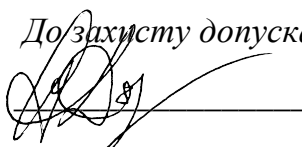


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

До захисту допускаю


« ___ » _____ 2024 р. д.х.н., проф. А. О. Дорошенко

Завідувач кафедри

**КОНСЕНСУС-ПРОГНОЗ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ADMET
ДЛЯ ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ З ВИКОРИСТАННЯМ ОНЛАЙН-
ПЛАТФОРМ SWISSADME ТА ADMETLAB 3.0**

Кваліфікаційна робота

студентки 2 курсу магістратури

хімічного факультету



ЗОСИМОВОЇ Любові Владиславівни

Науковий керівник:

д.х.н., с.н.с.



О.В. Кириченко

ХАРКІВ 2024

Реферат

Кваліфікаційна робота викладена на 40 аркушах, містить 2 розділи, 8 рисунків, 3 схеми, 3 таблиці та 38 літературних джерел.

При розробці нових лікарських засобів важливим є не тільки висока біологічна активність, а також безпечність та ефективність, але ключовим є сприятливий фармакокінетичний профіль ADMET, включаючи токсичність. Існує необхідність передбачити ці властивості ADMET на якомога ранніх стадіях розробки нового препарату, що підвищить рівень успіху сполук, які досягають лідерства процес оптимізації. Популярне емпіричне правило п'яти Ліпінського для передбачення фармакокінетичних параметрів сьогодні еволюціонувало до сучасних інструментів *in silico*, заснованих на емпіричних підходах або молекулярному моделюванні.

Метою роботи є вивчення та порівняння двох безкоштовних онлайн-платформ SwissADME та AMDETLab 3.0, аналізі їх характеристик, врахування параметрів, доступних для прогнозування та модельних розрахунків.

Завданням роботи є оцінка переваг та недоліків використання онлайн-платформ SwissADME та AMDETLab 3.0.

Об'єкти дослідження. Для аналізу були використані існуючі противірусні, протиковідні та антигіпертензивні препарати на основі похідних валсартану, і серія інгібіторів тирозинкінази (ІТК).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інгібітор, фармацевтичний препарат, фармакокінетика, ADMET, SwissADME, AMDETLab 3.0.

Abstract

The thesis is presented on 40 pages, contains 2 chapters, 8 pictures, 3 schemes, 3 tables and 38 references.

In the development of new drugs, not only high biological activity, as well as safety and efficacy, but a favorable ADMET pharmacokinetic profile, including toxicity, are key. Anticipating these ADMET properties at the earliest possible stages of new drug development will increase the success rate of compounds that reach the forefront of the optimization process. The popular empirical Lipinski rule of five for the prediction of pharmacokinetic parameters has today evolved into modern *in silico* tools based on empirical approaches or molecular modeling.

The goal of the work is to study and compare two free online platforms SwissADME and AMDETLab 3.0, analyze their characteristics, take into account the parameters available for forecasting and model calculations.

The task of the work is to assess the advantages and disadvantages of using the SwissADME and AMDETLab 3.0 online platforms.

Research objects. Existing antiviral, anti-inflammatory and antihypertensive drugs based on valsartan derivatives and a series of tyrosine kinase inhibitors (TIK) were used for the analysis.

KEYWORDS: inhibitor, pharmaceutical drug, pharmacokinetics, ADMET, SwissADME, AMDETLab 3.0.

ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП	5
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	6
1. ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1 ADME властивості	7
1.2 SwissADME веб-сервер	8
1.2.1. Радар хімічної структури та біодоступності	11
1.2.2 Фізико-хімічні властивості	11
1.3 ADMETLAB 3.0 веб-сервер	11
1.3.1 Поглинання	12
1.3.2 Розподіл	12
1.3.3 Метаболізм	13
1.3.4 Виділення	13
1.4 Комп'ютерне прогнозування фармакокінетичних параметрів та токсичності	17
1.4.1 Хімічні дескриптори	18
1.4.2 Вплив інформатики на процес розробки лікарських засобів	20
1.4.3 Ідентифікація проблеми (захворювання)	20
1.4.4 Останні тенденції ADMET	21
1.4.5 Прогнозування фізико-хімічних властивостей	22
1.4.6 Токсичність	23
2. РОЗРАХУНКОВА ЧАСТИНА	25
2.1 Об'єкти дослідження	25
2.2 Оцінка результатів: порівняння з експериментальними даними та іншими методами	28
ВИСНОВКИ	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	36

Вступ

За останнє десятиліття близько 90% неуспішних розробок ліків були наслідком їхньої поганої фармакокінетики, а саме, недостатньої клінічної ефективності (40–50%), неконтрольованої токсичності (30%) та неадекватних ліко-подібних властивостей (10–15%). Тому зусилля наукової спільноти мають бути зосереджено на вдосконаленні процесу відкриття ліків шляхом оцінки властивостей ADMET на ранніх етапах розробки ліків.

Більшість фармацевтичних компаній, які спеціалізуються на дизайні та розробці ліків створили свої засоби прогнозування, які недоступні науковому співтовариству. Навпаки, є програмні компанії, які розробили інструменти передбачення ADME або бази даних, які не завжди можуть використовуватися за ліцензією дослідницькими центрами чи університетами за доступні ціни. Таким чином, стає актуальною розробка безкоштовних інструментів, доступних в Інтернеті, які дозволяють точно прогнозувати більшість фармакокінетичних параметрів ліко-подібних молекул.

Отже, мета роботи спрямована на вивчення та порівнянні двох безкоштовних онлайн-платформ SwissADME та AMDETLab 3.0, аналізі їх характеристик, врахування параметрів, доступних для прогнозування та модельних розрахунків. Завданням роботи є оцінка переваг та недоліків їхнього використання. Для аналізу були використані існуючі противірусні, протиковідні та антигіпертензивні препарати на основі похідних валсартану, і серія інгібіторів тирозинкінази (ІТК).

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

SwissADME	Онлайн-платформа для розрахунку фізико-хімічних та ADME параметрів
AMDETLab	Онлайн-платформа для розрахунку фізико-хімічних та ADME параметрів
ІТК	інгібітор тирозинкінази
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавірусна хвороба
МНК	метод найменших квадратів

1. ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 ADME властивості

Існують численні вільно доступні інструменти *in silico* передбачення ADME властивостей, проте більшість з них зосереджені на одному конкретному параметрі. Загальні розрахункові пакети ADME, як правило, є комерційним програмним забезпеченням. Для подолання цього недоліку було створено онлайн-платформу SwissADME - інструмент, що об'єднує найрелевантніші обчислювальні методи для комплексної оцінки профілю фармакокінетики малих молекул.

Методи, включені до SwissADME, обрані за критеріями надійності, швидкості та простоти інтерпретації. Це забезпечує ефективний переклад результатів у медичну хімію та молекулярний дизайн. Деякі методи були адаптовані за допомогою алгоритмів з відкритим кодом, щоб забезпечити свободу використання для наукової спільноти. Інші - це власні моделі, розроблені та перевірені спеціально для SwissADME. Деякі властивості оцінюються за допомогою декількох методів для отримання консенсусного погляду.

SwissADME доступний у вільному доступі за адресою <http://www.swissadme.ch> і призначений для зручного подання та аналізу результатів навіть для користувачів, що не є експертами в галузі CADD.

Ключовими перевагами SwissADME над аналогічними безкоштовними інструментами є:

- різні методи введення: можливість обробки різних форматів вхідних даних [1].
- обчислення для кількох молекул: можливість одночасного аналізу декількох молекул [2].
- відображення та обмін результатами: інтерактивні графіки для наочного представлення та обміну результатами [3].

SwissADME інтегровано в робочий простір SwissDrug Design [4]. Це забезпечує доступ до інших інструментів CADD, розроблених Групою молекулярного моделювання Швейцарського інституту біоінформатики SIB, таких як:

SwissSimilarity (віртуальний скринінг на основі лігандів) [5].

Swiss TargetPrediction (прогнозування біомішені) [6].

SwissDock (молекулярний докінг) [7].

Swiss Bioisostere (біоізостеричний дизайн) [8].

SwissParam (молекулярна механіка) [9].

1.2 SwissADME веб-сервер

Веб-сторінка SwissADME має простий інтерфейс. Молекули, які потрібно оцінити, вводяться через відповідний розділ. Результати відображаються у вигляді таблиць та графіків, що дозволяє легко аналізувати фізико-хімічні властивості, схожість з ліками, фармакокінетику та безпеку молекул (рис. 1.1).

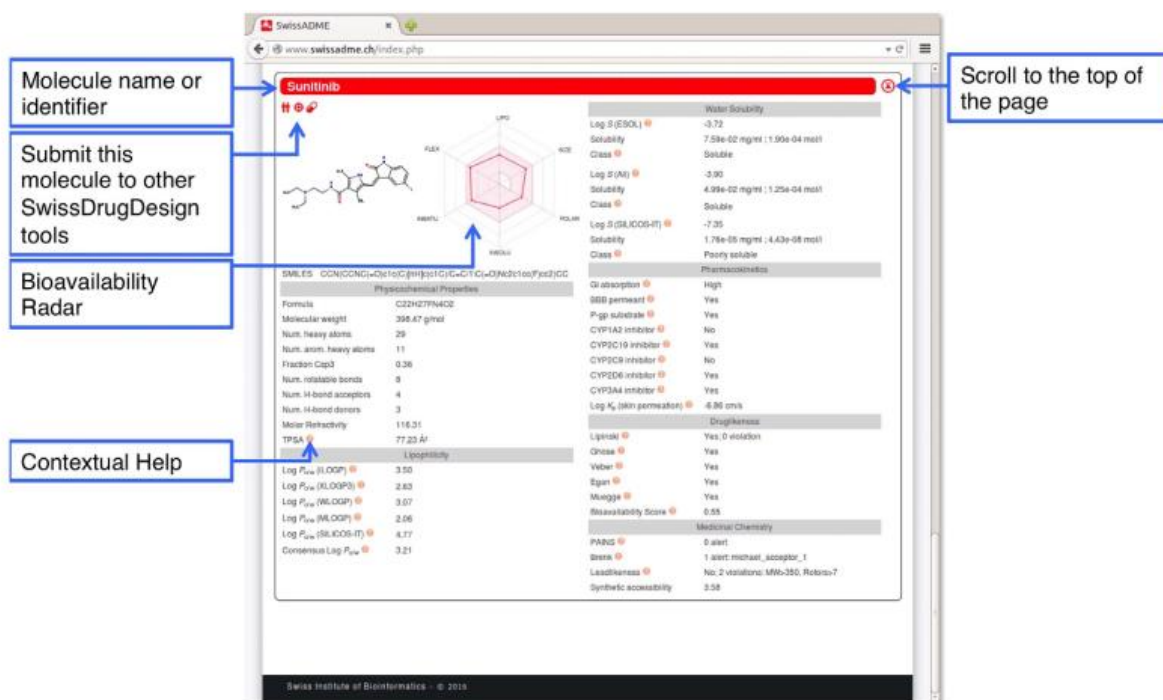


Рис. 1.1 - Результати розрахунку SwissADME. Розраховані параметри згруповані у різних секціях вихідних даних для однопанельної молекули

(фізико-хімічні властивості, ліпофільність, фармакокінетика, схожість з лікарськими засобами та медична хімія).

SwissADME є цінним інструментом для дослідників у галузі фармацевтичної хімії та біоінформатики, який дозволяє ефективно оцінювати фармакокінетичний профіль малих молекул. Інтеграція SwissADME з SwissDrug Design розширює його функціонал та надає доступ до широкого спектру методів CADD.

У верхній частині панелі розміщено назву молекули та кнопку зі стрілкою для повернення до верхньої частини сторінки. Молекула спочатку представлена її хімічною структурою та канонічним SMILES, а також радаром біодоступності (див. рис. 1.2). Для отримання додаткової інформації можна навести курсор на радар або на значки запитань, розташовані біля певних параметрів.

На двох веб-сторінках доступна різна інформація про SwissADME, яка міститься на сторінках з поширеними запитаннями та довідкових матеріалах, а також юридичне застереження і контактні дані.

Вся зона введення базується на молекулярному ескізнику, розробленому на платформі Marvin JS від ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>), що дозволяє користувачеві імпортувати молекули (з файлу або зовнішньої бази даних), малювати та редагувати їх у двовимірному вигляді, а також переносити в список молекул. Цей список, розташований праворуч, слугує для подачі інформації для обчислень. Його можна редагувати як звичайний текст, що дозволяє вводити або вставляти SMILES. Список форматується так, що кожен рядок містить одну молекулу, визначену SMILES, з можливим додаванням назви, розділеної пробілом. Якщо назва не вказана, SwissADME автоматично генерує ідентифікатор.

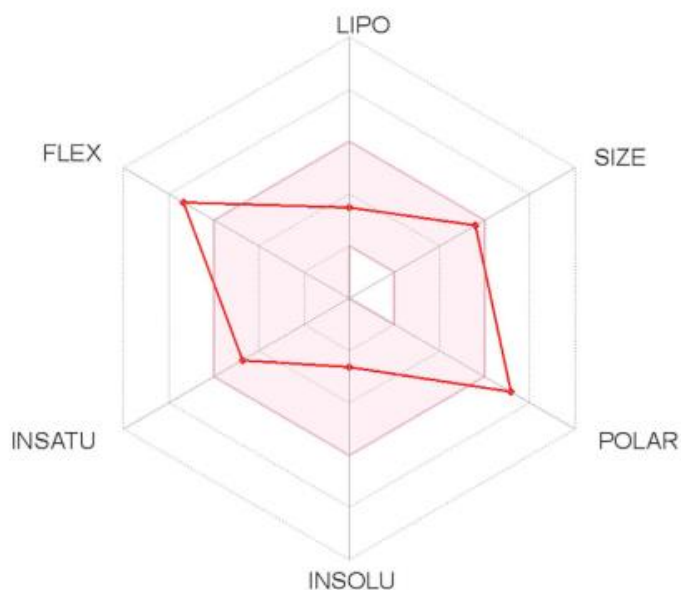


Рис. 1.2 - Радар біодоступності дозволяє вперше оцінити схожість молекули з лікарським препаратом. Рожева зона відображає оптимальні значення для кожної властивості: ліпофільність ($XLOGP3$ в межах від $-0,7$ до $+5,0$), молекулярна маса ($150-500$ г/моль), полярність (TPSA від 20 до 130 Å³), розчинність ($\log S$ не більше 6), насиченість (частка атомів вуглецю з гібридизацією sp' не менше $0,25$) та гнучкість (максимум 9 поворотних зв'язків).

Кнопки для перенесення ескізу до списку SMILES і запуску обчислень є динамічними: вони активні лише тоді, коли це можливо. На момент написання статті очікуваний час отримання результатів для молекули, схожої на лікарський засіб, становить від 1 до 5 секунд.

Приклади можна завантажити в список SMILES за допомогою кнопки «Заповнити прикладом».

Вихідні панелі формуються на тій же веб-сторінці, де користувач може спостерігати результати для кожної окремої молекули. Існує єдина панель, яка поєднує всі значення для кожної молекули, заповнюючи інформацію по мірі завершення розрахунків, що дозволяє перевіряти результати для перших сполук без необхідності чекати обробки всього списку. Ця панель (див. рис. 1.1) починається з назви молекули та поділяється на кілька секцій.

1.2.1. Радар хімічної структури та біодоступності

Спочатку перший розділ містить двовимірну хімічну структуру та канонічні SMILES, розміщені під заголовком (див. рис. 1.1). Він демонструє, для якої хімічної форми були проведені прогнози (докладніше в розділі «Обчислювальні методи»). Додатково, радар біодоступності надає можливість швидкої оцінки схожості з лікарським засобом (див. рис. 1.2). У цьому контексті враховуються шість фізико-хімічних властивостей: ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, гнучкість і насиченість.

Фізико-хімічний діапазон для кожної осі дескрипторів визначається на основі адаптованих даних з літератури [10] і [11], відображається як рожева область, в яку радарний графік молекули має повністю впадати, щоб вважатися лікарським засобом. При наведенні курсора миші на радар, користувач отримує додаткову інформацію про дескриптори (детальніше в розділах «Фізико-хімічні властивості» та «Обчислювальні методи»).

1.2.2 Фізико-хімічні властивості

У цьому розділі зібрані прості молекулярні та фізико-хімічні дескриптори, такі як молекулярна маса (MW), молекулярна рефракція (MR), кількість специфічних типів атомів і площа полярної поверхні (PSA). Значення цих параметрів обчислюються за допомогою OpenBabel версії 2.3.0 [12]. PSA визначається за фрагментарною методикою, відомою як топологічна полярна площа поверхні (TPSA), при цьому сірка та фосфор розглядаються як полярні атоми [13].

Цей дескриптор виявився корисним у багатьох моделях та правилах, особливо для швидкої оцінки деяких властивостей ADME, пов'язаних із перетином біологічних бар'єрів, таких як абсорбція та доступ до мозку [14].

1.3 ADMETLAB 3.0 веб-сервер

Метою прогнозування та моделювання ADME є точне передбачення різних властивостей ADME з мінімальними ресурсами. Розробка ефективних біологічно активних сполук потребує низки фармакокінетичних тестів для досягнення бажаного результату.

1.3.1 Поглинання

Поглинання в фармакокінетиці означає процес проникнення лікарського засобу через життєво важливі органи і потрапляння в системний кровообіг. Поглинання ліків може бути пригнічене ферментом цитохромом P450 та білком Р-глікопротеїном, які знаходяться в кровотоці, при внутрішньовенному, внутрішньом'язовому, ректальному, внутрішньо-очеревинному, назальному, офтальмологічному, інтратрахеальному та підшкірному введенні.

Сучасні комп'ютерні алгоритми дозволяють ефективно прогнозувати ADME-характеристики, зокрема швидкість поглинання та проникність [15].

1.3.2 Розподіл

Розподіл ліків між різними органами є важливим аспектом його фармакокінетики. Кров є основним транспортним засобом, який доставляє ліки до різних тканин залежно від їхньої спорідненості. Методи прогнозування обсягу розподілу (V_d) були успішно реалізовані.

Для кількісної оцінки зв'язування з білками плазми, дослідники використовують експериментальні коефіцієнти розподілу в октанолі/воді при рН 7,4, а також константу іонізації речовини. Оскільки моделі прогнозування V_d та зв'язування з білками плазми теоретично доступні, останні роки спостерігається активний розвиток інструментів моделювання в цій галузі [16].

1.3.3 Метаболізм

Метаболізм лікарських засобів – це процес їх перетворення в організмі, який впливає на їх активність, тривалість дії та виведення з організму. Важливими параметрами метаболізму є швидкість та рівень метаболізму, задіяні ферменти та продукти, що утворюються в результаті метаболізму.

Екзогенні хімічні речовини піддаються біотрансформації, тобто хімічній модифікації, для збільшення їх гідрофільності та розчинності у воді, що полегшує їх виведення з організму. Нирки фільтрують з крові метаболіти, які стають більш гідрофільними, видаляючи їх з організму.

Ці фактори мають вирішальне значення при розробці ліків і не повинні ігноруватися. Крім того, метаболізм може впливати на розподіл лікарського засобу, а участь певних ферментів може викликати проблеми через їх поліморфізм (різні варіанти одного ферменту) та взаємодію з іншими лікарськими засобами [17].

1.3.4 Виділення

Глікопротеїни відіграють ключову роль у процесі всмоктування та виведення лікарських засобів з організму через жовч та сечу. Їх функція також важлива для запобігання потраплянню певних лікарських засобів у центральну нервову систему через гематоенцефалічний бар'єр.

Трансмембранні транспортні білки, зокрема в печінці, нирках та кишечнику, беруть участь у процесі виведення речовин з організму. Цей етап має вирішальне значення для виведення лікарських засобів. Активність глікопротеїнів може бути змінена шляхом інгібування або індукції, що може впливати на фармакокінетику, ефективність, безпеку та рівні тканинних субстратів глікопротеїну [18].

1.4 Комп'ютерне прогнозування фармакокінетичних параметрів та токсичності

Розробка нових ліків – це тривалий, складний та дорогий процес. Фармацевтичні компанії часто стикаються з великими фінансовими втратами, оскільки багато перспективних кандидатів на ліки не проходять випробування на пізніх етапах розробки.

Для виведення на ринок лише однієї молекули ліків, дослідники тестують понад 10 000 сполук [6].

Середній бюджет розробки ліків сягає близько 231 мільйона доларів США:

156 мільйонів доларів США витрачається на етапі відкриття ліків;

75 мільйонів доларів США витрачається на отримання схвалення від Управління з контролю за продуктами й ліками (FDA).

Крім фінансових витрат, процес розробки ліків потребує величезної кількості процедур, що значно ускладнює його [7].

Обчислювальний підхід до розробки ліків (CADD) пропонує ряд переваг:

зменшення ризику невдач на пізніх етапах розробки;

прискорення процесу молекулярного скринінгу;

економічна ефективність.

CADD використовує потужні інструменти біоінформатики та хіміоінформатики, включаючи:

програмне забезпечення, бази даних, алгоритми.

Ці інструменти дозволяють ефективно аналізувати величезні масиви даних з протеоміки, геноміки та транскриптоміки, ідентифікуючи потенційні кандидати на ліки.

Деякі приклади успішних розробок ліків, що використовують CADD: норфлуксацин, дорзоламід, занамівір, саквінавір, оксиморон.

Найбільш поширені методи CADD:

молекулярний докінг;

фармакофорне моделювання;

скринінг на основі фрагментів;

QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship).

CADD стає все більш важливим інструментом в розробці ліків, допомагаючи вдосконалити та пришвидшити процес створення нових препаратів [8].

Хемоінформатика — це багатогранна галузь, що поєднує в собі елементи комп'ютерних наук і хімії. Основною метою хемоінформатики є застосування комп'ютерних інформаційних технологій для вирішення завдань, пов'язаних із збором і аналізом хімічних даних, пошуком молекул у базах даних, а також аналізом молекулярних графів [19]. Ця дисципліна активно інтегрується з такими напрямками, як медична хімія, біотехнологія, біофізика та біохімія, що сприяє її подальшому розвитку та розширенню [20].

Хемоінформатика має численні практичні застосування, включаючи комп'ютерний синтез лікарських засобів, визначення місцезнаходження фармакофорних фрагментів і розробку баз даних для підтримки основних етапів розробки лікарських засобів [21].

Крім того, хемоінформатика знаходить своє застосування в таких сферах, як моделювання даних, спектроскопія, екологічні дослідження, нормативне регулювання та токсикологія. За останнє десятиліття обчислювальна хімія зазнала значних змін завдяки розвитку комбінаторної хімії, що дозволило суттєво поліпшити методи моделювання та прогнозування властивостей молекул.

Сучасні підходи до конформаційної характеристики молекул і визначення їх взаємодій стали можливими завдяки розвитку молекулярного моделювання. Нещодавні досягнення у цій галузі дозволили здійснювати цілеспрямоване націлювання на хвороби за допомогою інструментів хемоінформатики, що вимагає мінімізації зусиль при розробці нових препаратів.

Успішна реалізація проектів у сфері моделювання сьогодні базується на великій кількості експериментальних даних та глибоких структурних знаннях, що є критично важливими для каскадів розробки лікарських засобів.

Важливими темами залишаються дослідження властивостей молекул та їх активності, які відіграють ключову роль у створенні ефективних і безпечних лікарських препаратів.

Таким чином, хемоінформатика є невід'ємною частиною сучасної науки про ліки, що об'єднує знання з різних галузей для досягнення спільної мети — розробки нових ефективних лікарських засобів. Її розвиток відкриває нові горизонти в дослідженні та лікуванні захворювань, надаючи потужні інструменти для науковців у цій важливій сфері.

Деталі біологічних взаємодій мають критичне значення для визначення лідерських молекул. У цьому контексті для розробки ефективних стратегій відкриття лікарських засобів необхідні надійні джерела інформації та знань.[22, 23] Крім того, були створені спеціалізовані бази даних, які відповідають майбутнім цільовим завданням. Деякі з новітніх баз даних представлені в таблиці 1.1.

Сьогодні існує потреба у створенні точних баз даних. Відомі бази даних, такі як Drugbank, BioLip, OBRC та інші, виявилися недостатньо детальними, що призвело до збільшення кількості спостережень щодо фармакологічних характеристик з різних джерел. Наприклад, для отримання інформації про специфічні типи хімічних структур, анотацій, фізико-хімічних властивостей та механізмів зв'язування, деякі з цих баз даних є досить спеціалізованими та містять обмежену описову інформацію. Це можна виправити шляхом періодичного оновлення бази даних з актуальними даними.

Проте було розроблено ряд баз даних для валідації та високопродуктивного скринінгу. Широко використовуються знаннєві бази даних, такі як ACD (каталог доступних хімікатів), CAP (хімічні речовини, доступні для придбання), SALOR (бібліотека рідкісних хімікатів Sigma-Aldrich) і SPECS. Додатково, існує інформація про лікувальні властивості хімічних каркасів, включаючи світовий індекс ліків, медичну хімічну базу

даних та базу даних Національного інституту раку, а також молекулярно-біоактивні бази даних.

Таблиця 1.1 - Деякі нещодавно розроблені бази даних хімічної структури.

№	Бази даних	Опис і сайт
1	PubChem	Відкрита база даних хімії (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)
2	OBRC	До аналізу хімічних сполук із біологічними шляхами (https://www.hslls.pitt.edu/obrc/)
3	BioLiP	До аналізу взаємодій зв'язування білок-ліганд (https://zhanggroup.org/BioLiP/)
4	BindingDB	До аналізу афінності зв'язування малих молекул (https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp)
5	DRUGBANKonline	Бази знань про ліки (https://go.drugbank.com/)
6	ChemSpider	База даних хімічної структури (http://www.chemspider.com/)
7	ChEMBL	Підібрана база даних для біоактивних сполук (https://www.ebi.ac.uk/chembl/)
8	ChEBI	База даних малих молекул (https://www.ebi.ac.uk/chebi/)
9	Reaxу	Веб-інструмент хімічних реакцій (https://www.reaxys.com/)
10	SciFinder	База даних для хімічної літератури (https://accounts.cas.org/products/)

Отже, доступні бази даних для аналізу взаємодій білок-білок і білок-ліганд можуть забезпечити глибоке розуміння складних структур та механізмів зв'язування кожного залишку, що дозволяє зібрати більше інформації для детального дослідження молекулярних взаємодій.

1.4.1 Хімічні дескриптори

Молекулярне зображення є ключовим елементом для класифікації хімічних сполук, аналогічно до віртуальних систем. На сьогоднішній день існує безліч програм, які підтримують створення хімічних структур, їх зберігання та конвертацію між різними форматами файлів. Найбільш популярними є програми з відкритим кодом, такі як ACD/ChemSketch і MarvinSketch, а також комерційні рішення, такі як ChemDraw, Schrodinger і MOE.

Одним із найпоширеніших способів візуалізації молекул є використання двовимірних (2D) дескрипторів, а також існують різні варіанти, такі як OD (молекулярна формула, включаючи молекулярну масу, кількість атомів і зв'язків), ID (графічний підрахунок фрагментів і функціональних груп), а також тривимірні (3D) та чотиривимірні (4D) моделі. Дескриптори виконують важливу роль в аналізі даних, дослідженні хімічного розподілу та прогнозуванні активних сайтів.

Однак одним із недоліків існуючих інструментів є велике обсяги зберігання та обробки даних [24–26]. У відповідь на цю проблему деякі інструменти, засновані на алгоритмах, знаходяться на стадії розробки. Формати хімічних даних були детально представлені в таблиці 1.2.

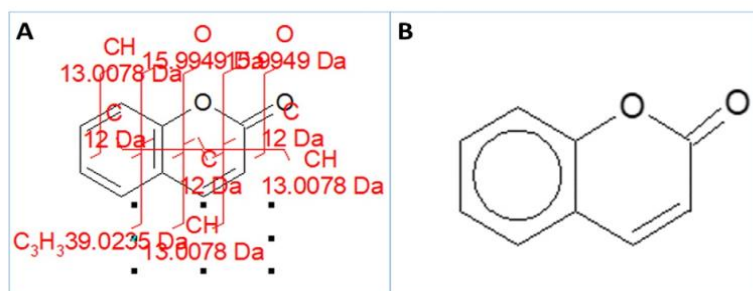


Рис. 1.3 - Прогнозована аналітична інформація ACD Chems sketch. (A) Мас-спектр і (B) інформація про ароматичність.

Використання програмного забезпечення для молекулярного зображення можна продемонструвати на прикладі кумарину. Рисунок 1.3

ілюструє прогнозовану аналітичну інформацію: (А) мас-спектри та (В) ароматичні характеристики, отримані за допомогою ACD/ChemSketch.

Таблиця 1.2 - Опис форматів хімічних даних

№	Інструмент	Опис	Характеристика
1	SMILES (спрощені системи молекулярного ведення)	Компетентний для зберігання та швидкої обробки сполук. Однозначність	Атомний символ як атомі, Сусідні атоми (одинарні, подвійні та потрійні). Лінійна циклічна структура, ароматичні кільця - нижній регістр.
2	SMART (специфікація довільної цілі)	Мова для субструктурних конфігурацій, фільтрів молекул із токсичністю	Кількість нових хімічних моделей. Обмежений графічний візерунок
3	InChi / InChikeys (міжнародний хімічний ідентифікатор)	Розроблено Міжнародним союзом чистої і прикладної хімії. Для створення унікальних даних	Довжина фіксована як символ 27 із цифровим представленням. Зв'язок з положенням і зарядом водню

1.4.2 Вплив інформатики на процес розробки лікарських засобів

У сучасному світі спостерігається зростання поширеності інфекційних захворювань, при цьому традиційні ліки втрачають свою ефективність через розвиток стійкості. У цьому контексті дослідження нових лікарських засобів набуває особливої значущості, і хімікоінформатика відіграє ключову роль у

цьому процесі. Швидка розробка нових цільових лікарських засобів, які можуть мати терапевтичну користь, стає важливим викликом сучасності.[27, 28]

Процес розробки лікарських засобів складається з кількох етапів, що включають: визначення проблеми (захворювання), валідацію цілей, ідентифікацію та оптимізацію свинцю, а також проведення доклінічних і клінічних випробувань. Завершальними етапами є затвердження лікарського засобу та його комерціалізація.

1.4.3 Ідентифікація проблеми (захворювання)

На початковому етапі розробки лікарських засобів необхідно провести детальний аналіз на молекулярному рівні, що включає генетичну інформацію про модифікації генів — додавання, видалення або інші стратегії змін. Важливим аспектом є також вивчення механізмів розвитку захворювання, що дозволяє зрозуміти, як ліки можуть впливати на ці процеси. Крім того, залучення пацієнтів та аналіз їх медичних історій забезпечують початкову інформацію для визначення специфіки проблеми. Дані, отримані на основі реальних випадків, сприятимуть подальшим крокам у ефективному виявленні та розробці перспективних конгенерів.

На цьому етапі ідентифікація мішені є першим кроком, який може включати хімічний каркас, ген або білок. Кристалічні структури білків отримуються з різних джерел, після чого білок підготовлюється відповідно до встановлених протоколів. Аналогічним чином ліганди можуть бути отримані за допомогою різноманітних інструментів. Додатково, перевірка цілей здійснюється з використанням кількох параметрів інформації. Після цього дані обробляються за допомогою віртуального скринінгу, зокрема методів ADMET і QSAR, для ідентифікації білково-лігандних комплексів та оцінки інших важливих властивостей.

1.4.4 Останні тенденції ADMET

Сучасна розробка ліків активно використовує обчислювальні інструменти для оцінки ADMET-характеристик, що дозволяє відбирати перспективні кандидати для клінічних випробувань, значно економлячи час і ресурси. ADME-параметри є ключовими для успішного проектування та розробки лікарських засобів, відіграючи важливу роль у процесі розробки.

Використання сучасного програмного забезпечення суттєво спрощує роботу фармацевтичних компаній, дозволяючи їм співпрацювати у розробці нових *in silico* технологій. Застосування цих технологій надає глибоке розуміння фармакокінетики, фармакодинаміки та метаболізму білкових терапевтичних засобів, що має вирішальне значення для створення ефективних лікарських препаратів.

Фізико-хімічні властивості лікарського засобу визначають його фармакокінетику та метаболізм. Тому глибоке розуміння цих властивостей, їх вимірювання та прогнозування є ключовим для успішного процесу розробки ліків.

1.4.5 Прогнозування фізико-хімічних властивостей

Фізико-хімічні властивості мають прямий вплив на ADME-характеристики лікарських засобів. Правило п'яти Ліпінського, широко використовуване для оцінки фармакологічної активності сполук, визначає певні критерії: молекулярна маса менше 500, кількість акцепторів водневих зв'язків менше 10, кількість донорів водневих зв'язків менше 5 і коефіцієнт розподілу октанолу у воді не більше 5.

Хоча правило Ліпінського є цінним інструментом, воно не враховує всі важливі фізичні характеристики сполук. Інші фактори, такі як площа поверхні, частка полярної площі поверхні, розчинність та вільна енергія сольватації, також можуть впливати на ADME-профіль. Важливим є включення цих параметрів при розробці моделей кінцевих точок ADME.

Розчинність

Точне прогнозування розчинності фармакологічних сполук є складним завданням, оскільки цей процес залежить від багатьох факторів, включаючи хімію твердої фази та сольобілізацію. Розчинність є критичним фактором у процесі відкриття та розробки ліків, і її дослідження проводиться на різних рівнях з використанням різних методів [29].

Константа іонізації

Константа іонізації (pK_a) визначає рівновагу між нейтральною формою молекули та її іонізованою формою. Ця величина є важливим параметром, який дозволяє оцінити заряд препарату-кандидата [30]. Крім того, pK_a впливає на ліпофільність, проникність та поглинання молекули, тому її визначення особливо важливе для важкорозчинних молекул.

Ліпофільність

Ліпофільність, що визначається логарифмом коефіцієнта розподілу октанолу у воді ($\log P$), відображає здатність молекули розчинитися в ліпідному середовищі. Для її оцінки використовують три основні підходи: методи групового внеску, QSAR-моделі та моделі енергії розчинника. Ліпофільність впливає на проникність через клітинні мембрани, всмоктування та розподіл лікарського засобу, а також його метаболізм та ниркову екскрецію.

Хоча прості методи визначення $\log P$ ґрунтуються на розмірі молекули та водневих зв'язках функціональних груп, більшість сучасних методів розрахунку ґрунтуються на значеннях фрагментів молекули.[31]

Правило Ліпінського (ROS): ROS є набором емпіричних правил, які оцінюють ймовірність того, що сполука матиме фармакологічну активність. Ці правила ґрунтуються на чотирьох параметрах: молекулярна маса ≤ 500 ,

кількість акцепторів водневих зв'язків ≤ 10 , кількість донорів водневих зв'язків ≤ 5 і коефіцієнт розподілу октанолу у воді ≤ 5 .

1.4.6 Токсичність

Токсичність – це негативний вплив лікарського засобу на організм, який може виникати як у терапевтичних, так і в нетерапевтичних дозах.

Фармакологічні властивості лікарського засобу часто переважають над його токсичною дією у терапевтичних дозах, але ризик токсичності зростає при перевищенні терапевтичних рівнів.

Токсичність може бути спричинена різними факторами, деякі з яких не повністю вивчені. До них належать: нецільова взаємодія лікарських засобів з клітинами, утворення реактивних електрофільних метаболітів, а також дозозалежна токсичність, яка виникає, коли одна і та ж речовина використовується в різних концентраціях і має різний рівень токсичності [32].

За останнє десятиліття відбувся значний прогрес у дослідженні ключових фармакохімічних властивостей, що зумовлено розвитком надійних стратегій ADMET. З'явилася можливість створення комплексної системи фармакокінетичного профілювання *in silico* для допомоги в процесі відкриття та розробки ліків на ранніх етапах.

Сучасні технології спрямовані на підвищення якості передбачення фармакокінетичних показників *in vivo* за допомогою методів *in silico*.

Існує два основних підходи:

1. Використання великих баз даних та інструментів аналізу даних для отримання інформації про ADMET-профіль.

2. Застосування комп'ютерних моделей для прогнозування параметрів фармакокінетики та фармакодинаміки, а потім порівняння отриманих прогнозів з даними ADMET *in vitro*.

Зростаюча ефективність обчислювальних інструментів для фармакокінетичного профілювання сприяє розвитку каскадної розробки ліків.

2. РОЗРАХУНКОВА ЧАСТИНА

Для оцінки прогностичних можливостей популярних онлайн платформ SwissADMET та ADMETLab-3 було обрано ряди органічних молекул, які проявляють високу біологічну активність та для яких є доступними експериментальні данні стосовно їхніх фізико-хімічних та фармакокінетичних параметрів. Ряди включали інгібітори тирозин кінази (схема 2.1), відомі противірусні препарати та препарати які проходили перевірку на проти-КОВІД-19 (схема 2.2). Окремий ряд містив антигіпертензивні препарати на основі валсартану (схема 2.3).

2.1 Об'єкти дослідження

Через порушення регуляції активності протеїнкінази при багатьох захворюваннях, включаючи рак, це сімейство ферментів стало однією з найважливіших мішеней ліків у 21 столітті. Управлінням продовольства та медикаментів США, (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA) схвалено 80 терапевтичних засобів, які націлені на близько двох десятків різних протеїнкіназ, і сім із цих препаратів були схвалені у 2023 році [33].

Із схвалених препаратів тринадцять спрямовані на протеїнсерин/треонін-протеїнкінази, чотири спрямовані проти протеїнкіназ подвійної специфічності (MEK1/2), двадцять блокують нерцепторні протеїн-тирозинкінази та 43 інгібують рецепторні протеїн-тирозинкінази. Згідно з даними, для лікування новоутворень призначають 69 препаратів. Для лікування запальних захворювань (атопічний дерматит, ревматоїдний артрит, псоріаз, гніздова алопеція, виразковий коліт) застосовують шість препаратів (аброцитиніб, барицитиніб, деукравацитиніб, ритлецитиніб, тофацитиніб, упадацитиніб). Для нашого дослідження з цього списку було обрані 24 інгібітори тирозин кінази, ліганди 1-24, представлені на схемі 2.1.

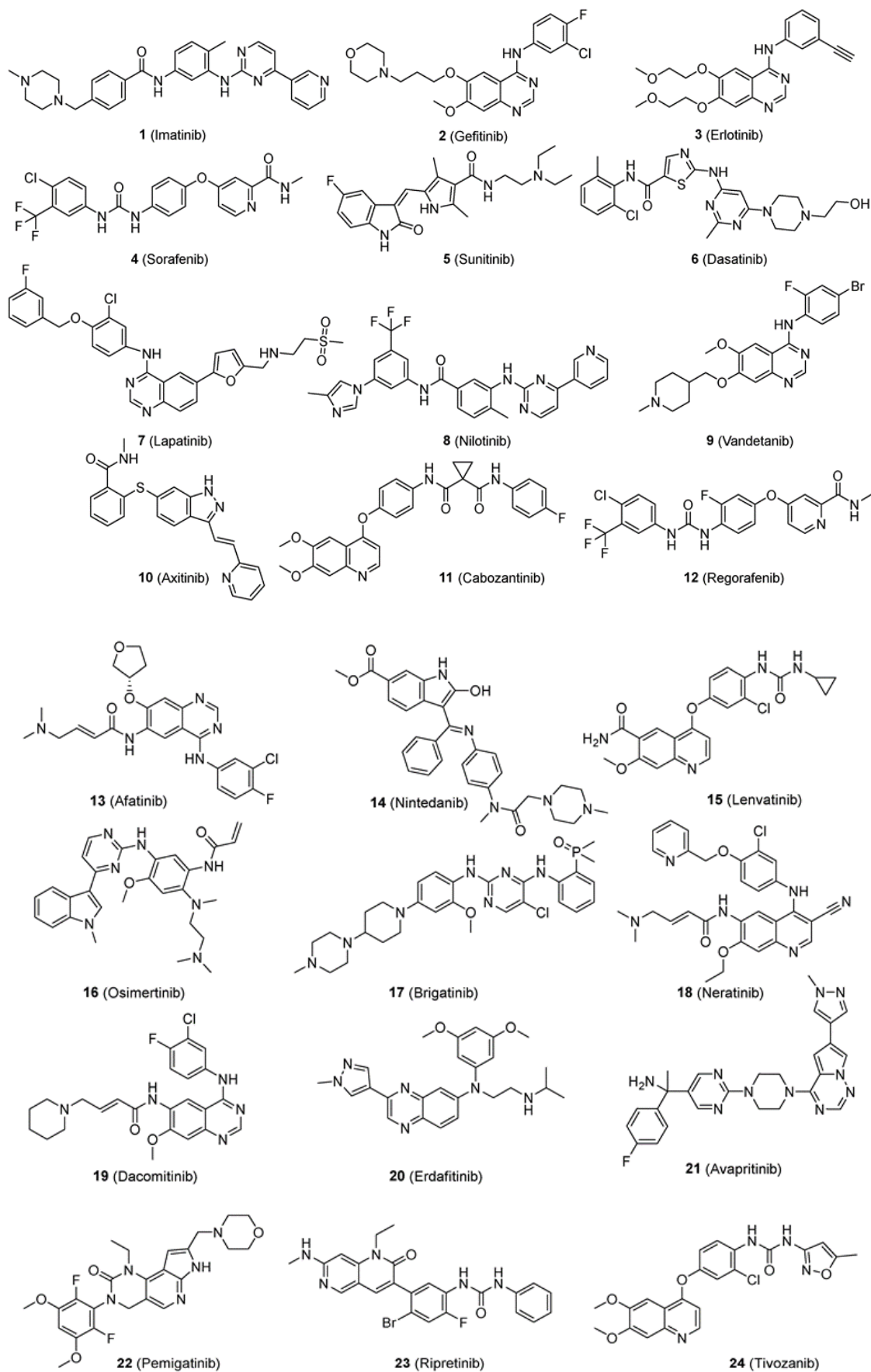


Схема 2.1 - Інгібітори тирозинкінази.

В літературі були проведені численні експериментальні та теоретичні дослідження присвячений дизайну та розробці нових нековалентних інгібіторів ключових ферментів коронавірусу SARS-CoV-2 [34].

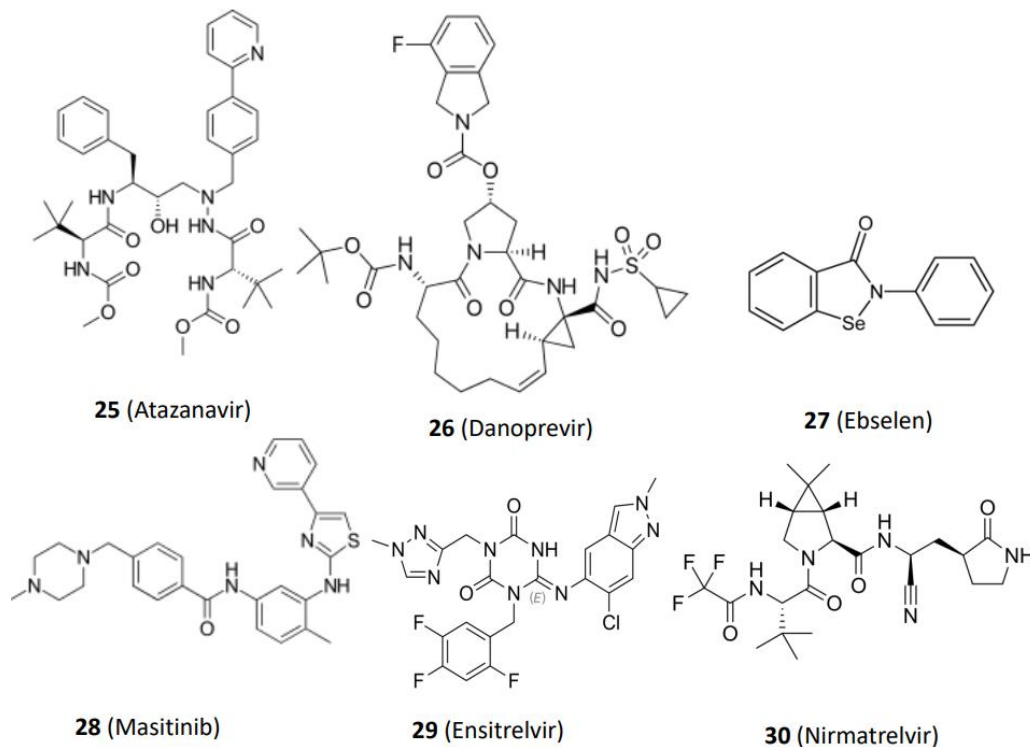


Схема 2.2 - Противірусні (КОВІД-19) препарати.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II типу 1 (AT1R) широко використовуються для лікування багатьох захворювань, таких як гіпертонія, серцева недостатність, інфаркт міокарда та діабетична нефропатія [35]. Їх сприятливий ефект пов'язаний з пригніченням ангіотензину II шляхом блокади AT1R. Валсартан (VST) — пероральний антигіпертензивний препарат, який вибірково пригнічує AT1R, спричиняє зниження артеріального тиску та використовується для лікування гіпертензії [36].

Валсартан належить до широкого сімейства антигіпертензивних сартанів і добре переноситься в клінічних випробуваннях. Таким чином, це дуже хороший каркас для генеричних індустрій і розробки нових ефективних аналогів. Крім того, розроблено багато аналітичних методів для кількісного

визначення та визначення VST у біологічних рідинах і фармацевтичних лікарських формах.

Для тестування онлайн-платформ було обрано ряд похідних валсартану, які нещодавно використовувалися для оцінки їхньої спорідненості з AT1R методами молекулярного докінгу [37]. На схемі 2.2 показано обрані для аналізу похідні 31-41.

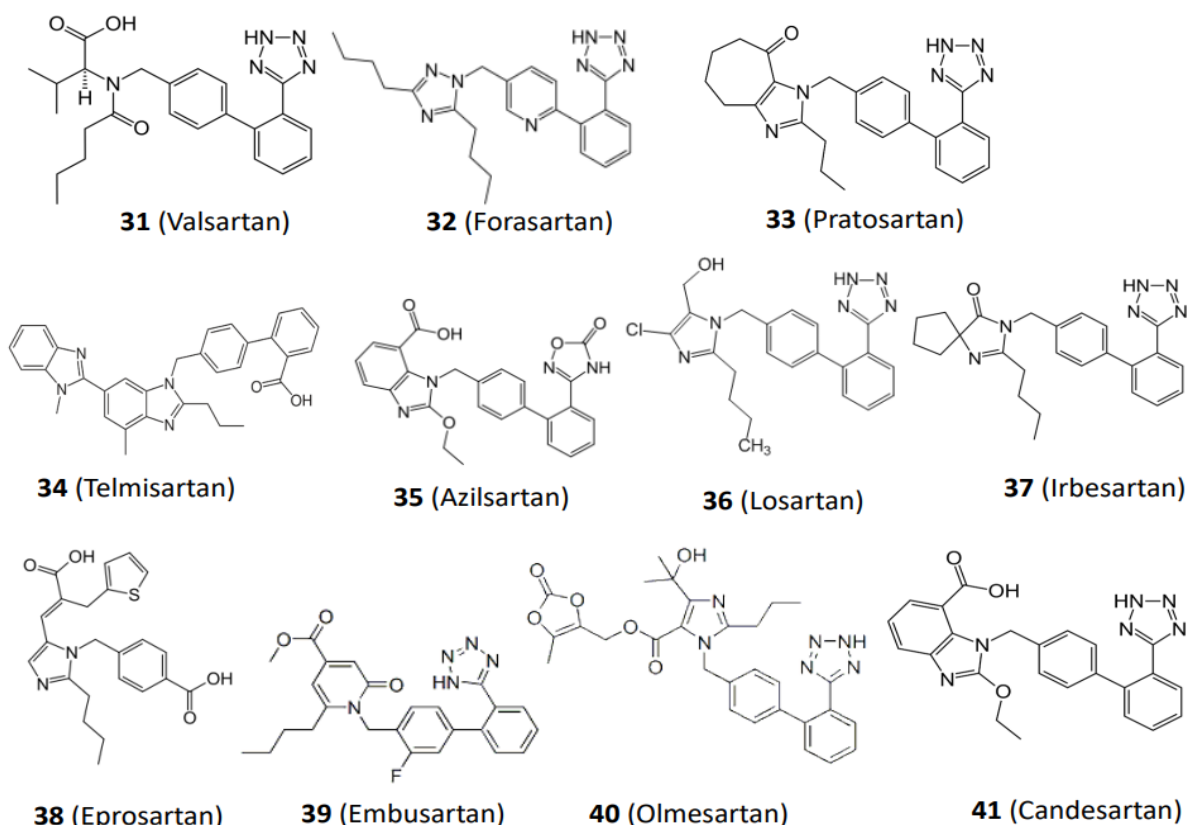


Схема 2.3 - Антигіпертензивні препарати на основі похідних валсартану.

2.2 Оцінка результатів: порівняння з експериментальними даними та іншими розрахунковими методами.

На першому етапі був проведений розрахунок параметру LogP для ряду інгібіторів тирозин кінази (ІТК) 1-24 з використанням двох різних онлайн-платформ ADMETlab і SwissADME, результати якого узагальнені у таблиці 2.1. Для більшості з лігандів 1-24 відомі експериментальні данні LogP, а

також нещодавно були проведені розрахунки з використанням інших веб-ресурсів [38]. Результати розрахунку наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Експериментальні та розрахункова дані LogP для інгібіторів тирозин кінази.

№	Інгібітор	Експеримент	ADMETLab-3	SwissADME
1	Imatinib	3,0	3,81	3,38
2	Gefitinib	3,2	3,82	3,92
3	Erlotinib	2,7	2,50	3,20
4	Sorafenib	3,8	5,10	4,10
5	Sunitinib	5,2	3,11	3,22
6	Dasatinib	1,8	2,81	2,80
7	Lapatinib	5,4	4,31	5,19
8	Nilotinib	5,0	4,89	4,63
9	Vandetanib	5,0	4,28	4,41
10	Axitinib	-	3,83	3,82
11	Cabozantinib	-	4,33	4,4
12	Regorafenib	-	0,01	4,41
13	Afatinib	-	3,34	3,76
14	Nintedanib	3,0	3,47	3,50
15	Lenvatinib	3,3	3,14	2,81
16	Osimertinib	-	3,85	3,24
17	Brigatinib	5,2	3,01	3,79
18	Neratinib	-	3,86	4,24
19	Dacomitinib	3,9	4,28	4,34
20	Erdafitinib	-	4,42	3,29
21	Avapritinib	-	3,60	2,25
22	Pemigatinib	-	2,95	2,90
23	Ripretinib	5,6	5,23	4,19
24	Tivozanib	4,3	4,02	3,79

Для оцінки відповідності розрахованих значень LogP з доступними експериментальними даними було проведено розрахунок лінійної регресії для залежності між експериментальним LogP(Experimental) та розрахованим LogP(ADMETLab-3) за рівнянням 2.1. Розрахунках параметрів моделі лінійної регресії виконувався методом найменших квадратів (МНК) у програмному пакеті OriginPro 2016.

$$\text{LogP}(\text{ADMETLab-3}) = A * \text{LogP}(\text{Experimental}) + B \quad (2.1)$$

Результати лінійної регресії для параметрів, розрахованих платформою ADMETLab-3, показано на рисунку 2.1. При розрахунках МНК параметр А був фіксований як 1, а параметр В дорівнював -0.205 ± 0.112 , відповідно. Відповідність розрахованих даних лінійній моделі оцінювалася коефіцієнтом детермінації, R^2 , який надає інформацію наскільки добре лінія регресії наближається до фактичних даних. Для розрахунків платформою ADMETLab-3 R^2 дорівнював 0.48, що вказує на те, що тільки 48% даних відповідають експерименту.

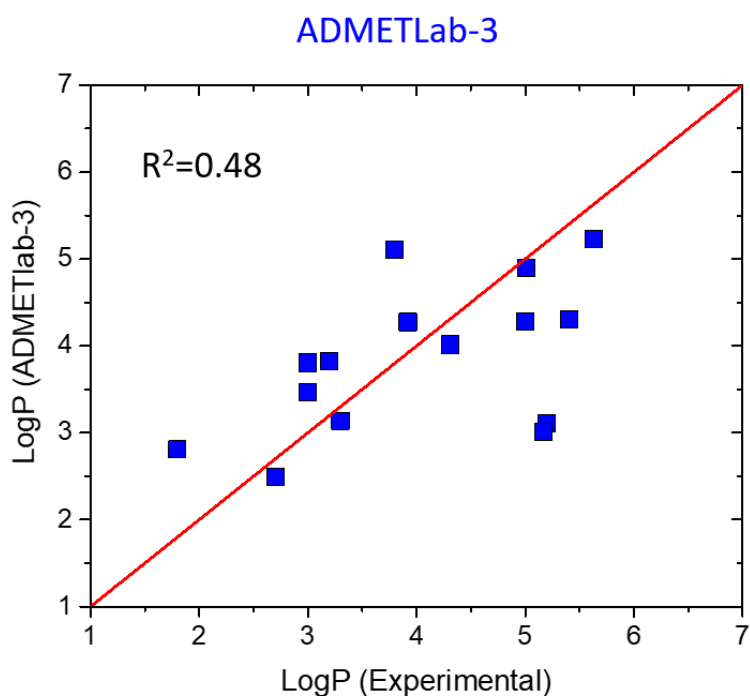


Рис. 2.1 - Порівняння експериментальних значень LogP для ряду ІТК 1-24 та розрахованих онлайн-сервером ADMETLab-3.

Аналогічні розрахунки LogP були виконані з використанням платформи SwissADME, як показано на рисунку 2.2. При розрахунках МНК параметр А був фіксований як 1, а параметр В дорівнював -0.221 ± 0.176 , відповідно. Для розрахунків платформою SwissADME коефіцієнт детермінації R^2 дорівнював 0.62, що вказує на декілька кращу відповідність з експериментом.

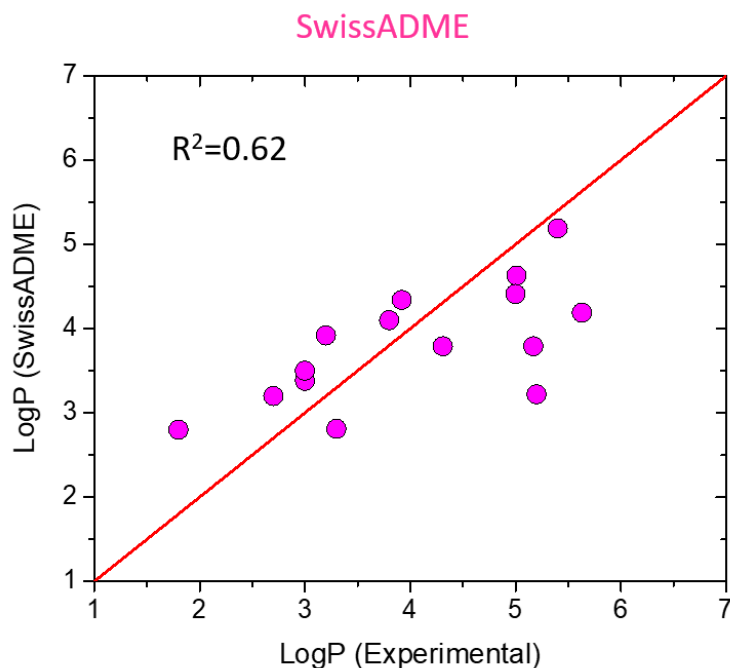


Рис. 2.2 - Порівняння експериментальних значень LogP для ряду ІТК 1-24 та розрахованих онлайн-сервером SwissADMET.

З точки зору прогнозування, оцінка підгонки регресії, отриманої для цих методів, показує, що ADMETlab і SwissADME характеризуються доволі низькими значеннями коефіцієнта детермінації. Зокрема, ADMETlab і SwissADME показують кореляцією з експериментальними значеннями $R^2 = 0,48$ та $0,62$, відповідно. Тому доцільним є використання обох рядів розрахованих параметрів для консенсус прогнозу відповідності розрахованих та експериментальних значень LogP. На рис. 2.3 показано результати аналізу лінійної регресії для спільного масиву параметрів LogP(ADMETlab-3 + SwissADME). Для консенсус прогнозу коефіцієнт детермінації R^2 дорівнював 0.88 , що вказує на доволі високу відповідність з експериментом. При розрахунках МНК параметр А був фіксований як 1, а параметр В дорівнював -0.195 ± 0.122 , відповідно.

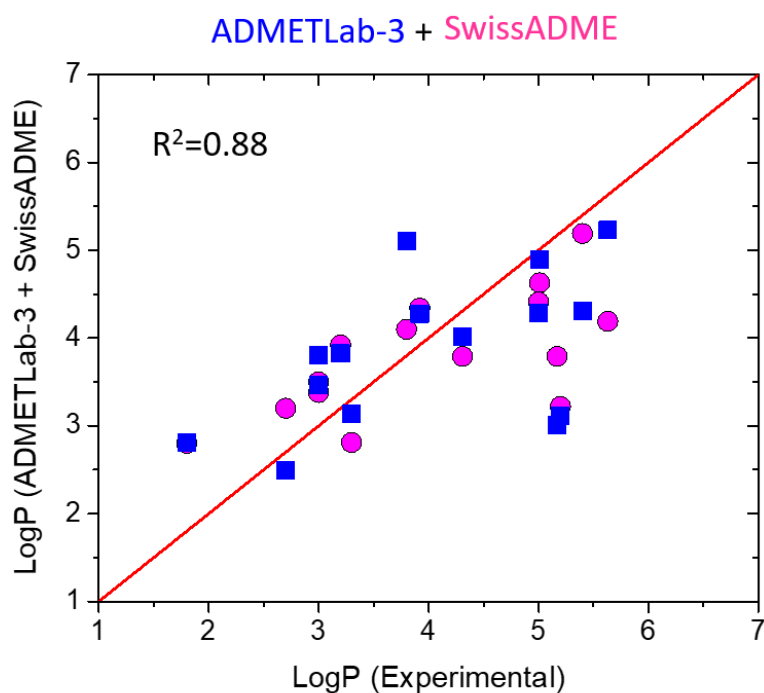


Рис. 2.3 - Сумісне порівняння експериментального LogP та розрахованого веб-платформами ADMETLab-3 та SwissADME.

Для оцінки прогностичних властивостей лікоподібність (drug-likeness) були використані обидві платформи ADMETLab-3 та SwissADME. Результати розрахунку представлені у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 - Фізико-хімічні та фармакокінетичні параметри розраховані з використанням онлайн-платформ ADMETLab-3 та SwissADME.

Препарат	Consensus LogP _{o/w}		TPSA		drug-likeness score		LD ₅₀ (mg/kg)	
	Swiss ADME	ADMET Lab-3	Swiss ADME	ADMET Lab-3	Swiss ADME (Bio-availability Score)	ADMET Lab-3 (QED з таблиці 2)	Pro Tox-3	
Противірусні (КОВІД-19) препарати								
Atazanavir	3.80	2.956	171.22	171.22	0,17	0,143	200	
Danoprevir	2.63	2.126	182.66	169.44	0,17	0,308	2500	
Ebselen	0.99	3.043	22.00	22.00	0,55	0,622	5000	
Masitinib	4.01	2.969	101.63	73.39	0,55	0,362	1190	
Ensitrelvir	3.05	2.498	117.45	117.45	0,17	0,334	1000	
Nirmatrelvir	1.89	1.498	131.40	131.4	0,55	0,504	3000	

Продовження Таблиці 2.2								
Антигіпертензивні препарати								
Valsartan	2.90	3.109	112.07	112.07	0,56	0,623	5000	
Forasartan	3.57	3.791	98.06	98.06	0,56	0,415	1190	
Pratosartan	4.06	3.628	89.35	89.35	0,56	0,454	163	
Telmisartan	5.98	5.445	72.94	72.94	0,85	0,243	500	
Azilsartan	3.79	3.777	123.24	123.24	0,56	0,376	2000	
Losartan	3.09	3.149	92.51	92.51	0,56	0,608	298	
Irbesartan	4.28	3.547	87.13	87.13	0,55	0,587	200	
Eprosartan	3.95	4.064	120.66	92.42	0,56	0,459	298	
Embusartan	4.33	3.601	102.76	102.76	0,56	0,398	1370	
Olmesartan	3.08	2.375	129.81	129.81	0,56	0,377	298	
Candesartan	3.53	3.34	118.81	118.81	0,56	0,392	1075	

З використанням платформи SwissADME були також розраховані радары біодоступності. На рис. 2.4 показані результати розрахунку для енстрелвіру, нірматрелвіру, ірбесартану та ембусартану.

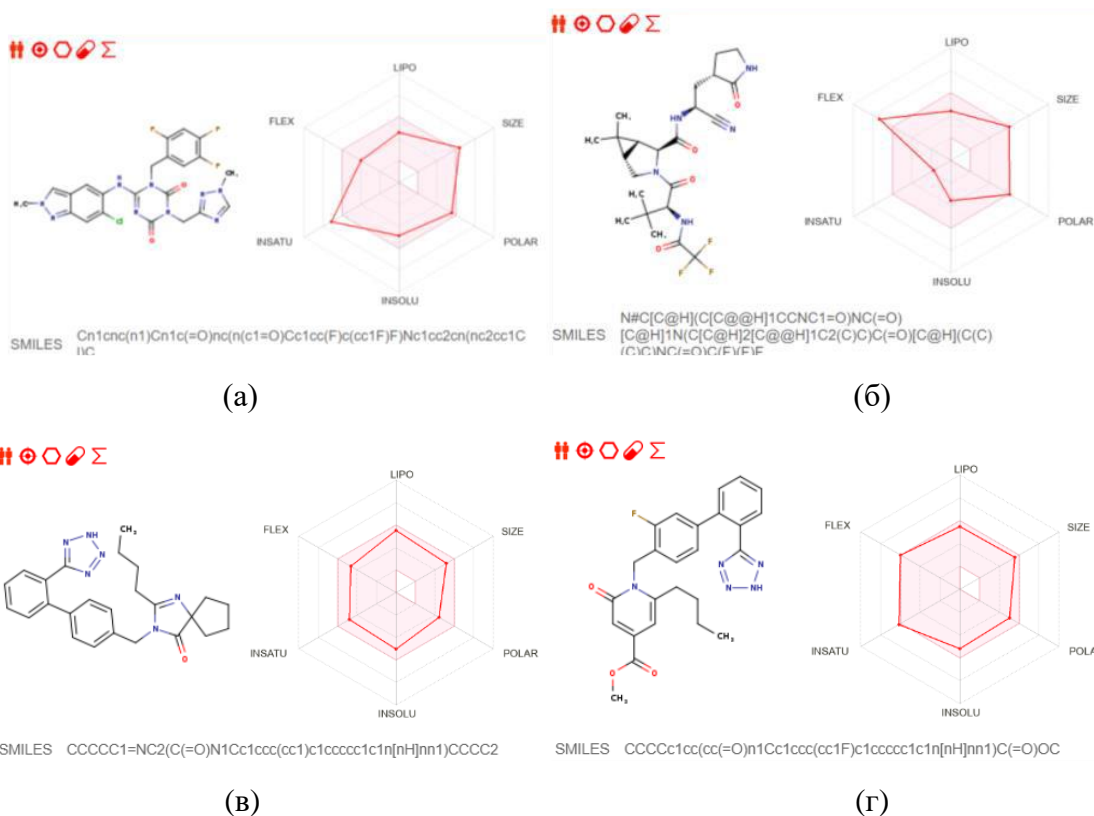


Рис. 2.4 - Результати розрахунку радару біодоступності для енстрелвіру (а), нірматрелвіру (б), ірбесартану (в) та ембусартану (г).

Результати розрахунку біодоступності показують, що всі досліджені сполуки мають оптимальну біодоступність.

Аналіз розрахованого параметру ліко-подібності (таблиця 2.2) показав що розрахунки онлайн-платформою SwissADME не враховують особливості будови досліджуваних сполук і для ряду сартанів показують доволі близькі значення, при тому, що структури сполук доволі різні (рис. 2.5).

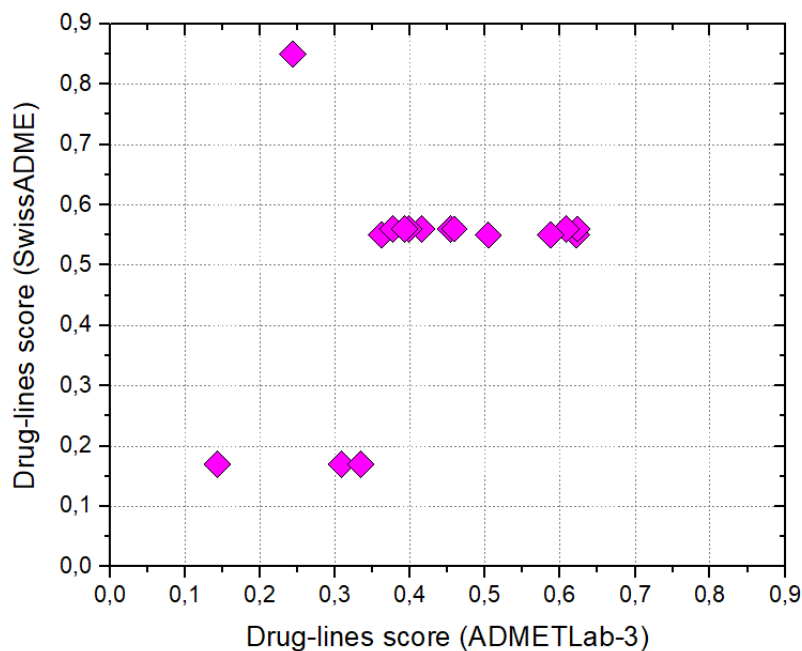


Рис. 2.5 – Порівняння розрахункових даних параметру ліко-подібності з використанням двох онлайн-платформ ADMETLab-3 та SwissADME.

На відміну від SwissADME, результати розрахунку платформою ADMETLab-3 виявилися більш чутливими до локальних змін у ряді сартанів. Таким чином, слід відмітити недоліки використання онлайн-платформ SwissADME для оцінки ліко-подібності.

ВИСНОВКИ

З використанням онлайн-платформ SwissADME та AMDETLab 3.0 виконані розрахунки, прогнозування та аналіз фізикохімічних та фармакокінетичних характеристик широкого ряду протівірусних, протиковідних та антигіпертензивних препаратів на основі похідних валсартану, в також, серії інгібіторів тирозинкінази (ІТК) та встановлено наступне:

- для прогнозування ліпофільності LogP кращі результати за критерієм коефіцієнту детермінації R^2 спостерігалися для розрахунків на онлайн-платформі SwissADME.
- для прогнозування ліпофільності рекомендовано використовувати консенсус прогноз за результатами розрахунку на обох платформах SwissADME та AMDETLab 3.0.
- показано недоліки використання онлайн-платформ SwissADME для оцінки ліко-подібності.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pires, D. E. V., Blundell, T. L. & Ascher, D. B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *J. Med. Chem.* - 2015. - №58. – P. 4066–4072.
2. Cheng, F. *et al.* admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J. Chem. Inf. Model.* - 2012. - № 52. – P. 3099–3105.
3. Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. iLOGP: A Simple, Robust, and Efficient Description of n-Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach. *J. Chem. Inf. Model.* - 2014. - № 54. – P. 3284–3301.
4. Daina, A. & Zoete, V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem.* - 2016. - № 11. – P. 1117–1121.
5. Hughes J, Rees S, Kalindjian S, Philpott K. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol.* - 2011 – V. 162, № 6. – P. 1239–1249. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>.
6. de Ruyck J, Brysbaert G, Blossey R, Lensink M. Molecular docking as a popular tool in drug design, an in silico travel. *Adv Appl Bioinforma Chem.* - 2016. – V.9, ch.1. – P. 1–11. <https://doi.org/10.2147/AABC.S105289>.
7. Prieto-Martínez FD, Lopez-Lopez E, Euriñe Juares-Mercado K, Medina-Franco JL. Computational drug design methods—current and future perspectives. Elsevier BV. - 2019. - P. 19–44. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816125-8.00002-x>.
8. Xu J, Hagler A. Chemoinformatics and drug discovery. *Molecules.* - 2002. – V. 7, ch.8. – P. 566–600. <https://doi.org/10.3390/70800566>.
9. Satyanarayanan SD, Hill RA. Medicinal chemistry for 2020. *Future Med Chem.* -2011. – V.3, №14. – P. 1765–1786. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.135>.

10. Ritchie, T. J., Ertl, P. & Lewis, R. The graphical representation of ADME-related molecule properties for medicinal chemists. *Drug Discov.* - 2011. - №16. – P. 65–72.
11. Lovering, F., Bikker, J. & Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* - 2009. - №52. – P. 6752–6756.
12. O’Boyle, N. M. *et al.* OpenBabel: An open chemical toolbox. *J. Cheminform.* – 2011. – V.3, №33.
13. Ertl, P., Rohde, B. & Selzer, P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J. Med. Chem.* – 2000. - №43. – P. 3714–3717.
14. Tian, S. *et al.* The application of in silico drug-likeness predictions in pharmaceutical research. *Adv Drug Deliv Rev.* - 2015. - №86. – P. 2–10.
15. Kok-Yong S, Lawrence L. Drug distribution and drug elimination. – 2015/InTech. <https://doi.org/10.5772/59929>.
16. Li AP. Screening for human ADME/Tox drug properties in drug discovery. *Drug Discov Today.* – 2001. – V.6, №7. – P. 357–366. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(01\)01712-3](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(01)01712-3).
17. Tsuji A. Impact of transporter-mediated drug absorption, distribution, elimination and drug interactions in antimicrobial chemotherapy. *J Infect Chemother.* - 2006. – V.12, №5. – P. 241–250. <https://doi.org/10.1007/s10156-006-0478-3>.
18. Ellison CM, Enoch SJ, Cronin MT. A review of the use of in silico methods to predict the chemistry of molecular initiating events related to drug toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* - 2011. – V.7, №12. – P. 1481–1495. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.629186>.
19. Bruns, R. F. & Watson, I. A. Rules for Identifying Potentially Reactive or Promiscuous Compounds. *J. Med. Chem.*- 2012. - № 55. – P. 9763–9772.

20. Ekins S, Freundlich JS, Choi I, Sarker M, Talcott C. Computational databases, pathway and cheminformatics tools for tuberculosis drug discovery. *Trends Microbiol.* - 2011. – V.19, №2. – P. 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2010.10.005>.
21. Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* - 2019. – V. 18, №6. – P. 463–477. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0024-5>.
22. Begam BF, Kumar JS. A study on cheminformatics and its applications on modern drug discovery. *Proc Eng.* – 2012. - V.38. – P. 1264–1275. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2012.06.156>.
23. Martinez-Mayorga K, Madariaga-Mazon A, Medina-Franco JL, Maggiora G. The impact of chemoinformatics on drug discovery in the pharmaceutical industry. *Expert Opin Drug Discovery.* – 2020. – V.15, №3. – P. 293–306. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1696307>.
24. Lo YC, Rensi SE, Torng W, Altman RB. Machine learning in chemoinformatics and drug discovery. *Drug Discov Today.* – 2018. –V.23, №8. – P. 1538–46. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.010>.
25. Saldivar-Gonzalez FI, Huerta-Garcia CS, Medina-Franco JL. Chemoinformatics-based enumeration of chemical libraries: a tutorial. *J Cheminform.* – 2020. – V.12, №1. <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00466-z>.
26. Rayner CR, Smith PF, Andes D, et al. Model-informed drug development for anti-infectives: state of the art and future. *Clin Pharmacol Ther.* - 2021. – V.109, №4. – P. 867–891. <https://doi.org/10.1002/cpt.2198>.
27. Saurabh S, Sivakumar PM, Perumal V, Khosravi A, Sugumaran A, Prabhawathi V. Molecular dynamics simulations in drug discovery and drug delivery. Springer Science and Business Media LLC. - 2020. – P. 275–301. https://doi.org/10.1007/978-3-030-36260-7_10.

28. Paananen J, Fortino V. An omics perspective on drug target discovery platforms. *Brief Bioinform.* – 2020. – V.21, №6. – P. 1937–1953. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz122>.
29. You H, Kim GE, Na CH, et al. An empirical model for gas phase acidity and basicity estimation. *SAR QSAR Environ Res.* - 2014. – V.25, №2. – P. 91–115. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2013.864997>.
30. Suzuki T, Ide K, Ishida M, Shapiro S. Classification of environmental estrogens by physicochemical properties using principal component analysis and hierarchical cluster analysis. *J Chem Inf Comput Sci.* – 2001. – V.41, №3. – P. 718–26. <https://doi.org/10.1021/ci000333f>.
31. Sahoo CR, Paidesetty SK, Dehury B, Padhy RN. Molecular dynamics and computational study of Mannich-based coumarin derivatives: potent tyrosine kinase inhibitor. *J Biomol Struct Dyn.* – 2020. – V.38, №18. – P. 5419–5428. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1701554>.
32. Sahoo CR, Sahoo J, Mahapatra M, et al. Coumarin derivatives as promising antibacterial agent(s). *Arab J Chem.* – 2021. – V. 14, № 2. – Art. Num. 102922. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.102922>.
33. Roskoski R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2024 update. *Pharmacological Research.* – 2024. – V. 200, – Art. Num. 107059. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107059>.
34. Yevsieieva L. V., Lohachova K. O., Kyrychenko A., Kovalenko S. M., Ivanov V. V., Kalugin O. N. Main and papain-like proteases as prospective targets for pharmacological treatment of coronavirus SARS-CoV-2. *RSC Advances.* – 2023. – V. 13, № 50. – P. 35500–35524. <https://doi.org/10.1039/d3ra06479d>.
35. Dasgupta C., Zhang L. Angiotensin II receptors and drug discovery in cardiovascular disease. – *Drug Discovery Today.* – 2011. – V. 16, № 1. – P. 22–34. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.11.016>.
36. Ardiana F., Suciati, Indrayanto G., Valsartan, in *Profiles of drug substances, excipients and related methodology*, H.G. Brittain, Editor. 2015, Academic Press. p. 431–493. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.01.004>.

37. Zahrychuk H. Y., Gladkov E. S., Kyrychenko A. V., Poliovyi D. O., Zahrychuk O. M., Kucher T. V., Logoyda L. S. Structure-based rational design and virtual screening of valsartan drug analogs towards developing novel inhibitors of Angiotensin II type 1 receptor. *Biointerface Res. Appl. Chem.* – 2023. – V. 13, № 5. – Art. Num. 440. <https://doi.org/10.33263/BRIAC135.440>
38. Dulsat J., López-Nieto B., Estrada-Tejedor R., Borrell J. I. Evaluation of free online ADMET tools for academic or small biotech environments. *Molecules.* – 2023. – V. 28, № 2. – Art. Num. 776. <https://doi.org/10.3390/molecules28020776>.