

6. Toshio Agawa, Minori Ishikawa, Mitsuo Komatsu, Yoshiki Ohshiro. Reaction of 1-Lithio-1-arylthio(or alkylthio)methyltrimethylsilane with Acid Derivatives. A Novel Synthesis of Functionalized Vinyl Sulfides. Bulletin of the Chemical Society of Japan. 1982. Vol. 55, №4. P. 1205–1208.
7. Bohdan A. Chalyk, Inna Y. Kandaurova, Kateryna V. Hrebenuk, Olga V. Manoilenko, Irene B. Kulik, Rustam T. Iminov, Vladimir Kubyshekin, Anton V. Tverdokhlebov, Osman K. Ablialimov, Pavel K. Mykhailiuk. A base promoted multigram synthesis of aminoisoxazoles: valuable building blocks for drug discovery and peptidomimetics. RSC Advances. 2016. Vol.6. P. 25713-25723.

УДК 547:615

Сидоренко О.М., Янченко В.О.

¹Національний університет „Чернігівський колегіум” імені Т.Г. Шевченка

КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОХІДНИХ 7Н-[1,2,4]ТРІАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИН-6-АМІНУ

У даній статті наведені модифікації похідних N-феніл-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-аміну, здійснено прогнозування їх ймовірної біологічної активності, визначені енергетичні показники та проведений кореляційний аналіз залежності.

Ключові слова: похідні N-феніл-7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-аміну, фармакологічна активність.

This article presents the modifications of N-phenyl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine-6-amine derivatives, predicts their probable biological activity, determines their energy values, and performs a correlation analysis.

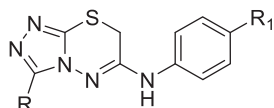
Keywords: N-phenyl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazin-6-amine derivatives, pharmacological activity.

Серед п'ятичленних гетероциклічних сполук, що містять атом нітрогену, триазоли займають важливе місце завдяки широкому спектру практичного використання. Ці гетероцикли легко піддаються хімічній модифікації, що дозволяє вводити замісники як електронодонорного, так і електроноакцепторного характеру. Така структурна гнучкість відкриває можливості для створення нових сполук із різноманітною біологічною активністю. Похідні триазолу проявляють широкий спектр фармакологічних властивостей, зокрема: антимікробну, протівірусну, протитуберкульозну, протипухлинну, протисудомну, анальгетичну, антиоксидантну, протизапальну, антидепресивну та інші дії [1, 2].

Раніше було показано, що похідні 7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-аміну проявляють протипухлинну активність, тому нами було обрано дану систему

для визначення квантово-хімічних та фармакологічних характеристик цього класу сполук.

На першому етапі нами було створено бібліотеку на 42 сполуки та сполук.



де 1) R=H, 2) CH₃, 3) CF₃, 4) C₂H₅, 5) C₃H₇, 6) C₄H₉

а) R₁ = H, б) CH₃, в) OCH₃, г) OC₂H₅, д) F, е) Cl, є) NO₂

Енергетичні характеристики молекул розраховували за допомогою програми Chem3D (пакет програм ChemOffice). Розраховані значення цих характеристики для сполук **1 а-є** представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Енергетичні показники похідних [7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-аміну **1 а-є**

Сполука	E _{нomo} , eV	E _{lumo} , eV	ΔE
1a	-6,753	-0,781	5,972
1б	-6,723	-0,750	5,973
1в	-6,655	-0,731	5,924
1г	-7,836	-0,729	7,107
1д	-6,657	-0,746	5,911
1е	-6,646	-0,749	5,897
1є	-6,972	-4,655	2,317

В цілому значення E_{нomo} для сполук **1-6 а-є** коливається в межах від - 6,630 до -7,836 eV, E_{lumo} від -4,655 до -4,655 eV а ΔE від -3,132 до -3,132 eV.

За допомогою онлайн-ресурсу SuperPred (https://prediction.charite.de/subpages/target_prediction.php) оцінювали ймовірність зв'язування сполук **1-6 а-є** з білковими мішенями. Виявлено, що похідним [7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-аміну притаманно понад 100 різних видів біологічної активності.

Виходячи з подібності будови сполук, для них є вірогідним зв'язування з одними і тими ж білками. Білки з найбільшою вірогідністю зв'язування для сполук **1 а-є** представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Вірогідні біоактивності похідних [7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-аміну **1 а-є**

	H	CH ₃	OCH ₃	OC ₂ H ₅	F	Cl	NO ₂
Casein kinase II alpha/beta	91,34	84,62	84,67	79,25	86,69	65,99	87,99
Ras-related protein Rab-9A	86,52	87,13	87,87	64,7	76,71	64,7	83,44
Glutathione S-transferase Pi	84,84	78,16	79,64	86,86	79,85	80,45	80,21
Pregnane X receptor	81,63	85,67	80,29	90,79	75,63	94,15	87,92
G-protein coupled bile acid receptor 1	79,14	87,71	86,77	91,58	83,83	83,73	88,53

Кореляційний та регресійний аналіз проводили з використанням програми Microsoft Excel. Результати кореляційного аналізу в координатах фармакологічна активність – енергетична характеристика для сполук **3 а-є** представлено у табл. 3.

Таблиця 3

Результати кореляційного та регресійного аналізу щодо залежності ймовірності зв'язування з білками від енергетичних характеристик

Активність	R ²	Рівняння регресії
Histone deacetylase 4	R ² = 0,7193	P = 19,551 E _{HOMO} + 212,84
	R ² = 0,7685	P = -5,823 E _{LUMO} + 87,097
	R ² = 0,7857	P = - 8,2537 ΔE + 33,977
Casein kinase II alpha/beta	R ² = 0,0865	P = -6,3741 E _{HOMO} + 37,605
	R ² = 0,059	P = -1,5171 E _{LUMO} + 79,098
	R ² = 0,0492	P = 1,9416 ΔE + 91,786
Glutathione S-transferase Pi	R ² = 0,0151	P = -0,2703 E _{HOMO} + 77,695
	R ² = 0,0004	P = -0,05 E _{LUMO} + 79,473
	R ² = 0,0002	P = 0,0542 ΔE + 79,837
Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1	R ² = 0,0146	P = -3,2713 E _{HOMO} + 99,956
	R ² = 0,0203	P = 1,1093 E _{LUMO} + 79,093
	R ² = 0,0227	P = -1,6463 ΔE + 68,566
Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A	R ² = 0,0961	P = -3,3461 E _{HOMO} + 64,435
	R ² = 0,1301	P = -1,1219 E _{LUMO} + 85,792
	R ² = 0,1447	P = 1,659 ΔE + 96,406

Встановлено для сполук **3 а-є** високу кореляцію між ймовірністю зв'язування з білком Histone deacetylase 4 та енергією нижньої вакантної молекулярної орбіталі (R² = 0,7685) різницею енергій вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей (R² = 0,7857), а також для сполук **4 а-є** високу кореляцію між ймовірністю зв'язування з білком Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A та енергією вищої зайнятої молекулярної орбіталі (R² = 0,7685).

Перелік інформаційних джерел

1. Dai, J., Tian, S., Yang, X., & Liu, Z. (2022). Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Frontiers in chemistry*, 10, 891484. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484>
2. Aggarwal, R., & Sumran, G. (2020). An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 205, 112652. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>
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]тіадіазин-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. 7 с.