

ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПІРИМІДИНУ ТА ЇХ ЕНЕРГЕТИЧНІ ПОКАЗНИКИ

У даній статті наведені модифікації похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, здійснено прогнозування їх ймовірної біологічної активності, визначені енергетичні показники та проведений кореляційний аналіз залежності.

Ключові слова: похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, біологічна активність, енергетичні показники, залежність, кореляційний аналіз.

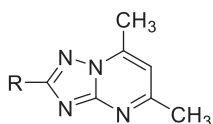
This article presents modifications of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, predicts their potential biological activity, determines their energy indicators, and conducts a correlation analysis of the relationship between the two indicators.

Key words: derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine, biological activity, energy indicators, dependence, correlation analysis.

Окремі складові [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідинової системи, - триазол і піримідин, - грають надзвичайно важливу роль у життєдіяльності людського організму, використовуються у промисловості та медицині. Так, піримідин ($C_4H_4N_2$) відіграє ключову роль у біологічних системах, оскільки є структурним елементом важливих біомолекул. До його похідних належать три азотисті основи, які входять до складу нуклеїнових кислот: цитозин, урацил і тимін. Крім того, похідні піримідину входять до складу багатьох протипухлинних, противірусних та антибактеріальних препаратів [1]. Триазольні ($C_2H_3N_3$) сполуки входять до складу багатьох фармацевтичних препаратів завдяки їхнім біологічним властивостям. Наприклад, протигрибкові препарати флуконазол й ітраконазол містять триазольний фрагмент, що забезпечує їхню ефективність у лікуванні грибкових інфекцій. Крім того, триазольні сполуки демонструють протипухлинну, протизапальну та противірусну активність, що робить їх важливими для розробки нових ліків [2].

Поєднання цих двох структур може призвести до зміни як якісних, так і кількісних показників біологічної дії, тому дослідження властивостей конденсованої системи [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину є актуальним.

Нами досліджено конденсовані сполуки з триазолопіримідиновим циклом, синтезовані авторами [3].



- 1 R = -CH₃
 2 R = -C₂H₅
 3 R = -C₃H₇
 4 R = -C₄H₉
 5 R = -C₅H₁₁
 6 R = -C₆H₅
 7 R = -CH₂-C₆H₅

Рис. 1 Досліджені похідні [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину

Енергетичні характеристики молекул розраховували за допомогою програми Chem3D (пакет програм ChemOffice). Розраховані значення цих характеристики молекул представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Енергетичні показники похідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину

Умовне позначення	E _{HOMO} , eV	E _{LUMO} , eV	ΔE, eV
1	-9,545	-1,119	8,426
2	-6,376	1,145	7,521
3	-6,337	1,148	7,485
4	-6,335	1,148	7,483
5	-6,335	1,148	7,187
6	-9,945	-2,990	6,955
7	-1,501	-1,085	0,416

За допомогою онлайн-ресурсу SuperPred (https://prediction.charite.de/subpages/target_prediction.php) оцінювали ймовірність зв'язування сполук з білковими мішенями. Виявлено, що похідним [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину з алкільними (-CH₃; -C₂H₅; -C₃H₇; -C₄H₉; -C₅H₁₂) та арильними замісниками (-C₆H₅ та -CH₂-C₆H₅) у 3 положенні триазольного циклу 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 представлені у табл. 2.

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

Таблиця 2.

Вірогідні біоактивності похідних [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідину

Фармакологічна активність	Сполука						
	1	2	3	4	5	6	7
	Ймовірність зв'язування з білком (P), %						
G-protein coupled bile acid receptor 1	89,36	91,31	91,78	89,76	89,76	83,62	81,56
Pregnane X receptor	87,79	93,76	92,01	90,11	91,69	-	90,8
GABA-A receptor; alpha-1/beta-3/gamma-2	80,75	80,51	80,02	77,6	77,6	86,42	81,72

Nitric-oxide synthase, endothelial	77,46	76,16	79,44	78,44	75,77	-	-
Fatty acid synthase	71,86	67,67	62,52	57,89	55,8	-	-
DNA topoisomerase I	59,95	70,4	72,58	77,93	80,23	-	-

Примітка: «-» активність не виявлено.

Таблиця 3

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

Активність	R ²	Рівняння регресії
G-protein coupled bile acid receptor 1	R ² = 0,0879	P = -0,4227 E _{HOMO} + 85,364
	R ² = 0,6114	P = 1,8593 E _{LUMO} + 88,325
	R ² = 0,5973	P = 1,1233 ΔE + 80,867
Pregnane X receptor	R ² = 0,1252	P = 0,276 E _{HOMO} + 92,703
	R ² = 0,4495	P = 1,1615 E _{LUMO} + 90,565
	R ² = 0,0027	P = -0,0349 ΔE + 91,251
GABA-A receptor; alpha-1/ beta-3/gamma-2	R ² = 0,104	P = -0,3481 E _{HOMO} + 78,295
	R ² = 0,8127	P = -1,6229 E _{LUMO} + 80,461
	R ² = 0,0417	P = -0,2246 ΔE + 82,061
Nitric-oxide synthase, endothelial	R ² = 0,0621	P = 0,2158 E _{HOMO} + 79,495
	R ² = 0,0573	P = 0,2927 E _{LUMO} + 77,785
	R ² = 0,0899	P = -0,79 ΔE + 84,008
Fatty acid synthase	R ² = 0,5424	P = -3,4373 E _{HOMO} + 39,136
	R ² = 0,5329	P = -4,8102 E _{LUMO} + 66,486
	R ² = 0,7074	P = 11,948 ΔE - 27,9
DNA topoisomerase I	R ² = 0,758	P = 4,8177 E _{HOMO} + 105,87
	R ² = 0,751	P = 6,7702 E _{LUMO} + 67,519
	R ² = 0,8854	P = -15,848 ΔE + 192,99

R² – величина достовірності апроксимації

Встановлено високу кореляцію між ймовірністю зв'язування похідних піримідину з білком GABA-A рецептор; alpha-1/beta-3/gamma-2 та енергією нижньої вакантної молекулярної орбіталі та між ймовірністю зв'язування з DNA topoisomerase I та різницею енергій вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей.

Таким чином для похідних піримідину виявлено ймовірність прояву широкого спектру фармакологічної активності. Для білків DNA topoisomerase I та GABA-A рецептор; alpha-1/beta-3/gamma-2 встановлено високу кореляцію з енергією нижньої вакантної молекулярної орбіталі та різницею енергій вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей.

Перелік інформаційних джерел

1. Янченко В. О., Суховєєв В. В., Демченко А. М., Потєбня Г. П. Хімія гетероциклічних сполук: лекційний курс та лабораторний практикум для студентів закладів вищої освіти зі спеціальностей 102 Хімія та 226

- Фармація, промислова фармація: навч. посіб. Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2020. 312 с.
2. Янченко В.О., Смольський О.С., Ясна Н.С. Біологічно активні речовини: навч. посібник для студентів закладів вищої освіти. Чернігів: НУЧК, 2023. 348 с.
 3. Василенко К.Ю., Макей О.П., Федорченко О.С., Янченко В.О. Похідні [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину та їх ймовірна біологічна активність: Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації: Збірник статей VII Міжнар. науково-практ. конф. молодих вчених. Ніжин: 2020. С. 20

УДК 66.095.34

¹Сувейка В.М., ²Павалюк М.Г., ¹Скрипська О.В.

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича
²Герцаївський комунальний ліцей імені Георгія Асакі Чернівецької області

СИНТЕЗ І ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ОСНОВ ШИФФА 2,4-ДИГІДРОКСИБЕНЗАЛЬДЕГІДУ

Конденсацією 2,4-дигідроксибензальдегіду з *n*-амінобензойною кислотою і її похідними отримано ряд основ Шиффа. Досліджено спектр ймовірних біологічних властивостей синтезованих імінів та визначено їх радикал-поглинальну активність методом поглинання 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразил-радикалу. З'ясовано, що синтезовані сполуки виявляють посередню та низьку антиоксидантну дію.

Ключові слова: основи Шиффа, лікоподібні характеристики, гостра токсичність, радикал-поглинальна активність.

By condensation of 2,4-dihydroxybenzaldehyde with *p*-aminobenzoic acid and its derivatives, a number of Schiff bases were obtained. The spectrum of probable biological properties of synthesized imines has been investigated and their radical-absorption activity by the method of absorption of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical has been determined. It has been found that the synthesized compounds have a mediocre and low antioxidant effect.

Keywords: Schiff's bases, drug-like characteristics, acute toxicity, radical-absorbing activity.

Одним з важливих завдань органічної хімії є синтез нових сполук, які мають певну фармакологічну активність. Серед основ Шиффа (азометинів) знайдені речовини, що виявляють протимікробну, протигрибкову, протизапальну, протипухлинну, протівірусну, а також антиоксидантну дію [1-2]. Пошук нових