

Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г. Шевченка
Природничо-математичний факультет
Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота
освітній ступінь: бакалавр

на тему:

**Прогнозування біологічної активності 4,6,7,8-тетрагідро-3h-
піроло[2,1-c][1,2,4,6]тіатриазин 2,2-діоксидів**

Виконав:

студент 4 курсу 42 групи

спеціальності 102 Хімія

Єрмак Олександр Сергійович

Керівники:

к.т.н. доцент Бондар О. С.

к. фарм. н., доцент Янченко В. О.

Чернігів – 2026

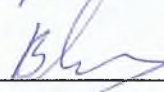
Роботу подано до розгляду «08» 06 2026 року.

Студент



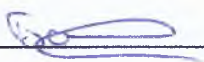
Єрмак О.С.

Науковий керівник



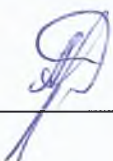
Янченко В.О.

Науковий керівник



Бондар О.С.

Рецензент



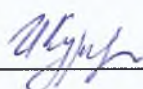
Григорук О.П.

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації.

Протокол № 13 від «08» 06 2026 року

Студент допускається до захисту роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри



Курмакова І.М.

РЕФЕРАТ

Сульфамідна група ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) є ключовим фармакофором, що забезпечує антибактеріальну дію шляхом конкурентного інгібування дигідроптероатсинтази, що блокує синтез фолієвої кислоти у мікроорганізмів. Попри поширення антибіотикорезистентності, сульфаніламідни залишаються незамінними завдяки високій біодоступності та низькій вартості. Окрім антибактеріального ефекту, ця група зумовлює високу афінність до карбоангідрази, що дозволяє використовувати її у створенні діуретиків, антиглаукомних та протидіабетичних препаратів. Сучасні дослідження зосереджені на синтезі гібридних молекул та циклічних похідних, де сульфамідний фрагмент інтегрований у гетероциклічні системи (тріазоли, іміни), що підвищує метаболічну стійкість сполук та їхню спорідненість до білків-мішеней.

Метою роботи було проведення пошуку взаємозв'язку між біологічною активністю та квантово-хімічними дескрипторами для 4,6,7,8-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-с][1,2,4,6]тіатриазин 2,2-діоксиду.

У складі молекул тіатриазин-2,2-діоксидів встановлено наявність електронодонорних (атоми Сульфуру Нітрогену) та електроноакцепторних (атоми Нітрогену та Оксигену) центрів. За енергетичними характеристиками досліджені похідні тіатриазин-2,2-діоксиду мають високу реакційну здатність.

Для досліджених сполук виявлено понад 20 білкових мішеней з високою вірогідністю зв'язування, такі як Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit, Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein, Cathepsin D, Hypoxia-inducible factor 1 alpha, Histone deacetylase 10, Protein kinase N1, Transcription intermediary factor 1-alpha, Proteasome component C5, Casein kinase II alpha/beta, DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase та ін. Між вірогідністю зв'язування з білками Hypoxia-inducible factor 1 alpha, Histone deacetylase, Casein kinase II alpha/beta, Histone deacetylase 11, NT-3 growth factor receptor, Transmembrane protease serine 6, Histone deacetylase 10 та квантово-хімічними дескрипторами встановлено 14 кореляційних залежностей.

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ СУЛЬФАМІДІВ.....	8
1.1. Синтез сульфамідів шляхом утворення S-N зв'язку.....	8
1.2. Синтез сульфамідів шляхом утворення C-S зв'язку.....	13
1.3. Синтез сульфамідів шляхом утворення O-S зв'язку.....	16
1.4. Синтез сульфамідів шляхом утворення C-N зв'язку.....	17
1.5. Синтез циклічних сульфамідів.....	22
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
2.1. Об'єкти дослідження.....	28
2.2. Методи дослідження.....	28
РОЗДІЛ 3. <i>IN SILICO</i> ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОЇ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ТІАТРИАЗИН-2,2-ДІОКСИДІВ.....	31
3.1. Квантово-хімічні параметри молекул.....	31
3.2. Прогнозування ймовірної біологічної активності.....	32
ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	45
ДОДАТКИ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BBB permeant – проникність крізь гематоенцефалічний бар'єр

$E_{(HOMO)}$ – енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі, eV

$E_{(LUMO)}$ – енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі, eV

GI absorption – гастроентеральна адсорбція

$\log P$ – коефіцієнт розподілення н-октанол/вода (коефіцієнт ліпофільності)

P-gp substrate – P-глікопротеїд субстрат

TPSA – топологічна площа полярної поверхні,

BЗ – вірогідність зв'язування

Вступ

Сульфамідна група ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) відіграє важливу роль у фармацевтичній хімії, виступаючи ключовим фармакофором для широкого спектра лікарських засобів. Відкриття сульфаніламідів у 1930-х роках стало початком можливості вибіркового впливу на бактеріальні клітини без критичної шкоди для організму господаря [1]. Як структурні аналоги п-амінобензойної кислоти, ці сполуки конкурентно інгібують дигідроптероатсинтазу, що призводить до порушення синтезу фолієвої кислоти та зупинки росту мікроорганізмів. Попри появу численних поколінь антибіотиків, сульфаніаміди (такі як сульфаметоксазол, сульфадіазин та інші) залишаються незамінними в клінічній практиці завдяки їхній високій біодоступності, відносно низькій вартості та широкому спектру дії. Проте стрімке зростання антибіотикорезистентності та необхідність зменшення побічних ефектів стимулюють пошук нових похідних сульфаніламідів. Сучасні дослідження зосереджені на створенні гібридних молекул, де сульфамідний фрагмент поєднується з іншими фармакофорними групами, такими як триаколи, іміни або гетероциклічні системи, що дозволяє значно посилити їхню біологічну активність.

Окрім антибактеріального ефекту, ця група забезпечує високу афінність молекул до специфічних ферментів, зокрема карбоангідрази, що робить її незамінною у складі діуретиків, протидіабетичних та антиглаукомних препаратів, тощо [2-5]. Завдяки своїй здатності модулювати розчинність та біодоступність сполук, сульфамідна група залишається базовим елементом для конструювання високоефективних терапевтичних агентів із чітко спрямованою біологічною дією.

Особливе значення мають циклічні похідні, де сульфамідний фрагмент інтегрований у гетероциклічні системи, що значно підвищує стійкість сполук до метаболізму та їхню спорідненість до ферментів-мішеней.

Мета роботи: пошук взаємозв'язку між біологічною активністю та квантово-хімічними дескрипторами для 4,6,7,8-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-с][1,2,4,6]тіатриазин 2,2-діоксиду.

Завдання роботи:

- 1) Ознайомитися з методами синтезу та фармакологічною активністю сульфамідів.
- 2) Провести комп'ютерні розрахунки квантово-хімічних дескрипторів молекул похідних тіатриазин 2,2-діоксиду.
- 3) Здійснити комп'ютерне прогнозування ймовірності зв'язування молекул похідних тіатриазин 2,2-діоксиду з білками-мішенями у якості лігандів.
- 4) Здійснити кореляційний та регресійний аналіз для встановлення статистичних закономірностей між ймовірністю зв'язування молекул тіатриазин 2,2-діоксиду з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул.

Об'єкт дослідження – виявлення ймовірної біологічної активності у похідних 4,6,7,8-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-с][1,2,4,6]тіатриазин 2,2-діоксиду.

Предмет дослідження – наявність кореляції між ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул для ряду 4,6,7,8-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-с][1,2,4,6]тіатриазин 2,2-діоксиду.

Методи дослідження: квантово-хімічні розрахунки, статистичні методи (кореляційний та регресійний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів: для похідних 4,6,7,8-тетрагідро-3Н-піроло[2,1-с][1,2,4,6]тіатриазин 2,2-діоксиду вперше встановлено кореляційні залежності між ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул.

Апробація роботи була проведена на XII міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» (м. Ніжин, 15 квітня 2026 р.) (Додаток).

РОЗДІЛ 1.

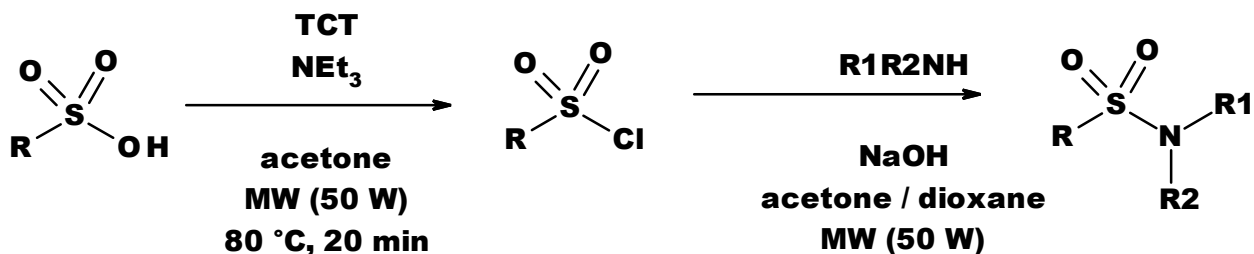
СУЧАСНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ СУЛЬФАМІДІВ

На сучасному етапі відбувається переважно оптимізація сучасних стратегій синтезу похідних сульфаніламідів, що базуються на принципах молекулярного конструювання та спрямовані на підвищення виходів і чистоти цільових продуктів. Однак в літературі зустрічається ряд нових методів синтезу таких структур, які можна розділити на методи синтезу сульфамідів шляхом утворення S-N, C-S та S-O зв'язку.

1.1. Синтез сульфамідів шляхом утворення S-N зв'язку

Значний внесок у розвиток синтезу сульфаніламідів зробили Де Лука та Джакомеллі [6], запропонувавши стратегію синтезу безпосередньо із сульфонових кислот або їх натрієвих солей (схема 1). Ключовим елементом підходу є використання 2,4,6-трихлоро[1,3,5]-триазину (ТСТ) як ефективного активуючого агента в умовах мікрохвильового опромінення (MW). Авторами встановлено, що двостадійний процес (активація при 80 °C та подальше амінування при 50 °C) дозволяє повністю виключити етап виділення сульфонілхлоридів, що суттєво спрощує процедуру очищення та підвищує екологічність синтезу.

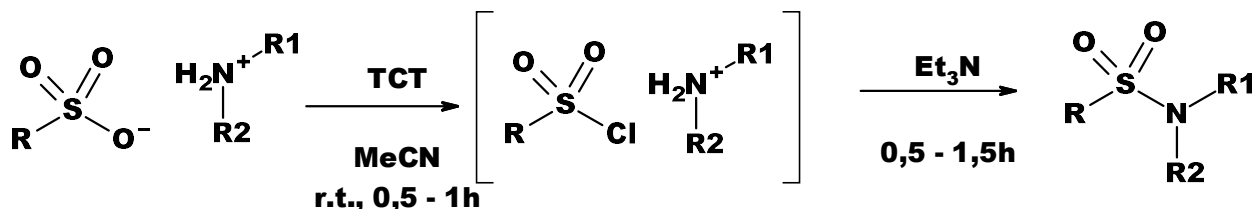
Схема 1.



Традиційні методи отримання сульфаніламідів часто супроводжуються використанням корозійно-активних реагентів та тривалим нагріванням. Альтернативою цьому є описаний у роботі [7] метод, що базується на використанні стабільних аміносulfонатних солей. Реакція протікає через утворення інтермедіатів сульфонілхлоридів, які *in situ* взаємодіють з амінами.

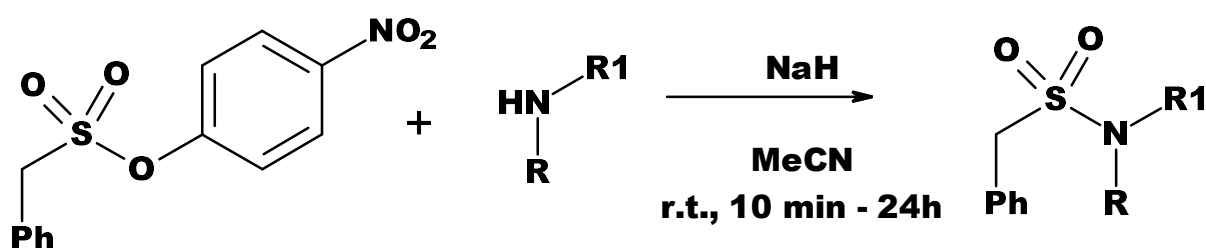
Оптимізація умов показала, що використання системи "триетиламін – безводний ацетонітрил" дозволяє досягти високої конверсії за короткий час.

Схема 2.



Останнім часом значну увагу привертає використання хімії обміну сульфур-фенолят (SuPhenEx) як м'якої та високоефективної альтернативи традиційним методам синтезу сульфаніламідів [8]. На відміну від класичних методів, які вимагають тривалого нагрівання та суворого дотримання безводних умов, реакція SuPhenEx на основі 4-нітрофенілбензилсульфонату дозволяє отримувати цільові продукти при кімнатній температурі за лічені хвилини. Відсутність необхідності в каталізаторах та стійкість кінцевих сульфаніламідів до нуклеофільної атаки робить цей метод універсальним інструментом для багатостадійного органічного синтезу, забезпечуючи високу толерантність до широкого спектра аліфатичних, циклічних амінів та анілінів (схема 3).

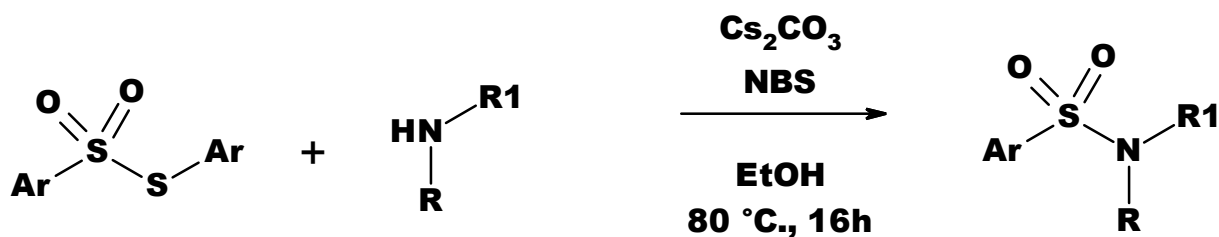
Схема 3.



Перспективною альтернативою традиційним методам синтезу є застосування тіосульфонатів. У нещодавніх дослідженнях [9] продемонстровано, що тіосульфонати можуть бути ефективно розщеплені нуклеофілами з утворенням сульфінат-аніонів. Цей підхід дозволяє уникнути кріогенних умов та використання складних інтермедіатів. Особливу увагу привертає можливість отримання сульфаніламідів шляхом взаємодії тіосульфонатів з амінами у

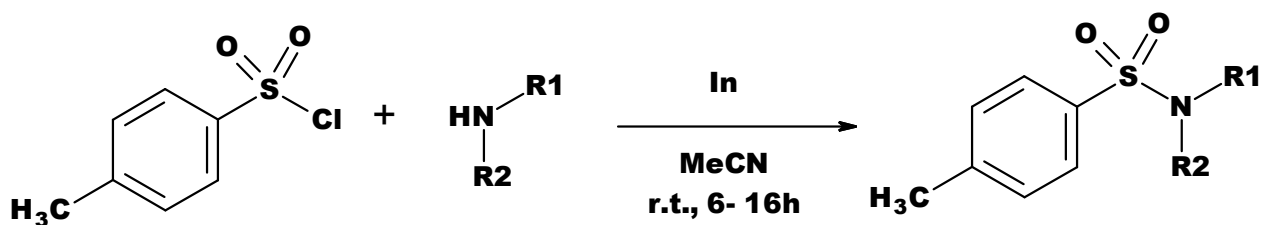
присутності N-бромсукциніміду (NBS) в етанолі, що забезпечує високі виходи як для циклічних, так і для ациклічних амінів (схема 4).

Схема 4.



Традиційні методи сульфонілювання зазвичай потребують використання сильних основ, що часто призводить до небажаних побічних реакцій та обмежує їх застосування. Ефективним вирішенням цієї проблеми є запропонований індій-каталізований метод синтезу сульфаніламідів та сульфонових естерів [10] (схема 5). Використання металевого індію як повітряно-стабільного та нетоксичного каталізатора дозволяє проводити реакцію в нелужних умовах при кімнатній температурі, що суттєво розширює синтетичні можливості отримання фармацевтично активних субстанцій.

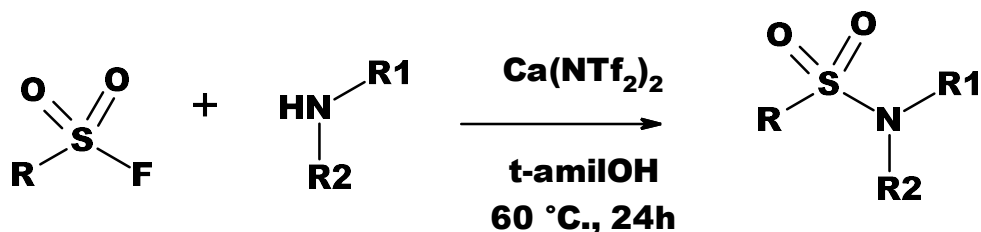
Схема 5.



Традиційні методи синтезу сульфаніламідів часто стикаються з проблемами низької селективності та нестабільності вихідних реагентів. Сучасним рішенням є використання сульфонілфторидів, які відзначаються високою хемоселективністю та стабільністю до гідролізу. Проте їхня знижена реакційна здатність тривалий час обмежувала широке застосування. Нещодавно запропонована методика активації сульфонілфторидів за допомогою трифліміду кальцію $[\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2]$ як кислоти Льюїса дозволяє проводити нуклеофільне приєднання амінів у м'яких умовах [11]. Використання двовалентних катіонів у

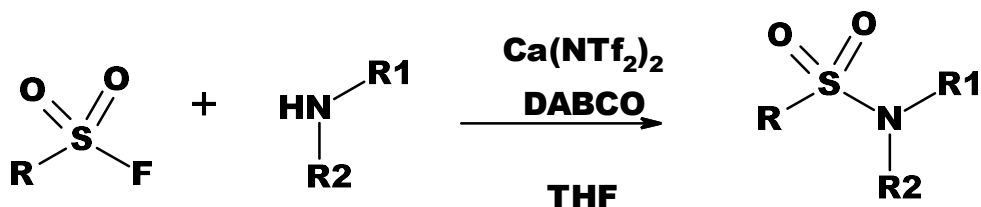
середовищі *трет*-амілового спирту забезпечує високу ефективність синтезу ароматичних, гетероароматичних та аліфатичних сульфаніламідів (схема 6).

Схема 6.



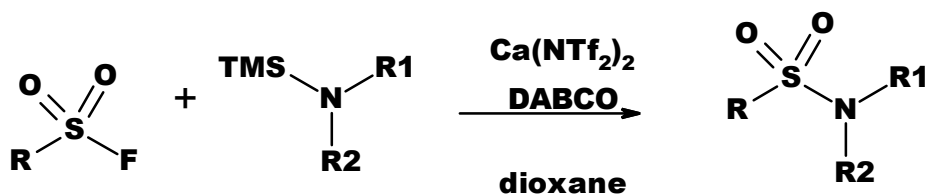
Нещодавно розроблений уніфікований метод активації цих субстратів за допомогою системи трифлімід кальцію [Ca(NTf₂)₂] — DABCO дозволяє проводити синтез сульфамідів, сульфаматів та сульфонамідів при кімнатній температурі [12]. Такий підхід забезпечує високу толерантність до різноманітних функціональних груп, включаючи кислоточутливі фрагменти, що робить його універсальним інструментом для органічного синтезу (схема 7).

Схема 7.



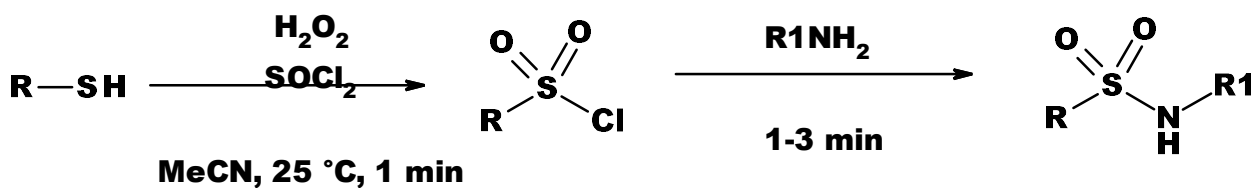
Новим етапом у розвитку методології стало використання силільованих амінів, які відіграють роль ефективних "пасток" для фторид-іонів [13]. Це дозволяє уникнути необхідності застосування стехіометричних кількостей основ та значно підвищує виходи сульфаніламідів, сульфаматів та сульфамідів (до 99%) (схема 8). Окрім солей кальцію, каталітичну активність демонструють також солі лантану [La(NTf₂)₃], що значно розширює синтетичний інструментарій для створення складних молекулярних систем.

Схема 8.



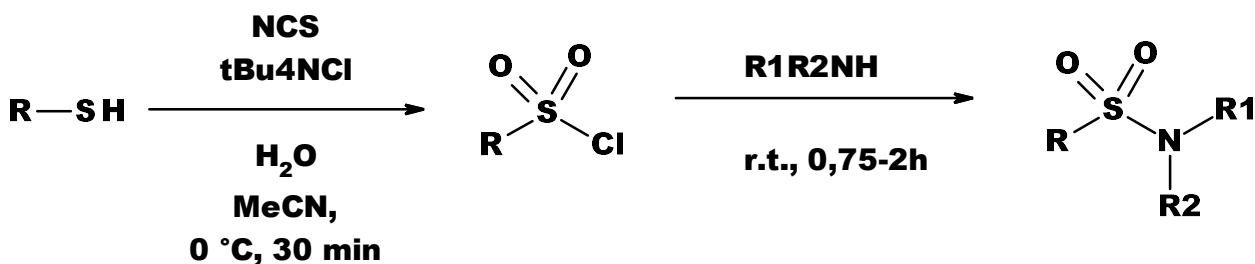
Ефективною та економічно вигідною альтернативою є нещодавно розроблена система $\text{H}_2\text{O}_2/\text{SOCl}_2$, яка дозволяє здійснювати пряму конверсію ароматичних, гетероциклічних та аліфатичних тіолів у відповідні сульфонілхлориди [14]. Реакція характеризується надзвичайною швидкістю (до 1 хвилини) та високою хемоселективністю, що дозволяє зберігати такі функціональні групи, як спиртові та естерні фрагменти (схема 9).

Схема 9.



Ефективною та безпечною альтернативою є застосування N-хлорсукциніміду (NCS) для окисного хлорування тіолів *in situ*. Запропонований одностадійний (*one-pot*) метод дозволяє отримувати сульфонілхлориди у м'яких умовах (ацетонітріл, кімнатна температура) з їхньою подальшою трансформацією у сульфаніламіді або сульфонілазиди [15]. Використання тетрабутиламоній хлориду як каталізатора фазового переносу та води забезпечує високу хемоселективність процесу, що робить його придатним для синтезу широкого ряду антибактеріальних та протизапальних засобів (схема 10).

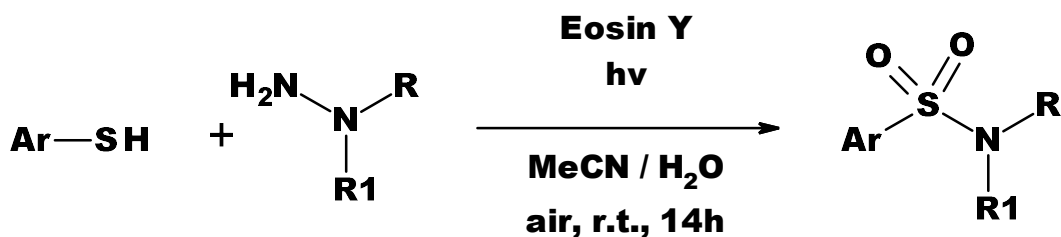
Схема 10.



Сучасним трендом у синтетичній органічній хімії є розробка методів, що мінімізують використання важких металів та агресивних реагентів. Перспективним напрямком є фоторедокс-каталізоване сульфонілювання, яке дозволяє отримувати сульфаніламіді шляхом прямої взаємодії фенілгідазинів із тіолами. Використання органічного фотокаталізатора — еозину Y — у поєднанні з енергією синього світла та екологічно безпечною системою

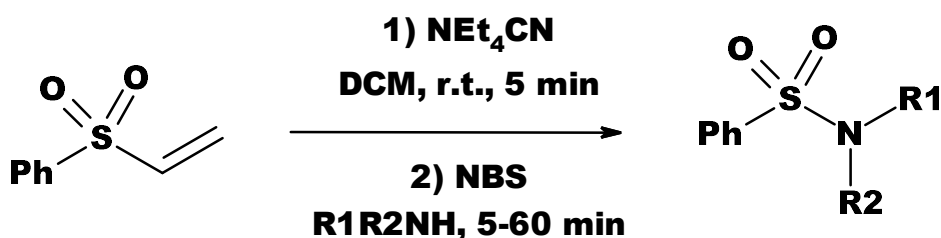
розчинників (MeCN:H₂O) забезпечує високу ефективність процесу при кімнатній температурі (схема 11) [16].

Схема 11.



Традиційні методи отримання сульфонів та сульфаніламідів часто спираються на використання сульфінатних солей, які характеризуються низькою розчинністю в органічних розчинниках, або тіолів із неприємним запахом. Ефективним вирішенням цієї проблеми є застосування вінілсульфонів як стабільних прекурсорів. Запропонований метод базується на ціанід-індукованому процесі приєднання–елімінування, що дозволяє генерувати нуклеофільні сульфінат-іони безпосередньо в реакційному середовищі (схема 12) [17].

Схема 12.

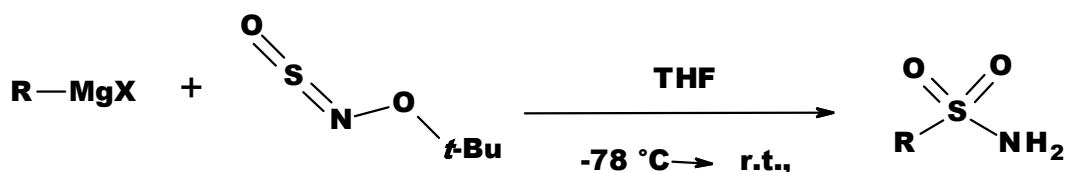


1.2. Синтез сульфамідів шляхом утворення C-S зв'язку

Незважаючи на їхню важливість первинних сульфаніламідів, традиційний синтез, що базується на взаємодії сульфонілхлоридів з аміаком, має суттєві обмеження, пов'язані з низькою хемоселективністю та труднощами виділення продуктів. Ефективною альтернативою став розроблений метод з використанням N-сульфініл-O-(*трет*-бутил)гідроксиаміну (t-BuONSO) [18]. Цей реагент дозволяє здійснювати прямий перехід від металоорганічних сполук (реактивів Гріньяра та літійорганічних реагентів) до первинних сульфаніламідів,

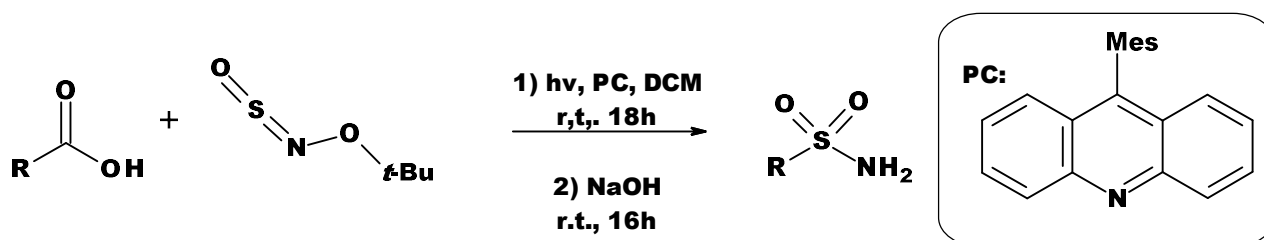
забезпечуючи високу ефективність та масштабованість процесу для широкого ряду (гетеро)арильних та алкільних нуклеofilів (схема 13).

Схема 13.



Значним кроком стало впровадження методів, що використовують легкодоступні алкілкарбонові кислоти для отримання сполук сульфуру. Запропонований підхід базується на генерації алкільних радикалів за допомогою акридинових фотокаталізаторів під дією видимого світла (400 нм). Взаємодія цих радикалів із сульфініламіновими реагентами, зокрема t-BuONSO, дозволяє отримувати проміжні N-алкоксисульфінаміди [19] (схема 14). Це забезпечує високу толерантність до функціональних груп та масштабованість методу.

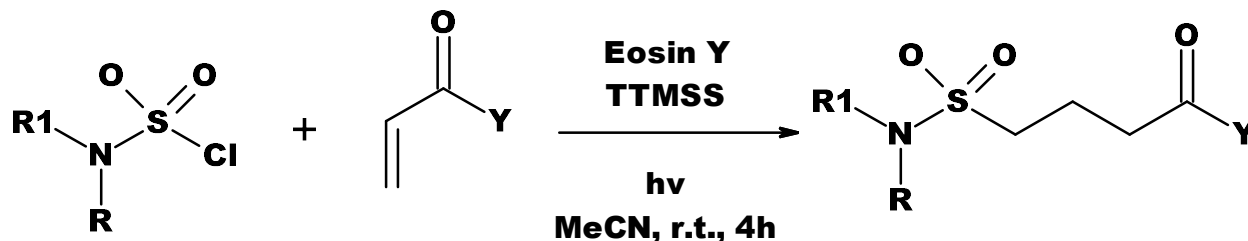
Схема 14.



Отримання аліфатичних сульфаніламідів традиційними методами часто потребує багатостадійних схем та жорстких умов, що обмежує хемоселективність процесу. Інноваційним рішенням є метод прямого гідросульфоїлювання алкенів, каталізований органічним фотокаталізатором еозин Y. Використання трис(триметилсиліл)силану (TTMSS) як посередника дозволяє генерувати силільні радикали, які активують сульфоїлхлориди під дією синього світла [20]. Даний підхід забезпечує введення сульфамідного фрагмента за одну стадію при кімнатній температурі, демонструючи відмінну

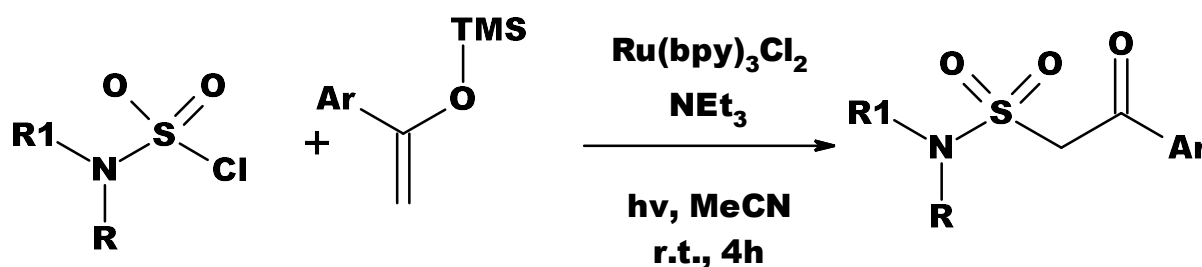
сумісність із естерами, амідами, нітрилами та галогенідами, що є критично важливим для синтезу складних фармацевтичних структур (схема 15).

Схема 15.



Розроблено ефективний фоторедокс-каталітичний метод синтезу β -кетосульфонамідів шляхом радикальної взаємодії хлорсульфонамідів із силільними естерами енолів. Процес протікає під дією видимого світла у присутності $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$ як фотокаталізатора, забезпечуючи високі виходи (до 90%) та відмінну функціональну сумісність [21] (схема 16). Метод продемонстрував свою ефективність у грам-масштабному синтезі та отриманні лікарського препарату Зонісаміду. Запропонована методика є надійним та операційно простим підходом до конструювання функціоналізованих сульфонамідів у медичній хімії.

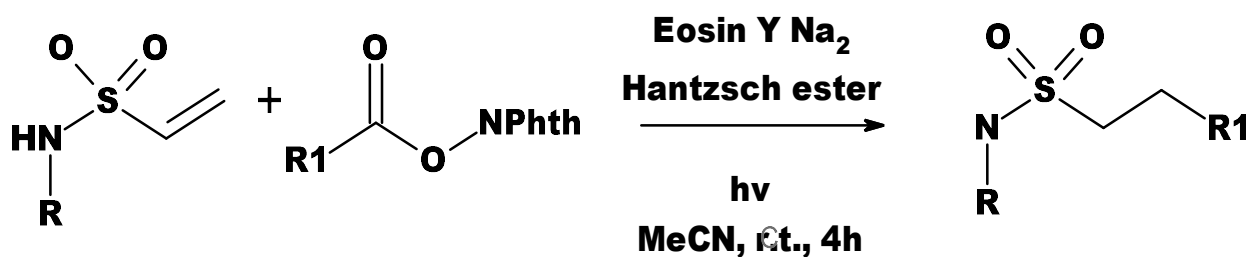
Схема 16.



Отримання аліфатичних сульфонамідів традиційно пов'язане з використанням жорстких умов, що обмежує можливість модифікації складних субстратів. Сучасним рішенням є метод фотокаталітичного алкілювання вінілсульфонамідів, який дозволяє використовувати первинні, вторинні та навіть третинні алкілкарбонові кислоти, а також алкілйодиди як джерела радикалів [22].

Використання вінілсульфонамідів як ефективних "пасток" для алкільних радикалів під дією видимого світла забезпечує швидкий і м'який доступ до структурно різноманітних аліфатичних сульфонамідів, що є критично важливим для розширення бібліотек біоактивних молекул (схема 17).

Схема 17.



1.3. Синтез сульфамідів шляхом утворення O-S зв'язку

Традиційний синтез сульфонамідів часто ускладнюється використанням агресивних та нестабільних сульфонілхлоридів. Ефективною та безпечнішою стратегією є застосування метилсульфінатів.

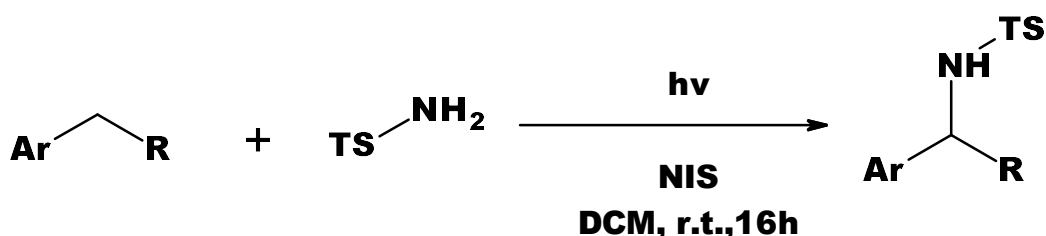
Двоетапний метод, що включає отримання сульфінамідів із наступним окисненням *мета*-хлорпербензойною кислотою (MCPBA), забезпечує м'які умови реакції та високу універсальність [23]. Метилсульфінати демонструють реакційну здатність, порівнянну з хлорангідами, проте є значно зручнішими у поводженні та стабільнішими при зберіганні, що робить цей підхід привабливим для масштабованого синтезу.

Встановлено, що взаємодія метилсульфінатів із літієвими амідами при -78 °C (або пряма реакція з амінами при нагріванні) дозволяє отримувати сульфінаміди з широким субстратним охопленням, включаючи аліфатичні, ароматичні та гетероароматичні похідні. Ключовою перевагою методу є можливість синтезу хіральних сульфонамідів із повним збереженням стереохімічної конфігурації вихідного сульфінату. Окиснення проміжного сульфінаміду за допомогою MCPBA протікає з високими виходами без необхідності проміжного очищення, при цьому такі чутливі групи, як естери та галогени, залишаються неактивними.

1.4. Синтез сульфамідів шляхом утворення C-N зв'язку

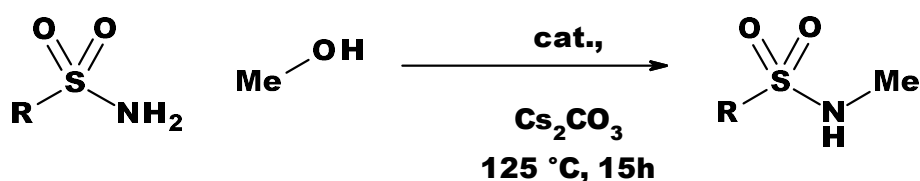
У дослідженні [24] висвітлено інноваційний підхід до прямого синтезу піролідинових структур з алканів шляхом послідовного $C(sp^3)$ -H амінування за допомогою перенесення атома Гідрогену. Автори використовують галогенний зв'язок як нековалентну взаємодію для генерування азотцентрованих радикалів із сульфонамідів під дією видимого світла (схема 18), де N-йодосукцинімід (NIS) виступає оптимальним донором галогенового зв'язку. Метод продемонстрував високу регіо- та хемоселективність (особливо для електроннозбагачених субстратів) і успішно застосований до широкого кола об'єктів, включаючи алкілбензоли та складні фармацевтичні молекули, такі як Целебрекс.

Схема 18.



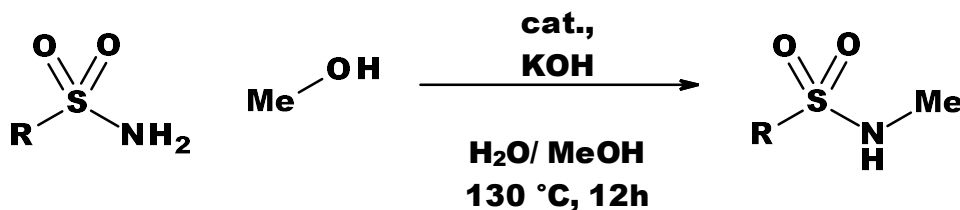
Описано [25] екологічно безпечний метод N-метилування сульфамідів із використанням метанолу як відновлюваного джерела C1-фрагментів у водному середовищі. Ключовим елементом синтезу є застосування водорозчинного диядерного комплексу іридію $[(\text{CpIrCl})_2(\text{thbpy})][\text{Cl}]_2$, що діє за принципом hydrogen-borrowing strategy. Процес включає дегідрування метанолу до формальдегіду, конденсацію з аміном до іміну та подальше гідрування, де єдиним побічним продуктом є вода (схема 19). Наявність OH-груп у біпіримідиновому ліганді каталізатора критично впливає на його ефективність, дозволяючи досягати виходів до 93% для сульфонамідів та 87% для ароматичних і аліфатичних амінів за температури 130°C .

Схема 19.



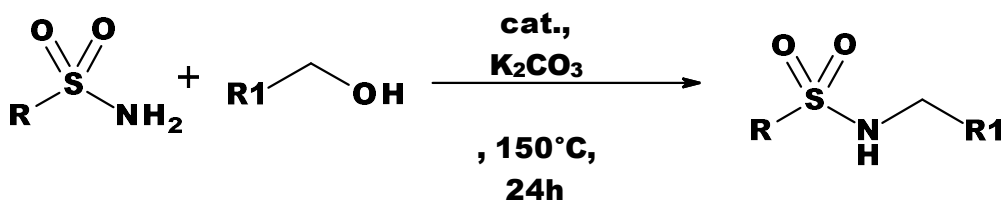
Розроблено екологічний метод N-метилування амінів метанолом у присутності карбонатів, каталізований рутенієвим комплексом [(p-cymene)Ru(2,2'-bpyO)(H₂O)] (схема 20) [26]. Метод характеризується високою хемоселективністю щодо чутливих груп (нітро-, естерних, ціано-, вінільних), продукуючи воду як єдиний побічний продукт. Дослідження підтвердили, що лімітуючою стадією є розрив зв'язку C–H метанолу.

Схема 20.



Метод N-алкілювання сульфонамідів спиртами [27] на основі стратегії «запозичення Гідрогену», каталізований стабільним Mn(I) PNP-пінцерним комплексом, забезпечує високу селективність моно-N-алкілювання широкого кола арил- та алкілсульфонамідів з виходами до 98%, використовуючи доступні бензильні та первинні аліфатичні спирти (схема 21). Встановлено, що реакція протікає через стадії дегідрування спирту, формування N-сульфоніліміну та його відновлення, при цьому вода є єдиним побічним продуктом. Метод вирізняється високою хемоселективністю, пропонуючи екологічну альтернативу традиційним підходам із використанням дорогоцінних металів та токсичних алкілюючих агентів.

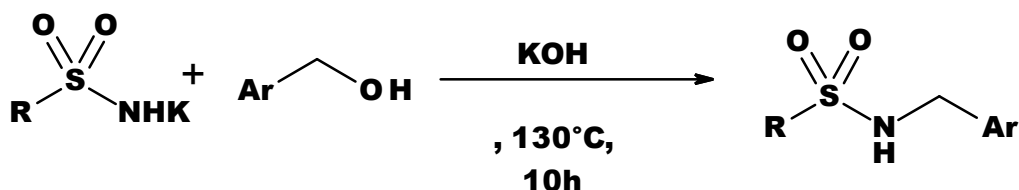
Схема 21.



Високоєфективний метод прямого алкілювання амінів спиртами базується на використанні KOH як промотора без участі перехідних металів [28]. Метод забезпечує виходи до 92% для широкого кола субстратів, включаючи сульфонаміди, арил- та гетероариламіни. На основі ізотопного маркування та

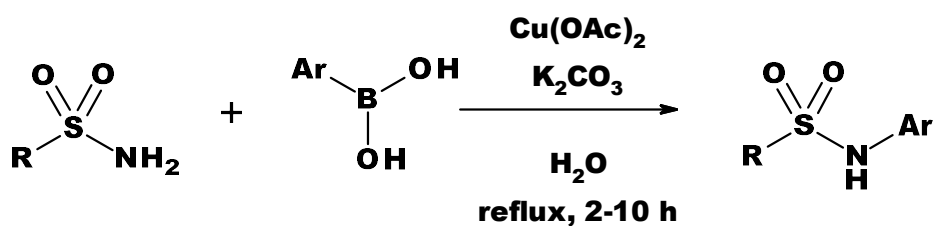
спектроскопічних досліджень висунуто «гемінальну» модель механізму, яка доводить роль альдегіду як ключового інтермедіату, а не каталізатора (схема 22).

Схема 22.



Розроблено ефективний метод N-арилування сульфонамідів арилборними кислотами, що базується на використанні системи Cu(OAc)₂ \ K₂CO₃ у водному середовищі, що показано на схемі 23 [29]. Реакція протікає в аеробних умовах без використання лігандів, дозволяючи отримувати цільові продукти з виходами до 94%. Даний метод демонструє широку субстратну толерантність до різних арил- та гетероарилборних кислот, а також вторинних сульфонамідів, за винятком стерично ускладнених орто-заміщених похідних. Завдяки відсутності токсичних розчинників та використанню дешевого мідного каталізатора, даний підхід є безпечною та економічно вигідною альтернативою традиційним методам синтезу N-арилсульфонамідів, що відповідає принципам «зеленої хімії».

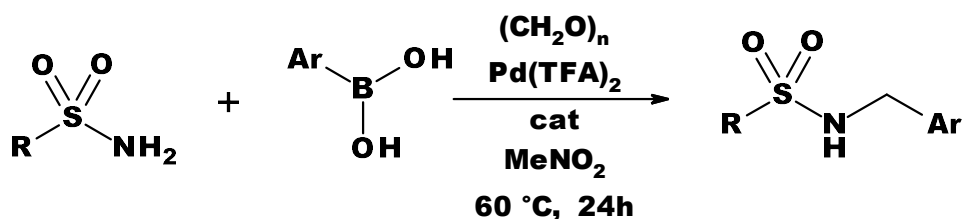
Схема 23.



Описано трикомпонентний метод синтезу арилметилсульфонамідів шляхом паладій-каталізованого сполучення сульфонамідів, параформальдегіду та арилборних кислот (схема 24) [30]. Використання системи Pd(TFA)₂/2,2'-bipy у нітрометані дозволяє отримувати продукти з виходами до 99%, демонструючи високу толерантність до функціональних груп в ароматичних, гетероароматичних та аліфатичних субстратах. Метод вирізняється простотою

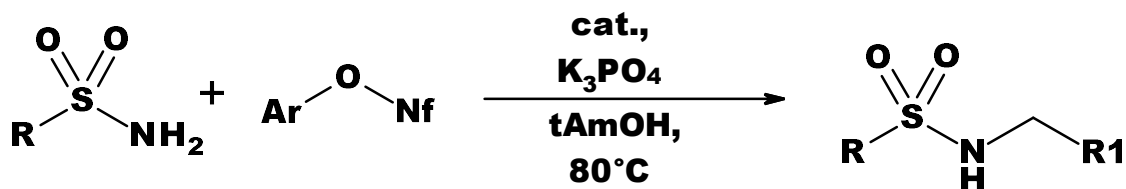
виконання, стійкістю до дії повітря та вологи, а також ефективним залученням електронно-дефіцитних борних кислот.

Схема 24.



Розроблено універсальний метод паладій-каталізованого крос-сполучення первинних сульфонамідів з арилнафлатами для синтезу вторинних сульфонамідів [31]. Використання біарильного фосфінового ліганда та K_3PO_4 у *трет*-аміловому спирті забезпечує високу толерантність до широкого спектра функціональних груп, включаючи альдегідні, естерні, нітро- та ціаногрупи, а також фенольні фрагменти (схема 25). Кінетичні дослідження показали, що лімітуючою стадією процесу є відновне елімінування, яке прискорюється за наявності електронно-дефіцитних арильних замісників.

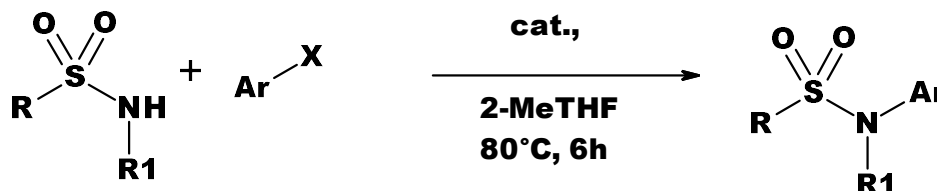
Схема 25.



М'який та ефективний метод Pd-каталізованого крос-сполучення метансульфонамідів з арилбромідами та хлоридами, що базується на використанні системи $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2/t\text{-BuXPhos}$ у середовищі 2-*Me*THF (схема 26) дозволяє уникнути використання анілінів та сульфонілхлоридів, усуваючи ризик утворення генотоксичних домішок, притаманних традиційним методам [32]. Даний метод демонструє відмінну хемоселективність та толерантність до функціональних груп, забезпечуючи виходи понад 90% при низькому завантаженні каталізатора (1 мол.%). Практичну цінність цих методик підтверджено успішним синтезом антиаритмічного препарату дофетиліду з виходом 91%. Використання готових до застосування каталітичних систем

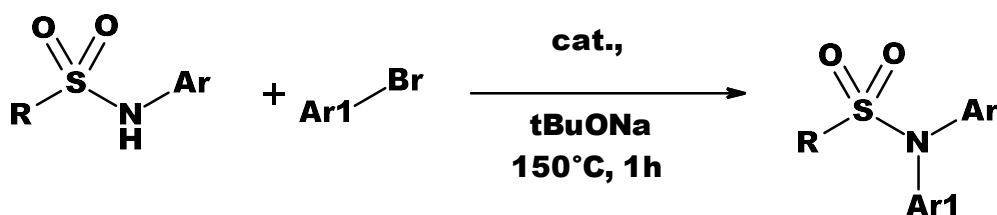
(«catkits») спрощує операційні процеси, роблячи цей метод перспективним для безпечного та масштабованого синтезу фармацевтичних субстанцій.

Схема 26.



Також було описано нову методику C–N крос-сполучення для синтезу N,N-діарилсульфонамідів із використанням каталітичної системи Ni(cod)(DQ) (схема 27). Особливістю підходу є відсутність потреби у додаткових лігандах та висока сумісність як з електронно-дефіцитними, так і з електронно-збагаченими арилбромідами [33]. Автори вирішили проблему слабкої координації сульфонамідів до металоцентрів шляхом застосування дурухінону (DQ), який значно прискорює стадію відновного елімінування. Метод характеризується стабільністю щодо повітря, можливістю масштабування до грамових кількостей та високою ефективністю при цільових сполук.

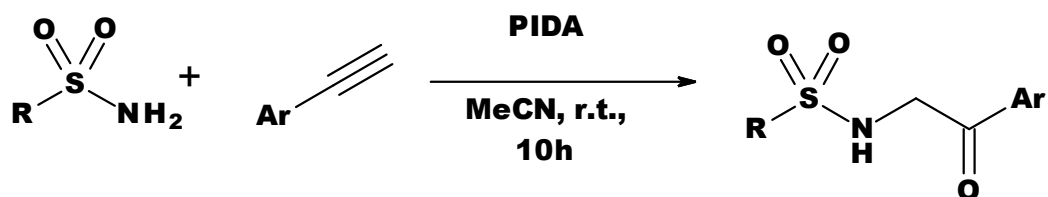
Схема 27.



У дослідженні представлено ефективний метод синтезу α-сульфоніламінокетонів шляхом взаємодії термінальних алкінів із сульфонамідами за наявності діацетоксидобензолу (PIDA) як окисника (схема 28) [34]. Реакція протікає за кімнатної температури в середовищі ацетонітрилу, демонструючи відмінну регіоселективність та широкий обсяг субстратів, включаючи ароматичні, гетероциклічні та аліфатичні алкіни. Автори встановили, що механізм включає формування проміжних сполук, які, залежно

від присутності нуклеофіла, ведуть до утворення α -сульфоніламіно- або α -ацетоксикетонів.

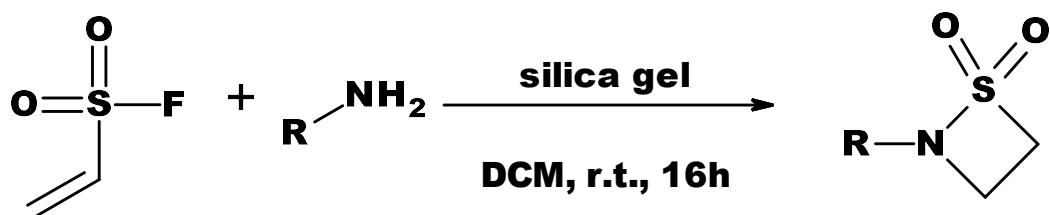
Схема 28.



1.5. Синтез циклічних сульфамідів

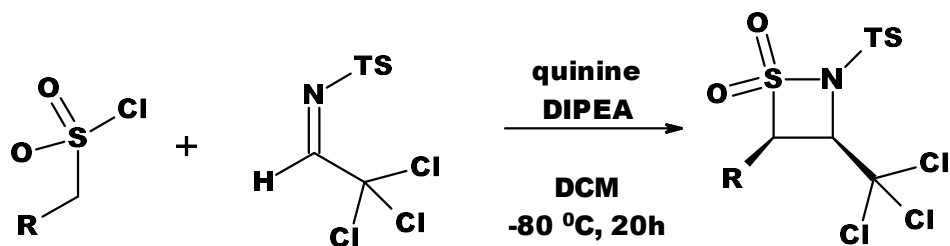
Запропоновано ефективний одностадійний метод синтезу β -сультамів із первинних амінів та етенсульфонілфториду (ESF), що каталізується силікагелем [35]. Процес включає послідовне приєднання за Міхаелем із подальшою внутрішньомолекулярною реакцією (схема 29). Силікагель відіграє ключову роль, активуючи сульфонілфторидну групу через водневі зв'язки, що сприяє елімінуванню HF навіть за відсутності основи. Методика забезпечує високі виходи продуктів, вирізняється операційною простотою та використовує доступні вихідні реагенти, пропонуючи екологічно безпечну альтернативу традиційним багатостадійним синтезам сультамів.

Схема 29.



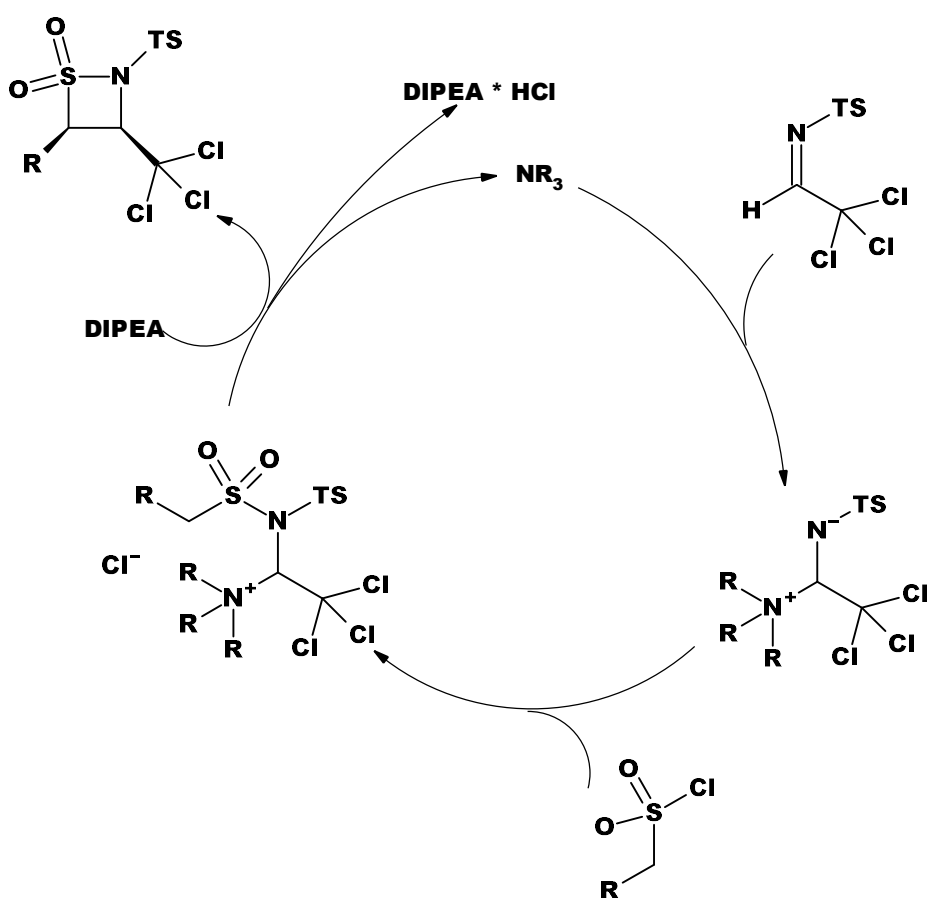
Розроблено метод каталітичного асиметричного $[2 + 2]$ циклоприєднання для синтезу β -сультамів — сульфонільних аналогів β -лактамів, що мають потенціал як інгібітори ферментів (еластази та β -лактамази) [36]. Реакція між сульфонілхлоридами та ненуклеофільними імінами каталізується хініном та цинхонідіном (схема 30), що забезпечує високу енантіоселективність до 94%.

Схема 30.



Запропонований механізм передбачає атаку каталізатора на імін з утворенням цвіттеріонного інтермедіату (схема 31).

Схема 31

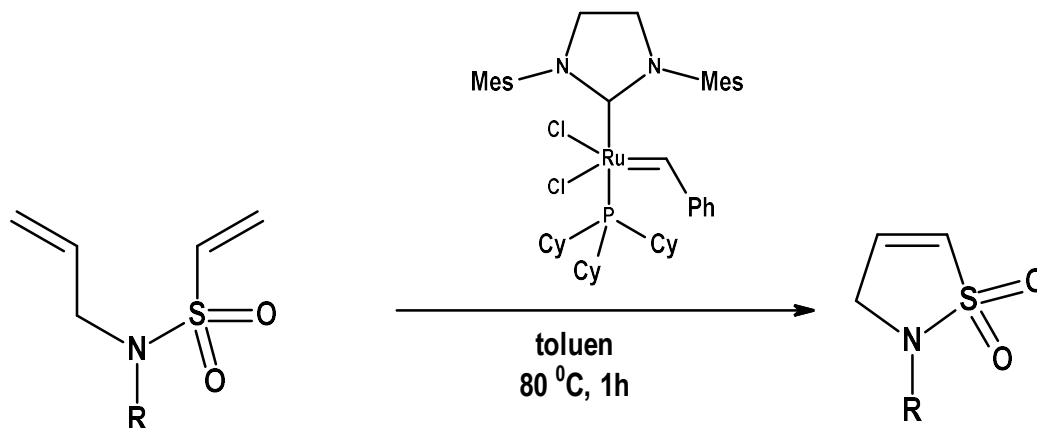


Отримані сультами було успішно використано у реакціях розкриття циклу нуклеофілами для синтезу біологічно активних beta-аміносульфонільних похідних. Даний метод відкриває нові можливості для створення хіральних сульфонілвмісних молекул у розробці ліків проти раку та артрити.

У дослідженні [37] описано синтез п'ятичленних сультамів, інтегрованих у різні гетеро- та карбоциклічні системи, за допомогою реакції метатезису закриття циклу (RCM). Як вихідні сполуки використано моносилаліламіні

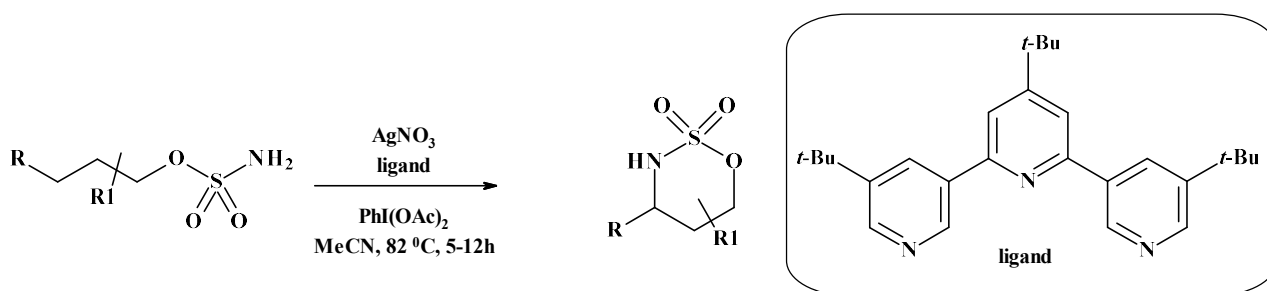
похідні та етенсульфонаміди, отримані з високими виходами (60–95%). Застосування 5 мол.% каталізатора Граббса II у толуені при 80°C дозволило синтезувати цільові сультами з виходами до 96% (схема 32).

Схема 32



Розроблено метод внутрішньомолекулярного амідування насичених зв'язків С–Н, каталізованого комплексом [Ag₂(tBu₃tpy)₂(NO₃)] [38]. Протокол передбачає використання AgNO₃ у поєднанні з лігандом 4,4',4''-тритрет-бутил-2,2':6',2''-тетрапіридину та PhI(OAc)₂ як окисника. Реакція характеризується високою регіо- та діастереоселективністю, а її стереоспецифічність вказує на участь інтермедіату типу срібло-нітрен (схема 33).

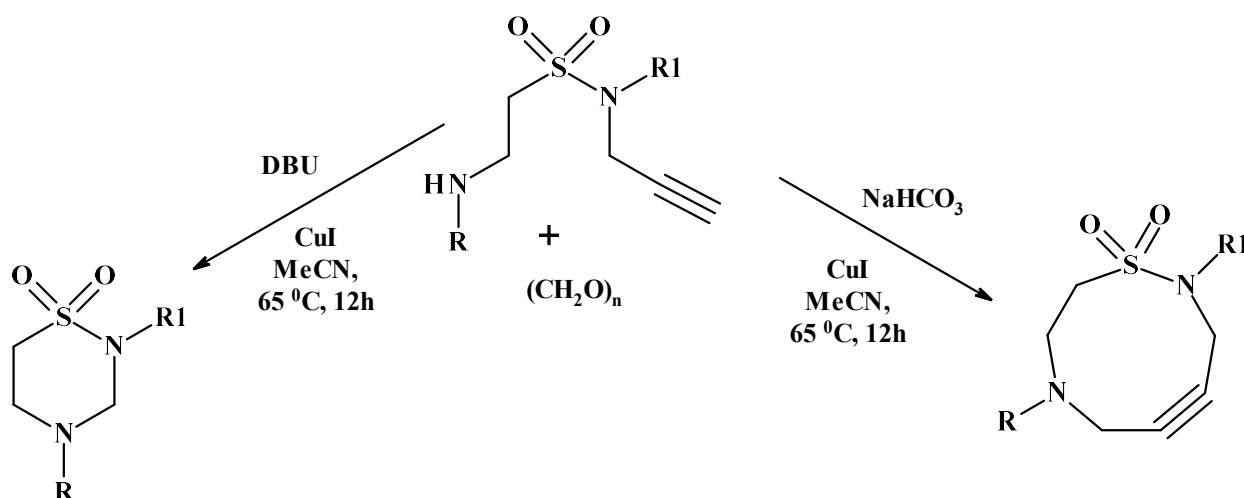
Схема 33



Описано метод дивергентної мідь-каталізованої циклізації, що дозволяє селективно отримувати різні типи сультамів залежно від природи використовуваної основи [39]. За наявності NaHCO₃ реакція протікає як внутрішньомолекулярне сполучення, що веде до формування 9-членних циклоалкінсульфонамідів (схема 34). Натомість використання DBU ініціює

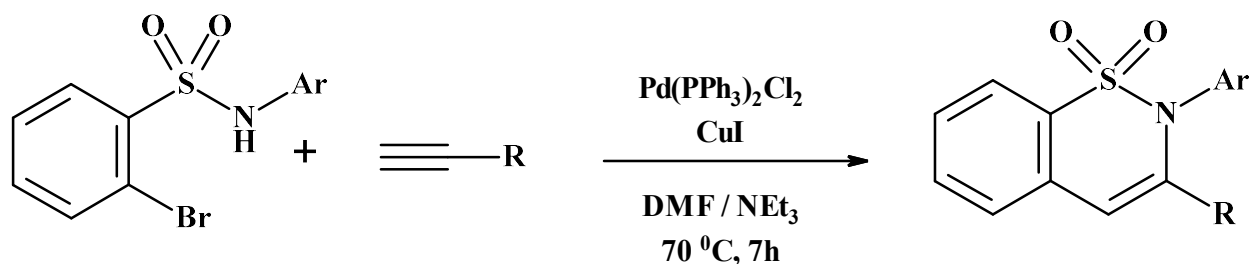
селективне депротектування N-пропаргільної групи, забезпечуючи перехід до 6-членних гетероциклічних сультамів із високими виходами.

Схема 34



Важливим внеском у методологію синтезу бензосультамів стала розробка "one-pot" методу, що базується на послідовному поєднанні реакції Соногашири та циклізації [40]. Автори продемонстрували, що взаємодія 2-бромбензолсульфаніламідів із термінальними алкінами за присутності паладієвого та мідного каталізаторів дозволяє з високою ефективністю (90–98%) отримувати похідні діоксиду бензотіазину (схема 35).

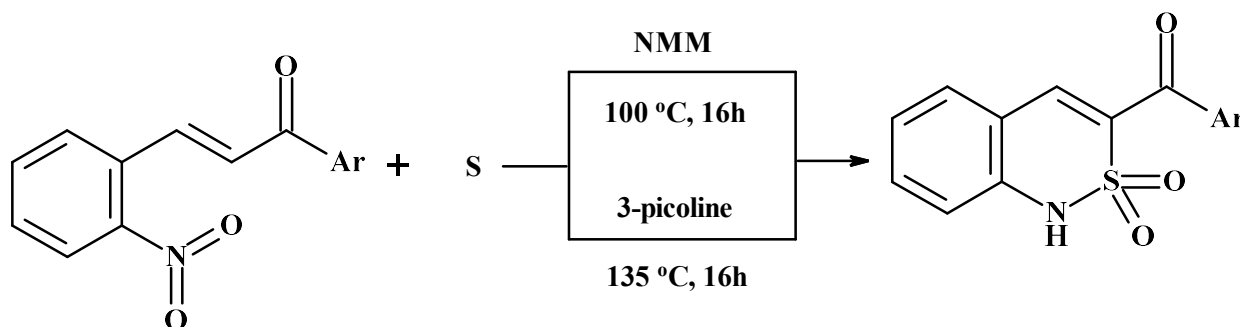
Схема 35



Інноваційний підхід до побудови сультамного ядра представили Нгуєн та Ретайо [41], розробивши безметальний синтез на основі 2-нітрохалконів та елементарної сірки (схема 36). Реакція є унікальною завдяки своїй повній атомній ефективності: усі атоми вихідних реагентів входять до складу кінцевого продукту. Процес протікає за окисно-відновно-нейтральним механізмом, де нітрогрупа халкону виступає внутрішнім окиснювачем для Сульфуру, одночасно відновлюючись до аміногрупи. Даний метод дозволяє отримувати

бензо[f][1,2]тіазепін-5(4H)-он-1,1-діоксиди у м'яких умовах без використання зовнішніх окиснювачів чи відновників, що робить його одним із найбільш екологічно досконалих протоколів у сучасній хімії сульфонільних сполук.

Схема 36



На основі представленого огляду можна зробити висновок, що сучасна хімія сульфаніламідів відходить від класичних методів, які потребували агресивних реагентів (SO_2Cl_2 чи PCl_5) та жорстких умов, на користь стратегій «зеленої хімії». Наразі ключовими тенденціями сучасного синтезу сульфамідів є:

- зміщення акцентів з простого амінування сульфонілхлоридів на складніші стратегії формування зв'язків S–N, C–S, S–O та C–N. Це дозволяє використовувати ширше коло вихідних сполук: від тіолів та сульфонових кислот до металоорганічних реагентів і алкенів;
- впровадження таких агентів, як трихлортриазин (ТСТ), трифлімід кальцію та хімія SuPhenEx, дозволяє проводити реакції при кімнатній температурі з високою хемоселективністю, зберігаючи чутливі функціональні групи;
- використання видимого світла та органічних фотокаталізаторів (наприклад, еозину Y) відкриває шлях до прямого сульфоаміювання зв'язків C–N та активації інертних субстратів без використання важких металів;
- розвиток методів "one-pot" (однореакторних) синтезів, використання води як розчинника, метанолу як джерела метильних груп та стратегій «запозичення Гідрогену» мінімізує кількість відходів та спрощує очищення продуктів;

- новітні підходи, включаючи реакції метатезису (RCM), асиметричне [2+2]-циклоприєднання та безметальні каскадні процеси з елементарною сіркою, дозволяють створювати складні хіральні молекули, що є критично важливим для розробки нових ліків (антибіотиків, інгібіторів ферментів, протипухлинних засобів).

РОЗДІЛ 2

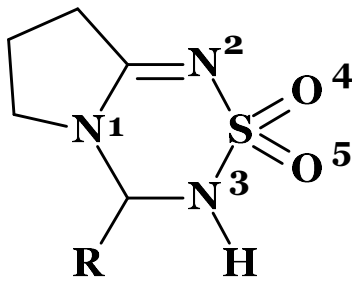
ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Для дослідження було обрано ряд похідних тіатриазин-2,2-діоксиду, формули яких наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1.

Досліджені похідні тіатриазин-2,2-діоксиду

№	R	
1	-H	
2	-C ₂ H ₅	
3	C ₆ H ₄ F	
4	-C ₆ H ₅	
5	C ₆ H ₄ COOH	
6	C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂	

Похідні 3,4,7,8-тетрагідро-6Н-піроло[2,1-с][1,2,4,6]тіатриазин-2,2-діоксиду було синтезовано на основі 5-метокси-3,4-дигідро-2Н-піролу, сульфаміду та альдегідів згідно методу [42].

2.2. Методи дослідження

Комп'ютерні розрахунки та прогнозування було проведено за допомогою пакетів програм ChemOffice, ACDLabs, онлайн ресурсів ProTox, SwissADME, SuperPred.

За допомогою програми Chem3D розраховано заряди на атомах молекул тіатриазин-2,2-діоксиду та їх квантово-хімічні дескриптори. Перед розрахунком здійснювалась оптимізація геометрії молекули за методом MM2 (minimum RMS gradient = 0.010, step interval = 2, frame interval = 10, target temperature = 300 K;

parameter quality: all parameters used are finalized; job type: minimize energy to minimum RMS gradient of 0.010 display every iteration). Розраховано такі параметри як енергії молекулярних орбіталей (за методом Хюккеля), коефіцієнт розподілення октанол/вода ($\log P$), та топологічна площа полярної поверхні (TPSA).

Оцінка токсичності сполук здійснена за допомогою онлайн-ресурсу ProTox (<https://tox.charite.de/protox3>). Здійснено прогноз гострої токсичності (ЛД50), гепатотоксичності, нейротоксичності, ймовірність проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (BBB).

За допомогою програми SwissADME здійснювались оцінка фармакокінетичних параметрів: здатність речовин проникати через гастроентеральний бар'єр (GI absorption), гематоенцефалічний бар'єр (BBB permeant), можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом (P-gp substrate), здатність інгібувати такі форми ізохрому P450 як CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4. За діаграмами-радар оцінювалась відповідність молекул фізико-хімічним параметрам біодоступності:

- LIPO: ліпофільності (в межах від -0,7 до +5,0),
- SIZE: розміру молекули (молекулярна маса в межах від 150 до 500 г/моль);
- POLAR: поляризуємість (в межах від 20 до 130 Å),
- INSOLU: розчинності (не вище за 6 мл/мл),
- FLEX: гнучкості (кількість зв'язків, що обертаються не більше ніж 9);
- INSATU: ненасиченості (частка атомів Карбону у стані sp^3 гібридизації не менше ніж 0,25).

Кожний параметр має визначений фізико-хімічний діапазон, який відображений на графіку. Для відповідності параметрам лікоподібності, радіолокаційна ділянка показників має повністю знаходитись всередині рожевої зони.

Прогнозування ймовірності зв'язування сполук з білковими мішенями здійснювали за допомогою онлайн-ресурсу SuperPred

(https://prediction.charite.de/subpages/target_prediction.php), яка використовує подібність 2D- та 3D-структури на основі її фрагментів [45].

Регресійний та кореляційний аналіз залежностей «ймовірність зв'язування з білком» – квантово-хімічні параметри» здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel.

РОЗДІЛ 3.

***IN SILICO* ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОЇ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ТІАТРИАЗИН-2,2-ДІОКСИДІВ**

3.1. Квантово-хімічні параметри молекул

Важливою складовою прогнозування фармакологічної активності речовин є розрахунок квантово-хімічних дескрипторів молекул, зокрема розподілу зарядів на атомах молекули, енергії вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярної орбіта лі, показника ліофільності, топологічної площі полярної поверхні молекул.

Величина зарядів на атомах основних адсорбційно-реакційних центрів тіатриазин-2,2-діоксидів представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл зарядів на атомах тіатриазин-2,2-діоксидів

Сполука	N(1)	N(2)	N(3)	S	O(4)	O(5)
1	0,27816	-0,76635	-0,38289	2,6115	-1,1421	-1,1513
2	0,26887	-0,76715	-0,39131	2,6093	-1,1420	-1,1506
3	0,28173	-0,76763	-0,37675	2,6091	-1,1414	-1,1512
4	0,28402	-0,76761	-0,37357	2,6092	-1,1414	-1,1509
5	0,28531	-0,76705	-0,36813	2,6095	-1,1407	-1,1504
6	0,27951	-0,76818	-0,38035	2,6088	-1,1416	-1,1512

Примітка. Нумерація атомів відповідно до табл. 2.1.

Молекули досліджених сполук містять як позитивно так і негативно заряджені центри, що дає їм можливість вступати в електронодонорні та електроноакцепторні взаємодії. Такими реакційними центрами молекул можуть виступати атоми Нітрогену, Сульфуру, Оксигену. Електроноакцепторними центрами молекул можуть бути атом Сульфуру та атом Нітрогену N1, що є спільним для циклічних фрагментів. Сполука **6** має додатковий позитивно заряджений ($q = 0.2774$) атом Нітрогену у складі диметиламінного замісника.

Додатковими електроноацепторними центрами сполуки **5** можуть виступати атом Оксигену карбоксильної групи, що має високий позитивний заряд (+0.684923).

В електроноакцептоних взаємодіях можуть брати участь атоми Нітрогену N2 та N3, а також атоми Оксигену. Для сполуки **3** електроноакцепторним центром може виступати атом Флуору з негативним зарядом ($q = -0.1380$).

Серед квантово-хімічних параметрів важливими є величини енергій граничних молекулярних орбіталей, показника ліпофільності ($\log P$), топологічної площі полярної поверхні молекул (табл. 3.2). Відповідно до величини E_{LUMO} для всіх сполук, окрім **5** характерні нуклеофільні властивості молекул. Значення $\log P$ та топологічної площі полярної поверхні молекул вказує на їх потенційну гарну проникність крізь клітинну мембрану.

Таблиця 3.2

Квантово-хімічні дескриптори молекул похідних тіатриазин-2,2-діоксиду

Сполука	E_{HOMO} , eV	E_{LUMO} , eV	TPSA	$\log P$
1	-9,125	8,177	70,15	-0,218
2	-8,983	8,210	70,15	0,589
3	-8,785	0,388	70,15	1,756
4	-8,802	0,366	70,15	1,356
5	-8,879	-3,516	107,45	1,227
6	-8,629	0,487	73,39	1,819

3.2. Прогнозування ймовірної біологічної активності

Одним із перших етапів оцінки біологічної активності речовин є встановлення відповідності їх структурних формул емпіричним правилам лікоподібності, зокрема правилам Ліпінського, Ghose, Veber, Egan, Muegge (табл.3.3). Порухення даних правил відсутні, тому сполуки, вірогідно, є лікоподібними.

Таблиця 3.3

**Відповідність похідних тіатриазин-2,2-діоксиду емпіричним
правилам лікоподібності**

Емпіричне правило	Відповідність критерію певної сполуки					
	1	2	3	4	5	6
Lipinski	+	+	+	+	+	+
Ghose	+	+	+	+	+	+
Veber	+	+	+	+	+	+
Egan	+	+	+	+	+	+
Muegge	+	+	+	+	+	+

Відповідність критеріям біодоступності представлено на рис 3.1.

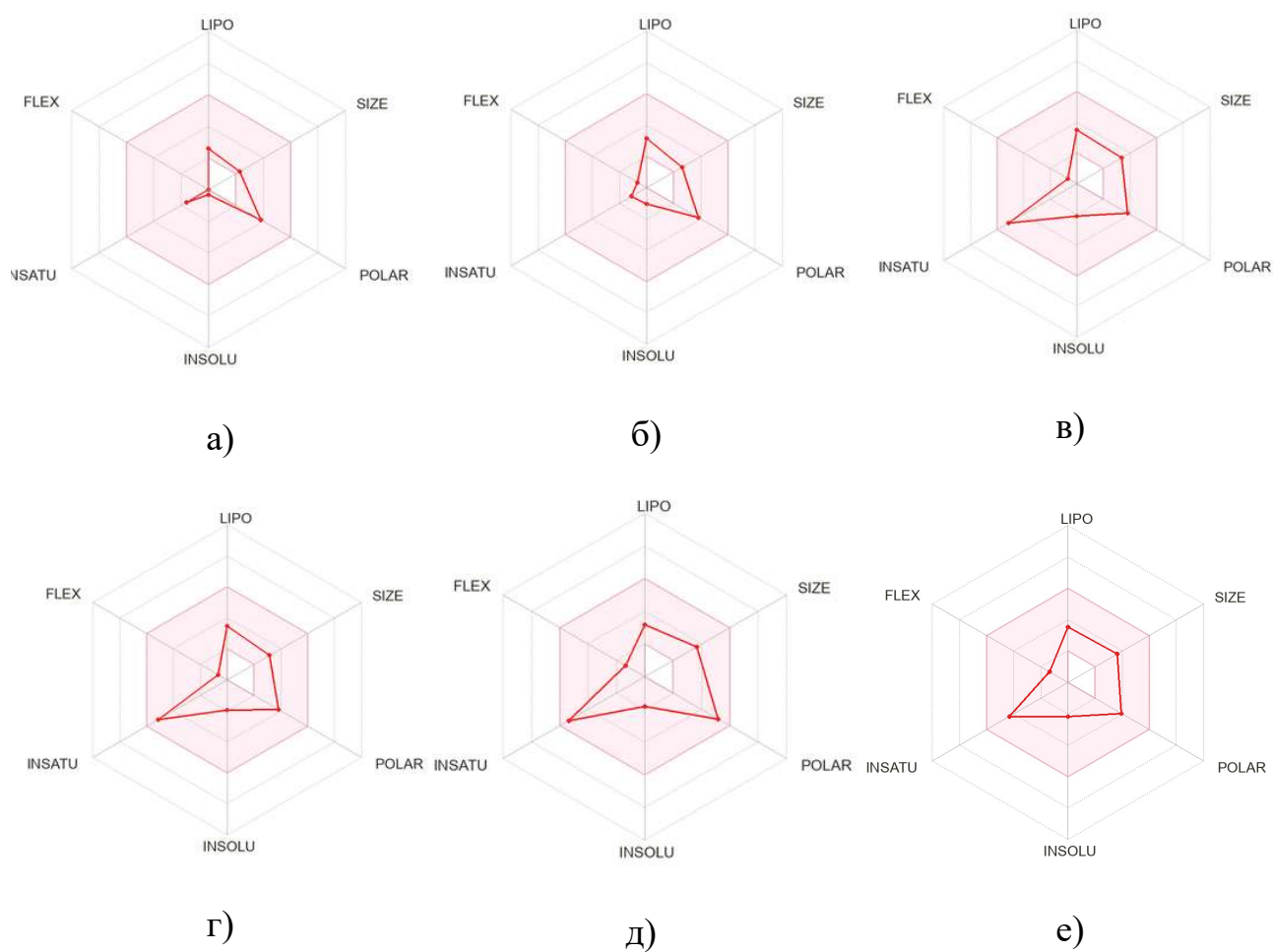


Рис. 3.1. Радар-діаграми біодоступності похідних тіатриазин-2,2-діоксиду:
а) сполука 1; б) сполука 2; в) сполука 3; г) сполука 4; д) сполука 5; е) сполука 6.

Аналіз графіків-радарів біодоступності показав, що сполуки відповідають ліпофільності, розміру молекули, полярності, розчинності, гнучкості та ненасиченості.

Важливим критерієм прогнозування ймовірної біологічної активності є визначення фармако-кінетичних параметрів (табл. 3.4.).

Таблиця 3.4

Фармако-кінетичні параметри похідних тіатриазин-2,2-діоксиду

Сполука	Фармако-кінетичні 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	-	+	-	-	-	-	-

За допомогою онлайн-ресурсу SwissADME встановлено висока здатність до гастроентеральної адсорбції всіх речовин. В той же час вони не виступають інгібіторами таких ізоформ цитохрому P450 як CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, що вказує на альтернативні шляхи метаболізму в організмі людини [9]. Для всіх сполук встановлено відсутність проникності крізь гематоенцефалічний бар'єр. Висока здатність до зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом характерна для сполук **5** та **6**.

Для досліджених похідних тіатриазин-2,2-діоксиду значення показника LD50 знаходиться в межах 350 – 1000 мг/кг (рис. 3.2). За цим показником сполуки **2-6** можна належать до 4 класу токсичності, сполука **1** – до третього. В цілому, за даним показником речовини відповідають вимогам для фармакологічних препаратів.

Відповідно до результатів прогнозування можливих токсичних ефектів (онлайн-ресурс Pro-Tox) для сполуки **3** є висока вірогідність респіраторної та нейротоксичності, що потребує уваги при вивченні ймовірних побічних ефектів при подальших дослідженнях. Для інших сполук цих токсичних ефектів не виявлено.

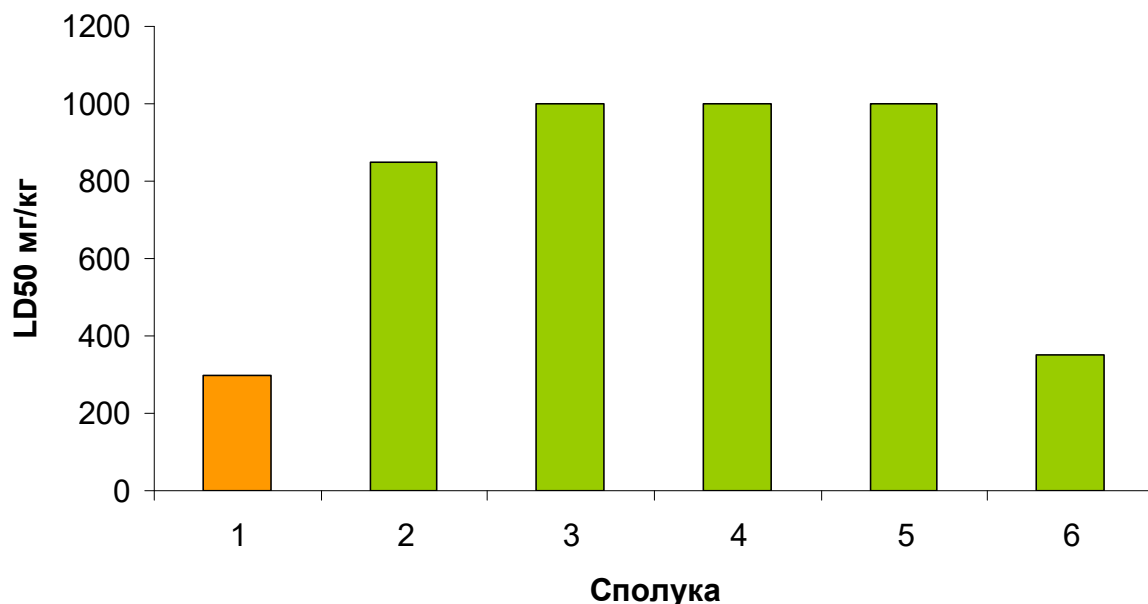


Рис.3.2. Величина прогнозованої токсичності (LD50) похідних тіатриазин-2,2-діоксиду, мг/кг

За допомогою онлайн-ресурсу Super-Pred було здійснено прогнозування білків, з якими вірогідне зв'язування похідних тіатриазин-2,2-діоксиду при утворенні білок-лігандних взаємодій. Для кожної з молекул отримано понад 100 ймовірних білків-мішеней з різною вірогідністю зв'язування (B3), з яких понад 20 вірогідність зв'язування є високою (табл. 3.5.).

Відповідно до результатів прогнозування, досліджені похідні тіатриазин-2,2-діоксиду є перспективними для подальшого дослідження в якості фармакологічних препаратів щодо широкого спектру патологічних станів, таких як артеріальна гіпертензія, холангіокарцинома, розсіяний склероз, солідні пухлини.

Таблиця 3.5

Вірогідні білкові мішені для зв'язування з похідними тіатриазин-2,2-діоксиду

Назва білка-мішені	Вірогідність зв'язування з певною сполукою					
	1	2	3	4	5	6
Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	0,9193	0,9744	0,9636	0,9341	0,9369	0,9754
Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein	0,9188	0,9585	0,7811	0,9116	0,8268	0,6379
Cathepsin D	0,8998	0,9654	0,9326	0,9492	0,8976	0,9736
Hypoxia-inducible factor 1 alpha	0,8851	0,9191	0,7791	0,7997	0,7395	0,8362
Histone deacetylase 10	0,8572	0,8426	0,6724	0,5861	-	0,8682
Protein kinase N1	0,8441	0,6818	0,8347	0,7398	0,7474	0,7952
Transcription intermediary factor 1-alpha	0,8168	0,8257	0,8638	0,9244	0,8535	0,8928
Proteasome component C5	0,8146	0,6379	0,6237	0,6541	0,8461	0,7165
Casein kinase II alpha/beta	0,8009	0,7753		0,8552	0,8497	0,7729
Histone deacetylase 11	0,7984	0,7229	0,7913	0,7211	0,5013	0,8824
DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase	0,7894	-	-	0,6927	0,5212	-
Bloom syndrome protein	0,7825	0,8616	0,7939	0,9461	0,9673	0,5449
NT-3 growth factor receptor	0,7527	0,8342		0,8550	0,8807	0,8992
Dual specificity protein phosphatase 3	0,7503	0,7401	0,7376	0,6921	0,6872	0,7887
Vascular endothelial growth factor receptor 1	0,7399	0,5044	0,6053	0,6466	0,6654	0,5716
Histone deacetylase 8	0,7293	0,6660	0,8254	0,8164	0,7154	0,9191
11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2	0,7282	0,7316	0,8109	0,5944	0,5364	0,7013
Sodium/hydrogen exchanger 1	0,7185	0,7296	0,6557	0,6781	0,7645	0,7158

Poly [ADP-ribose] polymerase-1	0,7116	0,5516	0,5441	-	-	-
Transmembrane protease serine 6	0,7107	0,7179	0,6348	0,6331	0,5272	0,6719
Sphingosine 1-phosphate receptor Edg-8	0,7087	0,6800	0,5731	0,5537	0,7449	0,7094
Dual specificity phosphatase Cdc25C	0,7033	0,7401	0,5366	0,5246	0,6872	0,6728

Примітка: «-» активність не виявлено.

Для пошуку кореляційних залежностей між вірогідністю зв'язування та квантово-хімічними параметрами було обрано 20 вірогідних білків-мішеней з високою ймовірністю зв'язування. За результатами статистичного аналізу виявлено ряд залежностей з високою кореляцією (табл. 3.6, рис. 3.3-3.16).

Таблиця 3.6

Результати регресійного та кореляційного аналізу в координатах вірогідність зв'язування з білками – квантово-хімічні параметри молекул

Білок	Рівняння регресії	Коефіцієнт кореляції
Hypoxia-inducible factor 1 alpha	$B3 = -131,11 q(O4) - 148,83$	0,910
	$B3 = -8,0469 q(N3) - 2,2215$	0,957
	$B3 = -10,316 q(N2) + 3,7091$	0,906
	$B3 = 0,0141 E_{LUMO} + 0,7862$	0,980
Histone deacetylase 10	$B3 = -388,11 q(O4) - 442,37$	0,954
	$B3 = 0,0282 E_{LUMO} + 0,6186$	0,963
Histone deacetylase 11	$B3 = -0,0069TPSA + 1,242$	0,953
Casein kinase II alpha/beta	$B3 = 3,6223q(N3) + 2,193$	0,959
	$B3 = 4,9482q(N2) - 0,5607$	0,959
NT-3 growth factor receptor	$B3 = 0,0729 \log P + 0,7768$	0,949
	$B3 = -46,332q(S) + 121,75$	0,899
Transmembrane protease serine 6	$B3 = 0,0141 E_{LUMO} + 0,6064$	0,916
	$B3 = -146,3 q(O4) - 166,35$	0,989
	$B3 = -7,9191 q(N3) - 2,3528$	0,917

Встановлено кореляційні залежності з такими параметрами як заряди на атомах Сульфуру, Оксигену, Нітрогену N1 та N2, енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі, показник ліпофільності та топологічна площа полярної поверхні молекул для ймовірностей зв'язування з білками Hsp90-inducible factor 1 alpha, Histone deacetylase, Casein kinase II alpha/beta, Histone deacetylase 11, NT-3 growth factor receptor, Transmembrane protease serine 6, Histone deacetylase 10.

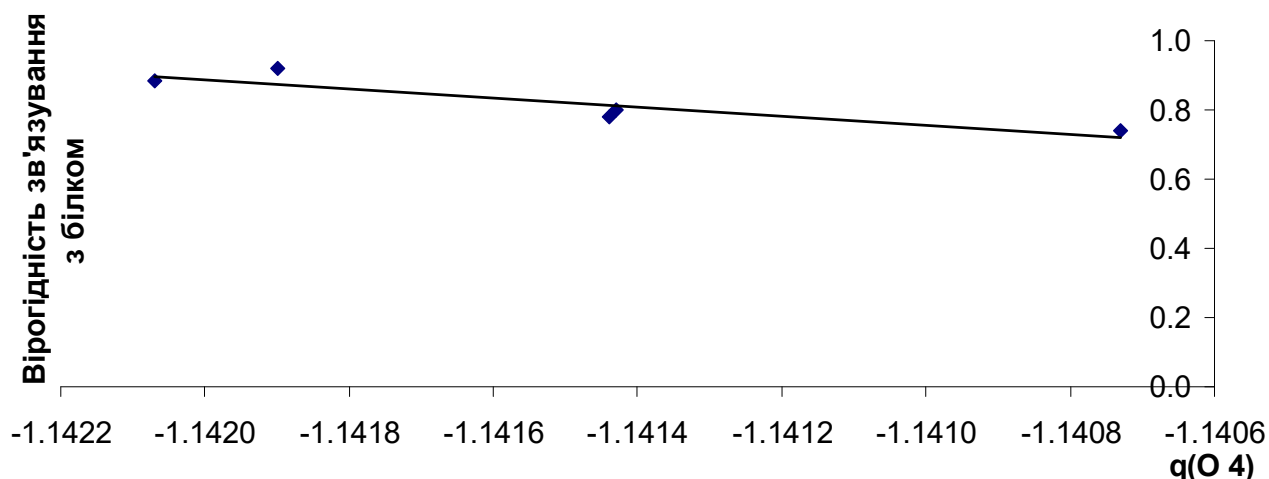


Рис. 3.3. Графік залежності ймовірності зв'язування з Hsp90-inducible factor 1 alpha від заряду на атомі Оксигену O4.

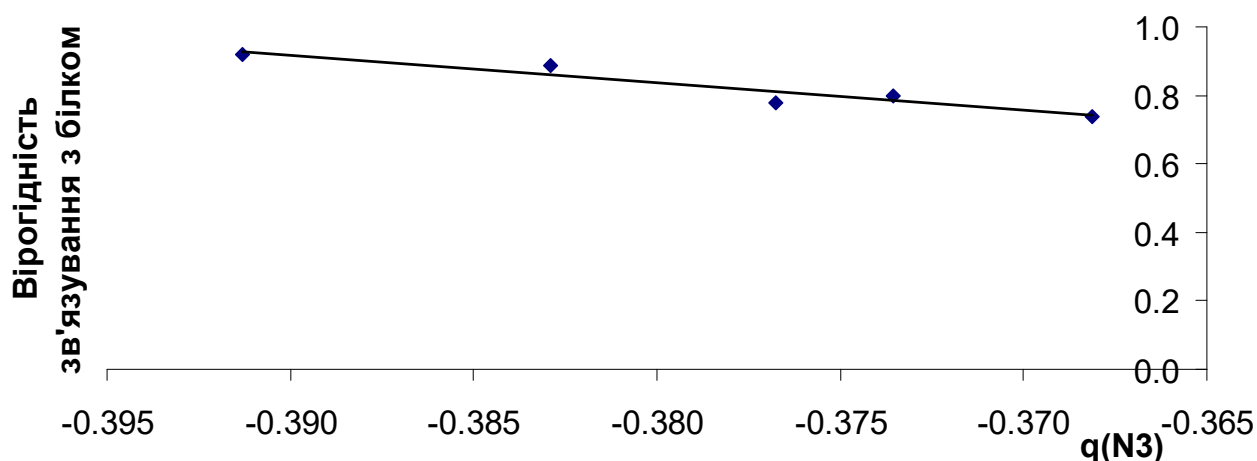


Рис. 3.4. Графік залежності ймовірності зв'язування з Hsp90-inducible factor 1 alpha від заряду на атомі Нітрогену N3.

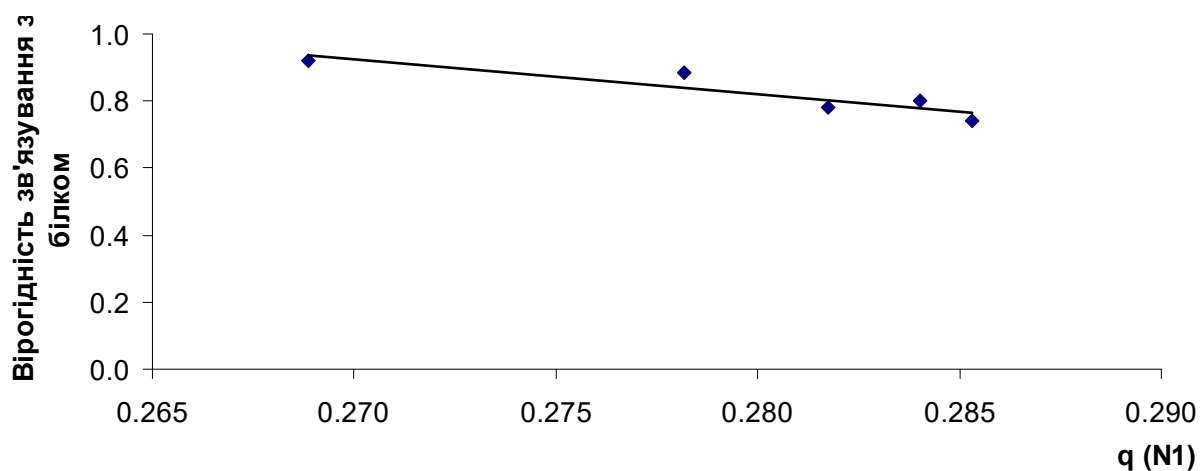


Рис. 3.5. Графік залежності ймовірності зв'язування з Нуроxia-inducible factor 1 alpha від заряду на атомі Нітрогену N2.

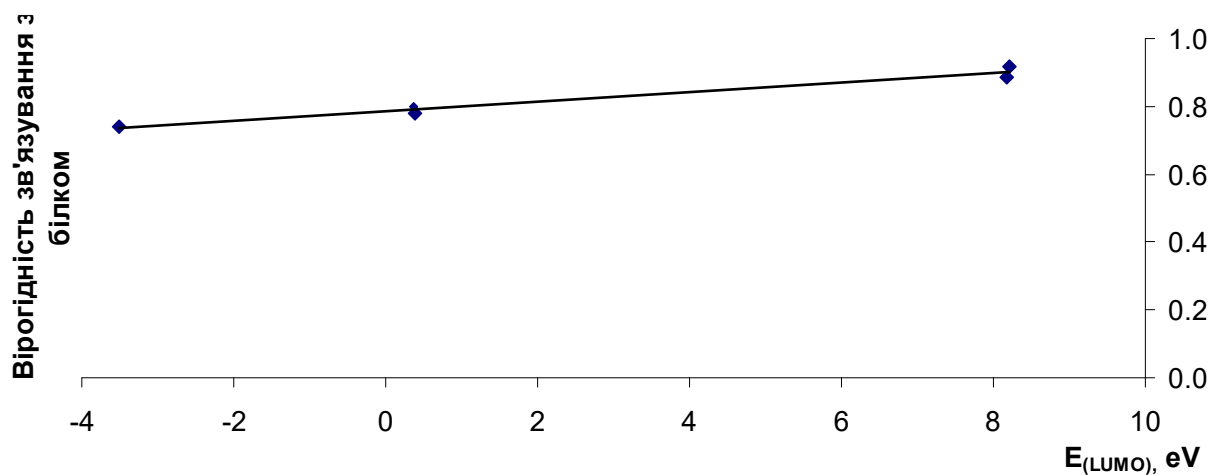


Рис. 3.6. Графік залежності ймовірності зв'язування з Нуроxia-inducible factor 1 alpha від енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі.

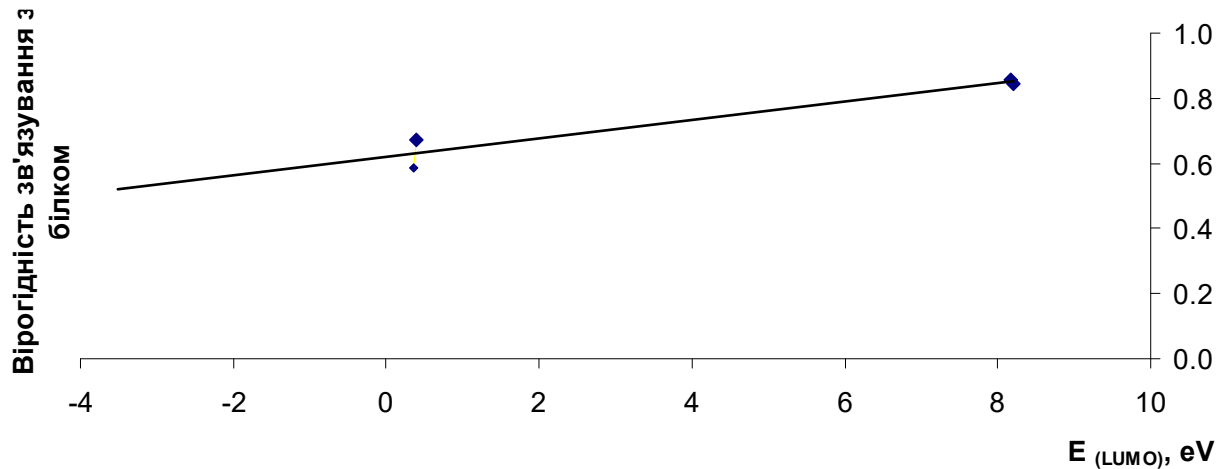


Рис. 3.7. Графік залежності ймовірності зв'язування з Histone deacetylase 10 від енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі.

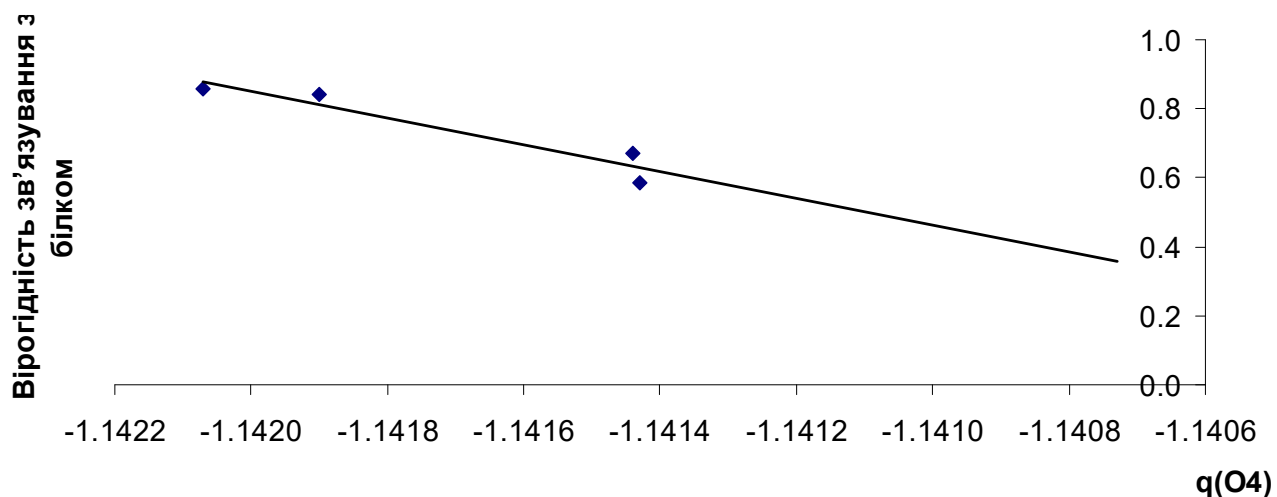


Рис. 3.8. Графік залежності ймовірності зв'язування з Histone deacetylase 10 від заряду на атомі Оксигену O4.

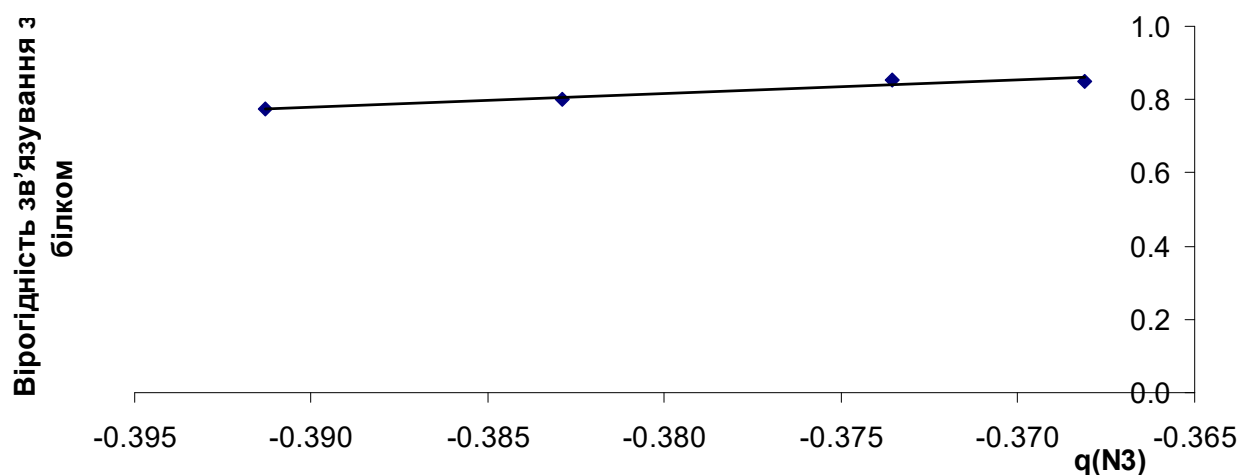


Рис. 3.9. Графік залежності ймовірності зв'язування з Casein kinase II alpha/beta від заряду на атомі Нітрогену N3.

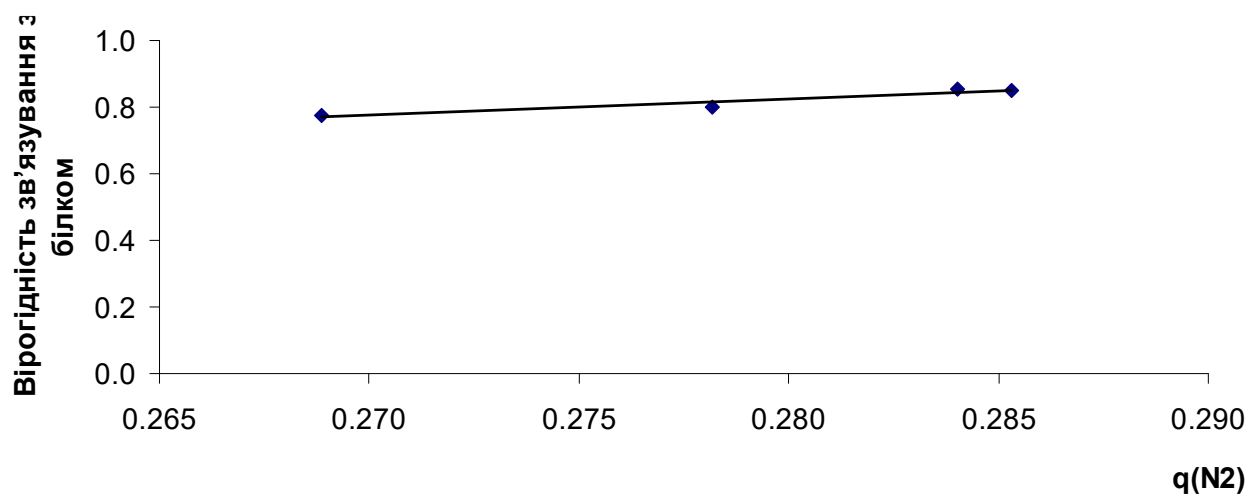


Рис. 3.10. Графік залежності ймовірності зв'язування з Casein kinase II alpha/beta від заряду на атомі Нітрогену N2.

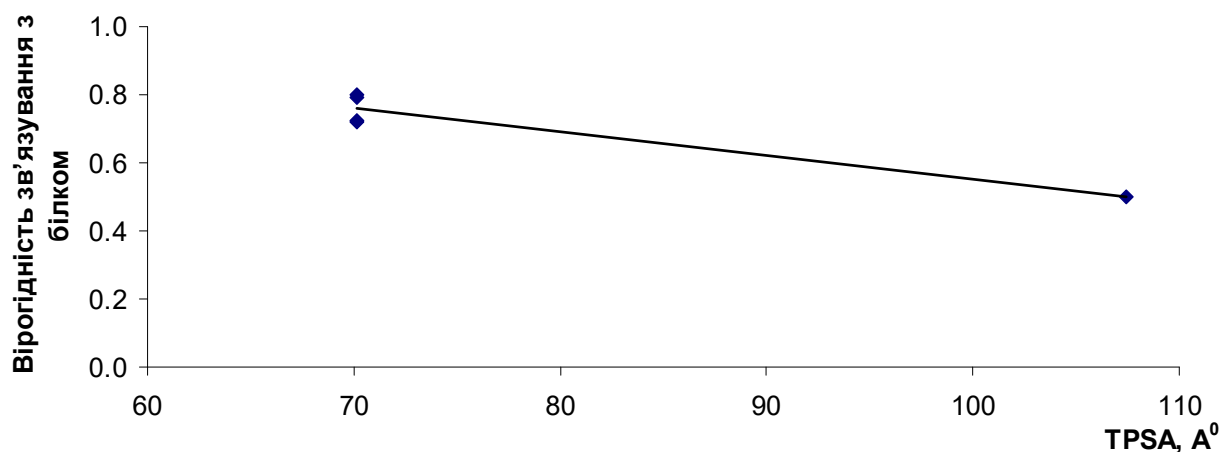


Рис. 3.11. Графік залежності ймовірності зв'язування з Histone deacetylase 11 від величини топологічної площі полярної поверхні.

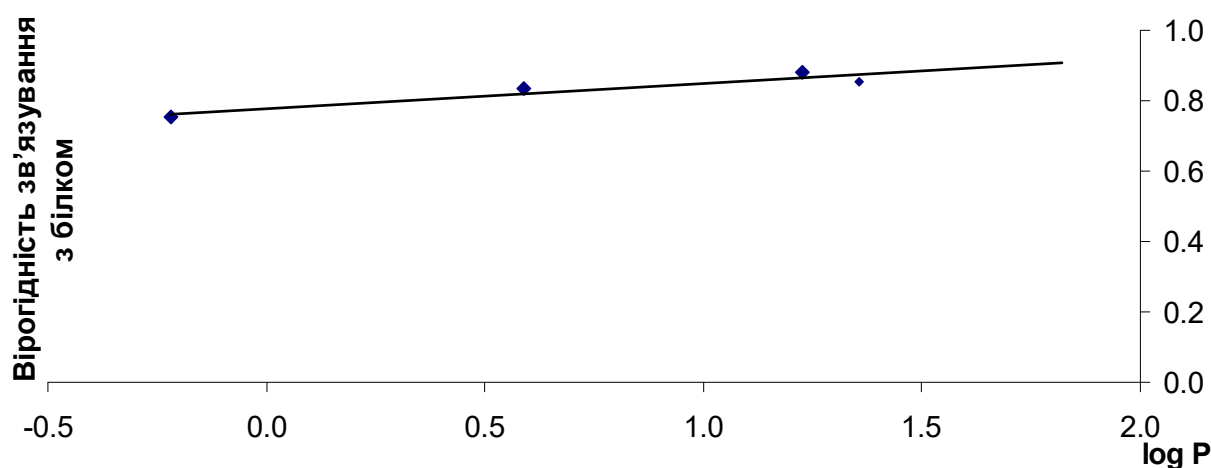


Рис. 3.12. Графік залежності ймовірності зв'язування з NT-3 growth factor receptor від величини показника ліпофільності.

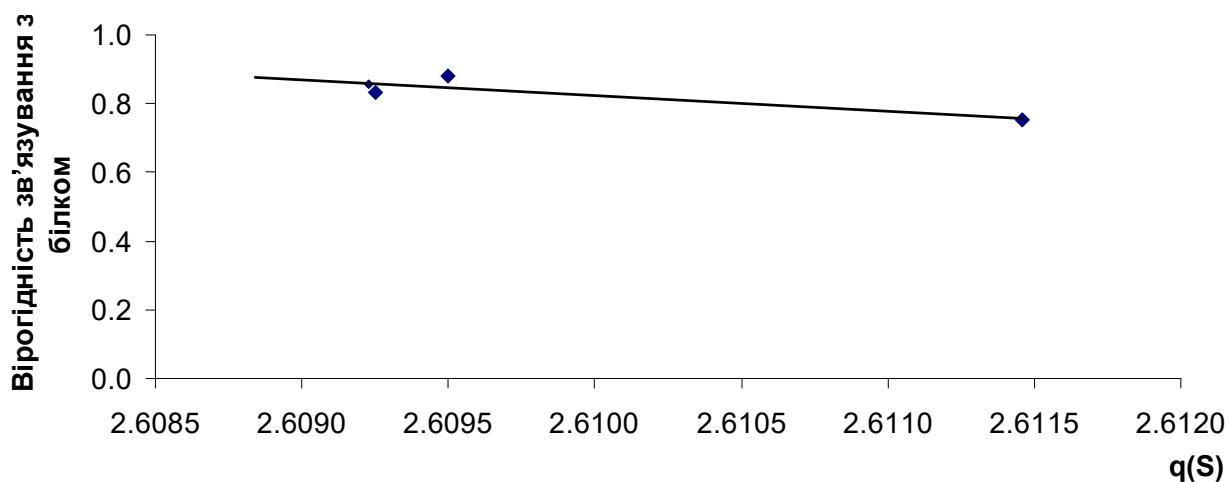


Рис. 3.13. Графік залежності ймовірності зв'язування з NT-3 growth factor receptor від заряду на атомі Сульфуру.

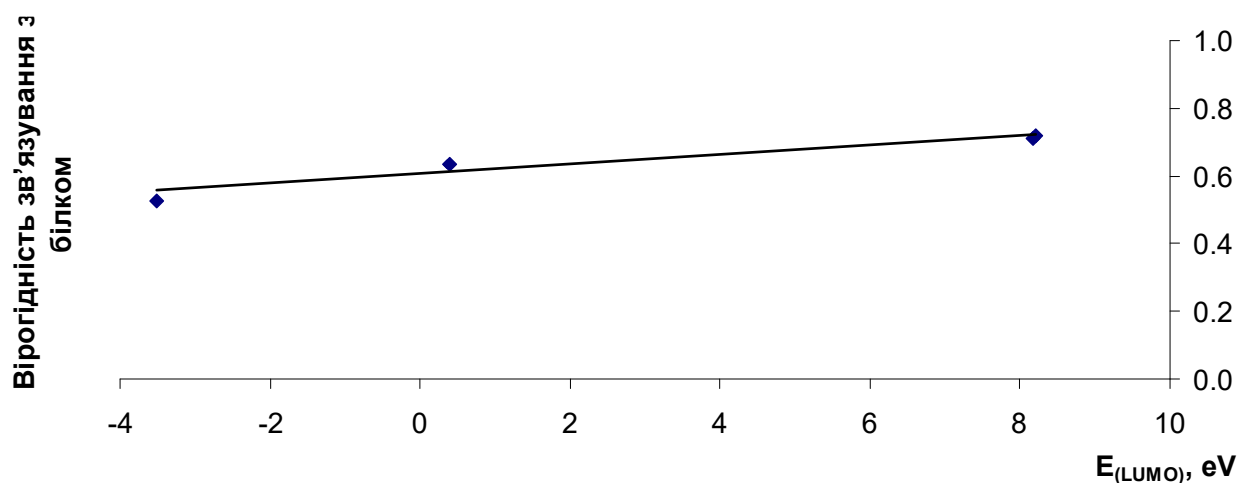


Рис. 3.14. Графік залежності ймовірності зв'язування з Transmembrane protease serine 6 від енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі.

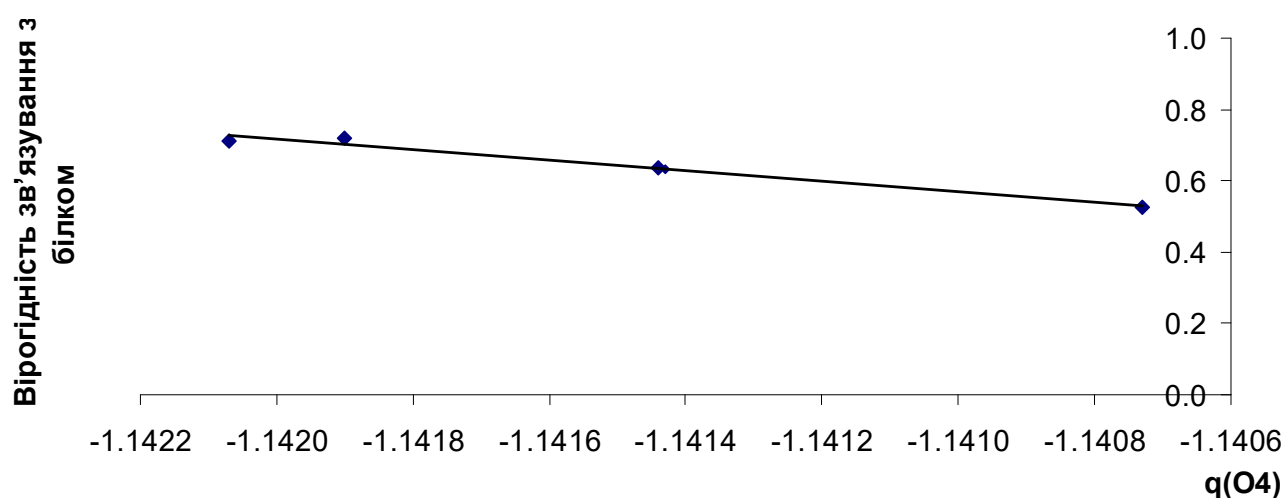


Рис. 3.15. Графік залежності ймовірності зв'язування з Transmembrane protease serine 6 від заряду на атомі Оксигену O4.

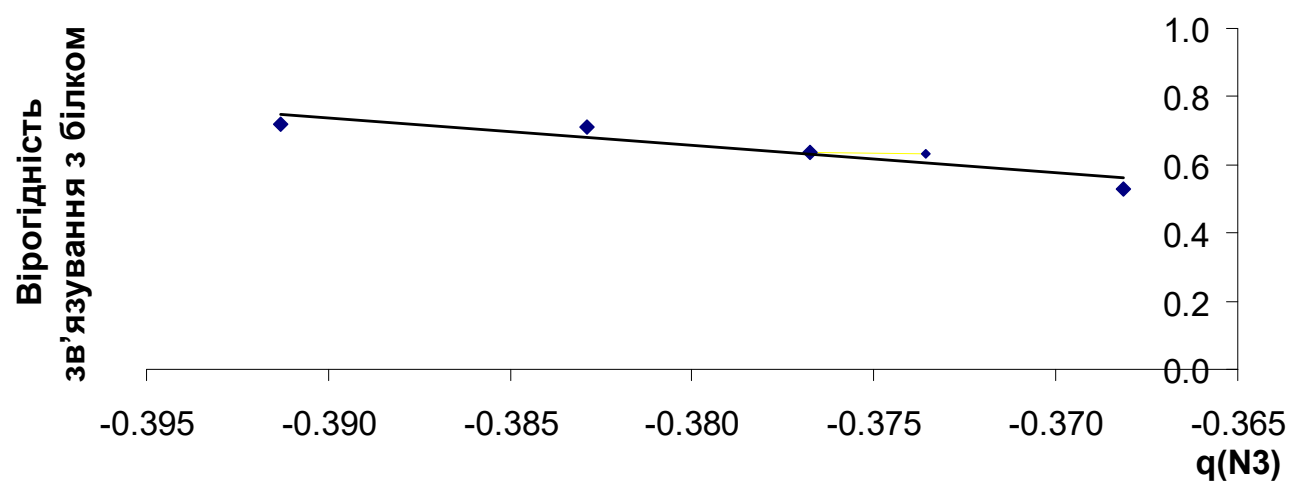


Рис. 3.16. Графік залежності ймовірності зв'язування з Transmembrane protease serine 6 від заряду на атомі Нітрогену N3.

Таким чином, згідно проведених розрахунків досліджені похідні тіатриазин-2,2-діоксиду мають потенційну високу фармакологічну активність і є перспективними для подальших досліджень.

Висновки

1. Сучасний синтез сульфаніламідів еволюціонує в рамках «зеленої хімії», відмовляючись від жорстких умов та агресивних реагентів на користь екологічних стратегій. Впровадження новітніх агентів (ТСТ, трифлімід кальцію) та фотокаталізу дозволяє формувати зв'язки S–N, C–S, S–O й C–N за кімнатної температури із широкого кола вихідних субстратів. Розвиток одnoreакторних (one-pot) методів, безметальних каскадних процесів та використання води як розчинника мінімізує кількість відходів і спрощує очищення продуктів. Нові підходи – метатезис та асиметричне циклоприєднання відкрили шлях до створення складних хіральних молекул для розробки ліків нового покоління.
2. Молекули тіатриазин-2,2-діоксидів містять електронодонорні (атоми Сульфуру та атом Нітрогену N1) та електроноакцепторні (атоми Нітрогену N2 та N3 і атоми Оксигену) центри. За енергетичними характеристиками досліджені похідні тіатриазин-2,2-діоксиду мають високу реакційну здатність.
3. Для досліджених сполук прогнозованою є висока вірогідність зв'язування з Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit, Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein, Cathepsin D, Hypoxia-inducible factor 1 alpha, Histone deacetylase 10, Protein kinase N1, Transcription intermediary factor 1-alpha, Proteasome component C5, Casein kinase II alpha/beta, DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase та ін.
4. Встановлено 14 кореляційних залежностей між вірогідністю зв'язування з білками Hypoxia-inducible factor 1 alpha, Histone deacetylase, Casein kinase II alpha/beta, Histone deacetylase 11, NT-3 growth factor receptor, Transmembrane protease serine 6, Histone deacetylase 10 та квантово-хімічними дескрипторами: заряд на атомах Сульфуру, Оксигену, Нітрогену, енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі, показник ліпофільності та топологічна площа полярної поверхні молекул.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sköld O. Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. 2000. Vol. 3. P. 155–160.
2. Scott K. A., Njardarson J. T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. Topics in current chemistry (Cham). 2018. Vol. 376. P. 5.
3. Ovung A., Bhattacharyya J. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. Biophysical reviews. 2021. Vol. 13. P. 259–272.
4. From Antibacterial to Antitumour Agents: A Brief Review on The Chemical and Medicinal Aspects of Sulfonamides / H. Azevedo-Barbosa et al. Mini reviews in medicinal chemistry. 2020. Vol. 20. P. 2052–2066.
5. Chhablani A., Jain V., Makasana J. Sulfonamides: Historical Perspectives, Therapeutic Insights, Applications, Challenges, and Synthetic Strategies. Chemistry Select. 2025. Vol. 10. e02122.
6. De Luca L., Giacomelli G. An Easy Microwave-Assisted Synthesis of Sulfonamides Directly from Sulfonic Acids. The Journal of Organic Chemistry. 2008. Vol. 73. P. 3967–3969.
7. Rad M. N. S., Khalafi-Nezhad A., Asrari Z., Behrouz S., Amini Z., Behrouz M. One-Pot Synthesis of Sulfonamides from Primary and Secondary Amine Derived Sulfonate Salts Using Cyanuric Chloride. Synthesis. 2009. No. 23. P. 3983–3988.
8. Van den Boom A. F. J., Zuilhof H. Sulfur-Phenolate Exchange as a Mild, Fast, and High-Yielding Method toward the Synthesis of Sulfonamides. Organic Letters. 2023. Vol. 25. P. 788–793.
9. Shyam, P. K., Jang H.-Y. Synthesis of Sulfones and Sulfonamides via Sulfinate Anions: Revisiting the Utility of Thiosulfonates. J. Org. Chem. 2017. Vol. 82. P. 1761–1767.
10. Kim J.-G., Jang D. O. Mild and Efficient Indium Metal Catalyzed Synthesis of Sulfonamides and Sulfonic Esters. Synlett. 2007. No. 16. P. 2501–2504.
11. Sulfonamide Synthesis via Calcium Triflimide Activation of Sulfonyl Fluorides / P. Mukherjee, C. P. Woroch, L. Cleary, et al. Organic Letters. 2018. Vol. 20. P. 3943–3947.

12. SuFEx Activation with $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$: A Unified Strategy to Access Sulfamides, Sulfamates, and Sulfonamides from S(VI) Fluorides. / S. Mahapatra, C.P. Woroch, T.W. Butler, et al. *Organic Letters*. 2020. Vol. 22. P. 4389–4394.
13. Lewis Acid-Catalyzed Sulfur Fluoride Exchange / T. D. Yassa, Y. Fang, L.K. Ravelo et al., *Organic Letters*. 2024. Vol. 26. P. 9867–9902.
14. Bahrami K., Khodaei M. M., Soheilzad M. Direct Conversion of Thiols to Sulfonyl Chlorides and Sulfonamides. *The Journal of Organic Chemistry*. 2009. Vol. 74. P. 9287–9291.
15. Veisi H., Ghorbani-Vaghei R., Hemmati S., Mahmoodi J. Convenient One-Pot Synthesis of Sulfonamides and Sulfonyl Azides from Thiols Using N-Chlorosuccinimide. *Synlett*. 2011. P. 2315–2320.
16. Metal-Free Photoredox Catalyzed Sulfonylation of Phenylhydrazines with Thiols / A. K. Kushwaha, A. Kamal, P. Kumari, et al. *Organic Letters*. 2024. Vol. 26. P. 3796–3800.
17. Roy T., Lee J.-W. Cyanide-Mediated Synthesis of Sulfones and Sulfonamides from Vinyl Sulfones. *Synlett*. 2020. Vol. 31. P. 455–458.
18. Primary Sulfonamide Synthesis Using the Sulfinylamine Reagent N-Sulfinyl-O-(tert-butyl)hydroxylamine, t-BuONSO. / T. Q. Davies, et al. *Organic Letters*. 2020. Vol. 22. P. 9495–9499.
19. Photocatalytic Carboxylate to Sulfinamide Switching Delivers a Divergent Synthesis of Sulfonamides and Sulfonimidamides. / J. A. Andrews, et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2023. Vol. 145. P. 21623–21629.
20. Silyl Radical-Mediated Activation of Sulfamoyl Chlorides Enables Direct Access to Aliphatic Sulfonamides from Alkenes. / S. M. Hell, et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2020. Vol. 142. P. 2501–2504.
21. Luo Q., Mao R., Zhu Y., Wang Y. Photoredox-Catalyzed Generation of Sulfamyl Radicals: Sulfonamidation of Enol Silyl Ether with Chlorosulfonamide. *The Journal of Organic Chemistry*. 2019. Vol. 84. P. 13897–13907.
22. Rapid Access to Aliphatic Sulfonamides. / M. Zhang, et al. *Organic Letters*. 2022. Vol. 24. P. 3932–3937.

23. García Ruano J. L., Parra A., Yuste F., Mastranzo V. M. Mild and General Method for the Synthesis of Sulfonamides. *Synthesis*. 2008. No. 2. P. 311–312.
24. Halogen-Bond-Induced Consecutive Csp³-H Aminations via Hydrogen Atom Transfer Relay Strategy. / F. Wu, et al. *Organic Letters*. 2020. Vol. 22. P. 2135–2140.
25. N-Methylation of Amines with Methanol in Aqueous Solution Catalyzed by a Water-Soluble Metal-Ligand Bifunctional Dinuclear Iridium Catalyst. / C. Meng, et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2020. Vol. 85. P. 5815–5824.
26. N-Methylation of Amines with Methanol in the Presence of Carbonate Salt Catalyzed by a Metal-Ligand Bifunctional Ruthenium Catalyst [(p-cymene)Ru(2,2'-bpyO)(H₂O)]. / P. Liu, et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2021. Vol. 86. P. 2621–2631.
27. Reed-Berendt B. G., Morrill L. C. Manganese-Catalyzed N-Alkylation of Sulfonamides Using Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*. 2019. Vol. 84. P. 3715–3724.
28. Direct Alkylation of Amines with Alcohols Catalyzed by Base. / Q.-Q. Li, et al. *Organic Letters*. 2015. Vol. 17. P. 5328–5331.
29. Nasrollahzadeh M., Ehsani A., Maham M. Copper-Catalyzed N-Arylation of Sulfonamides with Boronic Acids in Water under Ligand-Free and Aerobic Conditions. *Synlett*. 2014. Vol. 25. P. 505–508.
30. Beisel T., Manolikakes G. A Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of Arylmethylsulfonamides. *Synthesis*. 2016. Vol. 48. P. 379–386.
31. A General Method for Palladium-Catalyzed Reactions of Primary Sulfonamides with Aryl Nonaflates. / S. Shekhar, et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2011. Vol. 76. P. 4552–4563.
32. Rosen B. R., Ruble J. C., Beauchamp T. J., Navarro A. Mild Pd-Catalyzed N-Arylation of Methanesulfonamide and Related Nucleophiles: Avoiding Potentially Genotoxic Reagents and Byproducts. *Organic Letters*. 2011. Vol. 13. P. 2564–2567.
33. You T., Li J. Ni(cod)(duroquinone)-Catalyzed C-N Cross-Coupling for the Synthesis of N,N-Diarylsulfonamides. *Organic Letters*. 2022. Vol. 24, P. 6642–6646.

34. Mahato S., Santra S., Zyryanov G. V., Majee A. Metal-Free Amidation Reactions of Terminal Alkynes with Benzenesulfonamide. *The Journal of Organic Chemistry*. 2019. Vol. 84, P. 3176–3183.
35. Base-Free SuFEx Reaction Promoted by Silica Gel for the Synthesis of β -Sultams. / X. Qin, et al. *Organic Letters*. 2025. Vol. 27. P. 1596–1601.
36. Zajac M., Peters R. Catalytic Asymmetric Formation of β -Sultams. *Organic Letters*. 2007. Vol. 9. P. 2007–2010.
37. Mondal S., Debnath S. Synthesis of Sultams by Ring-Closing Metathesis. *Synthesis*. 2014. Vol. 46. P. 368–374.
38. Cui Y., He C. A Silver-Catalyzed Intramolecular Amidation of Saturated C-H Bonds. *Angewandte Chemie International Edition*. 2004. Vol. 43, No. 32. P. 4210–4212.
39. Base-Controlled Synthesis of Heteroatom-Embedded 9-Membered Cycloalkynes and 6-Membered Sultams through Copper-Catalyzed Cyclization. / H.Liu, H. Xing, P. Yu et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2025. Vol. 90. P. 984–993.
40. Debnath S., Mondal S. One-Pot Sonogashira Coupling-Cyclization toward Regioselective Synthesis of Benzosultams. *The Journal of Organic Chemistry*. 2015. Vol. 80. P. 3940–3948.
41. Nguyen T. B., Retailleau P. Redox-Neutral Access to Sultams from 2-Nitrochalcones and Sulfur with Complete Atom Economy. *Organic Letters*. 2017. Vol. 19. P. 3879–3882.
42. A Facile Synthesis of Annulated Thiatriazine Dioxides. / A. N. Khodachenko, A. Shivanyuk, S. V. Shishkina et al. *Synthesis*. 2010. Vol. 15. P. 2588–2598.
43. Prasanna S., Doerksen R. J. Topological polar surface area: a useful descriptor in 2D-QSAR. *Current Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 16, No. 01. P. 21–41.
44. Blood-Brain Barrier Permeability Study of Potential Neuroprotective Compounds Recovered From Plants and Agri-Food by-Products / J. D. Sánchez-Martínez, A. Valdés, R. Gallego et al. *Frontiers in Nutrition*. 2022. Vol. 9. 924596.

45. SuperPred: update on drug classification and target prediction / J. Nickel, B.O. Gohlke, J. Erehman et al. *Nucleic Acids Research*. 2014. Vol. 42, No. W1. P. W26–W31. doi: 10.1093/nar/gku477.
46. Fukami T., Yokoi T., Nakajima M. Non-P450 Drug-Metabolizing Enzymes: Contribution to Drug Disposition, Toxicity, and Development. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2022. Vol. 62. P. 405–425.

ДОДАТКИ

Додаток





Метадані

ДОКУМЕНТ

Заголовок

Прогнозування біологічної активності 4,6,7,8-тетрагідро-3h-піроло[2,1-c][1,2,4,6]тіатриазин 2,2-діоксидів

Автор

Олександр Сергійович Єрмак

Науковий керівник / Експерт

В. О. Янченко

ІД документу

334159286

ОРГАНІЗАЦІЯ

Назва організації

National University "Chernihiv Collegium"

підрозділ

National University "Chernihiv Collegium"

ЗВІТ

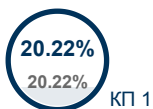
Дата звіту

6/3/2026

Дата редагування

Обсяг знайдених подібностей

Коефіцієнт подібності визначає, який відсоток тексту по відношенню до загального обсягу тексту було знайдено в різних джерелах. Зверніть увагу, що високі значення коефіцієнта не автоматично означають плагіат. Звіт має аналізувати компетентна / уповноважена особа.



КП 1

25

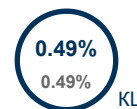
Довжина фрази для коефіцієнта подібності 2



КП 2

7481

Кількість слів



КЦ

56554

Кількість символів

Тривога

У цьому розділі ви знайдете інформацію щодо текстових спотворень. Ці спотворення в тексті можуть говорити про МОЖЛИВІ маніпуляції в тексті. Спотворення в тексті можуть мати навмисний характер, але частіше характер технічних помилок при конвертації документа та його збереженні, тому ми рекомендуємо вам підходити до аналізу цього модуля відповідально. У разі виникнення запитань, просимо звертатися до нашої служби підтримки.

Заміна букв		0
Інтервали		0
Мікропробіли		5
Білі знаки		0
Парафрази (SmartMarks)		40

Джерела

Нижче наведений список джерел. В цьому списку є джерела із різних баз даних. Колір тексту означає в якому джерелі він був знайдений. Ці джерела і значення Коефіцієнту Подібності не відображають прямого плагіату. Необхідно відкрити кожне джерело і проаналізувати зміст і правильність оформлення джерела.

10 найдовших фраз

Колір тексту

#	НАЗВА ТА АДРЕСА ДЖЕРЕЛА URL (НАЗВА БАЗИ)	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
1	Вісник Хімія 55(1) 2026 5/13/2026	123 (1.64 %)

2	Вісник Хімія 55(1) 2026 5/13/2026 Uzhhorod National University (UzhNU)	81 (1.08 %)
3	Вісник Хімія 55(1) 2026 5/13/2026 Uzhhorod National University (UzhNU)	61 (0.82 %)
4	In silico дослідження фармакологічної активності похідних триазолоазепіну 1/5/2026 Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Редакційно-видавничий відділ)	49 (0.65 %)
5	Вісник Хімія 55(1) 2026 5/13/2026 Uzhhorod National University (UzhNU)	47 (0.63 %)
6	Вісник Хімія 55(1) 2026 5/13/2026 Uzhhorod National University (UzhNU)	45 (0.6 %)
7	Квантово-хімічні та фармакологічні характеристики похідних 7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]тіадіазин-6-аміну 6/6/2025 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	42 (0.56 %)
8	Вісник Хімія 55(1) 2026 5/13/2026 Uzhhorod National University (UzhNU)	42 (0.56 %)
9	Вісник Хімія 55(1) 2026 5/13/2026 Uzhhorod National University (UzhNU)	41 (0.55 %)
10	Вісник Хімія 55(1) 2026 5/13/2026 Uzhhorod National University (UzhNU)	41 (0.55 %)

База даних RefBooks

#	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
---	-----------	--

Домашня база даних (6.56 %)

#	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
---	-----------	--

1	Квантово-хімічні та фармакологічні характеристики похідних 7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]тіадіазин-6-аміну 6/6/2025 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	305 (26) (4.08 %)
2	Квантово-хімічні дескриптори та їх застосування для прогнозування біологічної активності вторинних амінів з циклічними замісниками 12/1/2025 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	98 (12) (1.31 %)
3	Синтез та фармакологічні характеристики амідів 1,3-оксазол-5-карбонової кислоти 12/12/2025 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	56 (2) (0.75 %)

4	Корозійно-електрохімічна поведінка сталі в кислому хлоридному середовищі за присутності похідних амінооксодіазолу 6/10/2025 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	32 (2) (0.43 %)
---	---	-----------------

Програма обміну базами даних (13.66 %)

#	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
5	Вісник Хімія 55(1) 2026 5/13/2026 Uzhhorod National University (UzhNU)	929 (44) (12.42 %)
6	In silico дослідження фармакологічної активності похідних триазолоазепіну 1/5/2026 Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Редакційно-видавничий відділ)	54 (2) (0.72 %)
7	IN SILICO ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНОГО ПРОФІЛЮ ПЕРСПЕКТИВНИХ СПОЛУК НООТРОПНОЇ ДІЇ 12/26/2024 National University of Pharmacy (NUPH)	27 (2) (0.36 %)
8	МАН_хімія 2026 - Alexander Syzon 3/31/2026 Junior Academy of Sciences of Ukraine (В Хімії та біології 2026)	12 (2) (0.16 %)

Інтернет

#	ДЖЕРЕЛО URL	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
---	-------------	--

 Список прийнятих фрагментів

#	ЗМІСТ	КІЛЬКІСТЬ ОДНАКОВИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
---	-------	---------------------------------------