



Copyright (c) 2025 Viktor Yanchenko, Olena Bondar, Olha Sydorenko, Nataliia Yasna

Ця робота ліцензується відповідно до [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) / This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Віктор Янченко, Олена Бондар, Ольга Сидоренко, Наталія Ясна
КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПОХІДНИХ 6-АРИЛАМІНО-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ

**Viktor Yanchenko, Olena Bondar, Olha Sydorenko, Nataliia Yasna**

QUANTUM CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF 6-ARYLAMINO-7H-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-B][1,3,4]THIADIAZINES DERIVATIVES

АНОТАЦІЯ

Мета статті. Встановлення взаємозв'язку між біологічною активністю і квантово-хімічними дескрипторами для похідних 6-ариламіно-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину та прогнозування шляхів їх метаболізму.

Методологія. Для первинного скринінгу створено бібліотеку сполук, яка налічує 42 похідних 6-ариламіно-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину.

Дослідження проведено з використанням пакетів програмного забезпечення ChemOffice, онлайн ресурсів Molinspiration Cheminformatics, OSIRIS Property Explorer, SwissTargetPrediction, SuperPred, ProTox. Розраховували енергетичні характеристики, фармако-кінетичні параметри, токсичність, оцінювали відповідність правилу Ліпінського, здійснювали прогноз ймовірних білків-лігандів. Лінійний кореляційний та регресійний аналіз залежності ймовірності зв'язування з лігандом від квантово-хімічних характеристик здійснено за допомогою програми Microsoft Excel.

Наукова новизна. Здійснено віртуальний скринінг фармакологічної активності та ймовірних продуктів метаболізму нових похідних 6-ариламіно-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину та виявлені кореляційні залежності між ймовірністю зв'язування з білками Histone deacetylase 4 та Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A та енергетичними параметрами молекул.

Висновки. Здійснено прогнозування ймовірної біологічної активності для ряду похідних 6-ариламіно-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину. Виявлено кореляційні залежності щодо можливих лігандів з високими вірогідностями зв'язування та енергіями вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей. Здійснено прогнозування шляхів метаболізму з утворенням гідроксильованих, деметильованих та О- і N-ацилованих форм вихідних сполук. Виявлені закономірності можуть стати базовими для більш ґрунтовного віртуального скринінгу біологічної активності нових похідних 6-ариламіно-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, а також для цілеспрямованого синтезу майбутніх лікарських субстанцій.

Ключові слова: 6-ариламіно-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин, квантово-хімічні дескриптори, фармакологічна активність, кореляційний аналіз, прогнозування метаболітів

ABSTRACT

Purpose of the work. To determine the relationship between biological activity and quantum chemical descriptors for 6-arylamino-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives and to predict their metabolic pathways.

Methodology. For the primary screening, a library of compounds containing 42 derivatives of 6-arylamino-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine was created.

The study was conducted using ChemOffice software package, Molinspiration Cheminformatics, OSIRIS Property Explorer, SwissTargetPrediction, SuperPred, and ProTox online resources. The energy characteristics, pharmacokinetic parameters, and toxicity were calculated, compliance with the Lipinski rule was assessed, and the probable ligand proteins were predicted. Microsoft Excel was used to perform linear correlation and regression analyses in the coordinates of binding probability – quantum chemical descriptors.

Scientific novelty. Virtual screening of pharmacological activity and probable metabolic products for new 6-arylamino-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives was performed and correlations between the

probability of binding to Histone deacetylase 4 and Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A proteins and energy parameters of the molecules were revealed.

Conclusions. Prediction of possible biological activity for a number of 6-aryl-amino-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives was performed. A number of correlation dependencies were established for the probable ligands with the highest binding probability and energies of the highest occupied and lowest vacant molecular orbitals. The metabolic pathways with the formation of hydroxylated, demethylated, and O- and N-acylated forms of the starting compounds were predicted. The obtained results are useful for a more reasonable virtual screening of biological activity of new 6-aryl-amino-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives for the targeted synthesis of future medicinal substances.

Key words: 6-aryl-amino-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine, quantum chemical descriptors, pharmacological activity, correlation analysis, prediction of metabolites

Постановка проблеми

Актуальність роботи. Зважаючи на велике різноманіття біоактивних гетероциклічних сполук триазолу не в останню чергу привертають увагу як універсальні платформи для розробки нових лікарських засобів. За будовою вони розділяються на 1,2,3-триазол та 1,2,4-триазол. До структури даних гетероциклів доволі легко можна вводити різні замісники як електронодонарної, так і електроноакцепторної природи, що сприяє створенню та їх основі різноманітних нових біологічно активних речовин. Їх унікальна хімічна структура забезпечує високу біологічну активність і селективність дії, що робить триазольні системи перспективним об'єктом для створення ефективних і безпечних препаратів нового покоління. Відомо, що похідні триазолу мають широкий спектр біологічної активності, включаючи антимікробну, протівірусну, протитуберкульозну, протипухлинну, протисудомну, болезаспокійливу, антиоксидантну, протизапальну, антидепресивну та інші дії (Aggarwal & Sumran, 2020; Dai et al, 2022).

Триазольний цикл входить до складу багатьох важливий конденсованих гетероциклічних систем, серед яких і 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини. Ця конденсована система дозволяє комбінувати радикалами як у третьому, так і в шостому та сьомому положенні а простота синтезу (Ansari et al, 2019) та доступність реактивної бази робить дану гетеросистему привабливою для дослідників.

Одним із актуальних напрямів у створенні нових лікарських засобів є раціональний дизайн біологічно активних сполук на основі комп'ютерного моделювання. Такий підхід дозволяє в перспективі цілеспрямовано синтезувати молекули з прогнозованою фармакологічною дією. Для оцінки потенційної активності нових сполук

широко застосовуються молекулярні дескриптори, зокрема: розподіл електричних зарядів, енергії НОМО та LUMO орбіталей, ліпофільність, енергетичні характеристики та топологічні параметри. Аналіз взаємодії з біомішенями, зокрема білками-рецепторами, на ранніх етапах досліджень сприяє підвищенню ефективності та безпеки потенційних лікарських препаратів (Chekman, 2010).

У цьому контексті важливим є не лише передбачення специфічної фармакологічної активності, але й встановлення кореляційних зв'язків між її ймовірністю та квантово-хімічними характеристиками молекул. Такий підхід дозволяє глибше зрозуміти вплив електронної будови на біологічну дію сполуки та сприяє раціональному добору структур з найвищим потенціалом фармакологічної ефективності.

Аналіз останніх досліджень та публікацій

Останнім часом було виявлено, що похідні 3,6-дизаміщеного 1,2,4-тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину проявляють анти-туберкульозну активність проти штамів *Mycobacterium tuberculosis*, стійких до рифампіцину (Li et al, 2017). Дослідження 6,7-дизаміщених феніл-3-піридин-4-іл-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів показало, що вони проявляють високу активність проти штамів бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* і *Salmonella typhi* (зона інгібування карбоангідрази = 21 мм) і помірну активність проти *Aerobacter aerogenes* (зона інгібування = 17–20 мм) (Deohate, 2013).

6-Арилзаміщені-3-[2-(4-арилпропан-2-іл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини показали високу, антибактеріальну та протигрибкову активність (Puthiyapurayil et al, 2012). Нові 3-(3-хлорофеніл)-6-арил[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини були оцінені на антимікробну активність проти *B. Megaterium*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *A. niger*

та продемонстрували багатообіцяючу високу антибактеріальну активність (Purohit et al, 2011).

Для похідних 3-(піридин-4-іл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тіадіазину було досліджено анальгезуючу та протизапальну дію. Ряд сполук виявили потужний знеболюючий ефект (79–145 % порівняно з індометацином) та високий протизапальний ефект через 5 годин, зі швидкістю інгібування запалення до 84–85 % (Hussein et al, 2011).

Нові 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини, які містять фрагменти ібупрофену, напроксену, флурбіпрофену (Aytaç et al, 2016), індометацину (Sever et al, 2016), кумарину (Ibrar et al, 2016), фероцену (Miao et al, 2011), піридину (Gomha et al, 2020), фурану та тіофену (Zhang et al, 2015) виявляють високу протипухлинну активність щодо різних ліній клітин раку людини.

Крім зазначеного, похідні 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тіадіазину виступають інгібіторами фосфодіестерази-4 (Baeri et al, 2011), карбоангідрази (Alafeefy et al, 2015), холінестерази, бутирилхолінестерази та лужної фосфатази (SitaRam et al, 2014).

Однак побічні явища, такі як гепатотоксичність та гормональні проблеми, спонукають дослідників до критичного аналізу родини азолів для пошуку більш високоефективних субстанцій з мінімальною побічною дією.

Відомо (Liu et al, 2020), що похідні 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, які містять в шостому положенні гетеро-

системи 3-аміно-4-метоксибенільний фрагмент, проявляють цитотоксичний ефект щодо клітинних ліній фібробластів (L929), альвеолярного базального епітелію (A549), карциноми шийки матки (HeLa), фібросаркоми (HT-1080), молочної залози (MCF-7) та шлунка (SGC-7901). Наразі існує тільки декілька повідомлень про синтез 6-ариламіно-7H-[1,2,4]триазоло [3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (Yanchenko et al, 2004) та (Ma et al, 2020), тому дослідження нових сполук, які містять ариламінотиту в шостому положенні 7H-[1,2,4] триазоло [3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини нової системи є актуальним.

Для спрямованого пошуку нових ефективних препаратів важливим є встановлення кореляційних залежностей між квантово-хімічними дескрипторами та біологічною активністю сполук. Це було показано для похідних 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідину (Bondar et al., 2022) та 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів (Bondar et al., 2025).

Метою даної роботи було встановлення взаємозв'язку між біологічною активністю та квантово-хімічними дескрипторами для похідних 6-ариламіно-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину та прогнозування шляхів їх метаболізму.

Методологія

Досліджено квантово-хімічні та фармакокінетичні характеристики ряду похідних 6-ариламіно-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, як біологічно активних сполук. Для цього нами створено віртуальну бібліотеку на 42 сполуки **1-6 а-є** (рис. 1).

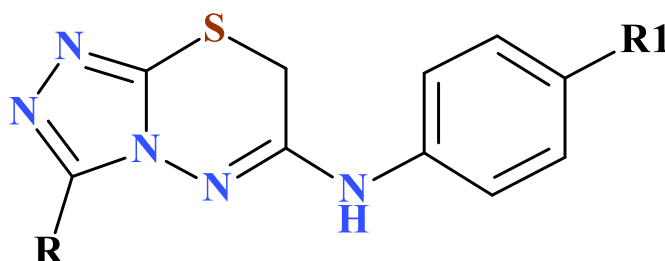


Рис. 1. Загальна формула досліджених сполук:

R = H (1), CH₃(2), CF₃(3), C₂H₅ (4), C₃H₇(5), C₄H₉(6).
R1 = H(a), CH₃(б), OCH₃(в), OC₂H₅(г), F(д), Cl(е), NO₂(є)

Обчислення квантово-хімічних показників досліджуваних сполук здійснено з використанням пакету програм ChemOffice (PerkinElmer Informatics Inc., 2018), онлайн-ресурсів SwissTargetPrediction ((SIB Swiss Institute of Bioinformatics, <http://www.swisstargetprediction.ch/>), Molinspiration Cheminformatics (Slovensky Grob, Slovakia <https://molinspiration.com/cgi/properties>), ProTox (Structural Bioinformatics Group, Institute of Physiology Charité-University Medicine, Berlin <https://tox.charite.de/protox3>), OSIRIS Property Explorer (Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland Molecular Properties Prediction, <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>), SuperPred (Structural Bioinformatics Group, https://prediction.charite.de/subpages/target_prediction.php).

Використовуючи програму Chem3D (складова пакету ChemOffice), обчислювали енергетичні характеристики, такі як енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (HOMO) та нижньої вакантної молекулярної орбіталі (LUMO). Для отримання більш достовірних результатів оптимізовано геометрію досліджуваних структур методом MM2 (Bondar et al., 2025). Для оцінки реакційної здатності молекул розраховували величину «енергетичної щілини» (ΔE) як різницю між E_{HOMO} та E_{LUMO} .

Онлайн-ресурс Molinspiration Cheminformatics був використаний для визначення молекулярної маси досліджуваних сполук (MW), кількості акцепторів водневого зв'язку (nON), кількості донорів водневого зв'язку (nOHNN), кількості здатних до обертання нетермінальних зв'язків (nrotb), показника ліофільності (LogP), топологічну площу полярної поверхні (TPSA).

Гостру токсичність (LD_{50}) прогнозували з використанням онлайн-ресурсу ProTox (<https://tox.charite.de/protox3>).

Параметри Druglikness та Drugscore було оцінено з використанням програми OSIRIS Property Explorer. Показник Druglikness характеризує схожість структури зі вже відомими лікарськими субстанціями, а Drugscore є комплексним показником, який включає MW, logS, cLogP, druglikeness та ймовірність токсикологічних ускладнень (Velec et al., 2005) і свідчить про перспективність структури, як кандидата на препарат.

Фармакокінетичні параметри оцінювали з використанням програми SwissTargetPrediction. Аналізувалась можливість

речовин проходити через гематоенцефалічний бар'єр (BBB permeant), гастроентеральний бар'єр (GI absorption), та здатність до інгібування певних форм цитохрому P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), а також спорідненість до мішені P-глікопротеїд субстрату (P-gp substrate).

Здатність сполук до взаємодії з білковими мішенями оцінювали за допомогою онлайн-ресурсу SuperPred, який дозволяє визначати схожість досліджуваної молекули із базою вже відомих структур препаратів та мішенями, до яких вони виявляють спорідненість (Gallo et al., 2022).

Кореляційні залежності між афінністю до білка та квантово-хімічними показниками встановлювалися методом регресійного та лінійного кореляційного аналізу за допомогою програми Microsoft Excel.

Результати дослідження

Квантово-хімічне моделювання відіграє ключову роль у прогнозуванні фармакологічної активності сполук. Серед найбільш значущих параметрів, що враховуються при оцінці потенційної біологічної дії є енергії HOMO та LUMO. Ці характеристики дозволяють передбачити реакційну здатність молекул, їхню взаємодію з біомішенями та ймовірні механізми дії (табл 1.).

Дані щодо енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі дають підстави вважати, що всі досліджувані сполуки виявляють електрофільні властивості, а отже, проявляють афінність до негативно заряджених центрів. Одним із ключових параметрів, що характеризують реакційну здатність молекули, є величина енергетичної щілини – різниця між енергіями E_{HOMO} та E_{LUMO} . Як зазначено (Aihara, 1999), високий рівень реакційної здатності притаманний сполукам, у яких це значення перевищує 1 eV. Таким чином всі досліджувані сполуки **1-6 а-є** мають високий рівень реакційної здатності, що є важливим для потенційних фармакологічних препаратів.

Одним із ключових етапів у розробці нових ефективних лікарських засобів є ідентифікація потенційних білків-мішеней, з якими досліджувані похідні триазолотіадіазину здатні специфічно зв'язуватись як ліганди.

Таблиця 1

**Енергетичні характеристики похідних
6-ариламіно-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину**

Сполука	Значення енергетичного показника для відповідної сполуки		
	E_{HOMO} , eV	E_{LUMO} , eV	ΔE , eV
1	2	3	4
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
2a	-6,744	-0,781	5,963
2б	-6,715	-0,750	5,965
2в	-6,646	-0,731	5,915
2г	-6,646	-0,729	5,917
2д	-6,648	-0,746	5,902
2е	-6,637	-0,748	5,889
2є	-6,965	-4,645	2,32
3a	-6,730	-0,780	5,95
3б	-6,701	-0,749	5,952
3в	-6,632	-0,731	5,901
3г	-6,632	-0,732	5,9
3д	-6,635	-0,746	5,889
3е	-6,632	-0,748	5,884
3є	-7,779	-4,647	3,132
4a	-6,740	-0,781	5,959
4б	-6,710	-0,750	5,96
4в	-6,641	-0,731	5,91
4г	-6,641	-0,729	5,912
4д	-6,643	-0,746	5,897
4е	-6,632	-0,748	5,884
4є	-6,961	-4,645	2,316
5a	-6,738	-0,781	5,957
5б	-6,709	-0,750	5,959
5в	-6,640	-0,731	5,909
5г	-6,640	-0,729	5,911
5д	-6,642	-0,746	5,896
5е	-6,631	-0,748	5,883
5є	-6,959	-4,644	2,315
6a	-6,738	-0,781	5,957
6б	-6,708	-0,750	5,958
6в	-6,640	-0,731	5,909
6г	-6,640	-0,729	5,911
6д	-6,642	-0,746	5,896
6е	-6,630	-0,749	5,881
6є	-6,959	-4,644	2,315

Для кожної досліджуваної сполуки з використанням онлайн-ресурсу Super-Pred отримано більше 100 потенційних білків-мішеней із різною ймовірністю зв'язування у ролі лігандів.

Максимальне значення вірогідності зв'язування (ВЗ) для сполук **1 а-є**, які не містять замісника в третьому положенні гетеросистеми, виявлено для білків Casein kinase II alpha/beta, Glutathione S-transferase Pi, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A, Stem cell growth factor receptor, Platelet-derived growth factor receptor beta. Для сполук **2 а-є**, які містять метильну групу в третьому положенні гетеросистеми, виявлено висока вірогідність зв'язування для білків Casein kinase II alpha/beta, Ras-related protein Rab-9A, Glutathione S-transferase Pi, Pregnane X receptor, G-protein coupled bile acid receptor 1. Сполуки **3 а-є**, які містять трифлуор-метильну групу в третьому положенні виявляють високі ВЗ для білків Histone deacetylase 4, Casein kinase II alpha/beta, Glutathione S-transferase Pi, Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A. Для сполук

4 а-є з етильною групою виявлено ВЗ для білків Pregnane X receptor, Beta-glucuronidase, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A, Telomerase reverse transcriptase, Sodium channel protein type III alpha subunit. Сполуки **5 а-є** з пропільним замісником в третьому положенні виявляють ВЗ для білків Casein kinase II alpha/beta, Glutathione S-transferase Pi, Pregnane X receptor, Telomerase reverse transcriptase, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A. У випадку сполук **6 а-є**, які містять бутильну групу в цьому ж положенні гетероцикла виявлено високі ВЗ для білків Casein kinase II alpha/beta, Glutathione S-transferase Pi, Pregnane X receptor, Telomerase reverse transcriptase, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A.

З метою виявлення кореляційних залежностей (лінійна кореляція) було взято всі сполуки **1-6 а-є** та зазначені вище білки-мішені з найвищими ймовірностями прояву. Аналіз залежностей (табл. 2) показав, що біологічна активність досліджуваних сполук корелює зі встановленими значеннями E_{HOMO} , E_{LUMO} та ΔE .

Таблиця 2

Залежність вірогідності зв'язування
6-ариламіно-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів
з білками мішенями від енергетичних показників молекул

Сполука	Назва білку мішені	R^2	Рівняння регресії
3 а-є	Histone deacetylase 4	$R^2 = 0,7193$	$P = 19,551 \times E_{\text{HOMO}} + 212,840$
		$R^2 = 0,7685$	$P = -5,823 \times E_{\text{LUMO}} + 87,097$
		$R^2 = 0,7857$	$P = -8,254 \times \Delta E + 33,977$
4 а-є	Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A	$R^2 = 0,7854$	$P = 73,920 \times E_{\text{HOMO}} + 577,130$

Серед усього спектра проаналізованих параметрів статистично значуща кореляція спостерігалась лише для показників ймовірності зв'язування з білками Histone deacetylase 4 та Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A.

Величина енергії $HOMO$ корелює з ВЗ сполук рядів 3 та 4 з білками мішенями Histone deacetylase 4 та Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A. Крім цього для сполук **3 а-є**, які містять трифлуорометильну групу в третьому положенні гетеросистеми, було виявлено залежності з енергією нижньої вакантної молекулярної орбіталі та величиною енергетичної щільності щодо Histone deacetylase 4.

Враховуючи вище зазначене нами було звужено обсяг досліджуваних сполук та проведено більш широкий аналіз для сполук **3 а-є**.

Відповідність досліджуваних структур критеріям правила Ліпінського слугує індикатором їх лікоподібності та вказує на потенціал їх застосування як пероральних засобів. Це правило встановлює допустимі значення таких параметрів як молекулярна маса (MW), коефіцієнт ліпофільності (LogP), кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються (nrotb), кількість донорів (nON) та акцепторів (nONNH) водневих зв'язків. Відповідність цим критеріям дозволяє попередньо оцінити потенціал сполуки як

лікарського засобу з погляду її абсорбції та проникності в організмі.

Аналіз структур 6-ариламіно-3-трифлуорометил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів **3 а-є** (табл. 3.) за допомогою сервісу Molinspiration Cheminformatics показав відповідність структур **3 а, б, д, е** всім критеріям правила Ліпінського.

Таблиця 3

Відповідність 6-ариламіно-трифлуорометил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів **3 а-є вимогам правила Ліпінського**

Показник	Згідно правилу	Значення показника для відповідної сполук						
		3а	3б	3в	3г	3д	3е	3є
LogP	< 5	2,62	3,07	2,68	3,05	2,78	3,30	2,58
MW	< 500	299,3	313,3	329,3	343,3	317,3	333,7	344,3
nON	< 5	5	5	6	6	5	5	8
nOHNH	< 10	1	1	1	1	1	1	1
nrotb	< 10	3	3	4	5	3	3	4

Для сполук **3 в, г, є** невідповідність критерію лікоподібності лише за кількістю донорів водневого зв'язку (nON), тож всі сполуки цієї групи є перспективними для подальшого дослідження.

Ліпофільність усіх досліджуваних молекул, значення якої перебуває в діапазоні LogP від 1 до 5, свідчить про їхню здатність ефективно проникати крізь клітинні мембрани, що також знаходить підтвердження у значенні топологічної площі полярної поверхні (TPSA) (табл. 4.),

яке становить менше 140 Å для всіх сполук, що є одним із визначальних факторів, які визначають здатність сполук до всмоктування при пероральному введенні (Muegge I., 2003).

Значне негативне значення Drug-likeness (табл. 4.) для всіх сполук вказує на відсутність подібності до існуючих лікарських субстанцій. Значення комплексного показника DrugScore вказує, що проаналізовані речовини можуть бути потенційними лікарськими препаратами.

Таблиця 4

Показники 6-ариламіно-трифлуорометил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів

Показник	Значення показника для відповідної сполуки 3						
	3а	3б	3в	3г	3д	3е	3є
Druglikeness	-12,10	-12,14	-12,05	-11,53	-9,92	-10,5	-22,0
DrugScore	0,37	0,35	0,36	0,31	0,29	0,35	0,33
TPSA	55,11	55,11	64,34	64,34	55,11	55,11	100,93

За даними онлайн-прогнозу Pro-Tox всі досліджувані сполуки демонструють низький потенціал щодо розвитку гепато- і нейротоксичності та відносяться до 4 класу небезпеки, що відповідає чинним стандартам для кандидатів у фармакологічні препарати.

На останньому етапі нами було здійснено аналіз фармакокінетичних параметрів молекул 6-ариламіно-3-трифлуорометил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів **3 а-є** (табл. 5), а саме спроможність до гастроентеральної адсорбції (GI absorp-

tion), потенціал зв'язування з субстратом Р-глікопротеїну (P-gp substrate), можливість долати гематоенцефалічний бар'єр (BBB permeant) та пригнічувати активність ізоформ цитохрому P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4).

Всі проаналізовані похідні триазоло-тіадіазини показали високий потенціал адсорбційної здатності у травному тракті. Сполуки **3в, 3е-є** також мають здатність долати гемато-енцефалічний бар'єр. Проникність через гастроентеральний бар'єр можлива лише для сполуки **3в**.

Важливу роль у виведенні з організму лікарських препаратів та продуктів їх метаболізму відіграють ензими цитохрому Р-450 (Golovenko, 2001).

Для досліджених сполук виявлено високий рівень афінності до ізоформи СYP1A2 цитохрому Р450, який є ключовим ферментом у метаболізмі кофеїну, теофіліну

та інших сполук (Raunio et al, 2016). Для сполуки **3в** встановлено можливість зв'язування з ізоформою цитохрому Р450 СYP2C19.

Для більш широкого уявлення про перетворення похідних [1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину в організмі людини, нами було проаналізовано можливі шляхи метаболізму на прикладі сполук **3а** та **3в** (рис. 2).

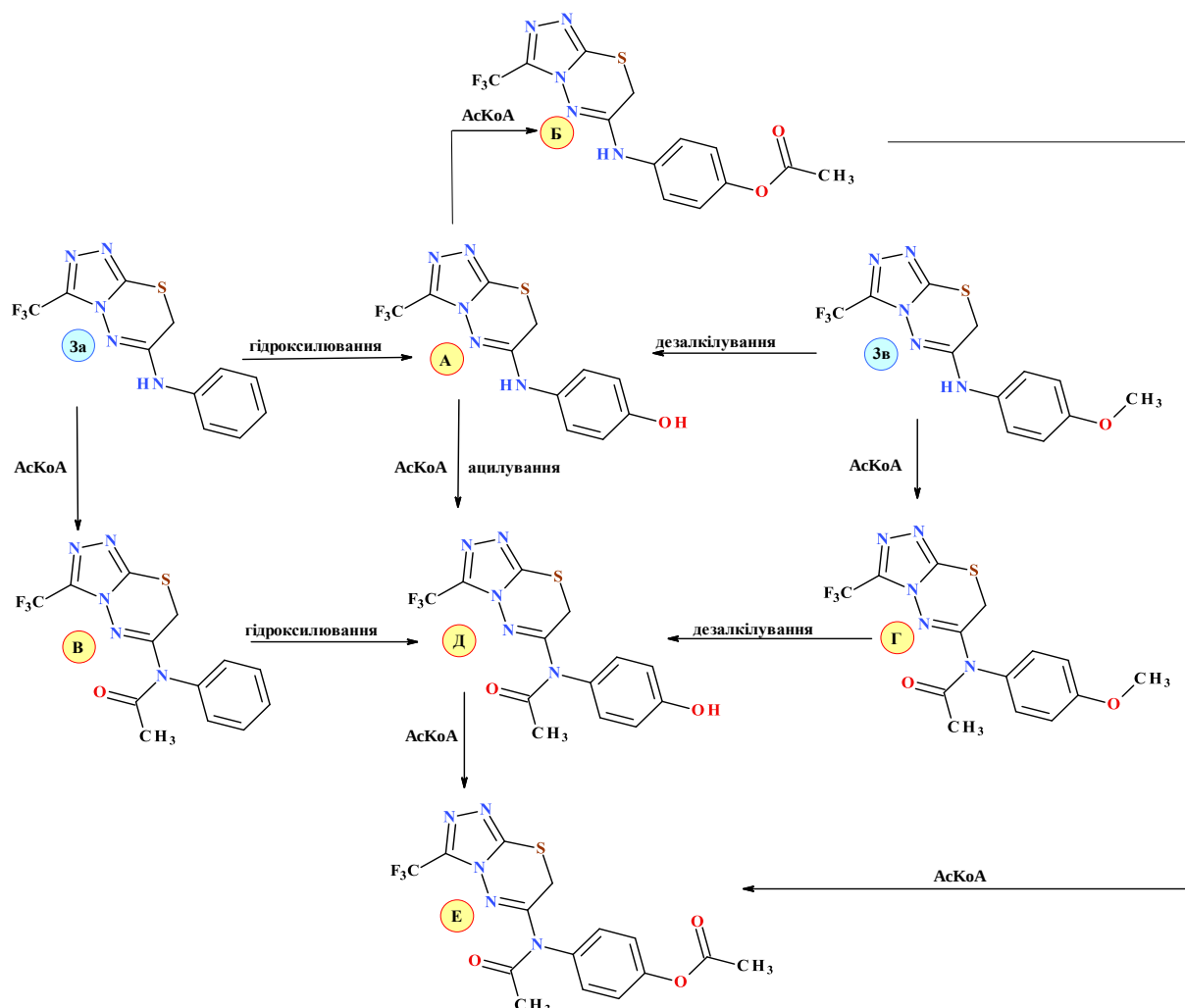


Рис. 2. Ймовірні шляхи метаболічних перетворень сполук **3а**, **в**

Ксенобіотики, потрапляючи в живий організм, зазнають впливу комплексу мікосомальних ферментів, які, модифікуючи молекули, зменшують їх ліпофільність та збільшують розчинність, що істотно впливає на швидкість їх виведення з організму (Yanchenko et al, 2023). Для обраних структур найбільш вірогідними напрямками модифікації структури є гідроксидування, деметилування та ацилування. Гідроксидування сполуки **3а** та деметилування сполуки **3в** (аналогічно буде метаболізуватись і сполука **3г**) призводить до утворення спільного метаболіту **A**, який містить гідроксильну групу в 4 положенні

арильного залишку в 6 положенні гетеросистеми. Він далі може зазнавати O- та N-ацилування за участі AcCoA з утворенням **B** та **D** метаболітів відповідно, які у разі подвійного ацилування утворять метаболіт **E**. Не можна також виключати альтернативні шляхи утворення метаболіту **D** (**3а** → **B** → **D** та **3в** → **G** → **D**).

Розраховані за допомогою сервісу Molinspiration Cheminformatics показники ліпофільності (LogP) для метаболітів A-E (табл. 5.) мають значно менші значення, ніж у вихідних сполук **3а**, **в**, що підтверджує гіпотезу про їхню здатність краще виводитись з організму.

Таблиця 5

Показники ліпофільності сполук 3а, в
та їх ймовірних метаболітів А-Е

Показник	Значення показника LogP для відповідної сполуки							
	3а	3в	А	Б	В	Г	Д	Е
LogP	2,62	2,68	2,14	2,17	2,23	2,28	1,75	1,78

Висновки

Виявлено кореляційні залежності (лінійна кореляція) щодо можливих лігандів з високими вірогідностями зв'язування та енергіями НОМО та LUMO. На прикладі сполук 3а, в показано вірогідні шляхи метаболізму в організмі людини за участь

мікросомальних ферментів з утворенням гідроксильованих, деметильованих та О- та N-ацилованих форм. Одержані результати є важливими для цілеспрямованого пошуку фармакологічноактивних речовин серед похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину та розробки нових лікарських форм.

Фінансування / Funding

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування / This research received no external funding.

Заява про доступність даних / Data Availability Statement

Набір даних доступний за запитом до авторів / Dataset available on request from the authors.

Заява інституційної ревізійної ради / Institutional Review Board Statement

Не застосовується / Not applicable.

Заява про інформовану згоду / Informed Consent Statement

Не застосовується / Not applicable.

Конфлікт інтересів / Conflicts of Interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів / The authors declare no conflicts of interest.

Декларація про генеративний штучний інтелект і технології на основі штучного інтелекту в процесі написання / Declaration on Generative Artificial Intelligence and AI-enabled Technologies in the Writing Process

У цьому дослідженні не використовувався генеративний штучний інтелект або технології штучного інтелекту для збору, аналізу чи інтерпретації даних / This study did not use generative artificial intelligence or AI-enabled technologies to collect, analyze, or interpret data.

References

- Aihara, J. (1999) Reduced HOMO-LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *The Journal of Physical Chemistry A*, 103, 7487-7495.
- 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>
- Alafeefy, A. M., Abdel-Aziz, H. A., Vullo, D., Al-Tamimi, A. M., Awaad, A. S., Mohamed, M. A., Capasso, C., & Supuran, C. T. (2015). Inhibition of human carbonic anhydrase isozymes I, II, IX and XII with a new series of sulfonamides incorporating aroylhydrazon-, [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazinyl- or 2-(cyanophenylmethylene)-1,3,4-thiadiazol-3(2H)-yl moieties. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 30(1), 52-56. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.877897>

- Ansari, M., Shokrzadeh, M., Karima, S., Rajaei, S., Hashemi, S. M., Mirzaei, H., ... & Emami, S. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of flexible and rigid analogs of 4H-1, 2, 4-triazoles bearing 3, 4, 5-trimethoxyphenyl moiety as new antiproliferative agents. *Bioorganic chemistry*, 93, 103300. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103300>
- Aytaç, P. S., Durmaz, I., Houston, D. R., Çetin-Atalay, R., & Tozkoparan, B. (2016). Novel triazolothiadiazines act as potent anticancer agents in liver cancer cells through Akt and ASK-1 proteins. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(4), 858–872. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.01.013>
- Baeeri, M., Foroumadi, A., Motamedi, M., Yahya-Meymandi, A., Firoozpour, L., Ostad, S. N., Shafiee, A., Souzangarzadeh, S., & Abdollahi, M. (2011). Safety and efficacy of new 3,6-diaryl-7H-[1,2,4] triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine analogs as potential phosphodiesterase-4 inhibitors in NIH-3T3 mouse fibroblastic cells. *Chemical biology & drug design*, 78(3), 438–444. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01167.x>
- Bondar, O., Vasilenko, K., Makei, O., & Kurmakova, I. (2022). Quantum-chemical characterization of the new [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives with biological activity. *BHT: Biota. Human. Technology*, 1(1), 98–106. (in Ukrainian)
Бондар О., Василенко К., Макей О., Курмакова І. Квантово-хімічна характеристика нових біологічно активних похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину. *ВНТ: Біота. Human. Technology*. 2022. №1(1). С. 98–106.
- Bondar, O., Tarasenko, I., Kurmakova, I., & Makei, O. (2025). Quantumchemical descriptors and biological activity of 2-amino-4-aryl-1,3-oxazoles. *Biota. Human. Technology*, (1), P.177-187. (in Ukrainian)
Бондар О., Тарасенко І., Курмакова І., Макей О. Квантово-хімічні дескриптори та біологічна активність 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів. *Biota. Human. Technology*. 2025. №1. С. 177–187. <https://doi.org/10.58407/bht.1.25.11>
- Chekman, I. S. (2010). Quantum pharmacology: new direction in materia medica. *Science and innovations*, 6(2), 29 – 35. (in Ukrainian).
Чекман І.С. Квантова фармакологія: новий напрям у лікознавстві. *Наука та інновації*. 2010. Т. 6. № 2. С. 29 –35.
- 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>
- Deohate, PP (2013) Synthesis, structural study and biological activity of bridgehead nitrogen containing triazolo-thiadiazine derivatives. *Chem Sci Trans.*, 2(2), 556-560 <https://doi.org/10.7598/cst2013.397>
- Gallo, K., Goede, A., Preissner, R., & Gohlke, B.O. (2022). SuperPred 3.0: Drug classification and targetprediction-a machine learning approach. *Nucleic Acids Research*, 50(W1), W726–W731. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac297>
- Gomha, S. M., Muhammad, Z. A., Ezz El-Arab, E., Elmetwally, A. M., El-Sayed, A. A., & Matar, I. K. (2020). Design, Synthesis, Molecular Docking Study and Anti-Hepatocellular Carcinoma Evaluation of New Bis-Triazolothiadiazines. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 20(9), 788–800. <https://doi.org/10.2174/1389557519666191015130037>
- Golovenko, N. Ya. (2001). Some aspects of biochemistry, chemistry, molecular biology and genetics of cytochrome. *Modern Problems of Toxicology*, 3, 22-41.
- Hussein, M. A., Shaker, R. M., Ameen, M. A., & Mohammed, M. F. (2011). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, and antibacterial activities of some triazole, triazolothiadiazole, and triazolothiadiazine derivatives. *Archives of pharmacal research*, 34(8), 1239–1250. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0802-z>

- Ibrar, A., Zaib, S., Jabeen, F., Iqbal, J., & Saeed, A. (2016) Unraveling the alkaline phosphatase inhibition, anticancer, and antileishmanial potential of coumarin-triazolothiadiazine hybrids: design, synthesis, and molecular docking analysis. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 349, 553–565
- Li, Z., Bai, X., Deng, Q., Zhang, G., Zhou, L., Liu, Y., Wang, J., & Wang, Y. (2017). Preliminary SAR and biological evaluation of antitubercular triazolothiadiazine derivatives against drug-susceptible and drug-resistant Mtb strains. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 25(1), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.027>
- Liu, Z., Lang, B., Gao, M., Chang, X., Guan, Q., Xu, Q., Wu, D., Li, Z., Zuo, D., Zhang, W., & Wu, Y. (2020). 3-(3-Methoxyphenyl)-6-(3-amino-4-methoxyphenyl)-7H-[1,2,4] triazolo [3,4-b][1,3,4] thiadiazine, a novel tubulin inhibitor, evokes G2/M cell cycle arrest and apoptosis in SGC-7901 and HeLa cells. *Journal of cellular biochemistry*, 121(3), 2184–2196. <https://doi.org/10.1002/jcb.29442>
- Ma, W., Chen, P., Huo, X., Ma, Y., Li, Y., Diao, P., Yang, F., Zheng, S., Hu, M., You, W., & Zhao, P. (2020). Development of triazolothiadiazine derivatives as highly potent tubulin polymerization inhibitors: Structure-activity relationship, in vitro and in vivo study. *European journal of medicinal chemistry*, 208, 112847. doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112847
- Miao, R., Wei, J., Lv, M., Cai, Y., Du, Y., Hui, X., & Wang, Q. (2011). Conjugation of substituted ferrocenyl to thiadiazine as apoptosis-inducing agents targeting the Bax/Bcl-2 pathway. *European journal of medicinal chemistry*, 46(10), 5000–5009. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.007>
- Muegge, I. (2003). Selection criteria for drug-like compounds. *Medicinal Research Reviews*, 23(3), 302–321. <https://doi.org/10.1002/med.10041>
- Purohit, D. H., Dodiya, B. L., Ghetiya, R. M., Vekariya, P. B., & Joshi, H. S. (2011). Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-thiadiazines containing 1,2,4-Triazolo nucleus. *Acta chimica Slovenica*, 58(1), 53–59
- Puthiyapurayil, P., Poojary, B., Chikkanna, C., & Buridipad, S. K. (2012). Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of a novel series of 6-arylsubstituted-3-[2-(4-substitutedphenyl)propan-2-yl]-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *European journal of medicinal chemistry*, 57, 407–416. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.059>
- Raunio, H., Juvonen, R. O., Poso, A., Lahtela-Kakkonen, M., & Rahnasto-Rilla, M. (2016). Common and distinct interactions of chemical inhibitors with cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6 and CYP2B6 enzymes. *Drug Metabolism Letters*, 10, 56–64. <https://doi.org/10.2174/1872312810666151204002456>
- Sever, B., Altıntop, M. D., Kuş, G., Özkurt, M., Özdemir, A., & Kaplancıklı, Z. A. (2016). Indomethacin based new triazolothiadiazine derivatives: Synthesis, evaluation of their anticancer effects on T98 human glioma cell line related to COX-2 inhibition and docking studies. *European journal of medicinal chemistry*, 113, 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.036>
- SitaRam, Celik, G., Khloya, P., Vullo, D., Supuran, C. T., & Sharma, P. K. (2014). Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 22(6), 1873–1882. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.055>
- Velec, H. F., Gohlke, H., & Klebe, G. (2005). DrugScore(CSD)-knowledge-based scoring function derived from small molecule crystal data with superior recognition rate of near-native ligand poses and better affinity prediction. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(20), 6296–6303. <https://doi.org/10.1021/jm050436v>

Yanchenko, V. A., Demchenko, A. M., & Lozinskii, M. O. (2004). 6-Arylamino-3-methyl-7H-[1,2,4] triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines: Novel N-Arylamidine Structures. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40(4), 516–518. <https://doi.org/10.1023/b:cohc.0000033549.55639.56>

Yanchenko, V.O., Smolskii, O.S., & Yasna, N.S. (2023). Biologically active substances. NUCHK.

Янченко В.О., Смольський О.С., Ясна Н.С. Біологічно активні речовини: навч. посіб. Чернівці: НУЧК. 2023. 348 с.

Zhang, B., Li, Y. H., Liu, Y., Chen, Y. R., Pan, E. S., You, W. W., & Zhao, P. L. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazolo [3,4-b][1,3,4] thiadiazines bearing furan and thiophene nucleus. *European journal of medicinal chemistry*, 103, 335–342. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.08.053>

Received: 21.05.2025. Accepted: 22.06.2025. Published: 10.07.2025.

Ви можете цитувати цю статтю так:

Cite this article in APA style as:

Янченко В., Бондар О., Сидоренко О., Ясна Н. Квантово-хімічні та фармакологічні характеристики похідних 6-ариламіно-7H-[1,2,4]триазоло [3,4-b][1,3,4]тіадіазину. *Biota. Human. Technology*. 2025. №2. С. 110-121

Yanchenko, V., Bondar, O., Sydorenko, O., & Yasna, N. Quantum chemical and pharmacological characteristics of 6-arylamino-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazines derivatives. (2025). *Biota. Human. Technology*, (2), 110-121. (in Ukrainian)

Information about the authors:

Yanchenko V. [in Ukrainian: **Янченко В.**] ¹, Assoc. Prof., Ph.D. in Pharm. Sc., email: v.o.yanchenko@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6727-4124 Scopus-Author ID: 6602531355 ResearcherID: AAC-9900-2020
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium"
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Bondar O. [in Ukrainian: **Бондар О.**] ², Assoc. Prof., Ph.D. in Tech. Sc., email: bondar4elena@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9612-0546 Scopus-Author ID: 54583088800 ResearcherID: AAH-6361-2019
Department of Physics and Astronomy, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium"
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Sydorenko O. [in Ukrainian: **Сидоренко О.**] ³, Bachelor's Degree Candidate, email: tohinazaya@gmail.com
ORCID: 0009-0009-6472-6373
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium"
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

Yasna N. [in Ukrainian: **Ясна Н.**] ⁴, Assoc. Prof., Ph.D. in Pharm. Sc., email: yasnaya.nata1@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3478-2007
Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T.H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium"
53 Hetmana Polubotka Street, Chernihiv, 14013, Ukraine

¹ Study design, manuscript preparation, statistical analysis.

² Manuscript preparation, data collection.

³ Statistical analysis.

⁴ Data collection.