, 1,51 г (0,012 моль) орто-хлораніліну, 1,38 г (0,01 моль) безводного поташу та 0,040 г (0,0005 моль) міді оксиду кип'ятять 2 години при температурі 180 - 220 °С. В охолоджену реакційну масу додають 10 мл водного диметилформаміду, 0,5 г активованого вугілля й кип'ятять 10 - 15 хвилин, відфільтровують через складчастий фільтр. Фільтрат підкисляють розведеною кислотою хлороводневою до рН=3. Осад відфільтровують, сушать. Вихід 2,11 г (85%).

Сполуки 2.3 - 2.6 отримані аналогічно.

Магнію N-(2'-хлорофеніл)антранілова кислота (2.8)

До 40 мл водного розчину, що містить 4,94 г (0,02 моль) N-(2'-хлорофеніл)-антранілової кислоти (2.2) 0,80 г (0,02 моль) натрію гідроксиду, додають розчинений в 10 мл води 2,47 г (0,01 моль) магнію сульфату гептагідрату. Осад, що випав, відфільтровують, сушать. Вихід 4,10 г (79%).

Сполуки 2.9 - 2.12 отримані аналогічно.

Висновки до розділу 2

1. За результатами проведених синтезів заміщених N-галогенофенілантранілових кислот (2.2–2.6) способами А і Б встановлено: економічно вигідно отримувати сполуки за способом Б тому, що мають місце більш високі виходи запланованих продуктів, відсутність вогнебезпечних розчинників, зменшення часу проведення синтезу із 6 годин до 2-х;
2. Вивчення ІЧ - спектрограм вихідних 2-хлорбензойної та N-галогенофенілантранілових кислот дозволило встановити наявність розширеного контуру в області $3100 - 2500 \text{ см}^{-1}$, що можливо обумовлено валентними коливаннями С – Н зв'язку ароматичної системи при $3100 - 3010 \text{ см}^{-1}$ і валентними коливаннями зв'язку О – Н асоційованої карбоксильної групи, що знаходяться в області $3000 - 2500 \text{ см}^{-1}$;
3. Вивчення електронних спектрів N-(3'-хлорофеніл)антранілової кислоти у кислому, нейтральному та лужному середовищах дозволило встановити можливість утворення у водному та лужному середовищах водневих асоціатів – як внутрішньо- так і міжмолекулярних.

ГЛАВА III

***In silico* дослідження потенційних АФІ на основі магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів з використанням програми "pharmaexpert online" та їх протимікробна активність**

3.1. *In silico* дослідження магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів з використанням програми "pharmaexpert online"

Для вирішення питання подальшого скринінгового дослідження потенційних АФІ на основі магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів (2.8–2.12), була зроблена спроба встановити вірогідність можливих видів фармакологічної дії, враховуючи їх структуру (наявність або відсутність відомих фармакофорів), порівняно з базовими аналогами, або враховуючи математичні моделі фармакологічної взаємодії усередині молекул.

З цією метою була використана математична програма прогнозу біологічної активності "pharmaexpert online", фармакологічна база експериментальних сполук якої налічує більше 45 тисяч структур, вже вивчених провідними біохімічними лабораторіями світу.

Результати дослідження можливих видів фармакологічної дії у синтезованих сполук 2.8–2.12 представлені в таблиці 3.1.

Основними критеріями оцінки фармакологічної активності досліджених сполук є показники P_a (коефіцієнт вірогідності знаходження у сполуки вказаної активності) і P_i (коефіцієнт вірогідності того, що дана активність, у сполуки проявлена не буде). Вважається, що чим більше інтервал між P_a і P_i ($P_a \gg P_i$), тим вище вірогідність прояву вказаної фармакологічної активності у тестованій сполуки.

У разі, коли $P_a = P_i$, вірогідність появи вказаної фармакологічної активності мінімальна (прагне до нуля).

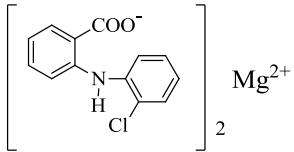
За наслідками тестування встановлено найбільш вірогідні види фармакологічної активності, характерні похідним магнію 2-N-

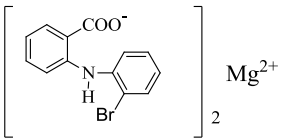
(галогенофеніл)антранілатів (2.8–2.12) – нейропротекторна, ноотропна, психостимулююча, кардіопротекторна, протисудомна, імуномодулююча, іноді бактеріостатична, лікування урологічної інфекції, лікування нефриту.

За наслідками тестування можливо зробити узагальнення про перспективність подальшого фармакологічного вивчення магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів (2.8–2.12). Причому, фармакологічні дослідження бажано проводити у напрямі вивчення нейропротекторної, ноотропної, та у приблизно половині випадків також зустрічаються елементи протимікробної дії у вигляді опослідовних активностей у вигляді: бактеріостатичної, лікування урологічної інфекції та лікування нефриту.

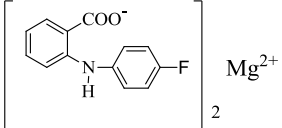
Таблиця 3.1

Вірогідні види фармакологічної активності магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів

№	Структура	Pa	Pi	Можливі фармакологічні ефекти
2.8		0,841	0,013	Нейропротекторний
		0,824	0,010	Ноотропний
		0,789	0,005	Психостимулятор
		0,664	0,038	Антисклеротичний
		0,636	0,021	Антиневротичний
		0,596	0,024	Лікування порушень когнітивної функції
		0,639	0,070	Фібринолітичний
		0,602	0,042	Бактеріостатичний
2.9		0,815	0,011	Ноотропний
		0,712	0,063	Лікування урологічної дисфункції
		0,651	0,041	Антигіпоксичний
		0,622	0,053	Стимулювання апетиту
		0,594	0,030	Церебральний вазоділятор
		0,575	0,029	Лікування порушень когнітивної функції
		0,585	0,077	Антисклеротичний
		0,585	0,086	Лікування варикозних захворювань

2.10		0,709	0,031	Нейропротекторний
		0,678	0,033	Ноотропний
		0,663	0,038	Антисклеротичний
		0,635	0,047	Протианемічний
		0,620	0,054	Стимулювання апетиту
		0,633	0,074	Фібринолітичний
		0,639	0,099	Лікування урологічної інфекції
		0,555	0,056	Імуномодулятор

2.11		0,822	0,010	Ноотропний
		0,697	0,010	Психостимулятор
		0,628	0,014	Стимулятор вироблення ацетилхоліну
		0,600	0,023	Лікування порушень когнітивної функції
		0,591	0,031	Церебральний вазоділятор
		0,606	0,066	Стимулятор апетиту
		0,566	0,065	Антиневротичний
		0,588	0,095	Лікування нефриту

2.12		0,762	0,017	Ноотропний
		0,675	0,022	Стимулятор апетиту
		0,630	0,003	Лікування кахексії
		0,664	0,041	Антиневротичний
		0,643	0,044	Антигіпоксичний
		0,547	0,035	Лікування порушень когнітивної функції
		0,521	0,027	Лікування порушень сну
		0,593	0,102	Лікування atopічної екземи

3.2. Протимікробна активність магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів

Для вивчення рівня мікробіологічної дії, магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілати (2.8-2.12) були віддані на скринінгове тестування відносно протимікробної активності.

Дослідження проведені у Харківському науково-дослідному інституті мікробіології та вірусології ім. Мечнікова АМН України.

Антимікробну активність отриманих речовин вивчали по методу серійних розведень у рідких живильних середовищах [92]. Речовини розводили в живильному середовищі (м'ясопептонний бульйон, рН~7,2). У якості тест-мікробів використовували добові агарові культури грампозитивних мікроорганізмів - 1) золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), 2) сінна паличка (*Bacterium subtilis* ATCC 66337) і грамнегативних - 3) кишкова паличка (*Echerichia coli* ATCC 25912), 4) синегнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 78857). В якості препарату порівняння використовували етакридину лактат (таблиця 3.2).

На даному етапі мікробіологічного тестування препарати порівняння не передбачалися.

За результатами мікробіологічного скринінгу встановлено, що сполуки (2.8-2.12) проявляють слабку бактеріостатичну дію в концентраціях 62,5 - 250 мкг/мл, що не перевищує аналогічну активність препарату порівняння, а також є мало перспективним для подальшого дослідження в якості потенційних протимікробних засобів.

Таблиця 3.2

Протимікробна активність магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів

Сполука	Штам мікроорганізмів (мкг/мл)			
	Золотистий стафілокок	Сена паличка	Кишкова паличка	Паличка синьо-зеленого гною
2. 8	125	125	125	250
2. 9	125	250	125	250
2.10	125	125	62,5	125
2.11	125	125	62,5	125
2.12	125	125	62,5	125

Висновки до розділу 3

За результатами скринінгового тестування встановлено:

1. Описані магнієві комплекси заміщених 5-нітро- та 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот мало перспективні в якості протимікробних засобів;
2. З огляду на попередній досвід використання препаратів на основі магнію й близьких за структурою нестероїдних протизапальних засобів, має сенс продовжити наукові дослідження в напрямку виявлення рівня більш специфічних видів активності магнієвих комплексів заміщених 5-нітро та 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот.

Загальні висновки

1. Для проведення дослідження *in silico* на кафедрі було синтезовано керівником 12 сполук, 5 з яких – магнію 2-N-(галогенофеніл)-антранілати, раніше не описані;
2. Заміщені 2-N-(галогенофеніл)-антранілові кислоти економічно більш вигідно одержувати за реакцією Ульмана, оптимізованому співробітниками кафедри медичної хімії, без розчинників через більш високі виходи цільових продуктів, відсутність вогнебезпечного диметилформаміду, зменшення часу проведення синтезу з 6 годин до 2;
3. У ході експерименту ІЧ – спектри магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів дозволили виявити карбоксилатний тип координації;
4. *In silico* дослідження магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів з використанням програми "pharmaexpert online" дозволили встановити найбільш вірогідні види фармакологічної активності, характерні похідним магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів (2.8–2.12) - нейропротекторна, ноотропна, психостимулююча, кардіопротекторна, протисудомна, імуномодулююча, іноді бактеріостатична, лікування урологічної інфекції, лікування нефриту;
5. Описані сполуки мало перспективні в якості протимікробних засобів;
6. Наукові дослідження магнію 2-N-(галогенофеніл)антранілатів є сенс проводити у напрямку виявлення рівня більш специфічних видів активності стосовно вхідних у структуру описаних сполук фармакофорів;
7. Різні варіанти віртуального скринінгу, такі як "pharmaexpert online", QSAR-модельовання та оцінка *in silico* властивостей ADME варто досліджувати та інвестувати в них. Ці методи можуть прискорити процес відкриття та розробки ліків, коли це необхідно, наприклад, у пошуках потенційних ліків від інфекції COVID-19 або у ситуаціях, коли немає розширеного фінансування та просто немає достатнього часу для проведення широкоформатних скринінг досліджень під час військових дій.

Список використаних джерел

1. Pharmaceutical Bioinformatics [Internet]. Sweden: Uppsala University. Accessed November 2020.
2. Mbah, C.J., Okorie, N.H.: Pharmaceutical bioinformatics: its relevance to drug metabolism. *Madridge J. Bioinform. Syst. Biol.* **1**(1), 19–26 (2018).
3. Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., Lowe, E.W., Jr.: Computational methods in drug discovery. *Pharmacol. Rev.* **66**(1), 334–395 (2014)
4. Zhang, S.: Computer-aided drug discovery and development. *Methods Mol. Biol.* **716**, 23–38 (2011)
5. Lavecchia, A., Di Giovanni, C.: Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review. *Curr. Med. Chem.* **20**(23), 2839–2860 (2013)
6. Kim, K.H., Kim, N.D., Seong, B.L.: Pharmacophore-based virtual screening: a review of recent applications. *Expert Opin. Drug Discov.* **5**(3), 205–222 (2010)
7. Willett, P.: Similarity-based virtual screening using 2D fingerprints. *Drug Discov. Today* **11**(23–24), 1046–1053 (2006)
8. Leelananda, S.P., Lindert, S.: Computational methods in drug discovery. *Beilstein J. Org. Chem.* **12**, 2694–2718 (2016)
9. Chen, Y.C.: Beware of docking! *Trends Pharmacol. Sci.* **36**(2), 78–95 (2015)
10. Huang, S.Y., Zou, X.: Inclusion of solvation and entropy in the knowledge-based scoring function for protein-ligand interactions. *J. Chem. Inf. Model.* **50**(2), 262–273 (2010)
11. Copeland, R.A.: The dynamics of drug-target interactions: drug target residence time and its impact on efficacy and safety. *Expert Opin. Drug Discov.* **5**(4), 305–310 (2010)
12. Liew, C.Y., Ma, X.H., Liu, X., Yap, C.W.: SVM model for virtual screening of LCK inhibitors. *J. Chem. Inf. Model.* **49**(4), 877–885 (2009)
13. Melville, J., Burke, E., Hirst, J.: Machine learning in virtual screening.

- Comb. Chem. High Throughput Screen. **12**(4), 332–343 (2009)
14. Ma, X., Jia, J., Zhu, F., Xue, Y., Li, Z., Chen, Y.: Comparative analysis of machine learning methods in ligand-based virtual screening of large compound libraries. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **12**(4), 344–357 (2009)
 15. Ben-Hur, A., Weston, J.: A user's guide to support vector machines. *Methods Mol. Biol.* **609**, 223–239 (2010)
 16. Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, J.R., Bajorath, J.: Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**(11), 935–949 (2004)
 17. Brooijmans, N., Kuntz, I.D.: Molecular recognition and docking algorithms. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **32**, 335–373 (2003)
 18. A. Hamidovi'c et al. 18. Krovat, E.M., Steindl, T., Langer, T.: Recent advances in docking and scoring. *Curr. Comput. Aided Drug Des.* **1**(1), 93–102 (2005)
 19. Jain, A.N.: Scoring functions for protein-ligand docking. *Curr. Protein Pept. Sci.* **7**(5), 407–420 (2006)
 20. Evers, A., Hessler, G., Matter, H., Klabunde, T.: Virtual screening of biogenic amine-binding G-protein coupled receptors: comparative evaluation of protein- and ligand-based virtual screening protocols. *J. Med. Chem.* **48**(17), 5448–5465 (2005)
 21. Jiang, F., Kim, S.H.: “Soft docking”: matching of molecular surface cubes. *J. Mol. Biol.* **219**(1), 79–102 (1991)
 22. Hou, T., Wang, J., Zhang, W., Wang, W., Xu, X.: Recent advances in computational prediction of drug absorption and permeability in drug discovery. *Curr. Med. Chem.* **13**(22), 2653–2667 (2006)
 23. Dror, O., Shulman-Peleg, A., Nussinov, R., Wolfson, H.J.: Predicting molecular interactions *in silico*: I. a guide to pharmacophore identification and its applications to drug design. *Curr. Med. Chem.* **11**(1), 71–90 (2004)
 24. Rognan, D.: Chemogenomic approaches to rational drug design. *Br. J.*

- Pharmacol. **152**(1), 38–52 (2007)
25. Klabunde, T.: Chemogenomic approaches to drug discovery: similar receptors bind similar ligands. *Br. J. Pharmacol.* **152**(1), 5–7 (2007)
 26. Yang, S.Y.: Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances. *Drug Discov. Today* **15**(11–12), 444–450 (2010)
 27. LeCun, Y., Bengio, Y., Hinton, G.: Deep learning. *Nature* **521**(7553), 436–444 (2015)
 28. Unterthiner, T., Mayr, A., Klambauer, G., Steijaert, M., Ceulemans, H., Wegner, J.K., et al.: Deep learning as an opportunity in virtual screening. Paper presented at: The Workshop on Deep Learning & Representation Learning (2014)
 29. Hartenfeller, M., Schneider, G.: *De novo* drug design. *Methods Mol. Biol.* **672**, 299–323 (2011)
 30. Mullard, A.: The drug-maker's guide to the galaxy. *Nature* **549**(7673), 445–447 (2017)
 31. Olivecrona, M., Blaschke, T., Engkvist, O., Chen, H.: Molecular *de-novo* design through deep reinforcement learning. *J. Cheminform.* **9**, 48 (2017)
 32. Segler, M.H.S., Kogej, T., Tyrchan, C., Waller, M.P.: Generating focussed molecule libraries for drug discovery with recurrent neural networks. *ACS Cent. Sci.* **4**(1), 120–131 (2018)
 33. Zhong, F., Xing, J., Li, X., Liu, X., Fu, Z., Xiong, Z., et al.: Artificial intelligence in drug design. *Sci. China Life Sci.* **61**(10), 1191–1204 (2018)
 34. Todeschini, R., Consonni, V., Gramatica, P.: Chemometrics in QSAR. In: Brown, S., Tauler, R., Walczak, R. (eds.) *Comprehensive chemometrics*, vol. 4. Oxford: Elsevier, pp. 129–172 (2009)
 35. Selassie, C.D.: History of quantitative structure-activity relationships. In: Abraham, D.J. (ed.) *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, vol. 1. New York, John Wiley & Sons, pp. 1–48 (2003)
 36. Sinko, P.J.: *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences*, 6th

- ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins (2011)
37. Esposito, E.X., Hopfinger, A.J., Madura, J.D.: Methods for applying the quantitative structure-activity relationship paradigm. *Methods Mol. Biol.* **275**, 131–214 (2004)
 38. Pragyan, P., Kesharwani, S.S., Nandekar, P.P., Rathod, V., Sangamwa, A.T.: Predicting drug metabolism by CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1: insights from MetaSite, molecular docking and quantum chemical calculations. *Mol. Divers.* **18**(4), 865–878 (2014)
 39. Tute, M.S.: History and objectives of quantitative drug design. In: Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B., (eds.) *Comprehensive medicinal chemistry*, vol 4. Oxford: Pergamon Press, pp. 1–31 (1990) *Application of In Silico Methods in Pharmacokinetic Studies* 509
 40. Clark, R.D., Daga, P.R.: Building a quantitative structure-property relationship (QSPR) model. *Methods Mol. Biol.* **1939**, 139–159 (2019)
 41. Roy, K., Kar, S., Das, R.N.: QSAR/QSPR Modeling: introduction. In: Roy, K., Kar, S., Das, R.N., (eds.) *A primer on QSAR/QSPR modeling*. New York: Springer-Verlag Inc, pp. 1–36 (2015)
 42. Alqahtani, S.: *In silico* ADME-Tox modeling: progress and prospects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **13**(11), 1147–1158 (2017)
 43. Yamashita, F., Hashida, M.: *In silico* approaches for predicting ADME properties of drugs. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **19**(5), 327–338 (2004)
 44. Hall, A.H.: Computer modeling and computational toxicology in new chemical and pharmaceutical product development. *Toxicol. Lett.* **102–103**, 623–626 (1998)
 45. Valerio, L.G., Jr.: Application of advanced *in silico* methods for predictive modeling and information integration. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **8**(4), 395–398 (2012)
 46. Bhatarai, B., Walters, W.P., Hop, C.E.C.A., Lanza, G., Ekins, S.: Opportunities and challenges using artificial intelligence in ADME / Tox. *Nat. Mater.* **18**(5), 418–422 (2019)

47. Honório, K.M., Moda, T.L., Andricopulo, A.D.: Pharmacokinetic properties and *in silico* ADME modeling in drug discovery. *Med. Chem.* **9**(2), 163–176 (2013)
48. Wang, Y., Xing, J., Xu, Y., Zhou, N., Peng, J., Xiong, Z., et al.: *In silico* ADME/T modelling for rational drug design. *Q. Rev. Biophys.* **48**(4), 488–515 (2015)
49. Jain, N., Yalkowsky, S.H.: Estimation of the aqueous solubility I: application to organic nonelectrolytes. *J. Pharm. Sci.* **90**(2), 234–252 (2001)
50. Ali, J., Camilleri, P., Brown, M.B., Hutt, A.J., Kirton, S.B.: Revisiting the general solubility equation: *in silico* prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *J. Chem. Inf. Model.* **52**(2), 420–428 (2012)
51. Chevillard, F., Lagorce, D., Reynès, C., Villoutreix, B.O., Vayer, P., Miteva, M.A.: *In silico* prediction of aqueous solubility: a multimodel protocol based on chemical similarity. *Mol. Pharm.* **9**(11), 3127–3135 (2012)
52. Parrott, N., Lave, T.: Prediction of intestinal absorption: comparative assessment of GASTROPLUS and IDEA. *Eur. J. Pharm. Sci.* **17**(1–2), 51–61 (2002)
53. Sjörgen, E., Westergren, J., Grant, I., Hanisch, G., Lindfors, L., Lennernäs, H., et al.: *In silico* predictions of gastrointestinal drug absorption in pharmaceutical product development: application of the mechanistic absorption model GI-Sim. *Eur. J. Pharm. Sci.* **49**(4), 679–698 (2013)
54. Tubic, M., Wagner, D., Spahn-Langguth, H., Bolger, M.B., Langguth, P.: *In silico* modeling of non-linear drug absorption for the P-gp substrate talinolol and of consequences for the resulting pharmacodynamic effect. *Pharm. Res.* **23**(8), 1712–1720 (2006)
55. Yu, L.X., Lipka, E., Crison, J.R., Amidon, G.L.: Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **19**(3), 359–376 (1996)
56. Agoram, B., Woltosz, W.S., Bolger, M.B.: Predicting the impact of

- physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **50**(1), S41-67 (2001)
57. Alqahtani, S., Kaddoumi, A.: Development of a physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model to identify mechanisms contributing to entacapone low bioavailability. *Biopharm. Drug Dispos.* **36**(9), 587–602 (2015)
58. Huang, W., Lee, S.L., Yu, L.X.: Mechanistic approaches to predicting oral drug absorption. *AAPS J.* **11**(2), 217–224 (2009)
59. Rowland, M., Tozer, T.N., Rowland, M.: *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*, 4th ed. Baltimore: Lippincott William & Wilkins (2011)
60. О.О. Панина, Р.Р. Газетдинов: Расчёт биологической активности соединений в программе pharmaexpert online. *Инновационная наука*, №3, (2020)
61. [http://www.pharmaexpert.ru/PASS Online/index.php/Predictive services PASS online](http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php/PredictiveservicesPASSonline) [Электронный ресурс]
62. Greensmith L. Magnesium ions reduce motoneuron death following nerve injury or exposure to N-methyl-D-aspartate in the developing rat. *Neuroscience*, 1995, 68 (3), 807-812.
63. Bruno V. Antidegenerative effects of Mg²⁺-valproate in cultured cerebellar neurons. *Funct. Neural.*, 1995, 10(3), 121-130.
64. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. - М.: Фарммединфо, 1995. - 158 с.
65. Quamme GA, Rabkin SW: Cytosolic free magnesium in cardiac myocytes: identification of a Mg²⁺ influx pathway. *Biochem Biophys ResComm.* 1990 Mar 30; 167(3):1406-12. doi: 10.1016/0006-291x(90)90679-h.
66. Fleckenstein A. Calcium-antagonism in heart and smooth muscle / *Med. Res. Rev.* 1985. Oct-Dec; 5(4):395-425. doi: 10.1002/med.2610050402ю
67. Дефицит магния у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция Магне В6 / Громова О.А., Авдеенко Т.В., Бурцев Е.М.,

- Федотова Л.Э., Смирнов М.Б. // Вестник Ивановской медицинской академии. - Т. 10, №1-2, 2005, - С. 10.
68. Коломиец В.В., Боброва Е.В. Физиологические механизмы регуляции метаболизма магния // Укр. кардиол. журн. - 1998. - № 4. - С. 54-58.
69. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. Кишинев, 1992, 101 с.
70. A structural basis for drug-induced long QT syndrome / Mitcheson John S., Jun Chen, Monica Lin and all. // PNAS. October 24, 2000, Vol.97, no.22, p. 12329-12333.
71. Federico Sesti, Geoffrey W. Abbott, Jian Wei et all. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. PNAS. September 12, 2000, Vol. 97, no. 19, p.10613-10618.
72. A. Mauskop, J. Varughese. Why all migraine patients should be treated with magnesium // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2012 May; 119 (5) : 575-9. doi: 10.1007/s00702-012-0790-2.
73. A. Luckner, F. Riederer. Magnesium in Migraine Prophylaxis-Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review // *Headache*. 2018 Feb; 58 (2): 199-209. doi:10.1111/head.13217. [https:// pubmed. ncbi. nlm.nih. gov/29131326/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29131326/)
74. Betton GR, Kenne K, Somers R, Marr A. *Cancer Biomark*.2005; (1) : 59-67.
75. Peretz A, Sheinin A, Yue C, Degani-Katzav N, Gibor G, Nachman R, Gopin A, Tam E, Shabad D, Yaari Y, Attali B. *J Neurophysiol*. 2007 Jan;97(1):283-95.
76. Valero MS, Garay RP, Gros P, Alda JO. *Eur J Pharmacol*. 2006 Aug 21;544(1-3):126-31.
77. Пат. US 2005/0026961 A1, США, МПК⁷ А61К31/454. Analgesic and anti-inflammatory compositions comprising domperidone and methods of using the same: Пат. US 200510026961 A1, США, МПК⁷ А61К31/454. Ninth On (GB); The Boots Company (GB). – № 10/922,828; Заявл. 23.08.2004; Опубл. 03.02.2005.– 6 с.

78. Пат. US 2004/0156892 A1, США, МПК⁷ А61К9/48 31/192. Soft shell gelatin capsules containing non-steroidal anti-inflammatories: Пат. US 2004/0156892 A1, США, МПК⁷ А61К9/48 31/192. Alfredo Berthel (CO); PROCAPS SA, Barranquilla (CO). – № 10/773,256; Заявл. 09.02.2004; Оpubл. 12.08.2005.– 10 с.
79. Пат. US 6369107 B1, США, МПК⁷ А61К31/20. Combined use of diclofenac and tribenoside to treat osteoarthritis: Пат. US 6369107 B1, США, МПК⁷ А61К31/20. Chayen J. et al. (GB); KS Biomedix Ltd. (GB). – № 09/484,011; Заявл. 18.01.2000; Оpubл. 09.04.2002.– 3 с.
80. Пат. WO97/49405, WIPO, МПК⁶ А61К31/52, 31/54. Topical gel composition containing a combination of a NSAID and a xanthine derivative: Пат. WO97/49405, WIPO, МПК⁶ А61К31/52, 31/54. Leeves, N.J. et al. (GB); The Procter & Gamble Company (US);. – № PCT/US97/11205; Заявл. 24.06.97; Оpubл. 31.12.97.– 22 с.
81. Пат. WO97/20551, WIPO, МПК⁶ А61К31/00, 31/19. Pharmaceutical composition comprising a skeletal muscle relaxant, a non-steroidal antiinflammatory agent and an analgesic: Пат. WO97/20551, WIPO, МПК⁶ А61К31/00, 31/19. Jooste H. et al. (ZA); Adcock Ingram Limited (ZA);. – № PCT/GB95/02843; Заявл. 05.12.95; Оpubл. 12.06.97.– 31 с.
82. Пат. 2741264, Франція, МПК⁶ А61К31/485. Composition contenant de l'acide mefenamique en association avec de la codeine: Пат. 2741264, Франція, МПК⁶ А61К31/485. Parke Davis (FR); Noualhas Henri Et Courteille (FR). – № 9513613; Заявл. 16.11.95; Оpubл. 23.05.97. – 19 с.
83. Structure-function relationship and role of tumor necrosis factor- α -converting enzyme in the down-regulation of L-selectin by non-steroidal anti-inflammatory drugs / Gómez-Gavero M.V., González-Alvaro I., Domínguez-Jiménez C. et al. // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, №41. – P.38212–38221.
84. Masubuchi Y., Yamada S., Horie T.. Diphenylamine as an important structure of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to uncouple mitochondrial

- oxidative phosphorylation // *Biochemical Pharmacology*. – 1999. – Vol.58, Iss.5. – P.861-865.
85. Пат. WO99/01426, WIPO, МПК⁶ C07C259/10, A61K31/165. 4-bromo or 4-iodo phenylamino benzhydroxamic acid derivatives and their use as MEK inhibitors: Пат. WO99/01426, WIPO, МПК⁶ C07C259/10, A61K31/165. Barrett S. et al. (US); Warner-Lambert Company (US). – №PCT/US98/13106; Заявл. 24.06.1998; Опубл. 14.01.1999.- 65 с.
86. Пат. US 200510250833 A1, США, МПК⁷ A61K31/4184. Derivatives of n-phenylanthranilic acid and 2-benzimidazolone as potassium channel and/or neuron activity modulators: Пат. US 200510250833 A1, США, МПК⁷ A61K31/4184. Attali B. et al. (IL); Ramot At Tel Aviv University Ltd. (IL). – № 11/110,669; Заявл. 21.04.2005; Опубл. 10.11.2005.– 74 с.
87. Synthesis and evaluation of anthranilic acid-based transthyretin amyloid fibril inhibitors / Oza V.B., Petrassi H.M., Purkey H.E. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* –1999. – Vol.9, Iss.1. – P.1-6.
88. Пат. 68693 Україна, МПК⁷ А 61 К 9/10. Препарат для лечения болезней кожи, опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей – «Дифторант, крем». Препарат для лікування хвороб шкіри, опорно-рухового апарату та сполучних тканин – «Дифторант, крем» // Кобилінська В.І., Безпалько Л.В., Сова Є.О., Шаламай А.С. та інш.; ЗАТ наук. вироб. центр «Борщагів. хім. - фарм. з-д». - № 2003098822; Заявл. 29.09.2003; Опубл. 16.08.2004.
89. Williams RE, Cottrel L, Jacobsen M, Bandara LR, Kelly MD, Kennedy S, Lock EA. *Biomarkers*. 2003 Nov-Dec;8(6):472-90.
90. Спосіб одержання заміщених 3-,4-,5-,6- нітро - N- фенілантранілових кислот. С. Г. Ісаєв, О. І. Павлій, І. А. Зупанець та інш. // Деклараційний патент на винахід №33114 А, 6 С 07 С 205/06, С 07 С 229/58. Заявлено 01. 12. 98. Опубліковано 15. 02. 01. Бюлетень №1.
91. Спектроскопия органических веществ / Д. Браун, А. Флойд, М. Сейнзбери // М.: Мир, 1992. -300 с.

92. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под редакцией М.О.Бригера. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1982. - 462 с.

Додатки

SCI-CONF.COM.UA

**SCIENCE AND TECHNOLOGY:
PROBLEMS, PROSPECTS
AND INNOVATIONS**



**PROCEEDINGS OF VII INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
APRIL 13-15, 2023**

**OSAKA
2023**

УДК 543.215.1:661.846:004.942

**ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ IN SILICO ПРИ РОЗРОБЦІ
ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ НА ОСНОВІ МАГНІЮ ГАЛОГЕНАНТРАЦІЛАТІВ**

Яременко Віталій Дмитрович

к.фарм.н., доцент

Страшвенко Юлія Василівна

Студент

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

Анотація: експериментально в лабораторних умовах здійснено синтез потенційних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), де в якості активного фармакофору були обрані магнію галогенантрацілати з метою подальшого їх визначення видів біологічної активності з використанням in silico методів комп'ютерно-математичного моделювання.

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт, in silico дослідження, магнію галогенантрацілати, комп'ютерно-математичне моделювання.

Сучасна фармацевтична наука при розробці нових потенційних АФІ перш ніж починати проводити фармакологічний скринінг, проводить різноманітні теоретичні in silico дослідження по відношенню до експериментально одержаних або перспективних, але ще не синтезованих, сполук.

Концепція кількісного взаємозв'язку структура-активність (QSAR), розроблена на початку 1960-х років Hansch / Fujita [1, с. 1616-1626] та Free / Wilson [2, с. 395-399] і широко використовувана при створенні лікарських засобів, передбачає, що молекули зі схожою структурою потенційно проявляють подібну хімічну та біологічну активність [3, с. 4289-4297].

Початкова концепція взаємозв'язку структура-активність бере свій початок у 1868 році, коли Крам-Браун і Фрейзер представили ідею кореляції

хімічного складу певної сполуки з її фізіологічними властивостями в біологічних системах [4, с. 224–242].

Впровадження комп'ютерно-математичного моделювання дозволяє на первинному етапі до біологічних досліджень виявити сполуку лідера або виявити фармакофор, за сприяння якого і формується спектр біологічної дії експериментальної молекули. Це дозволяє активізувати та оптимізувати наукові дослідження, підвищити економічність процесів, зекономити час, зберегти життя тварин.

В сучасній експериментальній науці існує багато різноманітних методів обчислення шляхом генерації та порівняння вже існуючих з ще невідомими дескрипторами.

В якості прикладу можливо навести наступні програми: CASE Ultra (<http://www.multicase.com/case-ultra>) та Leadscope (<http://www.leadscope.com/>).

В якості прикладу наведено сайти основних онлайн-систем для розрахунків молекулярних дескрипторів:

- <http://research.chem.psu.edu/pcjgroup/adapt.html>;
- <http://www.simulations-plus.com/software/admet-property-prediction-qsar>;
- <https://www.chemaxon.com/products>;
- <http://www.codessa-pro.com>;
- <https://www.mn-am.com/products/corinasymphony>;
- https://chm.kode-solutions.net/products_dragon.php;
- <http://www.vcclab.org/lab/edragon>;
- http://www.chemcomp.com/MOE-Cheminformatics_and_QSAR.htm;
- <http://www.edusoft-lc.com/molconn>;
- <http://molgen.de/download.html>;
- <http://www.yapcwsoft.com/dd/padeldescriptor>;
- <https://www.niss.org/research/software/powermv>;
- <https://preadmet.bmdrc.kr/> o <http://openbabel.org>;
- <https://www.schrodinger.com/qikprop>;

- <https://www.acdlabs.com/products/percepta>;
- <http://openmopac.net/> s [https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suite\(tm\)-estimation-program-interface-v411](https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suite(tm)-estimation-program-interface-v411);

Також в теперішній час багато розроблено онлайн-систем для прогнозування метаболізму ліків:

- <http://www.fqs.pl/en/chemistry/products/admeworks-predictor>;
- <http://www.simulations-plus.com/software/admet-property-prediction-qsar/metabolism>;
- <http://lmmnd.ecust.edu.cn:8000/>;
- <https://preadmet.bmdrc.kr>;
- <https://smartcyp.sund.ku.dk>;
- <http://www.way2drug.com>.

Але у багатьох програм є один загальний недолік, базова кількість дескрипторів як правило не перевищує 1500-2000 базових структур.

Програма PASS заснована на аналізі залежностей "структура-активність" для речовин із навчальної вибірки, що містить понад 45000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів та фармакологічно активні сполуки). Навчальна вибірка постійно поповнюється новою інформацією про біологічно активні речовини, що відбирається як із публікацій у науково-технічній літературі, так і з численних баз даних.

Хімічна структура представлена у PASS у вигляді оригінальних MNA дескрипторів (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA дескриптори мають універсальний характер і з досить гарною точністю описують різноманітні залежності "структура-властивість". Використовуваний у PASS математичний алгоритм був відібраний шляхом цілеспрямованого аналізу та порівняння ефективності для вирішення подібних завдань великої кількості різних методів. Показано, що цей алгоритм забезпечує отримання стійких у статистичному сенсі залежностей "структура-активність" і, відповідно, результатів прогнозу. Це дуже важливо, оскільки включені в навчальну вибірку дані завжди мають певну неповноту як щодо охоплення всіх хімічних класів речовин, що мають

конкретний вид активності, так і щодо вивченості кожної окремої речовини на всі можливі види активності.

Метою роботи було синтетичне одержання потенційних АФІ з використанням відомих фармакофорів (магнію галогенантранілатів), проведення дослідження потенційної їх фармакологічної активності з використанням спеціалізованого комп'ютерно-математичного моделювання за допомогою методу PASS.

Для цього було проведено аналіз та систематизація існуючої та сучасної наукової та патентної літератури з приводу *in silico* прогнозування методів комп'ютерного молекулярного моделювання та практичного їх використання з метою оптимізації експериментального пошуку нових потенційних біологічно активних речовин, потенційних АФІ, з прогнозованими видами біологічної дії на основі магнію галогенантранілатів, також здійснено методи екстраполяції та візуалізації результатів прогнозування можливих видів біологічної активності вищезазначених сполук.

Основними критеріями оцінки фармакологічної активності досліджених сполук є показники P_a (коефіцієнт вірогідності знаходження у сполуки вказаної активності) і P_i (коефіцієнт вірогідності того, що дана активність, у сполуки проявлена не буде). Вважається, що чим більше інтервал між P_a і P_i ($P_a \gg P_i$), тим вище вірогідність прояву вказаної фармакологічної активності у тестованій сполуці.

У разі, коли $P_a = P_i$, вірогідність появи вказаної фармакологічної активності мінімальна (прагне до нуля).

За наслідками тестування встановлено: найбільш вірогідні види фармакологічної активності, характерні похідним магнію галогенантранілатам – нейропротекторна, ноотропна, психостимулююча, кардіопротекторна; зустрічаються також достатньо часто протизапальна, протисудомна, імуномодуюча активності.

За наслідками тестування можливо зробити узагальнення про перспективність подальшого фармакологічного вивчення магнію

галогенантранілатів. Причому, фармакологічні дослідження бажано проводити у напрямі визчення нейропротекторної та ноотропної активностей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hansch C., Fujita T. *p*- σ - π analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J. Am. Chem. Soc.* 1964. Vol. 86. P. 1616-1626.
2. Free S. M. Jr, Wilson J. W. A mathematical contribution to structure-activity studies. *J. Med. Chem.* 1964. Vol. 7. P. 395-399.
3. Gertrudes J C., Maltarollo V. G., Silva R. A., Oliveira P. R., Honório K. M., da Silva A. B. Machine learning techniques and drug design. *Curr Med Chem.* 2012. Vol. 19, № 25. P. 4289-4297. doi: 10.2174/092986712802884259
4. Brown A. C., Fraser T. R. On the connection between chemical constitution and physiological action; with special reference to the physiological action of the salts of the ammonium bases derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. *J. Anat. Physiol.* 1868. Vol. 2. P. 224-242.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра медичної хімії

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА
«22» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Юлії СТРАШНЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Використання методів *in silico* при розробці потенційних АФІ на основі магнію галогенантранілатів»,
керівник кваліфікаційної роботи: Віталій ЯРЕМЕНКО, к.фарм.н., доцент,
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 58.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: літературні джерела щодо методів *in silico* та лікарських препаратів, до складу яких входять похідні фенілантранілової кислоти; їх використання в сучасній науці.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): порівняння методик *in silico*, їх переваги та недоліки; методи синтезу похідних фенілантранілових кислот; визначення фізико-хімічних властивостей, вірогідних видів активностей, протимікробної активності отриманих сполук.
5. Перелік графічного матеріалу: схема синтезу – 1, рисунків – 6, таблиць – 10.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
I	Віталій ЯРЕМЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	15.09.2022 р.	15.09.2022 р.
II	Віталій ЯРЕМЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	15.11.2022 р.	15.11.2022 р.
III	Віталій ЯРЕМЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри медичної хімії	02.02.2022 р.	02.02.2022 р.

7. Дата видачі завдання: «22 серпня» 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Пошук літературних даних по методам <i>in silico</i> та похідним фенілантранілової кислоти.	вересень-жовтень 2022	виконано
2	Написання літературного обзору.	вересень-жовтень 2022	виконано
3	Опрацювання програми «pharmaexpert online». Опрацювання математичної моделі за допомогою вказаного програмного забезпечення	листопад-грудень 2022	виконано
4	Проведення мікробіологічних досліджень.	грудень-січень 2023	виконано
5	Оформлення кваліфікаційної роботи.	лютий-квітень 2023	виконано
6	Подання до Екзаменаційної комісії.	квітень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Юлія СТРАШНЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Віталій ЯРЕМЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 58
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

1. Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 4 курсу, спеціальність – **226 Фармація, промислова фармація**, освітня програма – **Фармація** (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «**Медицина**»), ступінь вищої освіти – **магістр**, термін навчання – **3 р. 10 міс., очна (денна)** форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра медичної хімії				
Страшненко Юлія Василівна	Використання методів <i>in silico</i> при розробці потенційних АФІ на основі магнію галогенантранілатів	Use of <i>in silico</i> methods in the development of potential APIs based on magnesium halogen-anthranilates	к.фарм.н., доцент ЗВО кафедри медичної хімії Яременко В.Д.	к.фарм.н., доцент ЗВО кафедри фармацевтичної хімії Грудько В.О.

В.о. ректора

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти

№ 112749 від « 30 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Страшненко Юлії Василівни, 4 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Використання методів *in silico* при розробці потенційних АФІ на основі магнію галогенантранілатів / Use of *in silico* methods in the development of potential APIs based on magnesium halogenanthranilates», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

5%

18%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Юлії СТРАШНЕНКО

на тему: «Використання методів *in silico* при розробці потенційних АФІ
на основі магнію галогенантранілатів».

Актуальність теми. Робота присвячена сучасним інформаційним технологіям визначення вірогідних методів біологічної активності при наявності структурної формули або знанню фармакофорів, які входять до складу експериментальної молекули. В якості фармакофорів взяті молекули магнію. N-(галогенофеніл)антранілові кислоти, що є продовженням багаторічних розробок, проведених в Національному фармацевтичному університеті і, зокрема, на кафедрі медичної хімії.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. В ході виконання роботи для 5 оригінальних сполук визначені вірогідні види активності, опрацьоване програмне забезпечення «pharmaexpert online».

Оцінка роботи. Опрацьована програма «pharmaexpert online», за допомогою якої встановлені вірогідні фармакологічні властивості 5-ти експериментальних сполук та проведений мікробіологічний скринінг. Одержані результати є корисними для подальшого планування біологічних випробувань. Висновки логічно сформульовані на основі одержаних даних і не викликають сумнівів. За час виконання роботи Юлія СТРАШНЕНКО придбала необхідні навички роботи з сучасними інформаційними технологіями, засвоїла основні методи доведення структури хімічних сполук, проявила себе як зацікавлений студент, сформувалась як фахівець фармації.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Дана робота за обсягом, науковим і теоретичним рівнем, отриманими результатами відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт і може бути представлена до захисту.

Науковий керівник
«05» квітня 2023 р.

Віталій ЯРЕМЕНКО

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Юлії СТРАШНЕНКО

на тему: «Використання методів *in silico* при розробці потенційних АФІ
на основі магнію галогенантранілатів».

Актуальність теми. Створення нових оригінальних препаратів вітчизняного виробництва є однією з основоположних завдань сучасної фармацевтичної науки. Досліджуваний клас похідних знайшов застосування в сучасній медицині в якості засобів для лікування запальних станів. Здобувач вищої освіти в своїй роботі виявив за допомогою програми «pharmaexpert online» вірогідні фармакологічні властивості 5-ти оригінальних сполук, що були синтезовані на кафедрі медичної хімії. Крім того, було проведено скринінгове тестування протимікробної активності. Рецензована робота є продовженням наукових досліджень НФаУ з використанням *in silico* методів.

Теоретичний рівень роботи. Зміст кваліфікаційної роботи відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт. У роботі чітко і логічно представлена мета і визначені відповідні завдання, які практично виконані.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором опрацьоване програмне забезпечення – «pharmaexpert online», одержані експериментальні результати.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. В роботі описані способи отримання магнію галогенантранілатів, наведені деякі фізико-хімічні і спектральні властивості отриманих сполук, виявлено характеристичні особливості будови одержаних сполук, виявлені вірогідні біологічні властивості, проведено скринінгове тестування протимікробної активності, чітко сформульовані висновки.

Недоліки роботи. В роботі іноді зустрічаються некоректні висловлювання та стилістичні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. За обсягом проведених досліджень і значущості результатів кваліфікаційна робота Юлії СТРАШНЕНКО відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт НФаУ і може бути представлена до захисту.

Рецензент _____

доц. Володимир ГРУДЬКО

«10» квітня 2023 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри медичної хімії

№ 10 від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, проф. Андрій ФЕДОСОВ, доц. Вадим ЗУБКОВ,
доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ,
доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита
СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фм19(3,10д)мед групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Юлії СТРАШНЕНКО на тему: «Використання методів *in silico* при розробці потенційних АФІ на основі магнію галогенантранілатів».

СЛУХАЛИ:

доповідь здобувача вищої освіти фармацевтичного факультету, Фм19(3,10д)мед групи, спеціальності «226 Фармація, промислова фармація», освітньої програми «Фармація» Юлії СТРАШНЕНКО на тему: «Використання методів *in silico* при розробці потенційних АФІ на основі магнію галогенантранілатів», керівник - доцент кафедри медичної хімії, к.фарм.н., доцент Віталій ЯРЕМЕНКО.

УХВАЛИЛИ:

рекомендувати кваліфікаційну роботу Юлії СТРАШНЕНКО до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Завідувачка кафедри медичної хімії,
професор**

Ліна ПЕРЕХОДА

**Секретар кафедри медичної хімії,
доцент**

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Юлія СТРАШНЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Використання методів *in silico* при розробці потенційних АФІ на основі магнію галогенантранілатів».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Юлія СТРАШНЕНКО виконала роботу за обсягом, науковим і теоретичним рівнем та отриманими результатами що відповідає вимогам, які пред'являються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Віталій ЯРЕМЕНКО

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Юлія СТРАШНЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«13» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /