



# In silico дослідження фармакологічної активності похідних триазолоазепіну

О. С. Бондар<sup>1,A,D</sup>, В. І. Карасьова<sup>1,B,C</sup>, І. М. Курмакова<sup>1,D,E,F</sup>, О. П. Макей<sup>2,B</sup>

<sup>1</sup>Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна, <sup>2</sup>ТОВ НВП «Укроргсинтез», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – здійснити прогнозування потенційної фармакологічної активності *N*-арил-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-амінів і встановити кореляційні залежності між імовірністю прояву біологічної активності і квантово-хімічними параметрами молекул.

**Матеріали і методи.** Квантово-хімічні параметри молекул триазолоазепінів обрахували з використанням пакета програм ChemOffice. Прогнозування параметрів біодоступності та фармакокінетичних параметрів здійснено за допомогою онлайн-ресурсу SwissADME. Прогнозування ймовірних білків-мішеней виконано з використанням онлайн-ресурсу SuperPred. Молекулярний докінг здійснено за допомогою вебресурсу Webina 1.0.5, візуалізація та аналіз взаємодій – Discovery Studio Visualizer. Для кореляційного та регресійного аналізів у координатах «імовірність зв'язування – квантово-хімічні дескриптори» використано програму Microsoft Excel.

**Результати.** Молекули досліджених похідних триазолоазепіну мають електрофільні властивості, на що вказують значення енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі. Вони містять кілька адсорбційно реакційних центрів, зокрема позитивно заряджені аміний і спільний для триазольного та азепінового циклів атоми Нітрогену, негативно заряджені атоми Нітрогену триазольного циклу. За розрахунками, можна очікувати високу біодоступність і низькі ризики проявів гепато- та нейротоксичності, що відповідає вимогам для потенційних фармакологічних препаратів. Здійснено оцінювання відповідності молекул похідних триазолоазепіну фізико-хімічним параметрам біодоступності за радар-діаграмами. Виявлено кореляційні залежності між імовірністю зв'язування з білками Cathepsin D і Glutathione S-transferase P1 та квантово-хімічними параметрами молекул. Встановлено хорошу афінність під час зв'язування з білками родини Carbonic anhydrase (VII, XII), Monoamine oxidase A та B, Progesterone receptor. Зв'язування відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул при утворенні π-алкільних, π-катіонних, π-π, π-σ і стекінгових зв'язків. Взаємодія між молекулами похідних триазолоазепіну та потенційними білками-мішенями відбувається передусім за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

**Висновки.** Для похідних *N*-арил-*N*-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-амінів виявлено високу імовірність зв'язування з рядом потенційних білків-мішеней. Формування фермент-лігандних комплексів може відбуватися переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул. Отримані результати є важливими для подальшого вивчення нових похідних триазолоазепіну як перспективних лікарських субстанцій.

**Ключові слова:** похідні триазолоазепіну, квантово-хімічні дескриптори, фармакологічна активність, кореляційна залежність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 1(50). С. 28-35**

## In silico evaluation of the pharmacological activity of triazoloazepine derivatives

O. S. Bondar, V. I. Karasova, I. M. Kurmakova, O. P. Makei

**The aim** of the article is to predict the potential pharmacological activity of *N*-aryl-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepin-3-yl-methyl)-amines and to establish a correlation relationship between the probability of biological activity and quantum chemical parameters of molecules.

**Materials and methods.** The calculation of quantum chemical parameters of molecules was performed using the ChemOffice software. Prediction of bioavailability and pharmacokinetic parameters was performed using the SwissADME online resource. Prediction of probable target proteins was performed using the online resource SuperPred. Molecular docking was performed using Webina 1.0.5, visualization and analysis of interactions were performed using Discovery Studio Visualizer. Microsoft Excel was used to perform correlation and regression analyses on the coordinates “binding affinity – quantum chemical descriptors.”

**Results.** The molecules of the studied triazoloazepine derivatives have electrophilic properties, as indicated by the energy values of the lower vacant molecular orbital. They contain several adsorption reaction centers, in particular, positively charged amine nitrogen atom and

### ARTICLE INFO

UDC 547.792:615.015.11:004.94  
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.1.347504](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.1.347504)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):28-35

**Keywords:** triazoloazepine derivatives, quantum chemical descriptors, pharmacological activity, correlation dependence.

Received: 25.11.2025 // Revised: 12.01.2026 // Accepted: 22.01.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

nitrogen atom common to the triazole and azepine cycles, as well as negatively charged nitrogen atoms of the triazole cycle. According to calculations, high bioavailability and low risks of hepatotoxicity and neurotoxicity are expected, meeting the requirements for potential drugs. An assessment of the compliance of triazoloazepine derivative molecules with the physicochemical parameters of bioavailability was carried out using radar diagrams. Correlation relationships were found between the probability of binding to Cathepsin D and Glutathione S-transferase Pi proteins and the quantum chemical parameters of the molecules. Good affinity was established for binding to proteins of the Carbonic anhydrase (VII, XII), Monoamine oxidase A and B, and Progesterone receptor. Binding occurs mainly with the participation of the electron density of cyclic fragments of molecules in the formation of  $\pi$ -alkyl,  $\pi$ -cation,  $\pi$ - $\pi$ ,  $\pi$ - $\sigma$ , and stacking bonds. The interaction between triazoloazepine derivatives and potential target proteins occurs mainly with the participation of the electron density of cyclic fragments of molecules.

**Conclusions.** *N*-aryl-*N*-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepin-3-ylmethyl)-amines derivatives were found to have a high probability of binding to several potential target proteins. The formation of enzyme-ligand complexes may occur mainly with the participation of the electron density of cyclic fragments of molecules. The results obtained are important for further study of new triazoloazepine derivatives as perspective drug substances.

**Keywords:** triazoloazepine derivatives, quantum chemical descriptors, pharmacological activity, correlation dependence.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(1):28-35**

Важливе місце серед сучасного асортименту лікарських засобів посідають препарати на основі нітрогеновмісних гетероциклічних сполук. Останнім часом зростає інтерес до конденсованих *N*-гетероциклічних похідних, зокрема з азепіновим та тріазольними фрагментами [1]. Такі сполуки є перспективними хромофорами для одержання нових лікарських субстанцій із противірусною, протигрибковою, протипухлинною, антиоксидантною, нейропротекторною активністю [2].

Встановлено, що ряд 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]-тріазоло[4,3-*a*]азепінів із насиченими замісниками та двома гетероциклічними фрагментами мають високий анальгетичний потенціал і незначний протизапальний ефект [3]. Серед досліджених сполук найефективнішими виявились речовини, що містять два тріазолоазепінові фрагменти, безпосередньо сполучені між собою або тільки через одну метиленову групу.

У результаті скринінгу похідних 3-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]азепіну виявлено їхню високу антиексудативну дію, що перевищує контрольний препарат диклофенак натрію [4]. Крім того, у цьому ряду виявлено неселективні інгібітори циклооксигенази-1 та -2, зокрема такі, що виявилися більш активними, ніж кеторолак.

Сучасним підходом до вивчення біологічної активності нових сполук для розробки лікарських засобів є цілеспрямований пошук на основі обчислення квантово-хімічних дескрипторів молекул, комп'ютерного прогнозування фармакологічної активності, зокрема визначення механізму взаємодії потенційних лікарських засобів із білками-рецепторами та встановлення кореляційних залежностей між ними. Такі залежності встановлено для циклічних і нециклічних алканів [5], похідних 1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідину [6] та 5,8-хінолін хінону [7].

### Мета роботи

Здійснити прогнозування потенційної фармакологічної активності *N*-арил-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-амінів і встановити кореляційні залежності між імовірністю прояву біологічної активності і квантово-хімічними параметрами молекул.

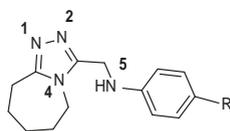
### Матеріали і методи дослідження

Досліджено ряд *N*-арил-*N*-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-амінів (ТА), які одержано при взаємодії 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну з гідрозидами заміщених *N*-ариламінооцтових кислот. Структурну формулу ТА наведено в таблиці 1.

Розподіл електронних зарядів на атомах молекул та енергії вищої зайнятої ( $E_{\text{HOMO}}$ ) та нижньої вакантної ( $E_{\text{LUMO}}$ ) молекулярних орбіталей обраховано з використанням програми Chem3D (пакет ChemOffice, PerkinElmer Informatics Inc). Оптимізацію геометрії молекули здійснили за методом MM2. Параметри оптимізації: minimum RMS gradient = 0.010, step interval = 2, frame interval = 10, target temperature = 300 K; якість параметрів: усі використані параметри фіналізовані; тип розрахунку: мінімізація енергії до досягнення мінімального RMS-градієнта 0,010 із відображенням результатів на кожній ітерації. Для оцінювання енергій молекулярних орбіталей застосовано метод Хюккеля.

Фармакокінетичні параметри оцінювали за допомогою онлайн-ресурсу SwissADME [8]. Визначено здатність речовин проникати через гастроентеральний (GI absorption), гематоенцефалічний (BBB permeant) бар'єри, можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом (P-gp substrate) і здатність інгібувати ізоформи ізохому P450: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2. Для оцінювання відповідності молекул фізико-хімічним параметрам біодоступності використано радар-діаграми. Віртуальний скринінг імовірних білкових мішеней здійснено за допомогою віртуального інструменту SuperPred, прогноз токсичності – онлайн-ресурсу ProTox 3.0 [9]. Аналіз прояву ризиків мутагенної, канцерогенної, подразнювальної активності здійснено за допомогою сервісу OSIRIS Property Explorer.

Молекулярний докінг здійснено з використанням ресурсу Webina 1.0.5. [10]. Для докінгу інформацію про кристалічну структуру білків взято з Protein Data Bank. Перед розрахунками здійснили попередню підготовку молекули протеїну, що передбачала вилучення молекул води та лігандів з рентгено-структурного кристалу ферменту, додавання атомів Гідрогену. Розмір сітки поля для

Таблиця 1. Досліджені *N*-арил-*N*-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-аміни

| № | R                 | M, г/моль |
|---|-------------------|-----------|
| 1 | -H                | 242,0     |
| 2 | -CH <sub>3</sub>  | 256,0     |
| 3 | -OCH <sub>3</sub> | 272,0     |
| 4 | -F                | 260,0     |
| 5 | -Cl               | 276,5     |
| 6 | -I                | 368,0     |

Таблиця 2. Розподіл зарядів на атомах похідних ТА

| Атом                        | Величина заряду атому для відповідної сполуки |         |         |         |         |         |
|-----------------------------|---|---------|---------|---------|---------|---------|
|                             | 1   | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       |
| N <sup>1</sup>              | -0,3478                                       | -0,3479 | -0,3479 | -0,3478 | -0,3479 | -0,3479 |
| N <sup>2</sup>              | -0,3550                                       | -0,3550 | -0,3551 | -0,3550 | -0,3550 | -0,3550 |
| N <sup>4</sup>              | 0,5185  | 0,5185  | 0,5185  | 0,5185  | 0,5185  | 0,5185  |
| N <sup>5</sup>              | 0,1933  | 0,1816  | 0,1635  | 0,1536  | 0,1595  | 0,1767  |
| O у складі OCH <sub>3</sub> | –   | –       | -0,2462 | –       | –       | –       |
| Cl                          | –   | –       | –       | –       | -0,0084 | –       |
| F                           | –   | –       | –       | -0,1635 | –       | –       |
| I                           | –   | –       | –       | –       | –       | 0,02195 |

–: атому немає; позначення атомів Нітрогену відповідають даним таблиці 1.

Таблиця 3. Енергетичні характеристики похідних тріазолоазепіну

| Показник                                    | Значення енергетичного показника для сполуки |        |        |        |        |        |
|---|--|--------|--------|--------|--------|--------|
|   | 1  | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      |
| E <sub>НОМО</sub> , eV                      | -8,822                                       | -8,822 | -8,645 | -8,732 | -8,407 | -8,607 |
| E <sub>ЛУМО</sub> , eV                      | -1,080                                       | -1,080 | -1,049 | -1,079 | -1,080 | -1,080 |
| (E <sub>НОМО</sub> –E <sub>ЛУМО</sub> ), eV | 7,742  | 7,742  | 7,596  | 7,653  | 7,327  | 7,527  |

зв'язування становив 20 Å × 20 Å × 20 Å, для достатнього охоплення області сайту зв'язування ферменту. Візуалізацію результатів докінгу та аналіз білок-лігандних взаємодій здійснювали з використанням програми Discovery Studio Visualizer v. 25.1.0. (Dassault Systemes Biova Corp). Для аналізу взаємодій обрано конформації лігандів, у яких середньоквадратичне відхилення положень атомів (RMSD) становило не більше ніж 2 Å.

За допомогою статистичних інструментів програми Microsoft Excel складено рівняння регресії та розраховано коефіцієнт кореляції Пірсона при аналізі кореляційних залежностей між імовірністю зв'язування з білком і квантово-хімічними параметрами молекул.

## Результати

Важливою складовою прогнозування фармакологічної активності речовин є обрахунок квантово-хімічних параметрів молекул, зокрема розподілу зарядів на атомах (табл. 2) та енергетичних характеристик (табл. 3).

Результати прогнозування фармакокінетичних параметрів за допомогою онлайн-ресурсу SwissTargetPrediction наведено в таблиці 4.

Оцінювання відповідності молекул похідних тріазолоазепіну фізико-хімічним параметрам біодоступності за радар-діаграмами наведено на рис. 1.

Для детальнішого пояснення механізму утворення протеїн-лігандних комплексів за участю похідних

Таблиця 4. Фармакокінетичні параметри похідних триазолоазепіну

| Сполука | Фармакокінетичні параметри |              |                |                  |                   |                  |                  |                  |
|---------|----------------------------|--------------|----------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
|         | GI absorption              | BBB permeant | P-gp substrate | CYP1A2 inhibitor | CYP2C19 inhibitor | CYP2C9 inhibitor | CYP2D6 inhibitor | CYP3A4 inhibitor |
| 1       | High                       | +            | +              | +                | -                 | -                | +                | -                |
| 2       | High                       | +            | +              | +                | -                 | -                | +                | -                |
| 3       | High                       | +            | +              | +                | -                 | -                | +                | -                |
| 4       | High                       | +            | +              | +                | -                 | -                | +                | -                |
| 5       | High                       | +            | +              | +                | +                 | -                | +                | +                |
| 6       | High                       | +            | +              | +                | +                 | -                | +                | +                |

**GI absorption:** здатність до гастроентеральної адсорбції; **P-gp substrate:** можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом; **BBB:** здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр; **CYP1A2 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor:** здатність інгібувати певну ізоформу цитохрому Р450.

Таблиця 5. Результати молекулярного докінгу для похідних триазолоазепіну

| Білок-мішень, його PDB код    | Афінність, ккал/моль |         |        |         |         |         |
|-------------------------------|----------------------|---------|--------|---------|---------|---------|
|                               | 1                    | 2       | 3      | 4       | 5       | 6       |
| Carbonic anhydrase VII (6ZR9) | -7,813               | -       | -8,080 | -9,135  | -7,316  | -8,398  |
| Carbonic anhydrase XII (1JD0) | -7,622               | -8,048  | -7,879 | -7,777  | -7,858  | -7,925  |
| Monoamine oxidase A (2Z5X)    | -9,854               | -10,949 | -9,701 | -10,160 | -10,051 | -10,154 |
| Monoamine oxidase B (1GOS)    | -8,622               | -9,158  | -8,910 | -8,951  | -9,048  | -9,080  |
| Progesterone receptor (1A28)  | -                    | -7,330  | -      | -       | -7,103  | -       |

-: взаємодія не відбувається.

Таблиця 6. Характеристика білок-лігандних взаємодій

| Білок-мішень           | Амінокислотні залишки, що беруть участь в утворенні фермент-лігандного комплексу |
|------------------------|--|
| Carbonic anhydrase VII | GLN88; VAL 139; VAL 117; LEU194 ; THR 196  |
| Carbonic anhydrase XII | HIS98; HIS31; HIS108; ASP29; VAL246; VAL247                                      |
| Monoamine oxidase A    | THR108; VAL248; ASP32  |
| Monoamine oxidase B    | GLU34; ALA35; ALA 429; ARG42   |
| Progesterone receptor  | PRO927; ILE920; LYS885; ILE92  |

триазолоазепіну використано метод молекулярного докінгу. Серед усіх прогнозованих мішеней обрано ряд протеїнів з високою імовірністю зв'язування, зокрема Carbonic anhydrase VII та XII, Monoamine oxidase A та B, Progesterone receptor.

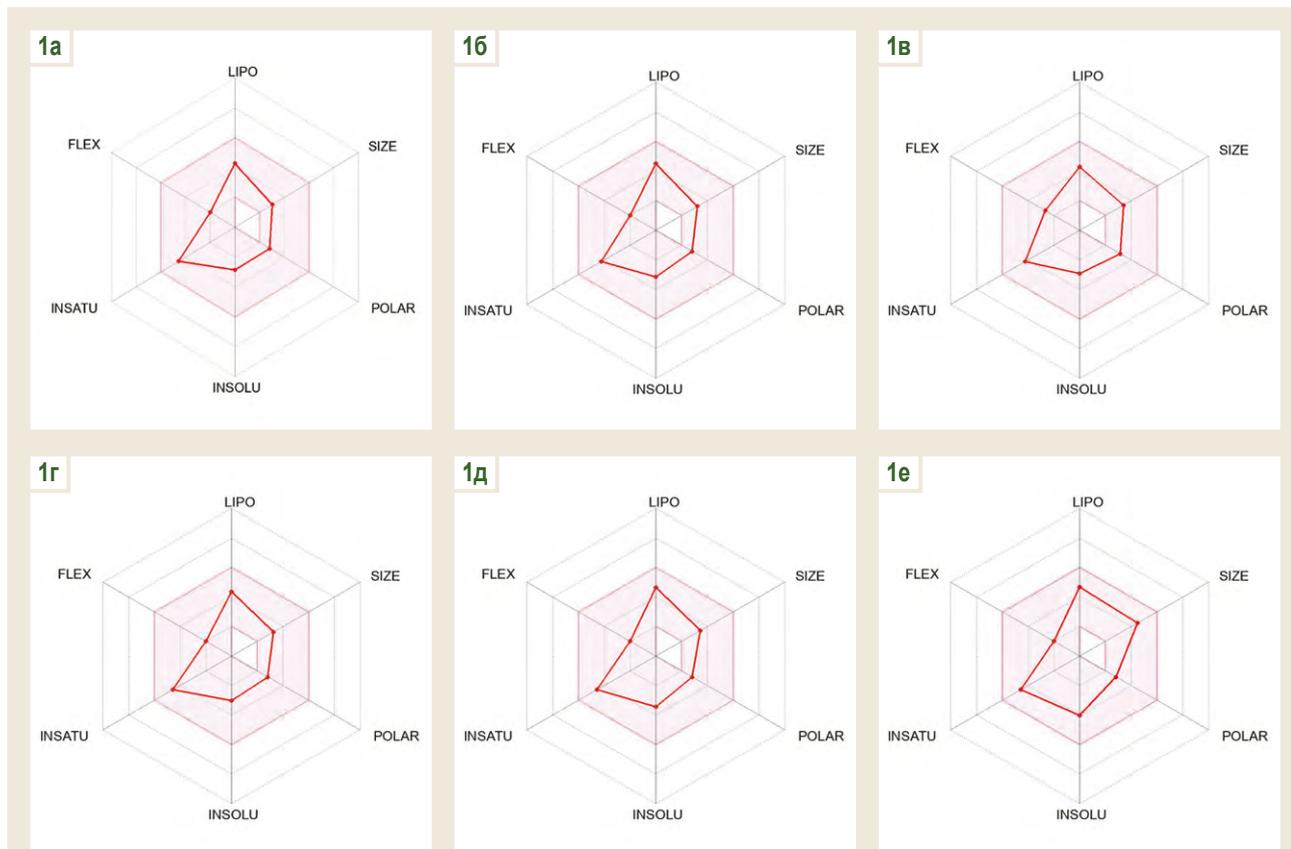
Результати аналізу докінгових взаємодій похідних ТА з потенційними білками-мішенями наведено в *таблицях 5, 6 та на рис. 2, 3.*

## Обговорення

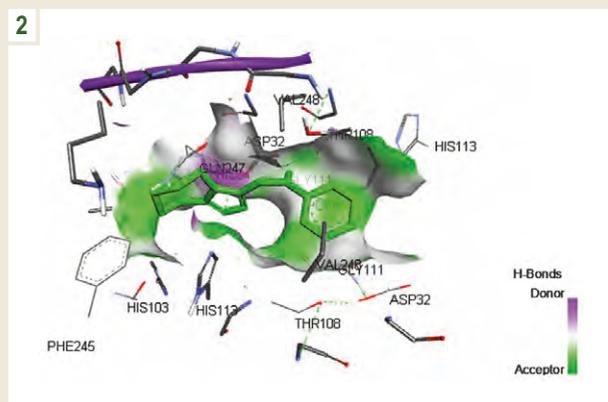
Для похідних триазолоазепіну характерна наявність кількох адсорбційно-реакційних центрів (*табл. 2*). Електронно-акцепторними центрами молекул є позитивно заряджені атоми Нітрогену: спільний атом триазольного та азепінового циклів N<sup>4</sup> та аміний N<sup>5</sup>. Для сполуки **6** електронно-акцепторним центром також може бути атом Йоду з зарядом

0,0219511. Електроннодонорними центрами всіх молекул є атоми N<sup>1</sup> та N<sup>2</sup>. Для сполук **3** та **4** електронноакцепторні зв'язки також можуть утворюватися за участю негативно зарядженого атома Оксигену (-0,246) та атома Флуору (-0,163474). Отже, саме ці атоми можуть утворювати полярні ковалентні зв'язки, що робить молекули достатньо реакційно здатними [11]. Саме вони, імовірно, беруть участь у формуванні зв'язків при білок-лігандній взаємодії, тим самим забезпечуючи фармакологічну активність.

Відповідно до значень енергії нижньої незайнятої молекулярної орбіталі (*табл. 3*), для досліджених похідних ТА характерними є електрофільні властивості. Величина енергетичної щільності ( $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ ) для всіх молекул становила понад 1 eВ, що свідчить про високу реакційну активність [12] і здатність бути жорстким реагентом, за теорією ТМКО Пірсона.



**Рис. 1.** Радар-діаграми біодоступності похідних ТА. а: сполука 1 (R = -H); б: сполука 2 (R = -CH<sub>3</sub>); в: сполука 3 (R = -OCH<sub>3</sub>); г: сполука 4 (R = -F); д: сполука 5 (R = -Cl); е: сполука 6 (R = -I).



**Рис. 2.** Будова фермент-лігандного комплексу сполуки 1 з моноаміноксидазою-А.



**Рис. 3.** Сайт зв'язування сполуки 2 з Progesterone receptor.

Аналіз лікоподібності похідних ТА, здійснений за допомогою онлайн-ресурсу SwissADME, показав відповідність правилу Ліпінського, а також емпіричним правилам Ghose, Veber, Egan та Muegge. Прогнозований коефіцієнт біодоступності для всіх сполук становить 0,55. На підставі цих даних дійшли висновку, що вони можуть бути пероральними лікарськими препаратами. Це підтверджується значеннями показника ліпофільності від 2,01 до 3,10 та топологічної площі полярної поверхні, що становить від 42,74 Å до 51,98 Å. Отже, для цих сполук

можна очікувати високу здатність до проникнення крізь клітинні мембрани [13].

Прогноз фармакокінетичних параметрів за допомогою онлайн-ресурсу SwissTargetPrediction (табл. 4) показав, що всі шість досліджуваних сполук мають високу здатність до абсорбції в шлунково-кишковому тракті, можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і мають здатність до зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом. Важливою складовою оцінювання метаболізму речовини в організмі та взаємодії з іншими лікарськими

засобами є здатність взаємодіяти з різними ізоформами цитохрому P450 [14].

Серед найбільш поширених ізоформ цитохрому P450 усі досліджені сполуки можуть інгібувати ізоформу CYP1A2, що бере участь у метаболізмі кофеїну, теофіліну, такрину й клозапіну [15], та CYP2D6, який метаболізує більшість антидепресантів, антипсихотиків, анальгетиків і бета-блокаторів [16]. Досліджені похідні триазолоазепіну не зв'язуються з CYP2C9. Сполуки з хлор- і йод-замісниками також інгібують ізоформи CYP3A4 і CYP2C19.

За даними прогнозу токсичності, який здійснили за допомогою вебресурсу Pro-Tox, усі речовини належать до 4 класу небезпеки, мають низький ризик прояву гепато- та нейротоксичності, що відповідає вимогам для потенційних фармакологічних препаратів. За даними сервісу OSIRIS Property Explorer, немає ризиків прояву мутагенної, канцерогенної та подразнювальної активності.

Прогнозування ймовірних білків-мішеней за допомогою онлайн-ресурсу Super-Pred дало змогу отримати для кожної зі сполук понад 100 ймовірних білків-мішеней з різною ймовірністю зв'язування (I3) як ліганди. Найбільшу ймовірність зв'язування зафіксовано для таких білків, як Carbonic anhydrase (I, VII, XII), Cathepsin D, K та S, Cyclin-dependent kinase 4/cyclin D, Glucocorticoid receptor, Adenosine A3 receptor, Glutathione S-transferase Pi, Monoamine oxidase A та B, Methionine aminopeptidase 2, Progesterone receptor, Rap guanine nucleotide exchange factor 4, Sulfonylurea receptor 1, Troponin.

Між ймовірністю зв'язування молекул з Cathepsin D та енергією вищої зайнятої молекулярної орбіталі виявлено кореляційну залежність, що описана рівнянням  $I3 = -32,5835 E_{\text{НОМО}} - 195,93$ . Високу кореляцію встановлено також між ймовірністю зв'язування молекул ТА з Glutathione S-transferase Pi та зарядом на атомі Нітрогену триазольного циклу N<sup>1</sup> ( $I3 = 106557,7 q(N^1) + 37152,97$ ).

Для кращого розуміння механізму прояву ймовірної фармакологічної активності похідних ТА здійснили аналіз білок-лігандних комплексів (табл. 5, 6). Взаємодія молекул з активним центром Carbonic anhydrase VII відбувається внаслідок утворення ковалентних зв'язків між атомом N<sup>1</sup> та амінокислотним залишком GLN88,  $\pi$ - $\pi$  та  $\pi$ - $\sigma$  зв'язків триазолоазепінового циклу з VAL139, VAL117 та LEU194, а також фенільного фрагмента з THR196. Мінімальна енергія комплексоутворення з активним сайтом білка становила -9,135 ккал/моль для сполуки 4, і цей показник зіставний із модельною речовиною Acetazolamide [17]. Зауважимо, що для сполуки 2 зв'язування з цим ферментом не виявлено.

Молекули похідних ТА утворюють білок-лігандні комплекси з Carbonic anhydrase XII за участю електронної густини циклічних фрагментів молекули. Так, можливе утворення  $\pi$ -алкільних зв'язків між електронною густиною азепінового циклу та електронною густиною імідазольного циклу амінокислотних залишків HIS98, HIS31 та HIS108. Електронна густина триазольного фрагмента бере участь в утворенні T-подібного  $\pi$ - $\pi$  зв'язку з HIS108,  $\pi$ - $\pi$ -стекинговій взаємодії з HIS31 та  $\pi$ -аніонній взаємодії

з атомом Оксигену карбоксильної групи ASP29. Атом Нітрогену N<sup>2</sup> триазольного циклу утворює зв'язок з одним із атомів Карбону імідазольного фрагменту HIS31. Електронна густина бензольного ядра бере участь в утворенні  $\pi$ - $\sigma$  зв'язку з VAL246 та  $\pi$ -алкільній взаємодії з VAL247. Енергія зв'язування похідних ТА з молекулою рецептора – на рівні з модельним препаратом Acetazolamide [18].

Серед досліджених сполук всі шість здатні до утворення білок-лігандних комплексів з моноаміноксидазою-A (рис. 2). Мінімальну енергію комплексоутворення виявлено при зв'язуванні зі сполукою 2, що становить -10,949 ккал/моль, а для модельних препаратів Сафінамід, Разагілін та Селегілін вона становить -7,91 ккал/моль, -6,28 ккал/моль та -5,55 ккал/моль відповідно [19].

У результаті аналізу зв'язування з активним центром виявлено  $\pi$ -алкільну взаємодію фенільного радикалу з VAL248;  $\pi$ - $\sigma$  взаємодію триазольного кільця з ASP32 та утворення водневого зв'язку між атомом Нітрогену N<sup>1</sup> та ASP32, а також утворення водневого зв'язку амінного атому Нітрогену N<sup>5</sup> з THR108.

Найменшу енергію комплексоутворення з моноаміноксидазою-B виявлено для сполук 4 та 5, а для Клоргіліну вона становить -7,6 ккал/моль [20]. Утворення білок-лігандних комплексів відбувається шляхом  $\pi$ -катионної взаємодії електронної густини триазольного циклу з GLU34 та алкільної взаємодії електронної густини азепінового фрагмента з ALA35. Атом Оксигену карбонільної групи ALA 429 може утворювати ковалентний зв'язок з атомом Гідрогену аміногрупи ліганду. При утворенні фермент-лігандного комплексу відбуваються  $\pi$ -катионна взаємодія електронної густини бензольного ядра з аміногрупою ARG42 та  $\pi$ -алкільна взаємодія електронної густини бензольного ядра з ALA429.

Зв'язування з Progesterone receptor визначено лише для сполук 2 і 5. Формування фермент-лігандних комплексів відбувається шляхом утворення алкільного зв'язку між електронною густиною піролідінового ядра амінокислоти PRO927 та електронною густиною азепінового фрагмента,  $\pi$ -алкільного – з електронною густиною триазольного циклу та  $\pi$ -алкільної взаємодії електронної густини бензенового ядра з ILE920 та LYS885 (рис. 3). Можливе утворення H-зв'язків між атомом Гідрогену PRO927 та атомом Нітрогену N<sub>1</sub>, а також між атомом Гідрогену аміногрупи та атомом Оксигену амінокислоти ILE92. Афінітність зв'язування з похідними триазолоазепіну має значення, зіставне з енергією зв'язування з такими молекулами, як адріаміцин та 5-флуорурацил [21].

У результаті аналізу всіх взаємодій встановлено, що введення замісників у *para*-положення бензенового ядра не призводило до істотних змін у формуванні зв'язків при взаємодії з активними центрами досліджених ферментів. Аналіз докінгових взаємодій дав змогу встановити, що взаємодія між молекулами похідних триазолоазепіну та потенційними білками-мішенями відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

## Висновки

1. Для похідних триазолоазепіну встановлено найбільшу ймовірність зв'язування з білками родини Carbonic anhydrase (I, VII, XII), Cathepsin K та S, Monoamine oxidase A та B, Methionine aminopeptidase 2, Progesterone receptor, Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein, Glutathione S-transferase Pi, Transcription intermediary factor 1- $\alpha$ , Kruppel-like factor 5, Muscarinic acetylcholine receptor M5, Muscarinic acetylcholine receptor M4.

2. Між ймовірністю зв'язування молекул з Cathepsin D та енергією вищої зайнятої молекулярної орбіталі та між ймовірністю зв'язування з Glutathione S-transferase Pi та зарядом на атомі Нітрогену триазольного циклу встановлено високу кореляцію.

3. Аналіз докінгових взаємодій показав: взаємодія між молекулами похідних триазолоазепіну та потенційними білками-мішенями відбувається переважно за участю електронної густини циклічних фрагментів молекул.

4. Дослідження похідних триазолоазепіну сприятиме розробці нових лікарських субстанцій.

**Перспективи подальших досліджень** передбачають вивчення похідних триазолоазепіну *in vitro* та *in vivo* з обов'язковим дотриманням сучасних вимог щодо біоетики.

## Етичне схвалення

Матеріали, наведені у статті, розглянуто на засіданні Комісії з питань біоетики Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка від 22.12.2025 року. Згідно з висновком, під час дослідження не здійснювали експерименти за участю тварин.

## Фінансування

Дослідження виконано без фінансової підтримки

## Конфлікт інтересів: відсутній

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare

## Відомості про авторів:

Бондар О. С., канд. техн. наук, доцент каф. фізики та астрономії, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9612-0546

Карасова В. І., здобувач освіти 2 курсу магістратури, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-4521-1958

Курмакова І. М., д-р техн. наук, професор, зав. каф. хімії, технологій та фармації, Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8916-6546

Макей О. П., хімік, ТОВ НВП «Укроргсинтез», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-9675-8208

## Information about the authors:

Bondar O. S., PhD, Associate Professor of the Department of Physics and Astronomy, T. H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Ukraine/

Karasova V. I., Master's Degree Candidate, Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T. H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Ukraine.

Kurmakova I. M., DSc, Professor, Head of Department of Chemistry, Technology and Pharmacy, T. H. Shevchenko National University "Chernihiv Colehium", Ukraine.

Makei O. P., chemist, UKRORGSYNTEZ Ltd, Kyiv, Ukraine.



Олена Бондар (Olena Bondar)

bondar4elena@gmail.com

## References

1. Matin MM, Matin P, Rahman MR, Ben Hadda T, Almalki FA, Mahmud S, et al. Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications. *Front Mol Biosci.* 2022;9:864286. doi: [10.3389/fmolb.2022.864286](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.864286)
2. Pibiri I. Recent Advances: Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9503. doi: [10.3390/ijms25179503](https://doi.org/10.3390/ijms25179503)
3. Demchenko SA, Chalenko NM, Bukhtiarova TA, Bobkova LS, Serebinska NM, Yadlovskiy OY, et al. [Synthesis and analgesic activity of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazoles[4,3-a]azepines]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia.* 2018;(4-5):25-31. Ukrainian.
4. Demchenko S, Lesyk R, Yadlovskiy O, Holota S, Yarmoluk S, Tsyhanov S, et al. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Sci Pharm.* 2023;91(2):26. doi: [10.3390/scipharm91020026](https://doi.org/10.3390/scipharm91020026)
5. Alias AN, Zabidi ZM, Zakaria NA, Mahmud ZS, Ali R. Biological activity relationship of cyclic and noncyclic alkanes using quantum molecular descriptors. *Open J Appl Sci.* 2021;11(8):966-84. doi: [10.4236/ojapps.2021.118070](https://doi.org/10.4236/ojapps.2021.118070)
6. Bondar O, Vasilenko K, Makei O, Kurmakova I. [Quantum-chemical characterization of the new [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives with biological activity] *Biota. Human. Technology.* 2022;(1):98-106. Ukrainian. doi: [10.5281/zenodo.7110962](https://doi.org/10.5281/zenodo.7110962)
7. Gülseven Sidir Y, Sidir İ. The study on QSAR and relations between molecular descriptors of 5, 8-quinoline quinones derivatives. *Gazi University Journal of Science.* 2023;36(4):1795-809. doi: <http://doi.org/10.35378/gujs.1051216>
8. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(W1):W357-W364. doi: [10.1093/nar/gkz382](https://doi.org/10.1093/nar/gkz382)
9. Banerjee P, Kemmler E, Dunkel M, Preissner R. ProTox 3.0: a web-server for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(W1):W513-W520. doi: [10.1093/nar/gkac303](https://doi.org/10.1093/nar/gkac303)
10. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J Chem Inf Model.* 2021;61(8):3891-8. doi: [10.1021/acs.jcim.1c00203](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203)
11. Politzer P, Lane P, Murray J. Electrostatic potentials, intralattice attractive forces and crystal densities of nitrogen-rich C,H,N,O salts. *Crystals (Basel).* 2016;6(1):7. doi: [10.3390/cryst6010007](https://doi.org/10.3390/cryst6010007)
12. Sharmila S, Mahalakshmi CM. HOMO LUMO study, reactivity descriptors and Mulliken charges of imidazole derivative. *International Research Journal of Education and Technology.* 2023;05(04):35-8.
13. Muegge I. Selection criteria for drug-like compounds. *Med Res Rev.* 2003;23(3):302-21. doi: [10.1002/med.10041](https://doi.org/10.1002/med.10041)
14. Pentiuk OO, Kachula SO, Herych O. [Cytochrome P450E1. Polymorphism, physiological function, regulation, and role in pathology]. *Ukr Biokhim Zh.* 2004;76(5):16-28. Ukrainian.
15. Prueksaritanont T, Chu X, Gibson C, Cui D, Yee KL, Ballard J, et al. Drug-drug interaction studies: regulatory guidance and an industry perspective. *AAPS J.* 2013;15(3):629-45. doi: [10.1208/s12248-013-9470-x](https://doi.org/10.1208/s12248-013-9470-x)
16. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* 2005;352(21):2211-21. doi: [10.1056/NEJMra032424](https://doi.org/10.1056/NEJMra032424)
17. De Luca L, Ferro S, Damiano FM, Supuran CT, Vullo D, Chimirri A, et al. Structure-based screening for the discovery of new carbonic anhydrase VII inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2014;71:105-11. doi: [10.1016/j.ejmech.2013.10.071](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.071)
18. Ayoub SA, Aldabagh NH, Atiya RN. Design and molecular docking study of new acetazolamide derivatives incorporating a 4-Thiazolidinone moiety as potential carbonic anhydrase XII inhibitors. *Rev Clin Pharmacol Pharmacokinet Int Ed.* 2025;39(1):51-61. doi: [10.61873/rghb5923](https://doi.org/10.61873/rghb5923)

19. Pathak A, Singour PK, Gouda P, Srivastava AK, Kumar S, Pathak A. Docking study of Novel Acetamide Derivatives as Specific MAO A Inhibitors. *Am J PharmTech Res.* 2015;5(6).
20. El Aissouq A, Bouachrine M, Ouammou A, Khalil F. Homology modeling, virtual screening, molecular docking, molecular dynamic (MD) simulation, and ADMET approaches for identification of natural anti-Parkinson agents targeting MAO-B protein. *Neurosci Lett.* 2022;786:136803. doi: [10.1016/j.neulet.2022.136803](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136803)
21. Mathew C, Lal N, Lakshmi S, Aswathy TR, Varkey J. Antioxidant, anticancer and molecular docking studies of novel 5-benzylidene substituted rhodanine derivatives. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2023 Jul 1:7-19. doi: [10.22159/ijpps.2023v15i7.47421](https://doi.org/10.22159/ijpps.2023v15i7.47421)