

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри

від “\_\_” \_\_\_\_\_ 2023 р.

**ВИВЧЕННЯ ХІМІЧНОГО ПРОСТОРУ КОМЕРЦІЙНО  
ДОСТУПНИХ ДЕЙТЕРОВАНИХ СПОЛУК НА ВІДПОВІДНІСТЬ  
СУЧАСНИМ ПОТРЕБАМ МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра  
студента спеціальності 102 Хімія  
ОП «Хімія»

**Рябенко Назара Руслановича**

Науковий керівник від кафедри  
професор кафедри супрамолекулярної хімії  
д.х.н. **Волочнюк Дмитро Михайлович**

Оцінка захисту роботи

---

## Анотація

У даній роботі проведено аналіз хімічного простору дейтерованих будівельних блоків наявних на ринку. Було розбито схвалені FDA лікарські засоби на реагенти потрібні для їх синтезу та знайдено співпадіння між існуючим каталогом дейтерованих будівельних блоків і списком цих реагентів. Для отриманого списку дейтерованих аналогів сполук також проведено аналіз хімічного простору. Враховуючи дані отримані в ході аналізу, запропоновано дейтеровані будівельні блоки для покращення різноманітності існуючих каталогів. Всі розрахунки були проведені використовуючи мову програмування Python та інструменти для неї Synth-On і rdkit.

*Ключові слова: ізотопний ефект дейтерію, дейтеровані реагенти, хімічний простір, фрагментація, лікарські засоби.*

This work analyzes the chemical space of deuterated building blocks available on the market. FDA-approved drugs were broken down into the reagents required for their synthesis and a match was found between the existing catalog of deuterated building blocks and the list of these reagents. A chemical space analysis was also performed for the list of deuterated analogs of the compounds. Taking into account the data obtained during the analysis, deuterated building blocks were proposed to improve the diversity of existing catalogs. All calculations were performed using the Python programming language and its tools Synth-On and rdkit.

*Keywords: deuterium isotope effect, deuterated reagents, chemical space, fragmentation, drugs.*

## Зміст

Вступ.....	4
Розділ 1. Огляд літератури .....	6
1.1. Кінетичний ізотопний ефект.....	6
1.2. Дейтеровані ліки .....	8
1.3. Метаболізм.....	9
1.4. Механізм аліфатичного гідроксилування.....	11
1.5. Механізм О-деалкілювання .....	12
1.6. Механізм N-деалкілювання .....	13
1.7. Дейтеровані ліки схвалені FDA.....	15
1.8. Висновки до розділу .....	18
Розділ 2. Результати роботи .....	19
2.1. Аналіз хімічної різноманітності комерційно доступних дейтерованих будівельних блоків .....	19
2.2. Використання Synth-On як зручного інструменту для фрагментації бібліотеки лікарських засобів .....	27
2.3. Аналіз результатів фрагментації з точки зору відповідності поточним потребам медичної хімії .....	33
Висновки .....	43
Розділ 3. Список використаних літературних джерел .....	45

## Вступ

**Актуальність теми.** Ізотопний ефект дейтерію (це кінетичний ізотопний ефект при заміщенні атома водню на дейтерій) представляє собою корисний інструмент для модифікації уже існуючих або синтезу нових лікарських засобів з покращеним метаболічним профілем. За рахунок сповільнення швидкості перетворення речовин мічених дейтерієм можливо добитися зменшення необхідної дози лікарського засобу та при цьому звести до мінімуму або навіть взагалі позбавитися небажаних побічних ефектів.

На сьогоднішній день лише два дейтерованих лікарських засоби змогли отримати схвалення FDA аби вийти на ринок. Перший препарат це Deutetrabenazine випущений під торговою маркою Austedo та схвалений у квітні 2017 року і другий Deucravacitinib випущений під торговою маркою Sotyktu та схвалений у вересні 2022 року. Наразі проводяться і подальші дослідження у цій сфері та пропонуються дейтеровані модифікації різних лікарських засобів які уже вийшли на ринок, або досі не були схвалені FDA.

Для покращення бібліотек дейтерованих будівельних блоків проведено аналіз хімічного простору вже доступних сполук на світовому ринку та досліджено можливості їх застосування для синтезу дейтерованих аналогів, схвалених FDA, лікарських засобів. Також запропоновано вибірку, відсутніх у наявних бібліотеках, дейтерованих реагентів для покращення їх різноманітності.

**Мета дослідження.** Мета даного дослідження полягає у аналізі дейтерованих будівельних блоків, які вже присутні на світовому ринку, необхідних для синтезу лікарських засобів та визначення їх доступності для подальшого ефективного дослідження у сфері дейтерованих лікарських засобів. Додатково, метою є розробка підбірки дейтерованих реагентів, відсутніх у наявних бібліотеках, з метою покращення їх різноманітності.

**Об'єкт дослідження** – дейтеровані будівельні блоки наявні на світовому ринку.

**Предмет дослідження** – аналіз хімічного простору дейтерованих будівельних блоків та дослідження можливого їх застосування для синтезу дейтерованих аналогів, схвалених FDA, лікарських засобів.

**Методи дослідження** – мова програмування Python і програмних продуктів для аналізу та роботи з хімічними даними rdkit і Synth-On.

## Розділ 1. Огляд літератури

### 1.1. Кінетичний ізотопний ефект

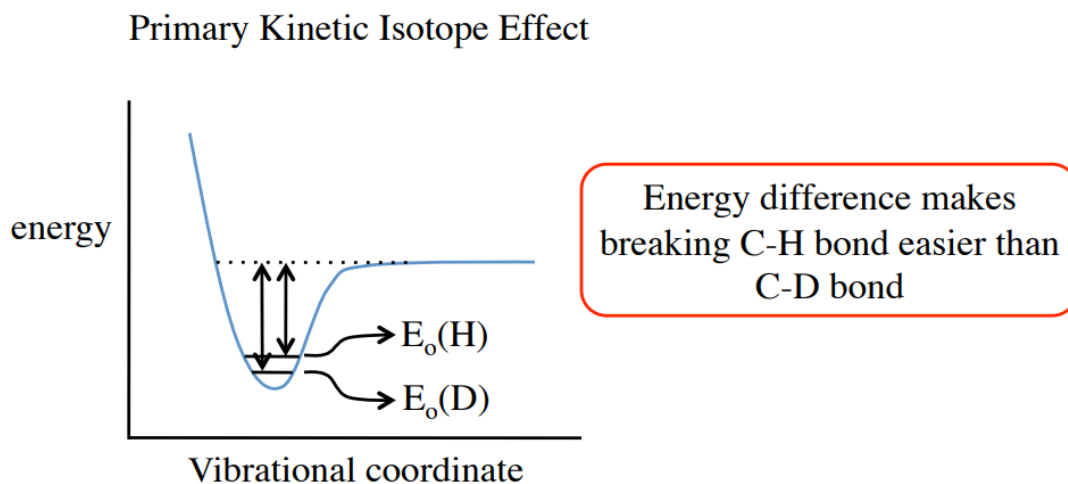
Кінетичний ізотопний ефект (КІЕ) це ефект який виникає внаслідок заміщення певного атома в молекулі на його ізотоп. Таке заміщення приводить до зміни швидкості реакцій в яких тим, чи іншим чином приймає участь цей атом. За рахунок цього у КІЕ є велика кількість можливих застосувань в фізичних, хімічних та біологічних науках, зокрема він використовуються, щоб допомогти зрозуміти кінетику реакції та механізми, але найбільш цікаве застосування КІЕ знайшов у лікарських засобах.[1-5]

Вперше дослідження в цій сфері опублікували більш ніж 70 років тому (1947 р.) вчені за ім'ям Джейкоб Бігелайзен та Марія Гепперт-Маєр, фокусуючись на дослідженні впливу ізотопів різних елементів на константи рівноваги реакцій.[1]

Існує два основні типи КІЕ: первинний та вторинний. Вони відрізняються тим, що первинний КІЕ передбачає зміну швидкості реакції внаслідок ізотопного заміщення в місці розриву зв'язку на етапі, що визначає швидкість реакції, а вторинний КІЕ зміну швидкості реакції внаслідок ізотопних заміщень у місці, відмінному від місця розриву зв'язку, на етапі, що визначає швидкість реакції. При цьому вторинний КІЕ буває трьох форм:  $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$  в залежності місця розташування заміщеного атома від розриваємого зв'язку. При цьому в розробці лікарських засобів вторинний КІЕ зазвичай не використовують, адже він зазвичай набагато нижче за первинний КІЕ та не дає майже ніяких значних переваг в швидкості реакції над не заміщеними аналогами. Також у деяких випадках, особливо при вторинному КІЕ, можна спостерігати зворотній ефект.[4-6]

Фізичний сенс КІЕ полягає у різниці частот коливання атому та його ізотопу за рахунок різних мас. Найбільше застосування знайшов саме ізотоп

гідрогену – дейтерій, адже чим більша різниця мас, тим більший і ізотопний ефект дейтерію (DIE) ми будемо спостерігати (рис. 1.1).[2, 5]



**Рис. 1.1 Відмінність енергій зв'язків С-Н і С-Д**

При цьому DIE теоретично можна визначити з рівняння:

$$\frac{k_H}{k_D} = e^{\frac{h(\nu_H - \nu_D)}{2kT}} \quad (1.1)$$

Де

- $k_H$  – константа швидкості реакції для гідрогену
- $k_D$  – константа швидкості реакції для дейтерію
- $\nu_H$  – частота коливання зв'язку для гідрогену
- $\nu_D$  – частота коливання зв'язку для дейтерію

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (1.2)$$

Де

- $k$  – константа жорсткості
- $\mu$  – зведена маса

З рівняння видно, що чим більша різниця мас між атомом та його ізотопом, в сторону збільшення маси ізотопу, тим більше будуть сповільнюватися реакції за участю цього атома. Теоретично значення DIE

при температурі 298 К приблизно дорівнює 8, але на практиці він може приймати будь які значення, навіть менше за одиницю або більше за 8. Також така модель передбачає розрив зв'язку C-H(C-D) без перехідного стану, тому в реальності значення  $DIE$  зазвичай відхиляється від 8. Константа жорсткості, яка відображає силу зв'язку, також впливає на  $KIE$  та залежить від хімічної природи речовини. Різниця між константами швидкості реакції для атома та його ізотопу зменшується зі зменшенням константи жорсткості.

Також на значення  $KIE$  впливає квантове тунелювання. Тунелювання дозволяє частинці проходити крізь енергетичний бар'єр, необхідний для активації реакції, що приводить до збільшення швидкості реакції в залежності від вірогідності такого перескоку. При цьому вірогідність частинки протунелювати залежить від її маси (чим менша маса тим більша вірогідність). Отже у водороду вірогідність тунелювання вища ніж у його ізотопу – дейтерію. Це приводить до того, що  $DIE$  може набувати і більших значень ніж 8.[2, 5]

## 1.2. Дейтеровані ліки

Дейтеровані препарати – це клас фармацевтичних препаратів, які містять дейтерій, більш важкий ізотоп водороду, замість одного або кількох атомів водороду, які містяться в типових молекулах ліків. Ця тонка модифікація може призвести до значних змін у тому, як препарат поводить себе в організмі, включаючи його фармакокінетику (як він поглинається, розподіляється, метаболізується та виводиться).

Включення дейтерію в ліки може знизити швидкість їх метаболізму, за рахунок  $DIE$ , який уповільнює хімічні реакції у порівнянні з недейтерованою формою препарату, особливо через окиснювальні шляхи в печінці або стінці кишечника. Це приводить до підвищення біодоступності вихідного препарату та його надходження в системний кровотік. При цьому дейтерієм майже не впливає на ефективність або селективність препарату за рахунок



його однакових хімічних та досить незначних змінах у його фізичних властивостей, що приводить лиш до незначного зниження гідрофобності та зміни константи дисоціації.

Головним фактором для ефективності дейтерованого препарату порівняно з його недейтерованою формою є присутність первинного D1E, що включає в себе розрив зв'язку C-D на етапі, що визначає швидкість реакції, а саме при утворенні небажаних метаболітів для цього лікарського засобу. Дейтеровані препарати, що володіють цією властивістю, можуть вимагати меншої дози та генерувати менше метаболітів. Дейтерування в першу чергу знижує швидкість виведення ліків, подовжуючи період їх напіввиведення та тривалість дії. Це забезпечує клінічні переваги, такі як підтримання подібного системного впливу з нижчими піковими рівнями та вищими мінімальними рівнями. Ці переваги полегшують застосування знижених доз або менш частих доз, що приводить до підвищеної ефективності та меншої кількості побічних ефектів.[7-9]

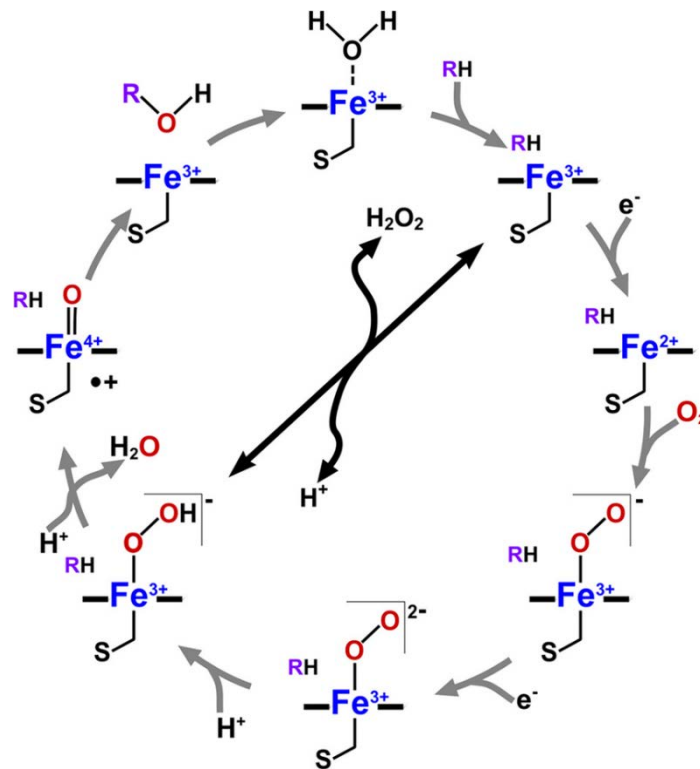
Також дейтерування використовують для стабілізації хірального центру сполук які схильні до *in vitro* та *in vivo* взаємоперетворення їх енантіомерів. За рахунок уповільнення реакції розриву зв'язку можна змістити рівновагу у бік утворення потрібного енантіомеру який буде містити дейтерій.[10]

На сьогоднішній день існує лише 2, схвалених FDA, дейтерованих препарати. Це Deutetrabenazine, схвалений у квітні 2017-го року, та *de novo* дейтерований препарат Deucravatinib, схвалений у вересні 2022-го року.[11-13]

### **1.3. Метаболізм**

Цитохром P450 (P450 або CYP) - це група ферментів, які містять гем і в основному знаходяться в ліпідному подвійному шарі ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів. Вони беруть участь у метаболізмі ліків, стероїдів і

канцерогенів, причому реакція окиснення зі змішаною функцією, що каталізується P450, є найбільш дослідженим шляхом (рис. 1.2). Різні ізоферменти CYP експресуються у ссавців, включаючи людей, деякі з них локалізовані в печінці. Номенклатура цих ізоферментів базується на трирівневій системі класифікації, яка використовує арабські цифри для сімейства, великі літери для підродини та іншу арабську цифру для гена, наприклад, як CYP1A2. На сьогоднішній день ідентифіковано понад 30 ізоферментів CYP людини, причому 90% окиснення ліків пояснюється шістьма основними ферментами (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4/5).[14, 15]



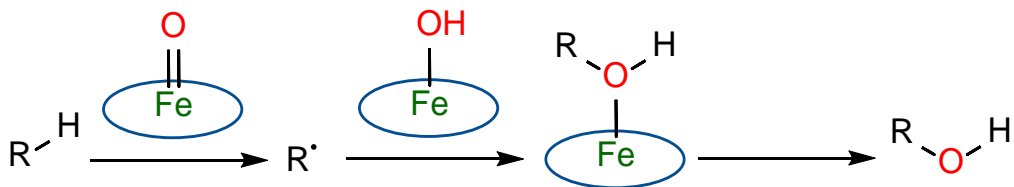
**Рис. 1.2** Каталітичний цикл цитохрому P450

Метаболізм ліків можна розділити на дві фази: фазу I та фазу II. Фаза I метаболізму включає окиснення, відновлення або гідроліз ліків, що приводить до утворення більш полярних метаболітів. Фаза II метаболізму включає кон'югацію цих метаболітів з ендogenousними молекулами, такими як

глюкуронова кислота, сульфато- або амінокислоти, що додатково підвищує їх полярність і полегшує їх виведення.

Швидкість метаболізму ліків може залежати від різноманітних факторів, включаючи генетику, вік, стать і стан захворювання. Певні ліки також можуть індукувати або пригнічувати активність ферментів, що метаболізують ліки, що призводить до змін у метаболізмі інших препаратів, які вводяться одночасно. Найбільш перспективними для розробки дейтерованих ліків є реакції метаболізму під час яких відбувається розрив C-D зв'язку.[14, 15]

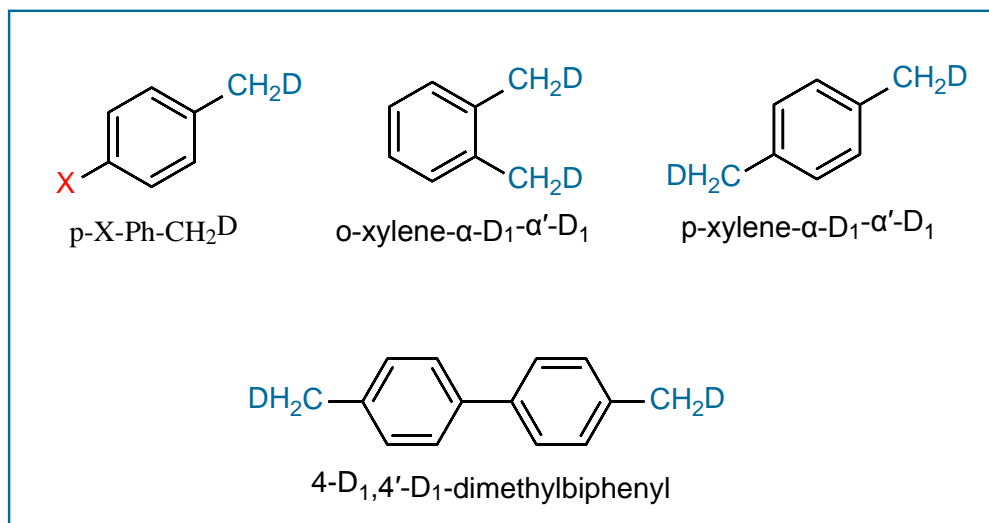
#### 1.4. Механізм аліфатичного гідроксилювання



**Рис. 1.3 Механізм аліфатичного гідроксилювання**

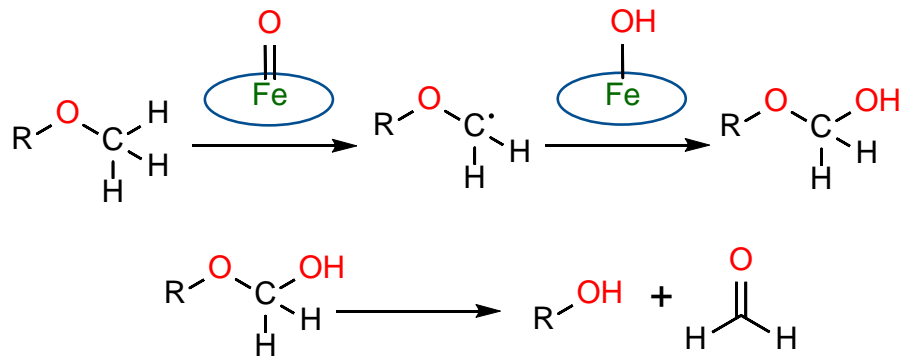
Реакції аліфатичного гідроксилювання, які каталізуються P450, починаються з відщеплення атома гідрогену від вуглеводню, що приводить до утворення органічного радикалу та гідроксиду феруму (рис. 1.3). На наступному етапі відновлення органічний радикал атакує центр Fe-OH, що веде до утворення спиртової групи. При цьому значення DІЕ досить високе (близько 8 – 10) (таблиця 1.1).[16, 17]

**Таблиця 1.1 – Внутрішньомолекулярне значення  $DIE$  для аліфатичного гідроксилювання за допомогою CYP2B1 [18, 19]**



Compound	Para substituent	$\frac{k_H}{k_D}$
p-X-Ph-CH <sub>2</sub> D	OCH <sub>3</sub>	3.69
p-X-Ph-CH <sub>2</sub> D	H	7
p-X-Ph-CH <sub>2</sub> D	Cl	8.1
p-X-Ph-CH <sub>2</sub> D	Br	8.02
p-X-Ph-CH <sub>2</sub> D	CN	11.9
o-xylene-α-D <sub>1</sub> -α'-D <sub>1</sub>	-	5.81
p-xylene-α-D <sub>1</sub> -α'-D <sub>1</sub>	-	6.06
4-D <sub>1</sub> ,4'-D <sub>1</sub> -dimethylbiphenyl	-	7.54

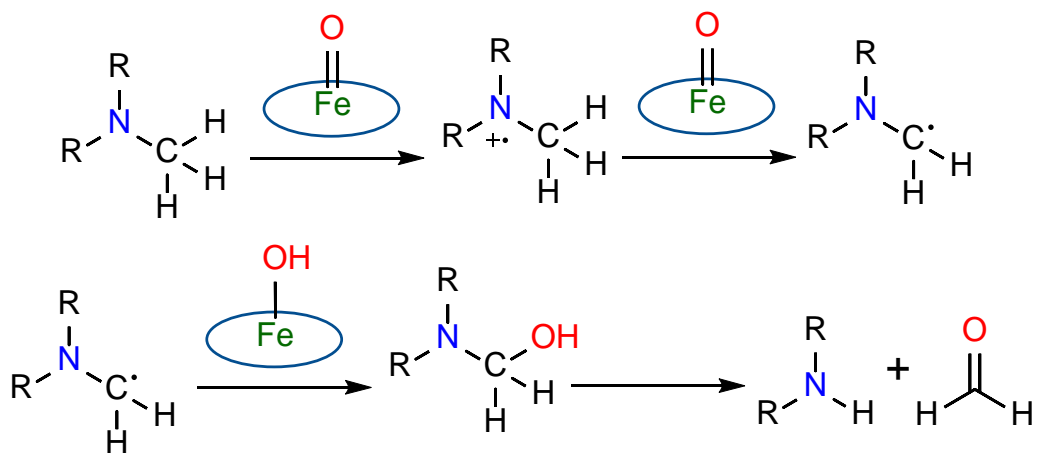
### 1.5. Механізм O-деалкілювання



**Рис. 1.4** Механізм O-деалкілювання

Реакції O-деалкілювання, які каталізуються P450, відбуваються за двоетапним механізмом, що включає відрив атома гідрогену та відновлення кисню, подібно до аліфатичного гідроксилювання (рис. 1.4). Спочатку фермент відриває атом гідрогену з карбону, розташованого поруч з киснем, утворюючи нейтральний вуглецевий радикал. Далі відбувається гідроксильна рекомбінація, в результаті чого утворюється напівацетальний проміжний продукт. Цей напівацеталь зрештою дисоціює без участі ферменту, утворюючи спирт і карбонільну сполуку. Так само як і реакції аліфатичного гідроксилювання, O-деалкілювання має високе значення DIE (близько 8 – 10).[20]

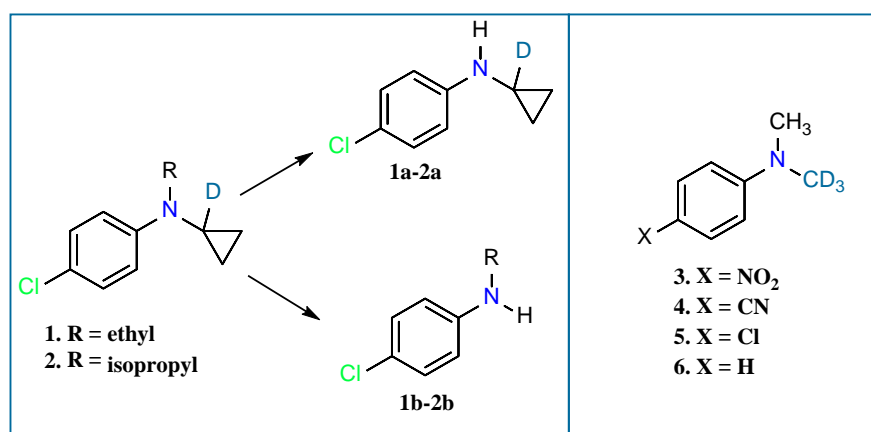
### 1.6. Механізм N-деалкілювання



**Рис. 1.5** Механізм N-деалкілювання

N-деалкілювання є основним метаболічним шляхом для багатьох лікарських засобів на основі амінів. Механізм N-деалкілювання, каталізується P450 та включає передачу електрона від неподіленої пари нітрогену до перферилу (рис. 1.5). Після цього відбувається відрив атома гідрогену з утворенням нейтрального радикалу аналогічно до реакції O-деалкілювання. В результаті ця реакція приводить до подібних продуктів (амін або спирт і карбонільна сполука) як і O-деалкілювання. Різниця полягає лише у тому, який механізм у цієї реакції, а не в продуктах, які вони утворюють. Також на відміну від O-деалкілювання стадією, яка визначає швидкість реакції, є передача електрона від неподіленої пари азоту, що в результаті призводить до зменшеного значення DIE (близько 2 – 3) (таблиця 1.2) порівняно зі значенням у випадку O-деалкілювання (близько 8 – 10) (таблиця 1.3).

**Таблиця 1.2 – Внутрішньомолекулярне значення DIE для N-деалкілювання третинних амінів за допомогою P450 [21, 22]**

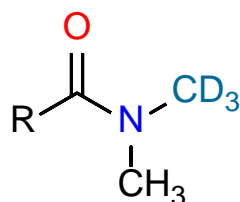


Compound	$\frac{k_H}{k_D}$
----------	-------------------

1a	2.6
2a	2.9
1b	2.9
2b	3.0
3	4.1
4	3.8
5	2.8
6	2.5

Також відомо, що хоча попередньо зазначений механізм і є основним для N-деалкілювання алкіламінів, такі нітрогеновмісні сполуки як амідні насправді можуть деалкілюватися по механізму аналогічному до O-деалкілювання (без стадії з передачею електрона, на відміну від N-деалкілювання амінів). Ймовірно це відбувається за рахунок того, що амідний нітроген має вищий потенціал окиснення ніж амінний нітроген. В результаті при N-деалкілюванні амідні мають дещо більше значення DIE (близько 4 – 7) порівняно з амінами (таблиця 1.3).[23, 24]

**Таблиця 1.3 – Внутрішньомолекулярне значення DIE для N-деметилування амідів мікросомами печінки щура, індукованим фенобарбіталом[24]**



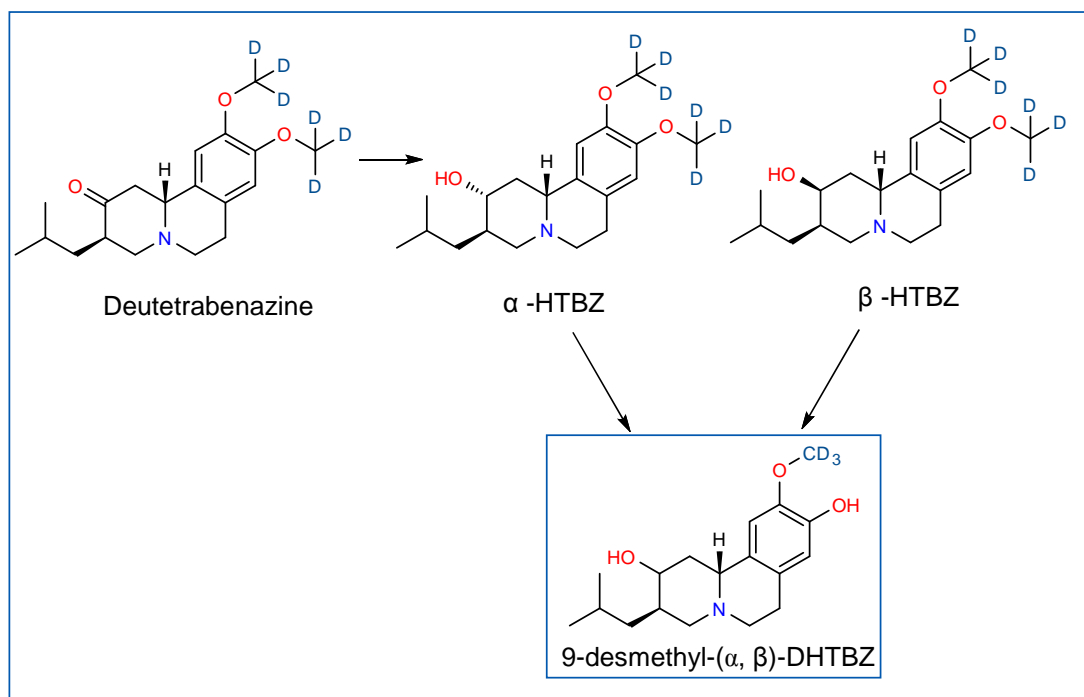
R	Compound	$\frac{k_H}{k_D}$
1 Ph	DMBA	6.55
2 PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	DMHCA	4.28
3 4-(O <sub>2</sub> N)Ph	PNBA	3.58
4 3,5-di(O <sub>2</sub> N)Ph	DNBA	-

5	C <sub>6</sub> F <sub>6</sub>	PFBA	4.43
6	H	DMF	5.84
7	4-(MeO)Ph	PMBA	5.60
8	4-(Cl)Ph	PCBA	4.81
9	4-(t-Butyl)Ph	PTBA	3.65
10	2-(Br)Ph	OBBA	5.57
11	2-(Cl)Ph	OCBA	4.97
12	2-(F)Ph	OFBA	6.91

## 1.7. Дейтеровані ліки схвалені FDA

### Deutetrabenazine:

Deutetrabenazine це високоселективний інгібітор везикулярного транспортера моноамінів 2 (VMAT2), призначений для лікування хореї, пов'язаної з хворобою Гентінгтона. Також це дейтерована версія препарату Tetrabenazine у якому гідроген в двох метокси групах замінений на дейтерій. За рахунок такої заміни сповільнюється його швидкість метаболізму яка проходить за механізмом O-деалкілювання, що приводить до зменшення необхідної дози та частоти прийому препарату, що покращує толерантність до



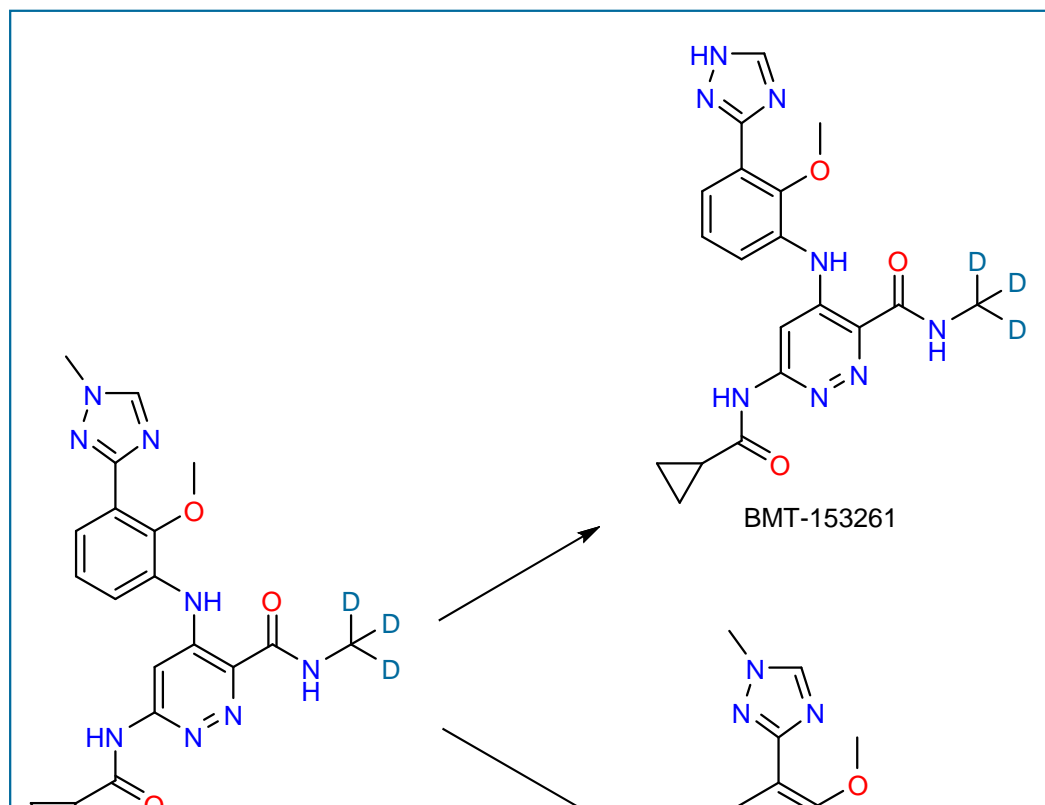


### Рис. 1.6 Метаболізм Deutetrabenazine

Deutetrabenazine як і Tetrabenazine має два основні активні метаболіти -  $\alpha$ -НТВЗ та  $\beta$ -НТВЗ, які утворюються внаслідок відновлення кетонної групи до спиртової, каталізуючись Р450 (рис. 1.6). Далі ці два метаболіти перетворюються в другорядні метаболіти які не мають активності та з рештою виводяться з організму. Головним шляхом метаболізму  $\alpha$ -НТВЗ та  $\beta$ -НТВЗ є перетворення в 9-desmethyl-( $\alpha,\beta$ )-DНТВЗ, що відбувається за механізмом О-деалкілювання, що в результаті сповільнюється за рахунок введення дейтерію. Значення напіввиведення для  $\alpha$ -НТВЗ та  $\beta$ -НТВЗ для Deutetrabenazine та Tetrabenazine відповідно є 9-10 та 5-7 годин.[12, 13, 25]

### Deucravacitinib:

Deucravacitinib це *de novo* розроблений дейтерований препарат який є селективним інгібітором тирозинкінази 2 (ТҮК2). На відміну від JAK 1/2/3 інгібіторів він є високоселективним, що приводить до покращення профілю безпеки у той час, як неселективні JAK інгібітори мають велику кількість небажаних побічних ефектів. Час напіввиведення Deucravacitinib становить 10 годин.



### **Рис. 1.7 Метаболізм Deucravacitinib**

Deucravacitinib має один основний метаболіт (ВМТ-153261) та декілька другорядних (рис. 1.7). ВМТ-153261 є активним та становить приблизно 20% системного впливу пов'язаних з препаратом компонентів. Найбільш цікавий другорядний метаболіт це М11. М11 це метаболіт, який утворюється внаслідок N-деметилування основного препарату, але за рахунок заміщення атомів гідрогену на дейтерій цей процес значно сповільнений. В результаті цей метаболіт не спостерігається як основний та кількість активного метаболіту (ВМТ-153261) збільшується. Значення DІЕ тут буде досить високим (3-7) за рахунок того, що деметилування відбувається в амідній групі.[11]

### **1.8. Висновки до розділу**

Кінетичний ізотопний ефект має велику кількість застосувань у фізичних, хімічних та біологічних науках і одним із таких варіантів є дейтерування ліків. Включення дейтерію в ліки впливає на константу швидкості реакції і може знизити швидкість їх метаболізму, що приводить до підвищення біодоступності вихідного препарату в організмі. Такі зміни у фармакокінетиці метаболічних процесів можуть бути корисними для поліпшення терапії різних захворювань, а саме покращення метаболічного

профілю (ADME), зменшення дозування лікарських засобів та їх частоти прийому.

Отже розробка і дослідження дейтерованих лікарських засобів та їх аналогів є перспективним напрямом медичної хімії, що дозволяє як досліджувати метаболічні шляхи на які впливає препарат, за рахунок введення дейтерованої мітки, так і більш цілеспрямовано, з меншою кількістю побічних реакцій, взаємодіяти з конкретною лікарською мішенню, що дозволяє максимально ефективно проводити терапію захворювання.

## Розділ 2. Результати роботи

### 2.1. Аналіз хімічної різноманітності комерційно доступних дейтерованих будівельних блоків

У рамках даного дослідження було проведено детальний аналіз хімічного простору дейтерованих будівельних блоків, які вже присутні на світовому ринку. Для цього було використано каталог, який містить 2921 різних дейтерованих реагентів з сайту C/D/N isotopes.

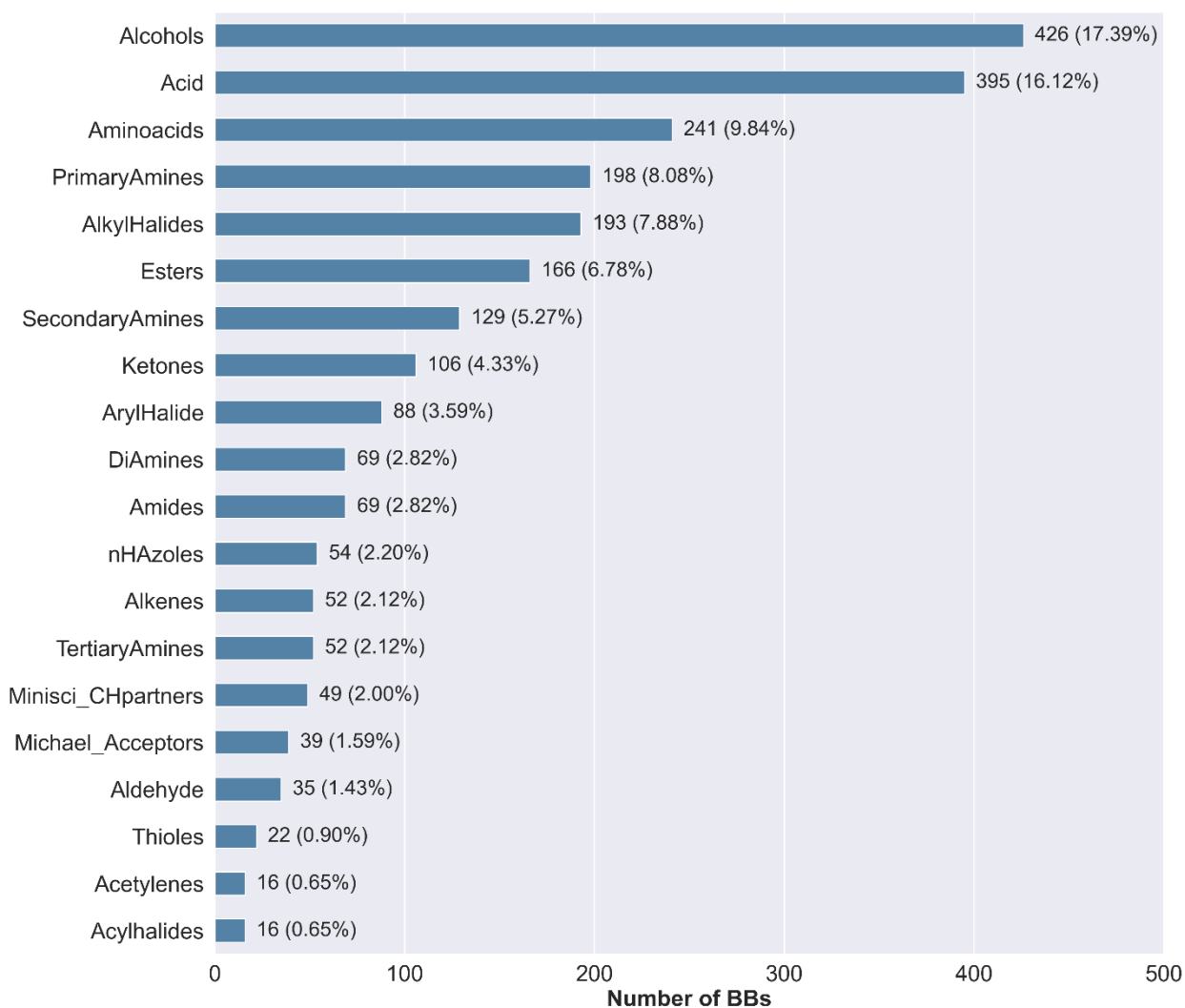
Дейтеровані реагенти було прокласифіковано за допомогою інструменту для мови програмування Python, який знаходиться у відкритому доступі та називається Synt-On [26, 27]. В результаті будівельні блоки було розділено на 3 групи: монофункціональні, біфункціональні та трифункціональні. Класифікатор інструменту Synth-On складається з бібліотеки SMARTS, яка визначає структурні особливості необхідні та відповідно заборонені для будівельних блоків придатних, як певний клас реагентів, необхідних для певної реакції, для визначеного набору хімічних реакції.

З цього каталогу вдалося прокласифікувати 1992 сполуки. Деякі реагенти не змогли бути класифіковані. Це може бути пов'язано з наявністю конфліктуючих або конкуруючих функціональних груп у таких сполуках. В результаті цих обмежень, реагенти втрачають свою придатність для використання в комбінаторній хімії, де важливо мати контроль над різними функціональними групами і забезпечити їх сумісність для бажаних реакцій.

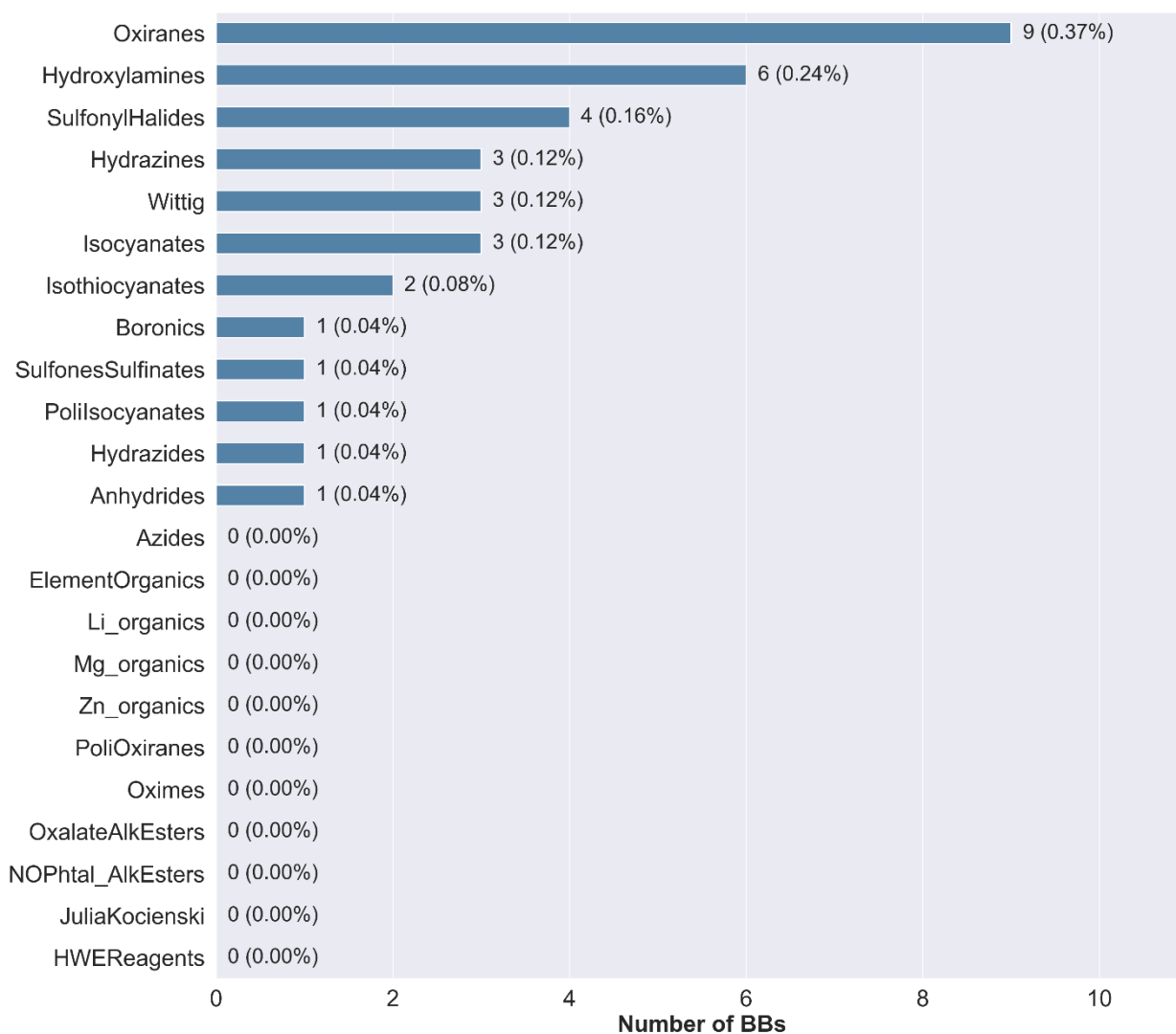
Загалом, сполуки були розділені на 43 монофункціональних, та 28 біфункціональних класів (рис. 2.1, 2.2). Зокрема, найбільш поширеними класами серед монофункціональних сполук виявилися спирти, кислоти, амінокислоти та первинні аміни, з відповідними кількостями 426 (17.39%), 395 (16.12%), 241 (9.84%) та 198 (8.08%) штук. Це результат

очікуваний, оскільки ці класи сполук відомі своєю поширеністю застосування. Реагенти з цих класів сполук мають широке застосування в комбінаторних реакціях, особливо в синтезі лікарських засобів.

У дослідженні було виявлено, що деякі важливі класи серед монофункціональних сполук, які мають значення для синтезу лікарських засобів, були досить рідкісними. Наприклад, електрофільні радикали, які використовуються в реакціях Мініскі та Міхаеля, з відповідними кількостями 49 (2%), 39 (1.59%) штук, були представлені обмеженою кількістю сполук. NH-азоли, альдегіди, сульфонілгалогеніди, боронові реагенти, та інші класи сполук, з відповідними кількостями 54 (2.2%), 35 (1.43%), 4 (0.16%), 1 (0.04%) штук, також були знайдені в обмежених кількостях. Взагалі не було знайдено реагентів таких важливих класів, як азиди, металоорганіка, оксими та інші.



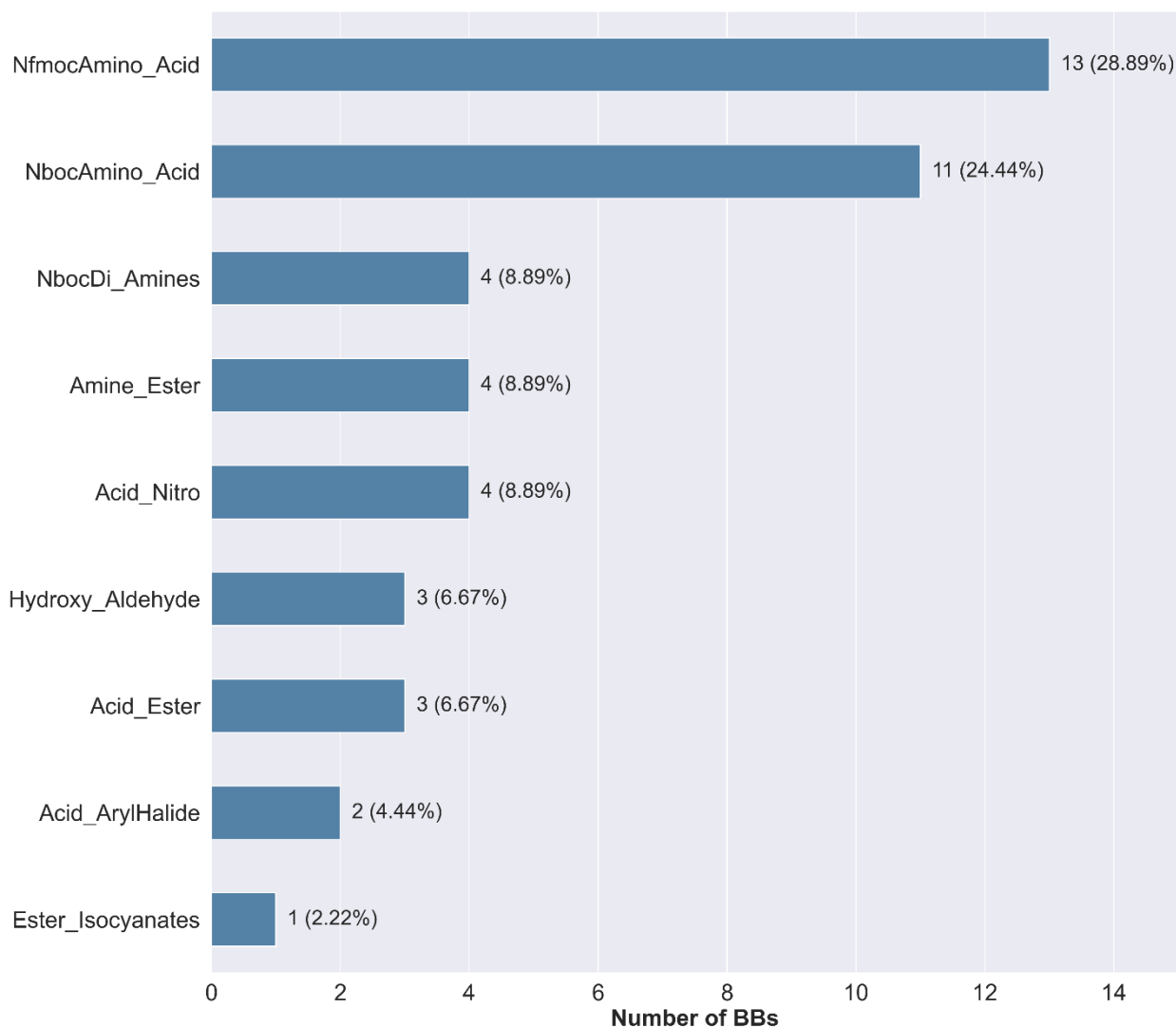
**Рис. 2.1** Найбільш представлені комерційно доступні монофункціональні дейтеровані будівельні блоки



**Рис. 2.2 Найменш представлені комерційно доступні монофункціональні дейтеровані будівельні блоки**

Із 19 класів біфункціональних сполук було знайдено сполуки лише 9 класів (рис. 2.3). Серед них найпоширенішими виявилися похідні амінокислот, такі як *N*-Fmoc-амінокислоти (*N*-Fmoc - *N*-Фторенілметилоксикарбоніл), *N*-Boc-амінокислоти (*N*-Boc - *N*-трет-Бутоксикарбоніл) та аміноестери з відповідними кількостями 13 (28.89%), 11 (24.44%) та 4 (8.89%) штук. Ці похідні широко використовуються для автоматизації синтезу пептидів і є досить популярними в цій галузі завдяки своїй ефективності. Незважаючи на їх популярність, цікаво відзначити, що серед дейтерованих реагентів було ідентифіковано лише 4 аміноестери. Також досить мало було знайдено таких важливих для синтезу ліків

біфункціональних будівельних блоків, як *N*-Вос захищені діаміни, та арилгалогеніди кислот, з відповідними кількостями 4 (8.89%) та 2 (4.44%) штуки. Та взагалі не було знайдено сполук дев'ятнадцяти серед двадцяти восьми класів. Такі класи як альдегід-арилгалогеніди, альдегід-естери та інші, хоч і не так поширені як вище зазначені будівельні блоки, але все ж таки є важливим інструментом при синтезі багатьох лікарських засобів.



**Рис. 2.3 Комерційно доступні біфункціональні дейтеровані будівельні блоки**

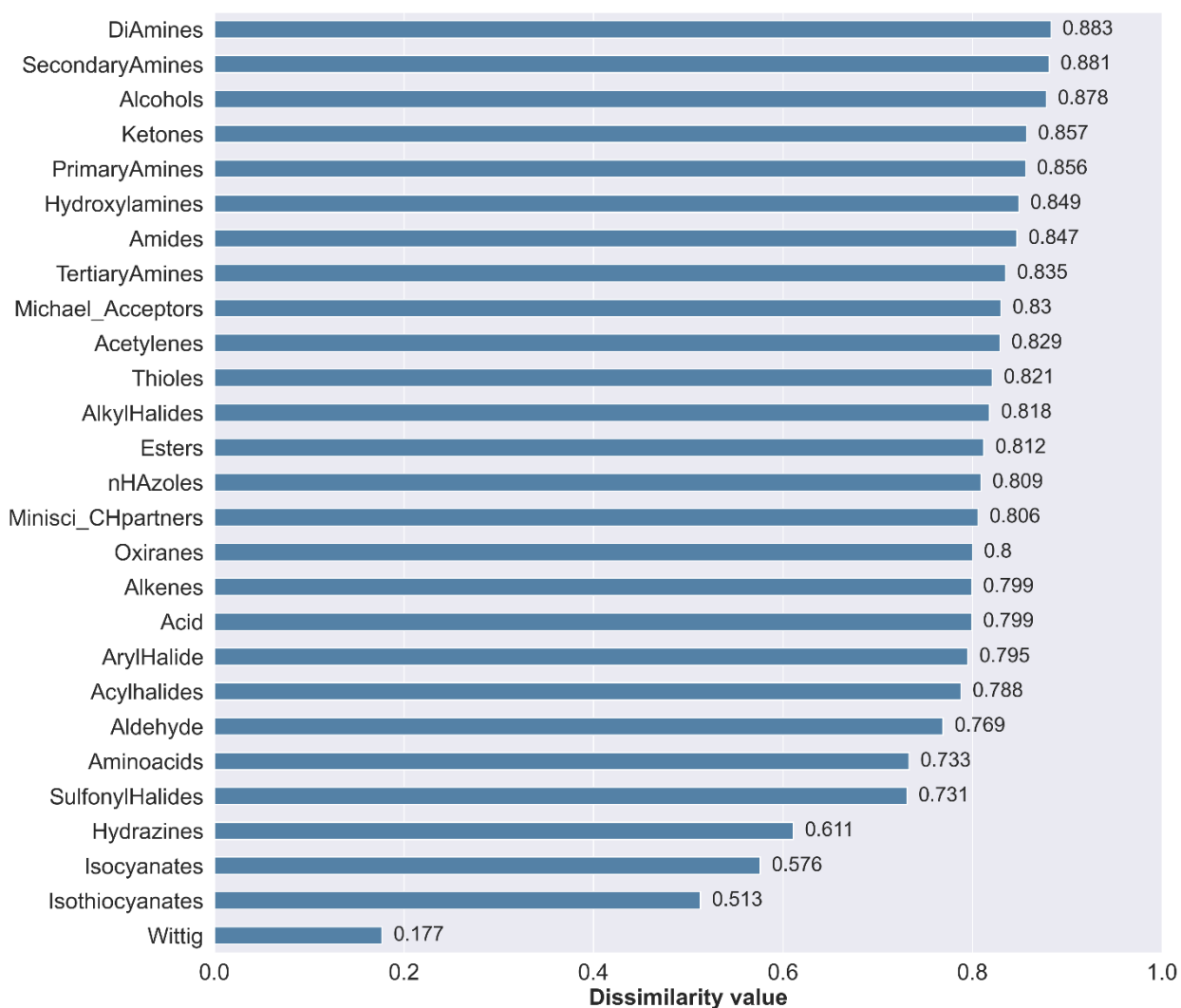
Потрібно відмітити що взагалі не було знайдено трифункціональних реагентів. Це звертає на себе додаткову увагу до синтезу ДНК кодуючих



бібліотек, адже бі- та трифункціональні сполуки мають в цьому вирішальне значення, що є важливими для розвитку медичної хімії.

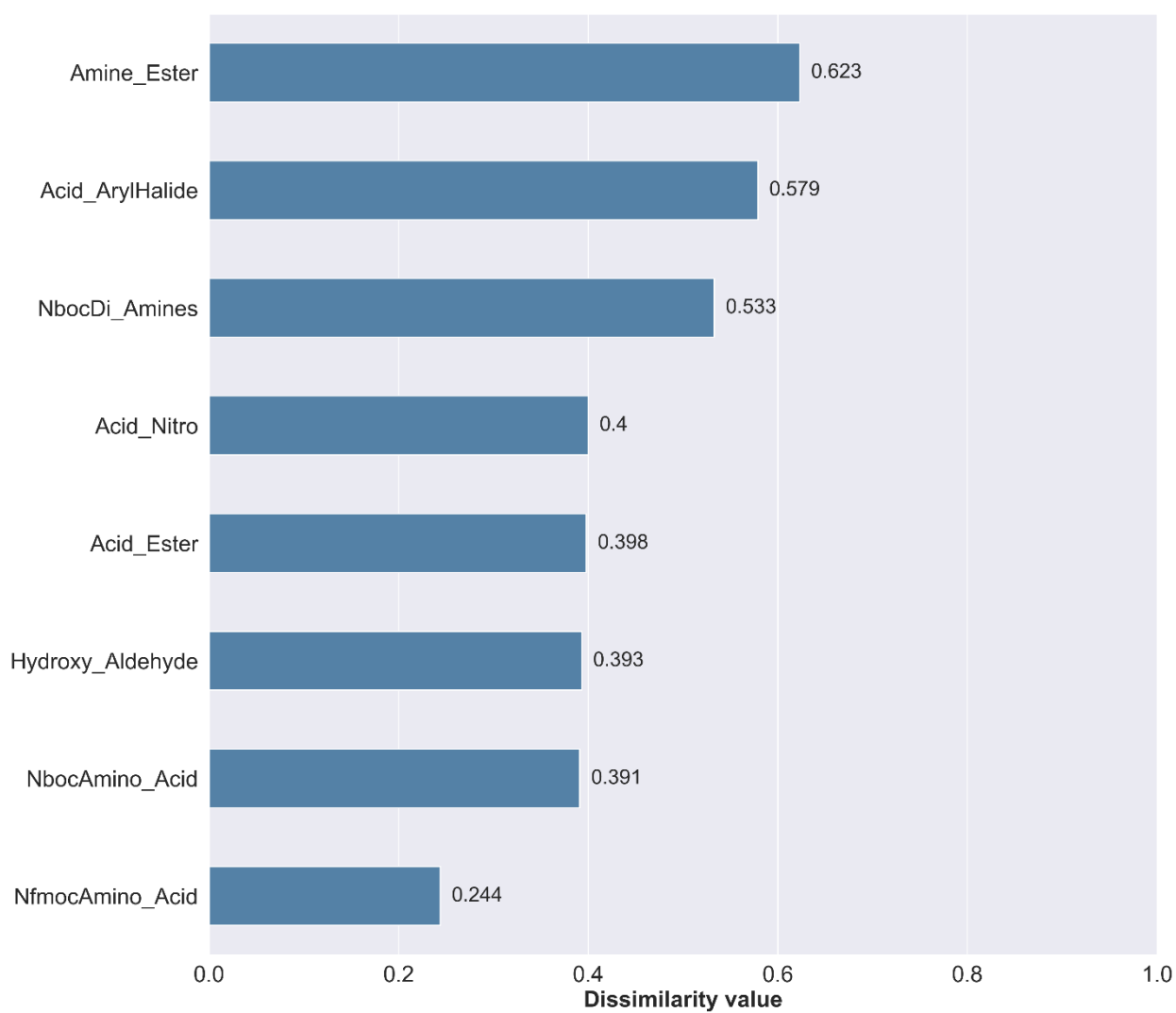
Для прокласифікованих реагентів було пораховано значення несхожості. Значення несхожості показує різноманітність певної вибірки сполук. В даній роботі для визначення цього значення було обрано алгоритм середньої попарної несхожості. В алгоритмі попарно обраховується коефіцієнт Танімото, який визначає схожість сполук, та віднімається від одиниці, що саме і дає значення несхожості між двома молекулами. По отриманій матриці несхожості обраховується середнє, що і складає несхожість певної вибірки. Коефіцієнт Танімото було обраховано для відбитків Моргана із радіусом 2.

Загалом по вибірці монофункціональних дейтерованих реагентів значення склало 0.908, що є досить гарним показником. Найбільш різноманітними реагентами виявилися діаміни, вторинні аміни, спирти та кетони з відповідними значеннями несхожості 0.883, 0.881, 0.878 та 0.857 (рис. 2.4). Найменш різноманітними виявилися гідрозини, ізоціанати, ізотіоціанати та реагенти Віттіга з відповідними значеннями 0.611, 0.576, 0.513 та 0.177.



**Рис. 2.4** Значення несхожості для комерційно доступних монофункціональних дейтерованих будівельних блоків

По вибірці біфункціональних реагентів значення несхожості склало 0.742. Найбільш різноманітними реагентами виявилися аміноестери, арилгалогеніди кислот та *N*-Вос захищені діаміни з відповідними значеннями 0.623, 0.579 та 0.533 (рис 2.5). Найменш різноманітними виявилися гідроксиальдегіди, *N*-Вос-амінокислоти та *N*-Fmoc-амінокислоти з відповідними значеннями 0.393, 0.391 та 0.244.



**Рис. 2.5** Значення несхожості для комерційно доступних біфункціональних дейтерованих будівельних блоків

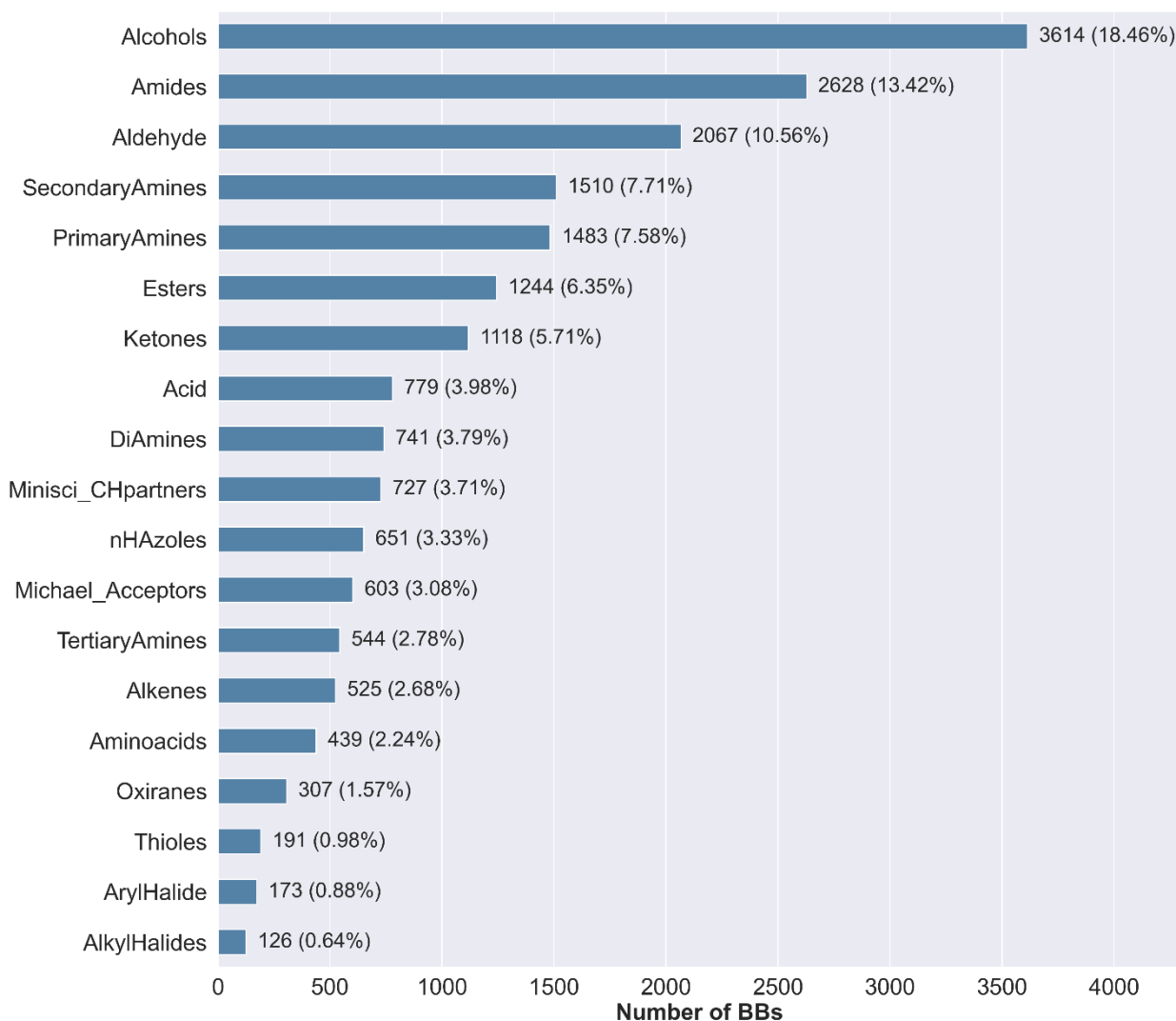
## 2.2. Використання Synth-On як зручного інструменту для фрагментації бібліотеки лікарських засобів

Проведено дослідження на можливість застосування даного списку комерційно доступних дейтерованих будівельних блоків для синтезу дейтерованих аналогів, схвалених FDA, лікарських засобів. Було вивантажено бібліотеку цих лікарських засобів загальною кількістю 3101 штук із бази даних Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США [28]. Використовуючи інструмент Synth-On, який вже був застосований для класифікації будівельних блоків, схвалені FDA лікарські засоби було розбито на фрагменти.

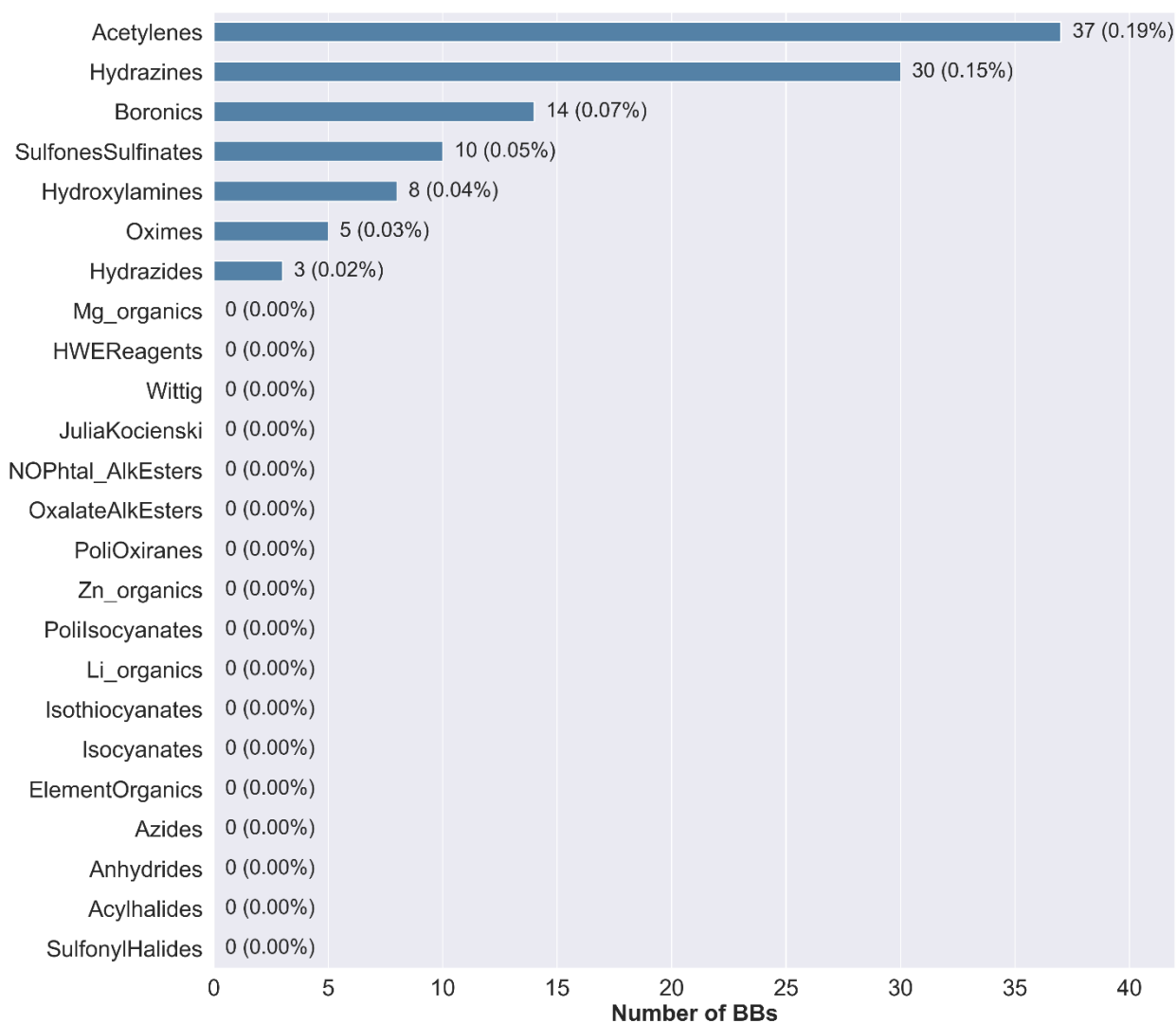
Фрагментатор інструменту Synth-On фрагментує молекули всіма можливими способами відповідно до певного переліку хімічних реакцій заданого у вигляді бібліотеки SMARTS. Обмеження цього інструменту у даному випадку полягає у відсутності можливості використання його при реакціях гетероциклізації та відсутності функціоналу для врахування просторової структури молекули.

Загалом при розбитті даної вибірки, схвалених FDA, лікарських засобів було отримано 21388 унікальних реагентів, необхідних для синтезу цих сполук. Проведено аналіз хімічного простору даної вибірки сполук. Загалом прокласифіковано 13893 реагенти (рис. 2.6, 2.7). Найбільша кількість монофункціональних реагентів спостерігається у класах спиртів, амідів, альдегідів та вторинних амінів з відповідними кількостями 3614 (18.46%), 2628 (13.42%), 2067 (10.56%) та 1510 (7.71%) штук. Найменша кількість сполук спостерігається у класах гідроксиламінів, оксимів, гідразинів з відповідними кількостями 8 (0.04%), 5 (0.03%) та 3 (0.02%) штук. Взагалі не було знайдено реагентів необхідних для синтезу, схвалених FDA, лікарських засобів таких класів, як ацилгалогеніди, ангідриди, ізоціанати,

сульфонілгалогеніди та інших, але при цьому сполуки цих класів присутні у каталозі дейтерованих реагентів.

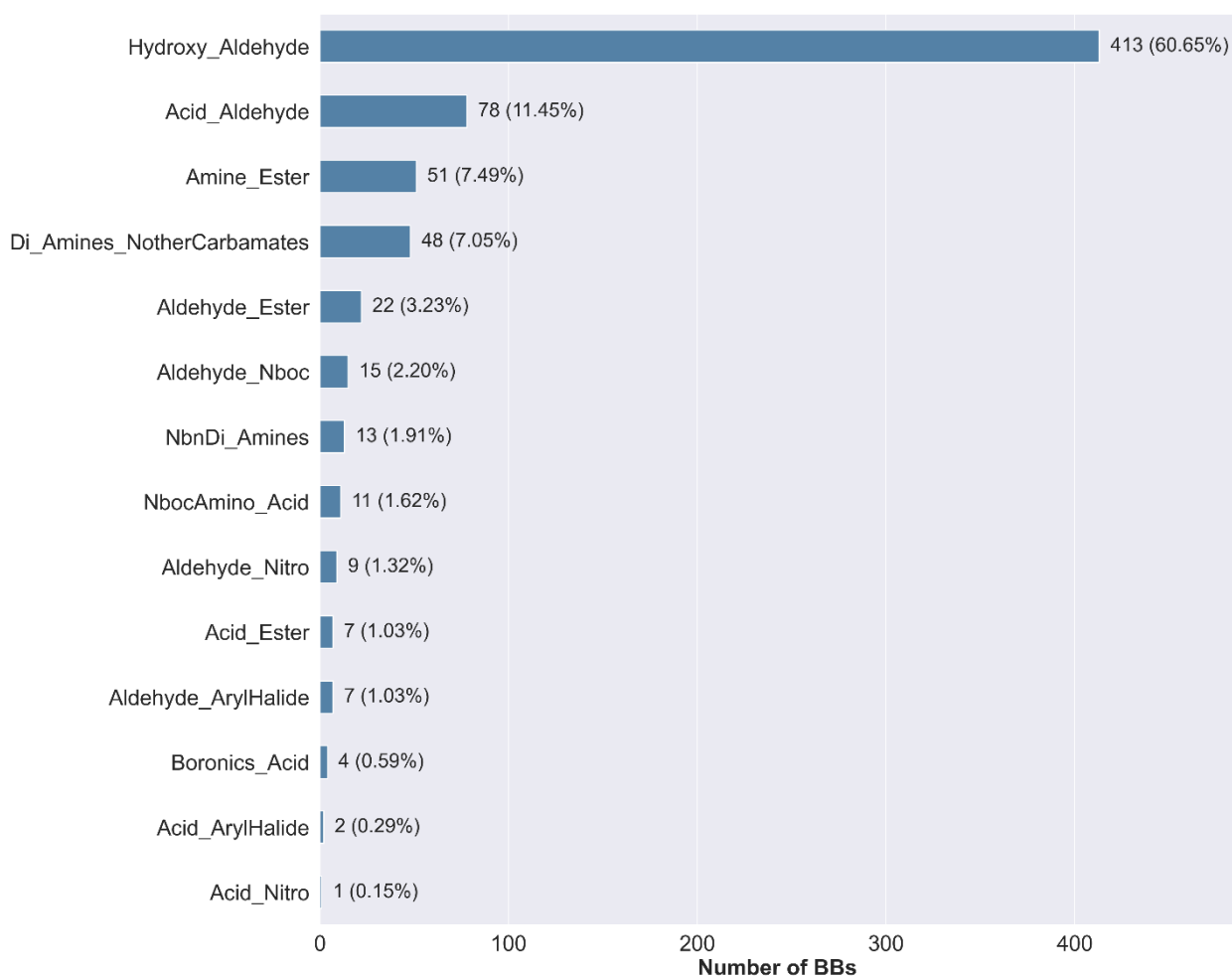


**Рис. 2.6** Найбільш представлені монофункціональні будівельні блоки необхідні для синтезу каталогу, схвалених FDA, лікарських засобів



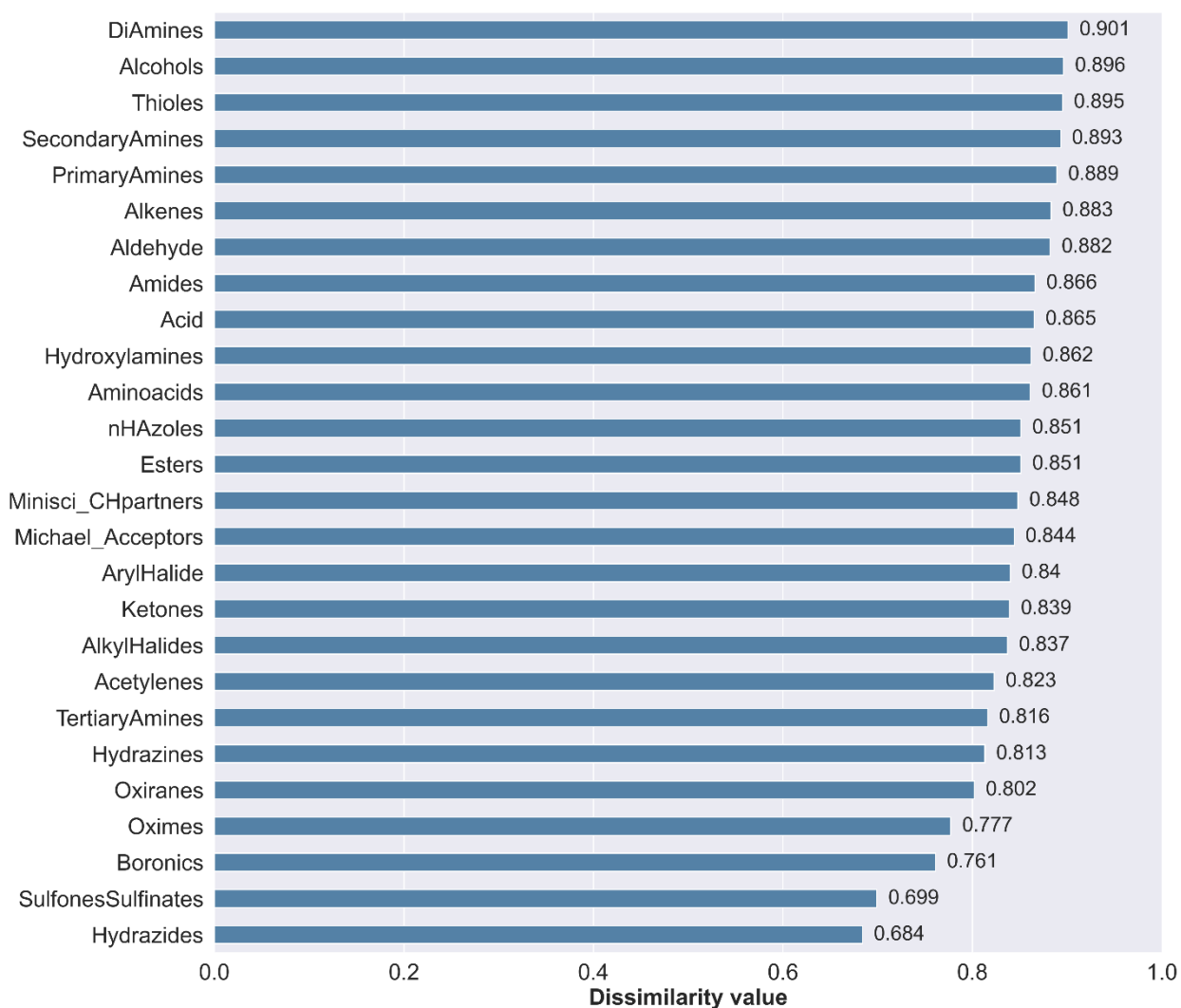
**Рис. 2.7 Найменш представлені монофункціональні будівельні блоки необхідні для синтезу каталогу, схвалених FDA, лікарських засобів**

Найпоширенішими біфункціональними реагентами необхідними для синтезу, схвалених FDA, лікарських засобів виявилися гідроксиальдегіди, кислотні альдегіди та аміноестери з відповідними кількостями 413 (60.65%), 78 (11.45%) та 51 (7.49%) штук (рис. 2.8). Найменш поширеними виявилися кислоти боронових реагентів, арилгалогеніди кислот та нітро кислоти з відповідними кількостями 4 (0.59%), 2 (0.29%) та 1 (0.15%) штук. Взагалі не знайдено реагентів *N*-Fmoc амінокислот, *N*-Boc захищених діамінів та естер ізоціанатів, які присутні серед каталогу дейтерованих сполук.



**Рис. 2.8 Біфункціональні будівельні блоки необхідні для синтезу каталогу, схвалених FDA, лікарських засобів**

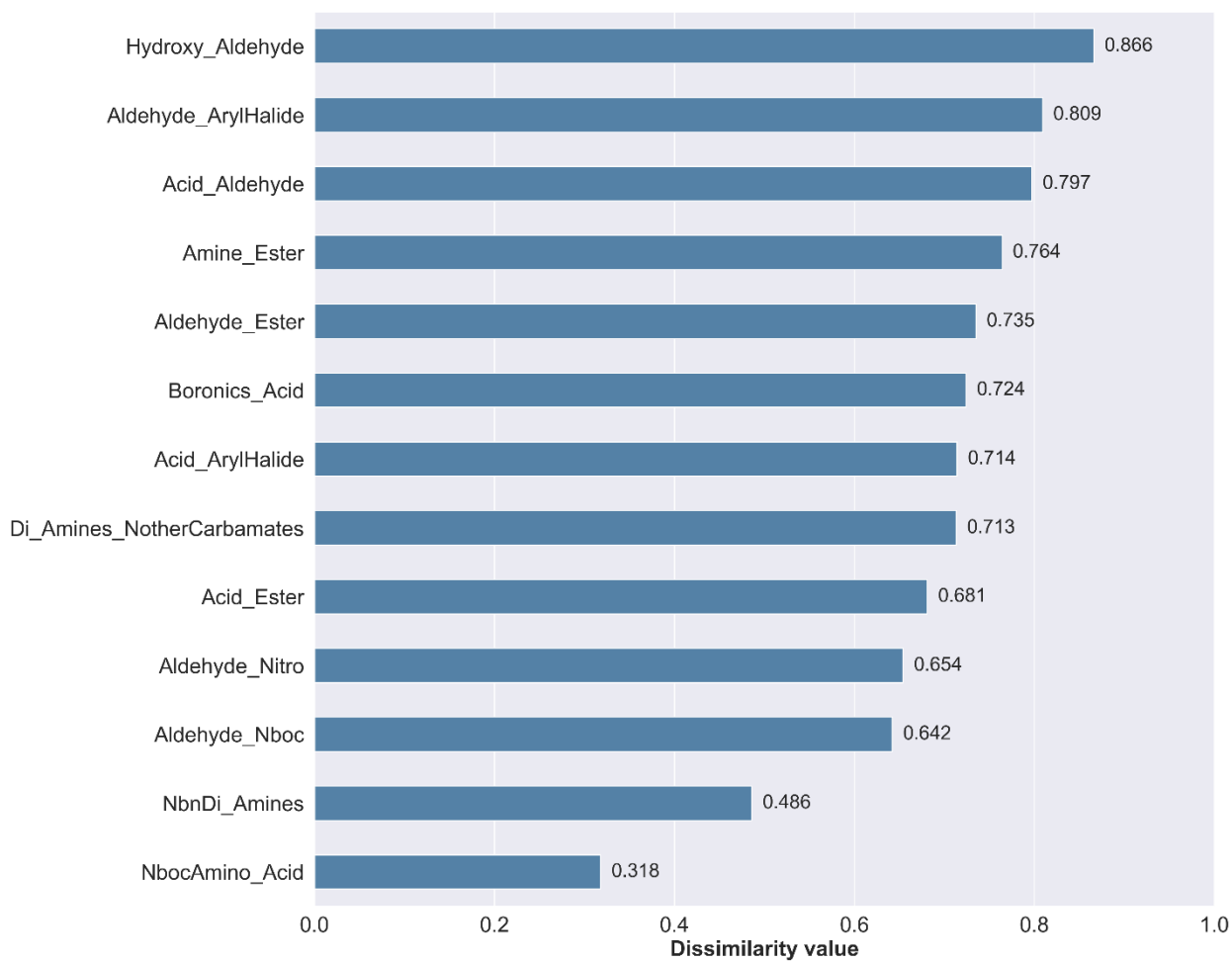
Значення несхожості було пораховано для всієї вибірки монофункціональних будівельних блоків необхідних для синтезу каталогу, схвалених FDA, лікарських засобів та склало 0.906. Найбільш різноманітними реагентами виявилися діаміни, спирти, тіоли та вторинні аміни з відповідними значеннями 0.901, 0.896, 0.895 та 0.893 (рис. 2.9). Найменш різноманітними виявилися оксими, боронові реагенти, сульфони і сульфінати та гідразини з відповідними значеннями 0.777, 0.761, 0.699 та 0.684.



**Рис. 2.9** Значення несхожості для монофункціональних дейтерованих будівельних блоків необхідних для синтезу каталогу, схвалених FDA, лікарських засобів

Для вибірки біфункціональних будівельних блоків необхідних для синтезу каталогу, схвалених FDA, лікарських засобів, значення несхожості склало 0.876. Найбільш різноманітними реагентами виявилися гідроксиальдегіди, альдегід-арилгалогеніди та кислотні альдегіди з відповідними значеннями 0.866, 0.809 та 0.797 (рис. 2.10). Найменш різноманітними виявилися *N*-Вос-альдегіди, *N*-Вп діаміни (*N*-бензил) та *N*-Вос-аміноксилоти з відповідними значеннями 0.642, 0.486 та 0.318.



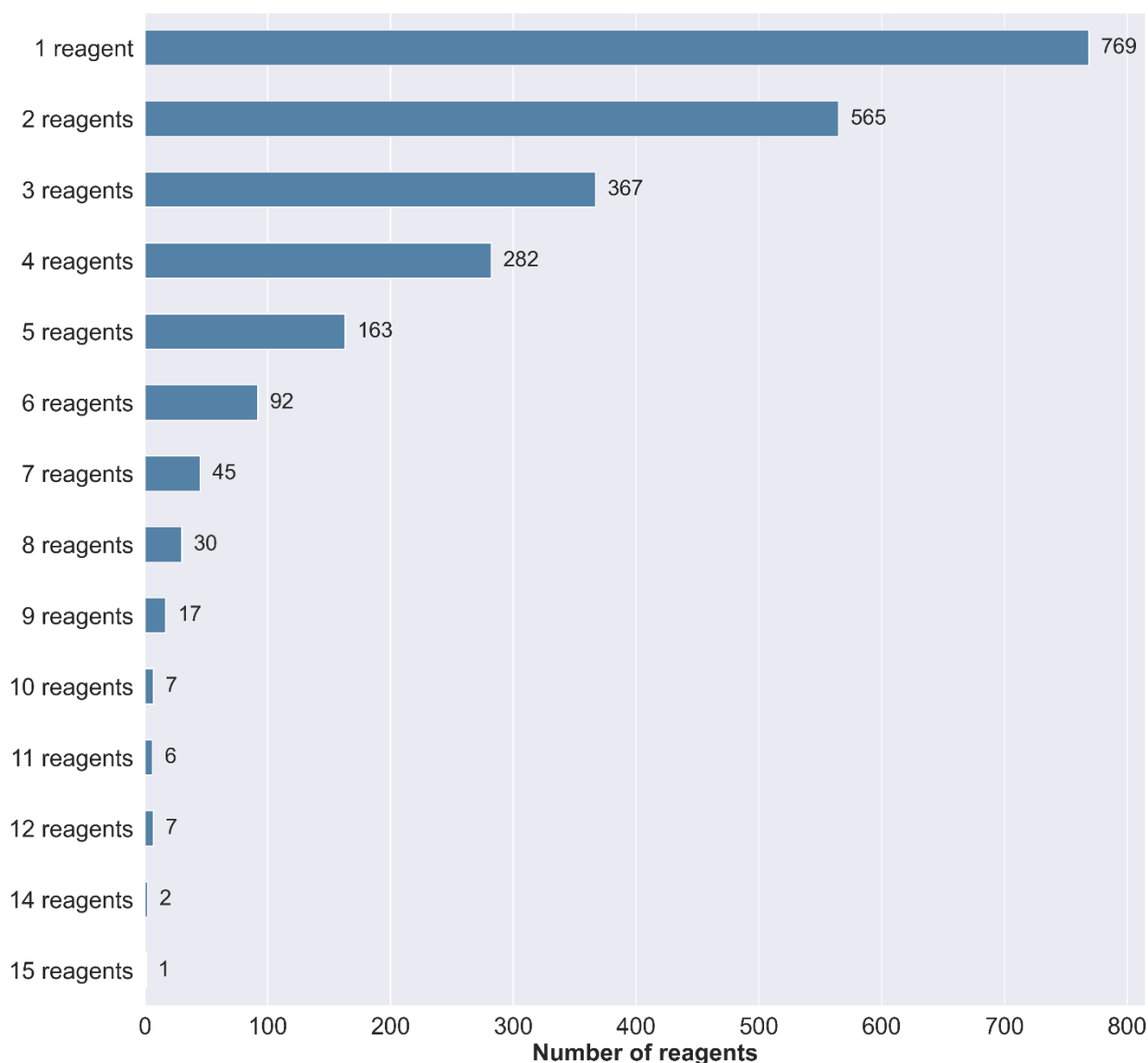


**Рис. 2.10** Значення несхожості для біфункціональних дейтерованих будівельних блоків необхідних для синтезу каталогу, схвалених FDA, лікарських засобів

### **2.3. Аналіз результатів фрагментації з точки зору відповідності поточним потребам медичної хімії**

Отримані результати фрагментації, схвалених FDA, лікарських засобів були порівняні з каталогом дейтерованих реагентів. Виявлено що серед цих сполук було знайдено 997 співпадінь, серед 2353, схвалених FDA, лікарських засобів.

Було побудовано графік розподілу кількості знайдених дейтерованих аналогів реагентів необхідних для синтезу, схвалених FDA, лікарських засобів (рис. 2.12). Як і очікувалось чим більша кількість дейтерованих аналогів реагентів була необхідна для синтезу певних сполук, тим менша кількість цих сполук. Для найбільшої частини лікарських засобів було знайдено лише один необхідний реагент серед каталогу дейтерованих сполук, що складає 769 штук, або 32.68% від загальної кількості лікарських засобів. На другому місці йдуть сполуки для яких вже потрібно 2 дейтерованих реагенти для їх синтезу і складають 565 штук та 24.01% відповідно. Загалом лікарських засобів, для синтезу яких необхідно 5 або більше дейтерованих аналогів реагентів лише 370 штук або 15.72%, що звісно негативно впливає на можливість синтезу та розвитку дослідження у сфері дейтерованих аналогів лікарських засобів.

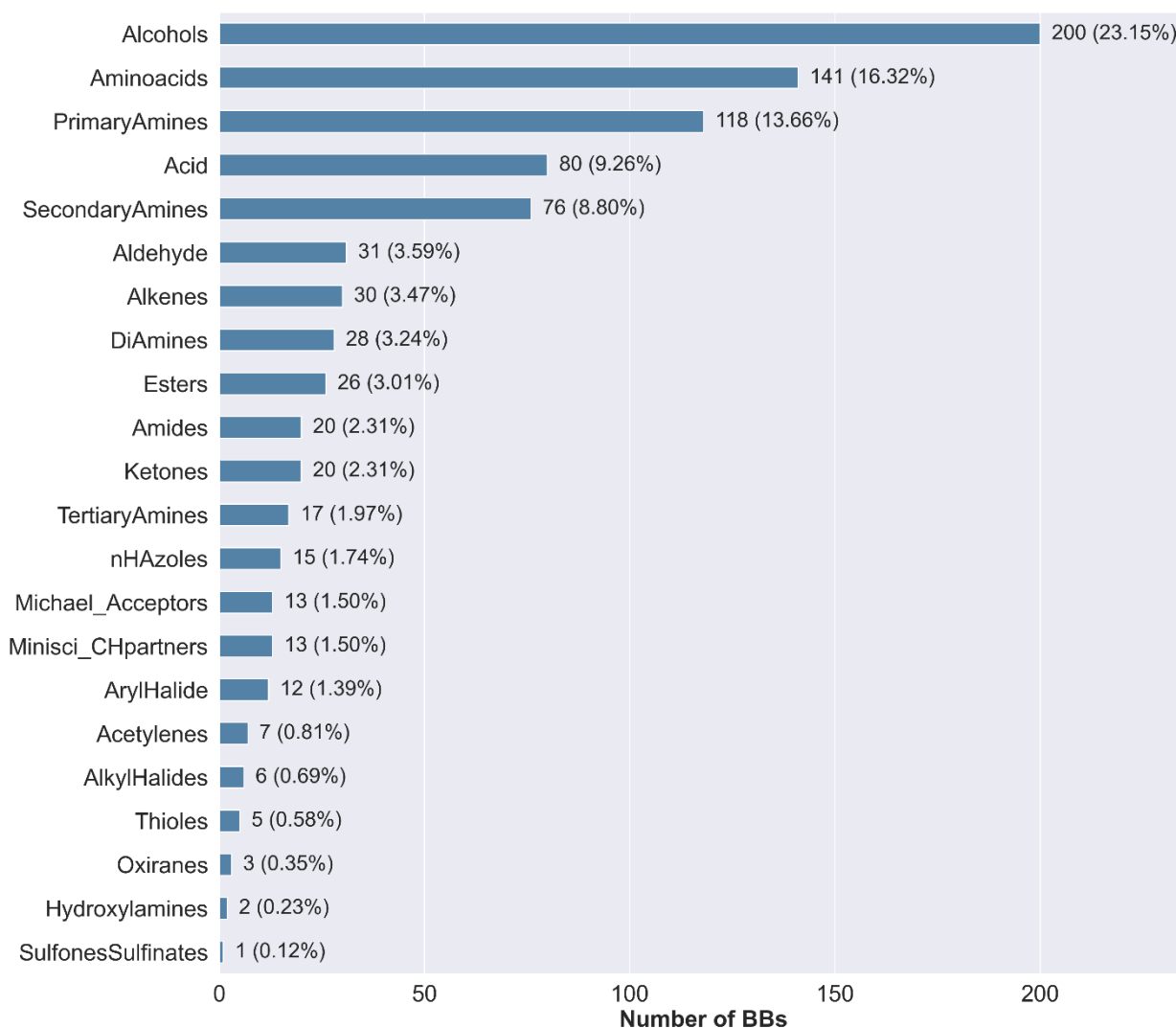


**Рис. 2.11 Розподіл, схвалених FDA, лікарських засобів по кількості дейтерованих аналогів фрагментів знайдених серед них**

Також було проаналізовано хімічний простір отриманого списку дейтерованих аналогів реагентів, які необхідні для синтезу, схвалених FDA, лікарських засобів. Загалом серед 997 реагентів, вдалося прокласифікувати лише 696 сполуки.

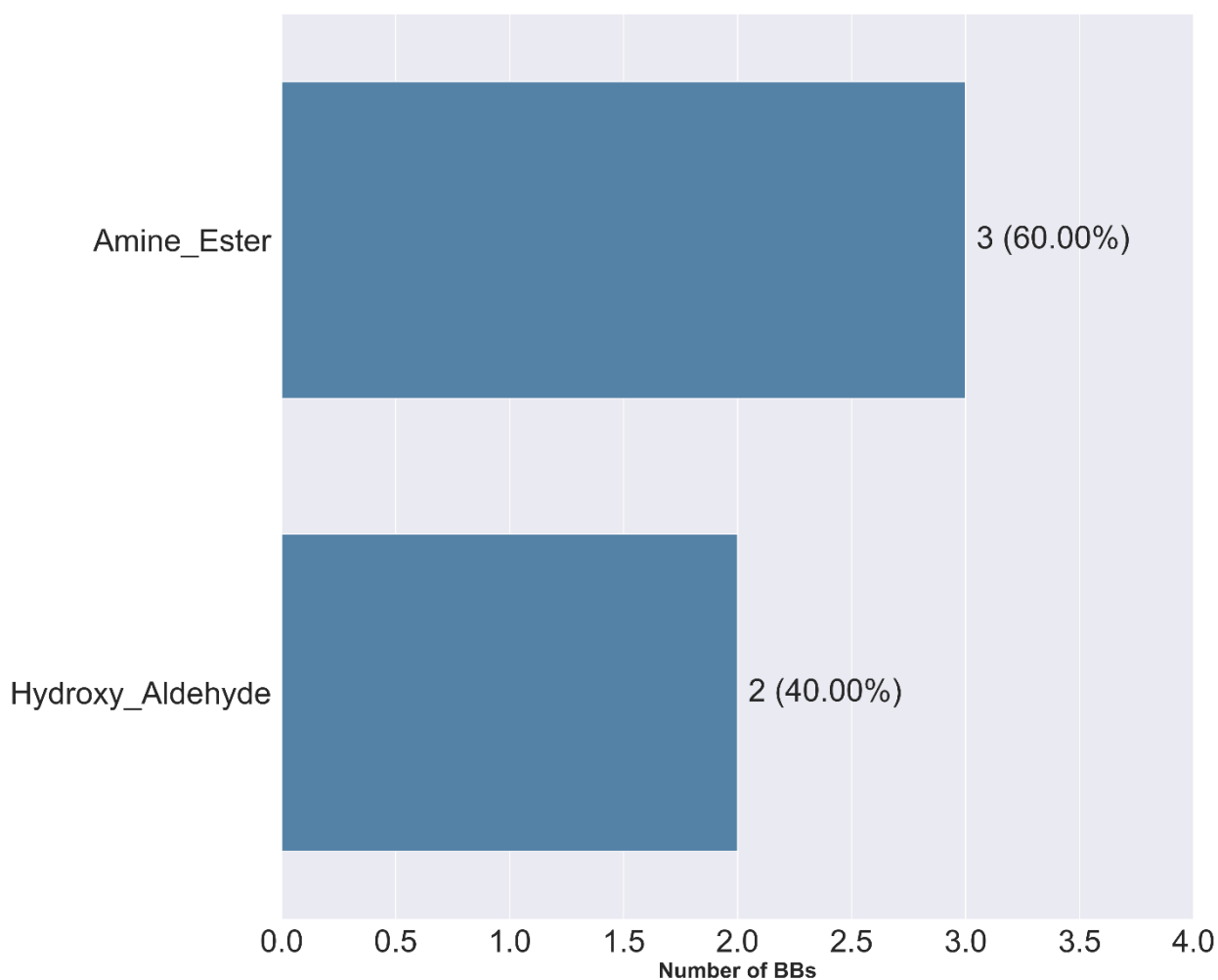
Розподіл кількості реагентів по класам цього списку сполук виявився схожим до того, що був отриманий при аналізі хімічного простору всього каталогу (рис. 2.1, 2.2, 2.13). Спирти все ще лідують по кількості реагентів (200 штук або 23.15%), показуючи незначну втрату в 53.05% кількості сполук

порівняно з каталогом. Кислоти (80 штук або 9.26%) при цьому перемістилися з другого на четверте місце показуючи втрату в 79.74%. Аналогічну ситуацію можемо спостерігати також для алкілгалогенідів (6 штук або 0.69%), естерів (26 штук або 3.01%), кетонів (20 штук або 2.31%) та інших сполук. Також найбільш поширеними реагентами окрім спиртів та кислот виявилися амінокислоти та первинні аміни, з відповідними кількостями 141 (16.32%) та 118 (13.66%) штук. Найменш поширеними реагентами виявилися тіоли, оксирани, гідроксиламіни та сульфони і сульфінати, з відповідними кількостями 5 (0.58%), 3 (0.35%), 2 (0.23%) та 1 (0.12%). Певні класи сполук зникли в порівнянні з каталогом через те, що в результаті фрагментації, схвалених FDA, лікарських засобів вони виявилися не потрібними для їх синтезу. Зовсім не спостерігаються порівняно з каталогом такі класи сполук, за виключенням вищезазначених, як, гідразини, гідразиди та боронові реагенти.



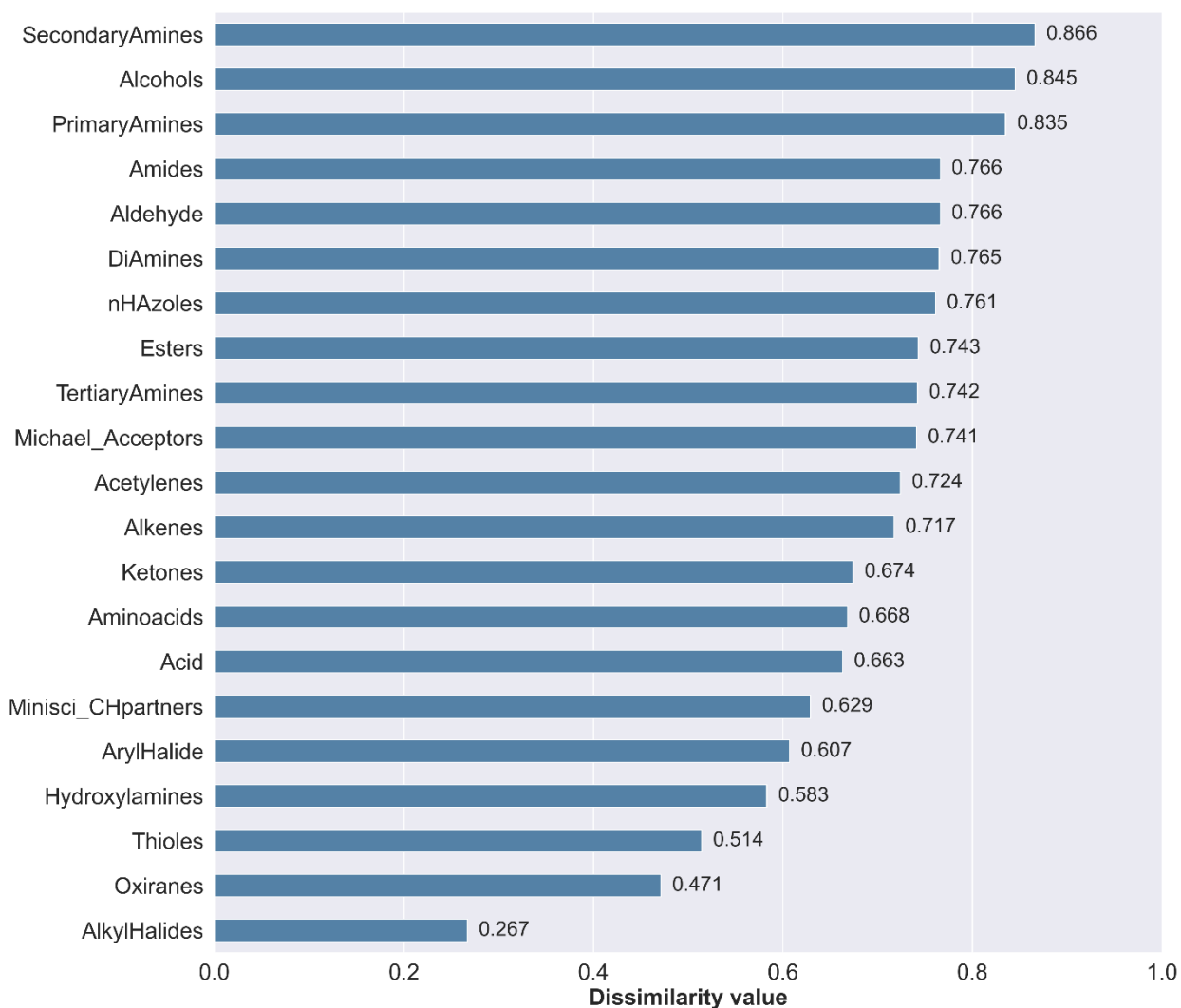
**Рис. 2.12** Монофункціональні дейтеровані будівельні блоки знайдені серед реагентів необхідних для синтезу сквалених FDA лікарських засобів

Серед біфункціональних сполук було знайдено лише 2 класи: аміноестери та гідроксиальдегіди кількістю 3 та 2 штуки відповідно. (рис. 2.14). Також зовсім очікувано ні однієї трифункціональної сполуки не було знайдено.



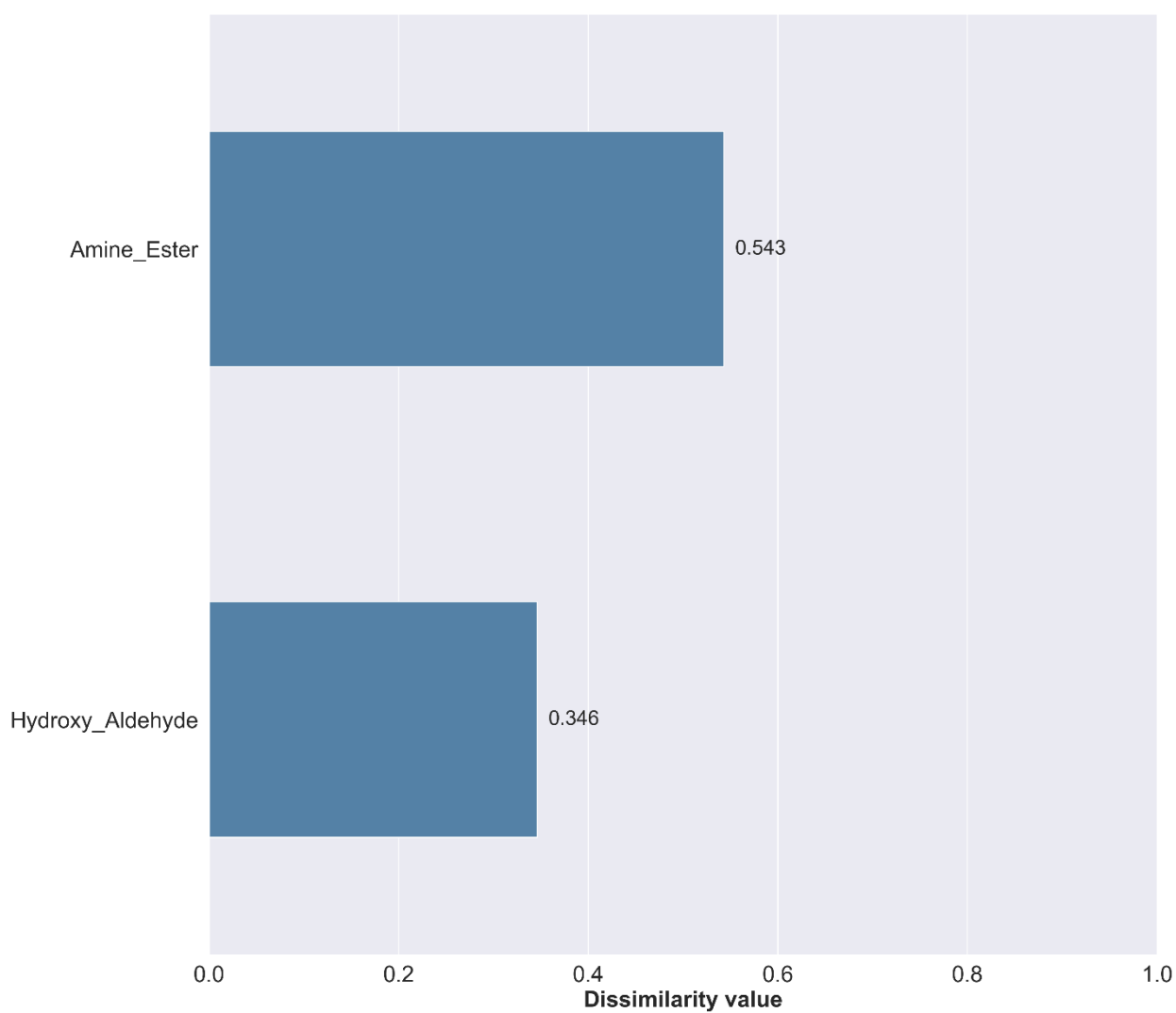
**Рис. 2.13 Біфункціональні дейтеровані будівельні блоки знайдені серед реагентів необхідних для синтезу сквалених FDA лікарських засобів**

Для всієї вибірки дейтерованих монофункціональних будівельних блоків знайдених серед необхідних реагентів для синтезу каталогу схвалених FDA лікарських засобів значення несхожості склало 0.9. Найбільш різноманітними реагентами виявилися вторинні аміни, спирти, первинні аміни та амідни з відповідними значеннями 0.866, 0.845, 0.835 та 0.766 (рис. 2.15). Найменш різноманітними виявилися гідроксиламіни, тіоли, оксирани та алкілгалогеніди з відповідними значеннями 0.583, 0.514, 0.471 та 0.267.



**Рис. 2.14** Значення несхожості для монофункціональних дейтерованих будівельних блоків знайдених серед реагентів необхідних для синтезу сквалених FDA лікарських засобів

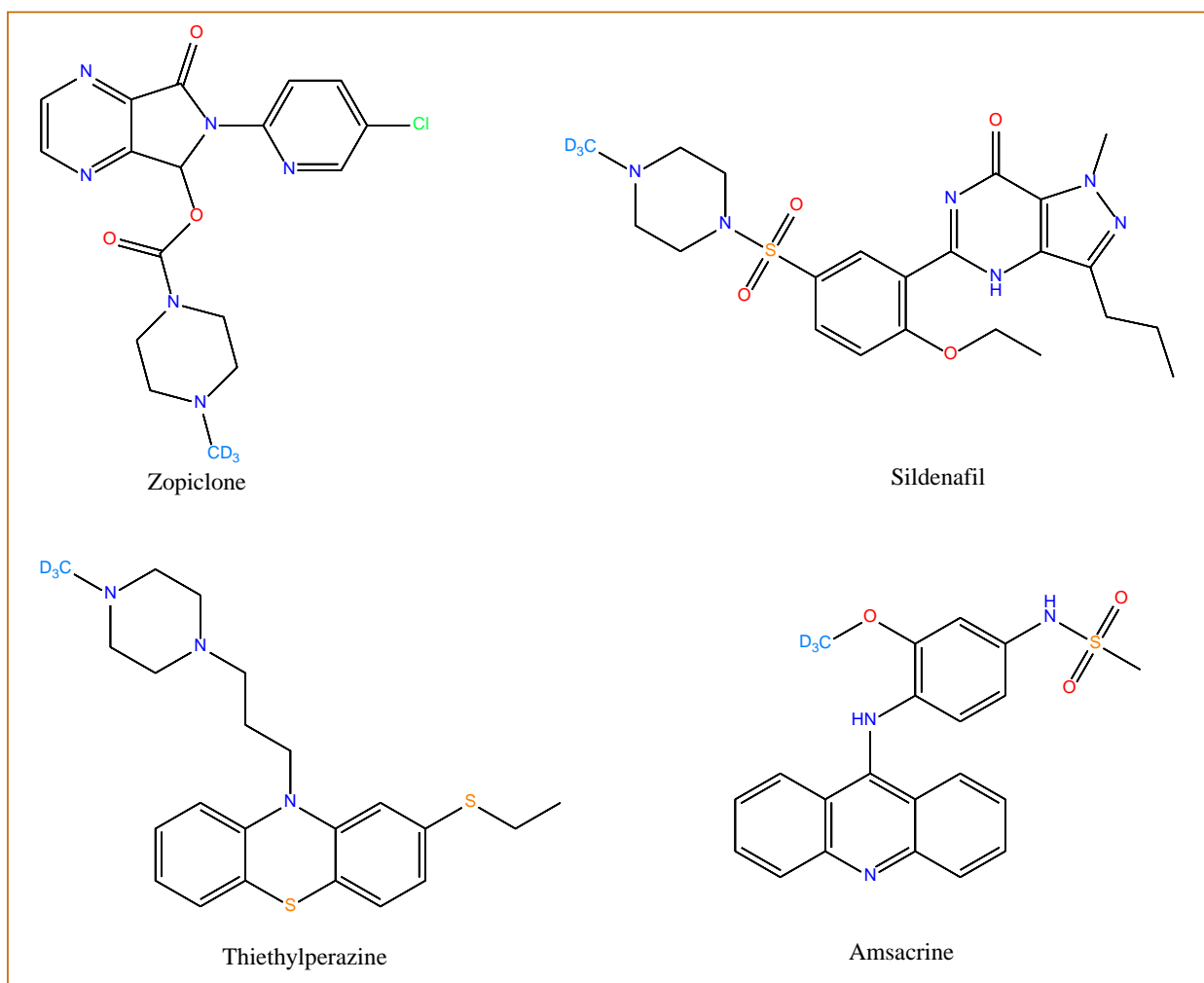
Значення несхожості для вибірки дейтерованих біфункціональних будівельних блоків знайдених серед необхідних реагентів для синтезу каталогу схвалених FDA лікарських засобів значення несхожості склало 0.666. Окремо для аміноестерів та гідроксиальдегідів ці значення відповідно: 0.543 та 0.346.



**Рис. 2.15** Значення несхожості для монофункціональних дейтерованих будівельних блоків знайдених серед реагентів необхідних для синтезу сквалених FDA лікарських засобів

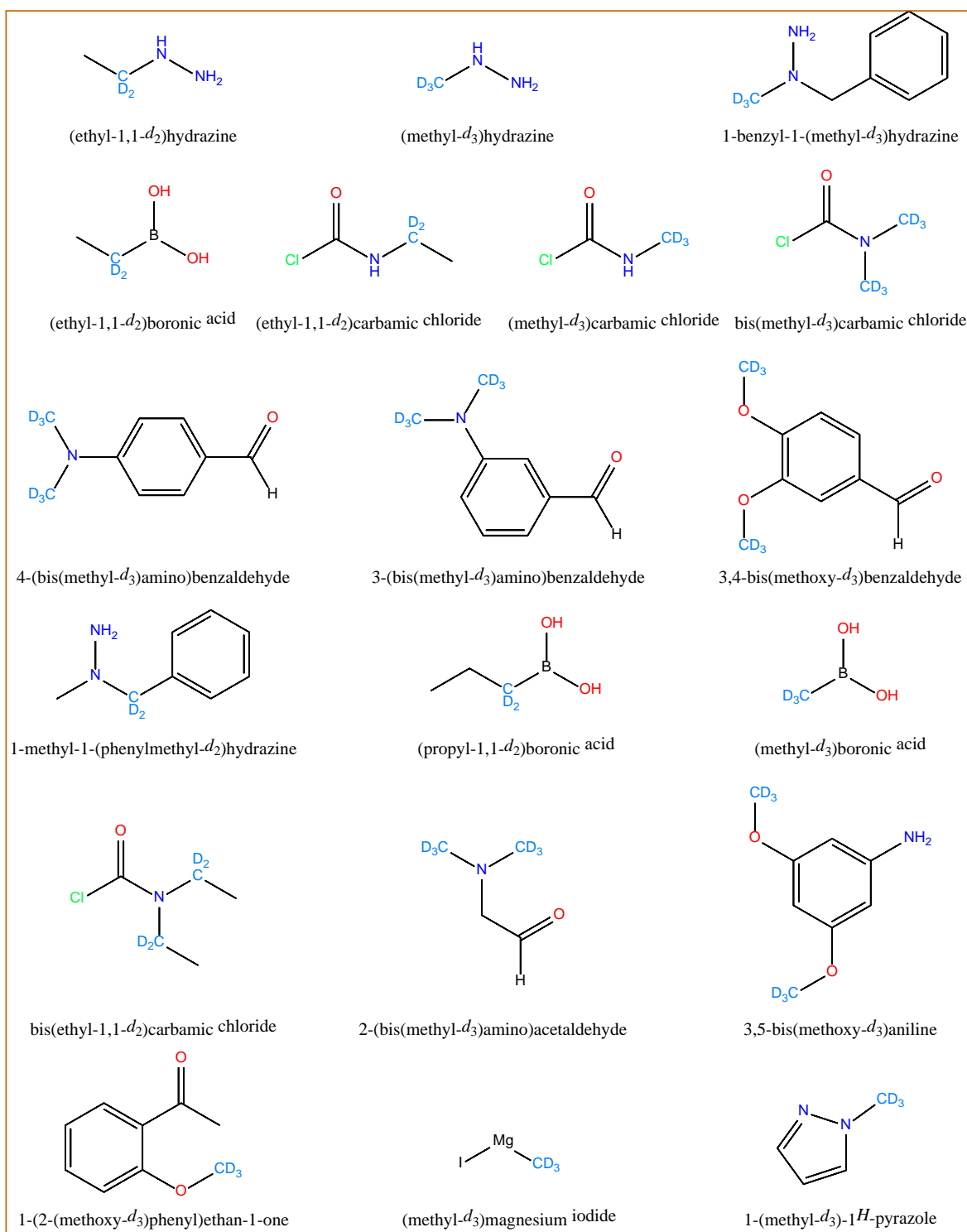


Було проаналізовано бібліотеку наявних дейтерованих будівельних блоків каталогу компанії Enamine загальною кількістю 58 штук [29]. При порівнянні даного каталогу з вибіркою реагентів, необхідних для синтезу схвалених FDA лікарських засобів, було знайдено 9 співпадінь серед 270 препаратів. Серед них обрано найбільш цікаві для модифікації дейтерієм враховуючі можливі шляхи метаболізму, та запропоновано можливі дейтеровані аналоги цих лікарських засобів: Zopiclone, Sildenafil, Thiethylperazine та Amsacrine (рис 2.16).



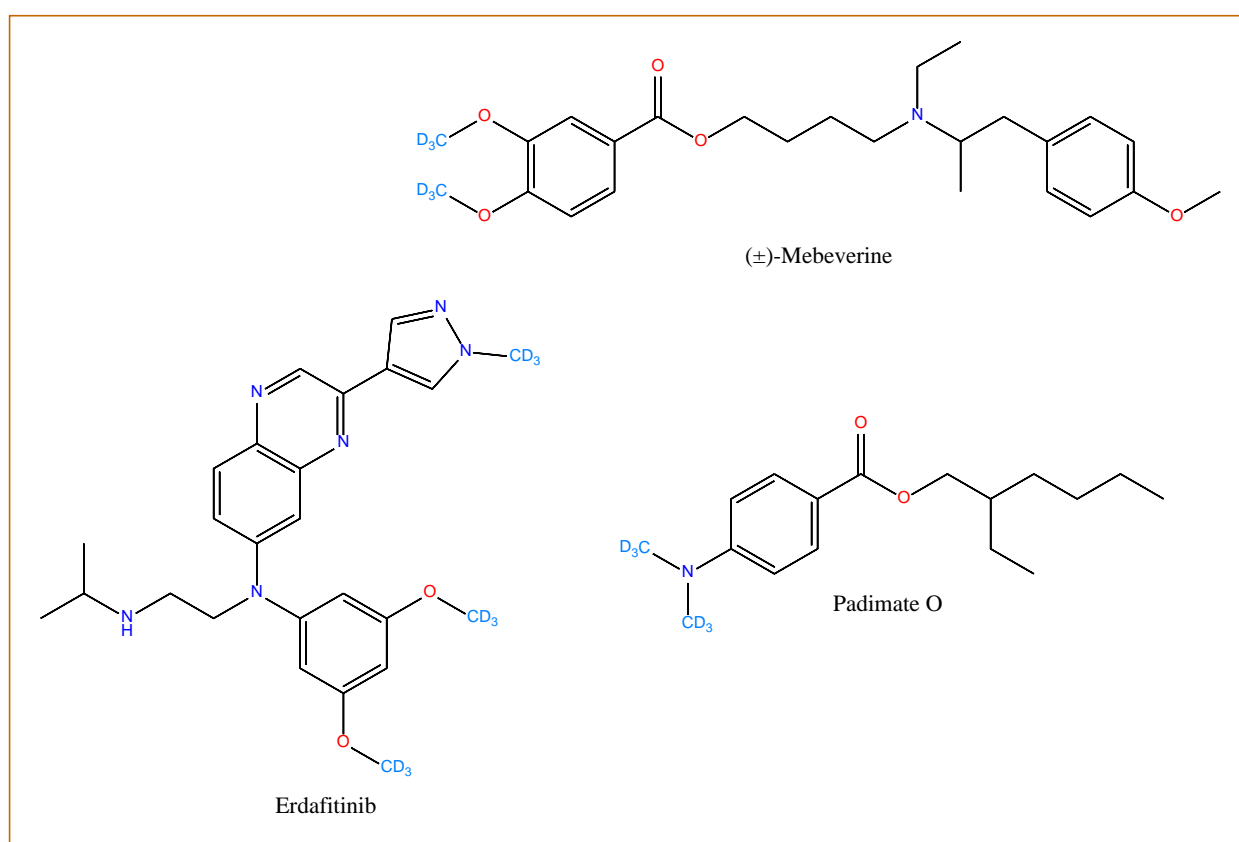
**Рис. 2.16** Можливі дейтеровані аналоги схвалених FDA лікарських засобів, які можуть бути отримані використовуючи бібліотеку дейтерованих будівельних блоків компанії Єнамін

Враховуючи нестачу деяких класів дейтерованих будівельних блоків і сучасні потреби медичної хімії в цих реагентах було запропоновано вибірку з 19 сполук, які можуть доповнити існуючі каталоги (рис. 2.17).



**Рис. 2.17 Запропоновані дейтеровані будівельні блоки для доповнення існуючих каталогів**

Запропоновану вибірку дейтерованих будівельних блоків також було порівняно з вибіркою реагентів, необхідних для синтезу схвалених FDA лікарських засобів та знайдено 8 співпадінь, серед 12 препаратів. Серед них обрано найбільш цікаві для модифікації дейтерієм, враховуючі можливі шляхи метаболізму, та запропоновано можливі дейтеровані аналоги цих лікарських засобів: (±)-Mebeverine, Erdafitinib, та Padimate O (рис 2.18).



**Рис. 2.18** Можливі дейтеровані аналоги схвалених FDA лікарських засобів, які можуть бути отримані використовуючи запропоновану бібліотеку дейтерованих будівельних блоків.

## Висновки

1. Проведено аналіз хімічної різноманітності найбільшої і комерційнодоступної бібліотеки дейтерованих сполук. Виявлено, що найбільш представленими класами є спирти, кислоти, амінокислоти та первинні аміни, з відповідними кількостями 426 (17.39%), 395 (16.12%), 241 (9.84%) та 198 (8.08%) штук і спостерігається недостача сполук таких класів як, електрофільні радикали, які використовуються в реакціях Мініскі та Міхаеля, з відповідними кількостями 49 (2%), 39 (1.59%) штук і NH-азоли, альдегіди, сульфонілгалогеніди та боронові реагенти з відповідними кількостями 54 (2.2%), 35 (1.43%), 4 (0.16%) та 1 (0.04%) штук. Взагалі не було знайдено серед будівельних блоків таких класів як азиди, металоорганіка, оксими та інші. Значення несхожості для монофункціональних да біфункціональних дейтерованих реагентів відповідно склало 0.908 та 0.742.
2. За допомогою інструменту з відкритим кодом Synth-On фрагментовано схвалені FDA лікарські засоби для виявлення необхідних синтетичних реагентів. Знайдено, що найбільш застосованими в синтезі є спирти (18.46%), амідни (13.42%), альдегіди (10.56%) та вторинні аміни (7.71%).
3. Порівняно отриманий список реагентів після фрагментації із каталогом дейтерованих будівельних блоків та проведено аналіз хімічного простору отриманої вибірки співпадінь з 997 реагентів. Найбільш представленими класами виявилися спирти, амінокислоти, первинні аміни та кислоти з відповідними кількостями 200 (23.15%), 141 (16.32%), 118 (13.66%) та 80 (9.26%). Серед біфункціональних сполук було знайдено лише 2 класи: аміноестери та гідроксиальдегіди кількістю 3 та 2 штуки відповідно. Значення несхожості для

монофункціональних да біфункціональних реагентів відповідно склало 0.9 та 0.666.

4. Такі дейтеровані будівельні блоки як аміди, оксирани, альдегіди та реагенти для реакцій Мініскі покривають лише 0.008%, 0.01%, 0.015% та 0.018% відповідно, необхідних сполук для синтезу схвалених FDA лікарських засобів, що вказує на їх нестачу. Взагалі не спостерігаються будівельні блоки таких класів, як гідрозини, оксими, боронові реагенти та гідрозиди, які при цьому також потрібні.
5. На основі аналізу бібліотек дейтерованих сполук C/D/N isotopes та Enamine було запропоновано ряд перспективних для потреб медичної хімії дейтерованих будівельних блоків та аналогів лікарських засобів.

### Розділ 3. Список використаних літературних джерел

1. Bigeleisen, J., & Mayer, M. G. (1947). Calculation of Equilibrium Constants for Isotopic Exchange Reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 15(5), 261–267. doi:10.1063/1.1746492
2. Wiberg, K. B. (1955). The Deuterium Isotope Effect. *Chemical Reviews*, 55(4), 713–743. doi:10.1021/cr50004a004
3. Baldwin, J.E., Gallagher, S.S., Leber, P.A., Raghavan, A.S., Shukla, R.; J. *Org. Chem.* 2004, 69, 7212-7219
4. G. Bunton, D. Griller, L.R.C. Barclay, K.U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, (98), 6803
5. Kinetic Isotope Effects in Organic Chemistry. Rob Knowles. MacMillan Group Meeting. Sept. 14, 2005
6. Westaway, K. C., Pham, T. V., & Fang, Y. (1997). Using Secondary  $\alpha$  Deuterium Kinetic Isotope Effects To Determine the Symmetry of SN2 Transition States. *Journal of the American Chemical Society*, 119(16), 3670–3676. doi:10.1021/ja962088f
7. Timmins, G. S. (2014). Deuterated drugs: where are we now? *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 24(10), 1067–1075. doi:10.1517/13543776.2014.943184
8. Belete TM. Recent Updates on the Development of Deuterium-Containing Drugs for the Treatment of Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:3465-3472. doi:10.2147/DDDT.S379496
9. Sukhninder K , Monika G. Deuteration as a Tool for Optimization of Metabolic Stability and Toxicity of Drugs. *Glob J Pharmaceu Sci.* 2017; 1(4) : 555566. doi:10.19080/GJPPS.2017.01.555566

10. DeWitt, S., Czarnik, A. W., & Jacques, V. (2020). Deuterium-Enabled Chiral Switching (DECS) Yields Chirally Pure Drugs from Chemically Interconverting Racemates. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. doi:10.1021/acsmmedchemlett.0c00052
11. Hoy, S.M. Deucravacitinib: First Approval. *Drugs* 82, 1671–1679 (2022). doi:10.1007/s40265-022-01796-y
12. DeWitt, S. H., & Maryanoff, B. E. (2017). Deuterated Drug Molecules: Focus on FDA-Approved Deutetrabenazine. *Biochemistry*, 57(5), 472–473. doi:10.1021/acs.biochem.7b00765
13. Mullard, A. FDA approves first deuterated drug. *Nat Rev Drug Discov* 16, 305 (2017). doi:10.1038/nrd.2017.89
14. Anne M. McDonnell, PharmD, BCOP, and Cathyyen H. Dang, PharmD, BCPS. Basic Review of the Cytochrome P450 System. *J Adv Pract Oncol* 2013;4:263–268. doi:10.6004/jadpro.2013.4.4.7
15. Bibi, Z. (2008). Role of cytochrome P450 in drug interactions. *Nutrition & Metabolism*, 5(1), 27. doi:10.1186/1743-7075-5-27
16. Ortiz de Montellano, P. R. (2010). Hydrocarbon Hydroxylation by Cytochrome P450 Enzymes. *Chemical Reviews*, 110(2), 932–948. doi:10.1021/cr9002193
17. Huang, X., & Groves, J. T. (2016). Beyond ferryl-mediated hydroxylation: 40 years of the rebound mechanism and C–H activation. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 22(2-3), 185–207. doi:10.1007/s00775-016-1414-3
18. Iyer, K. R., Jones, J. P., Darbyshire, J. F., & Trager, W. F. (1997). Intramolecular Isotope Effects for Benzylic Hydroxylation of Isomeric Xylenes and 4,4'-Dimethylbiphenyl by Cytochrome P450: Relationship

- between Distance of Methyl Groups and Masking of the Intrinsic Isotope Effect†. *Biochemistry*, 36(23), 7136–7143. doi:10.1021/bi962810m
- 19.Higgins, L., Bennett, G. A., Shimoji, M., & Jones, J. P. (1998). Evaluation of Cytochrome P450 Mechanism and Kinetics Using Kinetic Deuterium Isotope Effects†. *Biochemistry*, 37(19), 7039–7046. doi:10.1021/bi9729864
- 20.Guengerich, F. P., Sohl, C. D., & Chowdhury, G. (2011). Multi-step oxidations catalyzed by cytochrome P450 enzymes: Processive vs. distributive kinetics and the issue of carbonyl oxidation in chemical mechanisms. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 507(1), 126–134. doi:10.1016/j.abb.2010.08.017
- 21.Bhakta, M. N., & Wimalasena, K. (2005). A Mechanistic Comparison between Cytochrome P450- and Chloroperoxidase-Catalyzed N-Dealkylation of N,N-Dialkyl Anilines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2005(22), 4801–4805. doi:10.1002/ejoc.200500333
- 22.Karki, S. B., Dinnocenzo, J. P., Jones, J. P., & Korzekwa, K. R. (1995). Mechanism of Oxidative Amine Dealkylation of Substituted N,N-Dimethylanilines by Cytochrome P-450: Application of Isotope Effect Profiles. *Journal of the American Chemical Society*, 117(13), 3657–3664. doi:10.1021/ja00118a001
- 23.Guengerich, F. P., Yun, C.-H., & Macdonald, T. L. (1996). Evidence for a 1-Electron Oxidation Mechanism in N-Dealkylation of N,N-Dialkylanilines by Cytochrome P450 2B1. *Journal of Biological Chemistry*, 271(44), 27321–27329. doi:10.1074/jbc.271.44.27321
- 24.Larry R. Hall and Robert P. Hanzlik. Kinetic Deuterium Isotope Effects on the N-Demethylation of Tertiary Amides by Cytochrome P-450. Vol. 265, No. 21, Issue of July 25, pp. 12349-12355, 1990.



doi:10.1016/S0021-9258(19)38353-X

25. Rodrigues, F. B., Duarte, G. S., Costa, J., Ferreira, J. J., & Wild, E. J. (2017). Tetrabenazine Versus Deutetrabenazine for Huntington's Disease: Twins or Distant Cousins? *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(4), 582–585. doi:10.1002/mdc3.12483
26. Yuliana Zabolotna, Dmitriy M. Volochnyuk, Sergey V. Ryabukhin, Kostiantyn Gavrylenko, Dragos Horvath, Olga Klimchuk, Oleksandr Oksiuta, Gilles Marcou, and Alexandre Varnek. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2022 62 (9), 2151-2163. doi:10.1021/acs.jcim.1c00754
27. <https://github.com/Laboratoire-de-Chemoinformatique/Synt-On>
28. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
29. <https://enamine.net/>