ЙМОВІРНІСТЬ ВЗАЄМОДІЇ 3-R-6-(4-АМІНОФЕНІЛ)-7H-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-B][1,3,4]ТІАДІАЗИНІВ З ДЕЯКИМИ БІЛКАМИ В ЯКОСТІ ЛІГАНДІВ

Ясна Наталія Степанівна
к.фарм.н., доцент
Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка

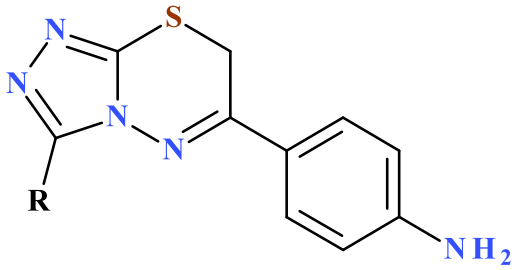
Смольський Олександр Сергійович
к.б.н., доцент
Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка

Бондар Олена Сергіївна
к.т.н., доцент
Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка

Янченко Віктор Олексійович
к.фарм.н., доцент
Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка

Пошук нових лікарських препаратів з більш високою і селективною фармакологічною дією, а також з низькою токсичністю і мінімальними побічними ефектами є актуальним напрямком як органічної, так і фармацевтичної хімії. Виявити всі можливі види активності для кожної нової речовини є неможливим із-за великої чисельності необхідних біологічних досліджень та високої вартості таких комплексних досліджень. Вирішення цієї проблеми можливе через застосування методів віртуального скринінгу [1], на основі даних якого визначаються перспективні сполуки для синтезу та подальших досліджень уже на біологічних об’єктах.

Велика частка серед всіх лікарських субстанцій припадає на конденсовані гетероциклічні сполуки. Нами було приділено увагу похідним 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину, серед яких останнім часом було виявлено речовини, що мають протипухлинну активність [2, 3]. Аналіз літературних даних показав, що сполукам, які мають в шостому положенні гетеросистеми 4-феніламіногрупу, не приділено належної уваги, хоча такий фармакологічний фрагмент присутній в субтанціях сульфамідних препаратів, похідних 4-амінобензойної кислоти та ін.



R = -H (**I**), -CH_3 (**II**), -CF_3 (**III**), -C_2H_5 (**IV**), -н-C_3H_7 (**V**), -*н*-C_4H_9 (**VI**).

Рисунок 1. Структура досліджених похідних 3-R-6-(4-амінофеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину.

Запропонований ряд речовин характеризується широким спектром біологічної дії. Так, розрахунки за програмою Pass target prediction [4], показують, що для досліджених сполук притаманно понад 60 видів активності: найменше - 25 активностей для сполуки 6.

Деякі з виявлених властивостей охарактеризовано в табл 1.

Таблиця1.

Ймовірність прояву біологічної активності для похідних 3-R-6-(4-амінофеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину.

Вид біологічної активності	-H	-CH_3	-CF_3	-C_2H_5	-C_3H_7	-C_4H_9
Phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase C2 domain-containing subunit gamma	40,26	34,50	19,9	25,2	-	-
Casein kinase I gamma 1	28,64	29,22	10,81	13,55	-	-
Casein kinase I gamma 2	19,46	-	-	-	-	5,26
Casein kinase I isoform gamma-3					0,93	7,61
Phosphodiesterase 4A	8,83	6,80	5,87	8,80	48,55	46,23
Cell division cycle 2-like protein kinase 6	-	30,84	-	9,29	-	-
Poly [ADP-ribose] polymerase 2	20,39	25,58	28,82	20,50	29,38	27,08
Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7	-	48,18	47,08	29,31	-	-
Mitogen-activated protein kinase 6	20,39	-	-	-	-	-
Activin receptor type-1B	-	-	-	-	-	30,45

«-» - даний вид біологічної активності не виявлено

Сполука **I** має найбільшу спорвідненість щодо Phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase C2 domain-containing subunit gamma (40,26%). Звертає увагу, що взаємодія з Poly[ADP-ribose]polymerase не залежить від природи замісника в триазольному циклі і притаманна всім наведеним речовинам. Ймовірність взаємодії досліджуваних речовин з Mitogen-activated protein kinase 6 або Activin receptor type-1B характрна лише для певних сполук, зокрема **I** та **VI** відповідно.

Ймовірний вплив на Phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase C2 domain-containing subunit gamma та Casein kinase I gamma 1 відмічено лише для похідних **I-IV**, а при збільшенні розміру замісника в третьому положенні зазначені активності знакають. Відмічається також залежність взаємодії запропонованих сполук в якості ліганда з Phosphodiesterase 4A від природи замісника в третьому положенні гетеросистеми.

Для встановлення закономірностей «будова – властивості» обчислювали молекулярні дескриптори речовин. Відповідність сполук правилу Ліпінського оцінювали за допомогою онлайн ресурсу Molinspiration Chemoinformatics [5]. Показник ліофільності розраховували за допомогою програми ACD/LogP. Здатність речовин до проникнення крізь клітинну мембрану оцінювали за значенням площі топологічної полярної поверхні та коефіцієнта ліпофільності. Розподіл зарядів на атомах та характеристики молекул, зокрема енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (E_{HOMO}) та енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі (E_{LUMO}), площа топологічної полярної поверхні розраховано за допомогою програми ChemOffice 18.0 (PerkinElmer Informatics Inc.).

Всі досліджені сполуки відповідають критеріям правила Ліпінського. Значення площа топологічної полярної поверхні (69,11 A^0) вказує на здатність сполук проникати крізь гемато-енцефалітний бар`єр клітини. Значення показника ліофільності для сполук **III**-**VI** (1-2,52) також вказує на здатність молекул проникати через ліпідний шар мембрани та порушувати обмін речовин у клітині. Ліофільність сполуки **I** (0,67) може ускладнювати проникнення речовини у клітину.

Аналіз залежностей показав, що біологічні властивості корелюють з такими квантово-хімічними характеристиками як коефіцієнт ліпофільності, енергія $E_{HOMO,}$ та заряд на атомі Нітрогену тіадіазинового циклу. Зокрема для залежності ймовірності прояву біологічної активності щодо Phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase C2 domain-containing subunit gamma (БА) від log P рівняння регресії має вигляд БА = -0,0613·log P + 3,0878 (R^2=0,98).

Для залежності ймовірності прояву активності щодо Phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase C2 domain-containing subunit gamma від енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі рівняння має вигляд БА = -0,0044E_{HOMO} - 5,0798 (R^2=0,83). Високу кореляцію з показником ліофільності встановлено для ймовірності прояву активності щодо Casein kinase I gamma 1 БА = -0,055·log P + 2,3813 (R^2 = 0,90). Для ймовірності прояву активності щодо Mitogen-activated protein kinase 7 встановлено високу кореляцію з зарядом на атомі Нітрогену тіадіазинового циклу БА = -1E-05·q(N) - 0,1812 (R^2 = 0,93).

Список літератури

1. Pogodin, P. V., Lagunin, A. A., Filimonov, D. A., & Poroikov, V. V. (2015). PASS Targets: Ligand-based multi-target computational system based on a public data and naïve Bayes approach. *SAR and QSAR in Environmental Research*, *26*(10), 783-793.

2. Yanchenko, V. O.; Fedchenkova, Y. A.; Demchenko, A. M. The Synthesis and the Study of the Antitumor Activity of 3-R-6-(4-Methoxyphenyl)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine Hydrobromides. *J. Org. Pharm. Chem.* **2020**, *18*, 28-35.

3. Демченко А. М., Янченко В. О., Коваль А. Я., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. (2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-(3-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіа-діазин-6-іл)-амін, що має протипухлинну активність: опис до патенту на винахід. 117404 Україна. № 201611804; заявл. 22.11.2016; опубл. 25.07.2018, Бюл. № 14.

4. Вебсайт Pass target prediction. URL: http://www.way2drug.com/passtargets/ (дата звернення: 24.03.2023).

5. Вебсайт Molinspiration Chemoinformatics. URL: https://www.molinspiration.com / (дата звернення: 24.03.2023).