

УДК 615.015.4:547.87

Бондар О.С., к.т.н., доц.  0000-0002-9612-0546;  
Янченко В.О., к.фарм.н., доц.  0000-0002-6727-4124;  
Курмакова І.М., д.т.н., проф.  0000-0002-8916-6546.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ТІАТРИАЗИН-2,2-ДИОКСИДУ *IN SILICO*

Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т.Г. Шевченка  
вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, Україна  
*bondar4elena@gmail.com*

Дослідження присвячено прогнозуванню потенційної фармакологічної активності 3,4,7,8-тетрагідро-6Н-піроло[2,1-с][1,2,4,6]тіатриазин-2,2-діоксидів та встановленню кореляційних залежностей між вірогідністю прояву біологічної активності і квантово-хімічними параметрами молекул. Основними адсорбційно-реакційними центрами молекул тіатриазин-2,2-діоксиду можуть виступати атоми Нітрогену, Сульфуру, Оксигену. Досліджені сполуки за фармакокінетичними параметрами та біодоступністю відповідають вимогам до лікоподібних молекул. 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 молекул. Аналіз докінгових взаємодій з Carbonic anhydrase II показав, що взаємодія відбувається переважно за участю електронної густини циклічного фрагменту, атомів Нітрогену, Сульфуру, Оксигену. Найбільшу афінність зв'язування (-9,45 ккал/моль) виявлено для сполуки з незаміщеним фенільним радикалом, яка співставна з енергією зв'язування з молекулами brinzolamide та dorzolamide.

**Ключові слова:** похідні тіатриазин-2,2-діоксиду; квантово-хімічні дескриптори; фармакологічна активність; кореляційна залежність.

### Вступ

Серед широкого спектру сучасних лікарських препаратів сульфаміди посідають стратегічно важливе місце, залишаючись фундаментальним класом сполук для медичної хімії. Початково зарекомендувавши себе як перші ефективні антибактеріальні засоби, сульфаміди згодом продемонстрували надзвичайний потенціал, що виходить далеко за межі боротьби з інфекціями, ставши ідеальним фрагментом для дизайну молекул із широким спектром біологічної активності [1]. Дослідження модифікацій цієї групи дозволило перейти від простих анілінових похідних до складних багатоциклічних систем. Так, ще у 1957 році на ринку з'явився хлортіазид [2], який започаткував еру тіазидних похідних у лікуванні гіпертонії. Це підтвердило, що сульфамідний фрагмент може слугувати не лише активним фармакофором, але й пластичним

фрагментом для створення нових гетероциклічних систем. За наступні десятиліття успіх хлортіазиду стимулював розробку цілої серії структурно подібних сульфамідних препаратів: гідрохлортіазиду [3], метилхлортіазиду [4], трихлорметіазиду [5] та інших. Також сульфамідний фрагмент входить до циклічної системи оксикамів [6], які широко застосовуються як нестероїдні протизапальні засоби. Сультім є класичним прикладом циклічного сульфонаміду, що використовується для лікування епілепсії [7]. Похідні бензотіадіазину, такі як діазоксид, зберігаючи схожість із хлортіазидом, втратили вплив на ниркову екскрецію, проте набули здатності ефективно лікувати гіпоглікемію [8]. Сполуки на основі сахарину виявилися високоефективними селективними інгібіторами карбоангідази IX, порушуючи рН-гомеостаз ракових клітин [9]. Таким чином пошук нових високоефективних

препаратів серед циклічних систем, які містять сульфамідний фрагмент є актуальним і в наш час. Сучасним підходом щодо вивчення біологічної активності нових сполук з метою розробки лікарських засобів є цілеспрямований пошук на основі розрахунку квантово-хімічних дескрипторів молекул, комп'ютерного прогнозування фармакологічної активності, зокрема визначення механізму взаємодії потенційних лікарських засобів з білками-рецепторами, та встановлення кореляційних залежностей між ними. Такі залежності було продемонстровано для циклічних та нециклічних алканів [10], похідних 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідину [11], триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазину [12] та 5,8-хінолінхінону [13] та ін.

**Метою роботи** було здійснення прогнозування потенційної фармакологічної активності похідних 3,4,7,8-тетрагідро-6Н-піроло[2,1-с] [1,2,4,6]тіатриазин-2,2-диоксидів та встановлення кореляційних залежностей між вірогідністю прояву біологічної активності і квантово-хімічними параметрами молекул.

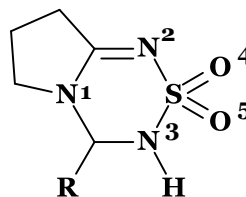
#### Матеріали та методи дослідження

Ряд похідних 3,4,7,8-тетрагідро-6Н-піроло[2,1-с][1,2,4,6]тіатриазин-2,2-диоксиду було синтезовано на основі 5-метокси-3,4-дигідро-2Н-піролу, сульфаміду та альдегідів згідно методу описаного в [14].

Загальна формула досліджених похідних з нумерацією атомів представлена у табл. 1.

Таблиця 1. Досліджені 3,4,7,8-тетрагідро-6Н-піроло[2,1-с][1,2,4,6]тіатриазин-2,2-діоксиди (замісники в бензольному ядрі R знаходяться в пара- положенні)

| № | R                                                              |
|---|----------------------------------------------------------------|
| 1 | -H                                                             |
| 2 | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                 |
| 3 | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F                               |
| 4 | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                 |
| 5 | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH                             |
| 6 | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |



Для розрахунку квантово-хімічних дескрипторів використано пакет програм ChemOffice (PerkinElementer Informatics Inc). За програмою Chem3D розраховано розподіл електронних зарядів на атомах молекул та енергії вищої зайнятої (E<sub>HOMO</sub>) і нижньої вакантної (E<sub>LUMO</sub>) молекулярних орбіталей, величину топологічної площі полярної поверхні молекул (TPSA) та показник ліпофільності logP. Перед проведенням розрахунків проводилась оптимізація геометрії молекули за методом MM2. Параметри оптимізації: 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. Для розрахунку енергій молекулярних орбіталей обрано метод Хюккеля.

За допомогою онлайн-ресурсу SwissADME [15] проводилась оцінка

відповідності емпіричним правилам лікоподібності (Lipinski, Ghose, Veber, Egan та Muegge), а також визначали здатність речовин до гастроентеральної адсорбції (GI absorption), проникності крізь гематоенцефалічний (BBB permeant) здатність до зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом (P-gp substrate) та інгібувати такі ізоформи цитохрому P450, як CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP1A2.

Оцінку відповідності молекул фізико-хімічним параметрам біодоступності здійснювали також за радар-діаграмами, що включають показники: ліпофільності (LIPO), розміру молекули (SIZE), поляризуємості (POLAR), розчинності (INSOLU), гнучкості (FLEX) та ненасиченості (INSATU).

Прогнозування токсичності досліджених сполук проведено за допомогою онлайн-ресурсу ProTox 3.0 [16]. Прогнозування вірогідних фармакологічних активностей здійснено за допомогою

віртуального інструменту SuperPred. Для молекулярного докінгу використано web-версію програми AutoDock – Webina 1.0.5. [17]. Інформацію про кристалічну структуру білка взято з Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Перед проведенням розрахунків було здійснено попередню підготовку молекули білка, зокрема, вилучення молекул води та лігандів з рентгено-структурного кристалу ферменту, додавання атомів Гідрогену та конвертацію у .pdbq-формат. Підготовка молекул лігандів включала створення трьохвимірних моделей досліджених молекул та їх конвертація у .pdbq-формат. Розмір сітки поля для зв'язування становив  $20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA} \times 20 \text{ \AA}$ , для достатнього охоплення області сайту зв'язування ферменту. Візуалізація результатів докінгу та аналіз білок-лігандних взаємодій проводилась з використанням програми Discovery Studio Visualizer v25.1.0.

(Dassault Systemes Biova Corp). Для аналізу взаємодій було обрано конформації лігандів, у яких середньоквадратичне відхилення положень атомів (RMSD) становило не більше  $2 \text{ \AA}$ .

За допомогою статистичних інструментів програми Microsoft Excel визначали рівняння регресії та розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона при пошуку кореляційних залежностей між вірогідністю зв'язування з білком (B3) та квантово-хімічними параметрами молекул.

### Результати і обговорення

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

Таблиця 2. Розподілу зарядів на атомах молекул похідних тіатриазин-2,2-діоксиду

| Сполука | Заряди на гетеро атомах R                              | Заряди на атомах гетероциклу |          |          |        |         |         |
|---------|--------------------------------------------------------|------------------------------|----------|----------|--------|---------|---------|
|         |                                                        | N1                           | N2       | N3       | S      | O4      | O5      |
| 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       | - 0,1380                                               | 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       | 0,6849<br>(карбонільний)<br>-0,1935<br>(гідроксильний) | 0,28531                      | -0,76705 | -0,36813 | 2,6095 | -1,1407 | -1,1504 |
| 6       | 0,2774                                                 | 0,27951                      | -0,76818 | -0,38035 | 2,6088 | -1,1416 | -1,1512 |

Примітка. Нумерація атомів згідно табл. 1.

Молекули досліджених сполук містять як позитивно так і негативно заряджені центри (табл. 2). Це дає їм можливість вступати в електронодонорні та електроноакцепторні взаємодії та брати участь у формуванні зв'язків при білок-лігандній взаємодії для забезпечення фармакологічної активності [18]. 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 диметиламінового замісника.

Додатковими електроноакцепторними центрами сполуки 5 можуть виступати атом Оксигену карбоксильної групи, що має високий позитивний заряд ( $+0,6849$ ). В електроноакцепторних взаємодіях можуть брати участь атоми Нітрогену N2 та N3, а також атоми Оксигену. Для сполуки 3 електроноакцепторним центром може виступати негативно заряджений ( $q = -0,1380$ ) атом Флуору.

Важливими квантово-хімічними параметрами є значення енергій граничних молекулярних орбіталей, показника ліпофільності ( $\log P$ ), топологічної площі полярної поверхні молекул (табл. 3). Відповідно до величини  $E_{\text{LUMO}}$  для всіх сполук, окрім **5** характерні нуклеофільні властивості молекул. Високе значення енергетичної щільності ( $E_{\text{LUMO}}-E_{\text{HOMO}}$ ) для всіх молекул вказує на їх високу реакційну

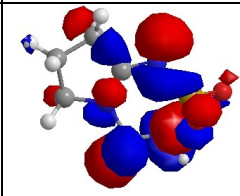
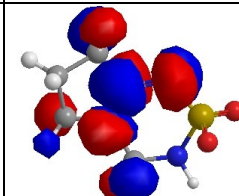
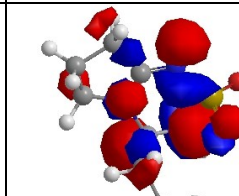
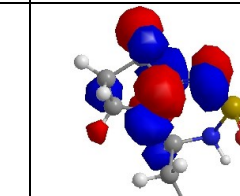
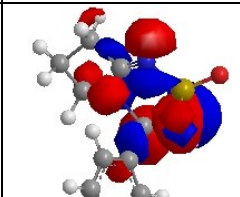
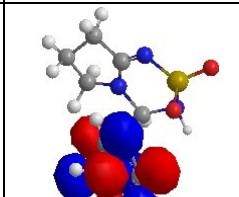
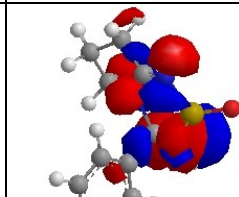
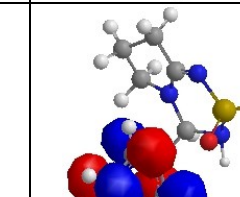
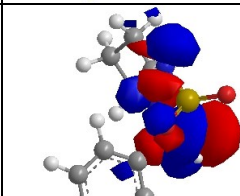
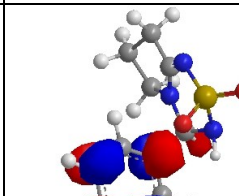
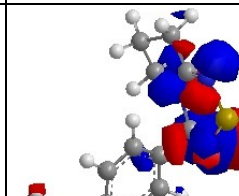
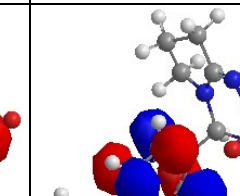
активність [19] та здатність виступати жорстким реагентом згідно теорії ТМКО Пірсона. Зображення граничних молекулярних орбіталей представлено в табл.4.

Значення  $\log P$  та топологічної площі полярної поверхні молекул вказує на їх потенційну гарну проникність крізь клітинну мембрану.

Таблиця 3. Квантово-хімічні дескриптори молекул похідних тіатриазин-2,2-діоксиду

| Показник                                 | Значення показника |        |        |        |        |        |
|------------------------------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                          | 1                  | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      |
| $E_{\text{HOMO}}$ , eV                   | -9,125             | -8,983 | -8,785 | -8,802 | -8,879 | -8,629 |
| $E_{\text{LUMO}}$ , eV                   | 8,177              | 8,210  | 0,388  | 0,366  | -3,516 | 0,487  |
| $(E_{\text{LUMO}}-E_{\text{HOMO}})$ , eV | 17,302             | 17,193 | 9,173  | 9,168  | 5,363  | 9,116  |
| TPSA                                     | 70,15              | 70,15  | 70,15  | 70,15  | 107,45 | 73,39  |
| $\log P$                                 | -0,218             | 0,589  | 1,756  | 1,356  | 1,227  | 1,819  |

Таблиця 4. Візуалізація граничних молекулярних орбіталей молекул похідних тіатриазин-2,2-діоксиду

| Сполука | Візуалізація молекулярної орбіталі                                                  |                                                                                     | Сполука | Візуалізація молекулярної орбіталі                                                   |                                                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|         | HOMO                                                                                | LUMO                                                                                |         | HOMO                                                                                 | LUMO                                                                                  |
| 1       |  |  | 2       |  |  |
| 3       |  |  | 4       |  |  |
| 5       |  |  | 6       |  |  |

Одним з важливих етапів оцінки біологічної активності речовин є встановлення відповідності їх структурних формул емпіричним правилам лікоподібності, зокрема правилам Ліпінського, Ghose, Veber, Egan, Muegge (табл.5). Порухення даних правил відсутні, тому сполуки, вірогідно, є лікоподібними. Аналіз фармако-кінетичних параметрів показав високу здатність всіх

речовин до гастроентеральної адсорбції. В той же час вони не виступають інгібіторами таких ізоформ цитохрому P450 як CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4. Це вказує альтернативні шляхи метаболізму в організмі людини, зокрема за участі глюкуронозилтрансфераз, гідролаз, карбонілредуктаз та альдегід оксидаз [20].

Таблиця 5. Фармако-кінетичні параметри похідних тіатриазин-2,2-діоксиду

| Показник          | Відповідність критерію |      |      |      |      |      |
|-------------------|------------------------|------|------|------|------|------|
|                   | 1                      | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
| GI absorption     | High                   | High | High | High | High | High |
| BBB permeant      | –                      | –    | –    | –    | –    | –    |
| P-gp substrate    | –                      | –    | –    | –    | +    | +    |
| CYP1A2 inhibitor  | –                      | –    | –    | –    | –    | –    |
| CYP2C19 inhibitor | –                      | –    | –    | –    | –    | –    |
| CYP2C9 inhibitor  | –                      | –    | –    | –    | –    | –    |
| CYP2D6 inhibitor  | –                      | –    | –    | –    | –    | –    |
| CYP3A4 inhibitor  | –                      | –    | –    | –    | –    | –    |
| Lipinski          | +                      | +    | +    | +    | +    | +    |
| Ghose             | +                      | +    | +    | +    | +    | +    |
| Veber             | +                      | +    | +    | +    | +    | +    |
| Egan              | +                      | +    | +    | +    | +    | +    |
| Muegge            | +                      | +    | +    | +    | +    | +    |

Примітка. GI absorption – здатність до гастроентеральної адсорбції, P-gp substrate – можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом, BBB – здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр; CYP1A2 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor – здатність інгібувати певну ізоформу цитохрому P450.

Оскільки більшість сучасних препаратів конкурують за зв'язування з CYP, інертність речовини щодо цієї системи дозволяє безпечно застосовувати її у схемах комбінованої терапії. Важливою перевагою є також відсутність ефекту «першого проходження» крізь печінку, що запобігає передчасній трансформації сполуки одразу після всмоктування в кишечнику та забезпечує її високу біодоступність при пероральному введенні. Також це може вказувати на ймовірність виведення сполуки нирками у незміненому вигляді або у вигляді кон'югатів. Особливості метаболізму досліджених похідних тіатриазин-2,2-діоксиду потребує детального вивчення при подальших дослідженнях *invitro*. Висока здатність до зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом, яка характерна для сполук **5** та **6** вказує на збільшення швидкості транспорту препарату з клітин та потребує коригування

терапевтичної дози та може бути використано для позитивної зміни фармакологічних властивостей речовини [21]. Фармакокінетика таких сполук жорстко контролюється транспортними білками. Р-глікопротеїд обмежує всмоктування речовини в кишечнику, перешкоджаючи їх проникненню через гематоенцефалічний бар'єр. Це створює унікальний профіль безпеки: речовина залишається ефективною на периферії, але не чинить впливу на центральну нервову систему, доки функція Р-gp залишається стабільною [22].

Відсутність проникності досліджених сполук крізь гематоенцефалічний бар'єр обмежує розподіл препарату, концентруючи його дію лише на периферії та дозволяє уникнути побічних ефектів з боку ЦНС. Виведення таких речовин з організму відбувається за участь нирок та печінки без участі спинномозкової рідини [23].

Відповідність фізико-хімічним критеріям біодоступності оцінювалось за онлайн-ресурсу SwissADME, які представлено на рис. 1.

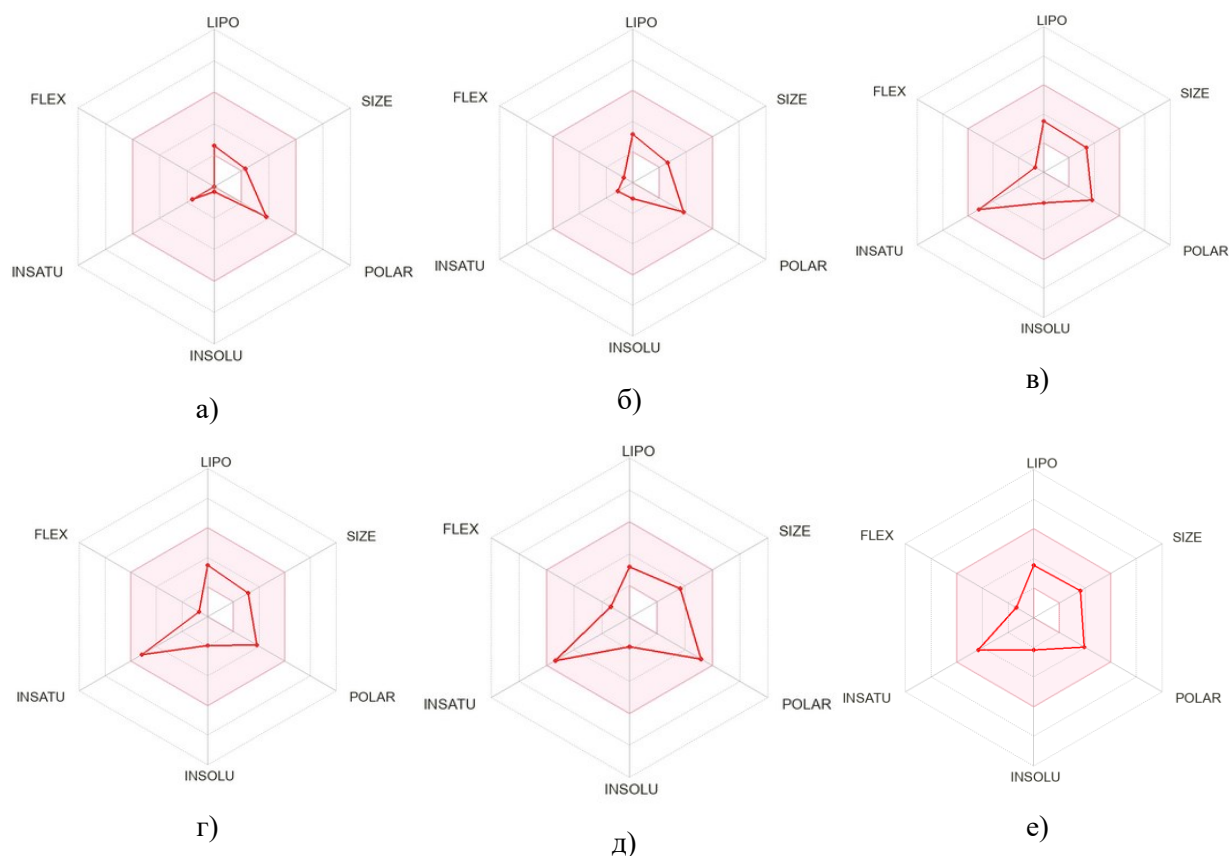


**Рис. 1.** Радар-діаграми біодоступності похідних тіатриазин-2,2-діоксиду: а) сполука 1; б) сполука 2; в) сполука 3; г) сполука 4; д) сполука 5; е) сполука 6.

Значення показників ліпофільності, розміру молекули, поляризуємості, розчинності, гнучкості та ненасиченості в межах рожевої зони діаграми вказує на відповідність критеріям біодоступності та високий потенціал як перорального лікарського засобу.

Прогнозне значення показника токсичності LD<sub>50</sub> для похідних тіатриазин-2,2-діоксиду вказує, що сполука 1 відноситься до 3 класу токсичності (LD<sub>50</sub> становить 300 мг/кг), а сполуки 2 – 6 - до 4 класу токсичності - малотоксичні речовини (LD<sub>50</sub> становить 850; 1000; 1000; 1000 та 350 мг/кг відповідно). Це пояснюється стабільною структурою піролотіатриазинового циклу, що заважає утворенню агресивних проміжних метаболітів в процесі обміну речовин. Сполуки з аналогічною будовою зазвичай не виявляють сильного подразнюючого ефекту

на слизові оболонки та шкіру, добре виводяться з організму і не накопичуються в життєво важливих органах [24]. В цілому, за даним показником речовини відповідають вимогам для фармакологічних препаратів. Серед можливих токсичних ефектів – висока вірогідність респіраторної токсичності, а також нейротоксичності для сполуки 3, що потребують уваги при вивченні ймовірних побічних ефектів при подальших дослідженнях.

За допомогою онлайн-ресурсу SuperPred для кожної з молекул отримано понад 100 ймовірних білків-мішеней з різною вірогідністю зв'язування. Встановлено високу вірогідність зв'язування молекул похідних тіатриазин-2,2-діоксиду з такими білками як Histone deacetylase 10, Carbonic Anhydrase II, Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit, Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein, Cathepsin

D, Hypoxia-inducible factor 1 alpha, Protein kinase N1, Aurora-A kinase, Transcription intermediary factor 1-alpha, Proteasome component C5, Casein kinase II alpha/beta Histone deacetylase 11, DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase, NT-3 growth factor receptor, Histone deacetylase 8. 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, пухлини.

Аналіз кореляційних залежностей між вірогідністю зв'язування з прогнозованими білками та квантово-хімічними параметрами молекул показав наявність ряду залежностей з високою кореляцією (табл. 6).

Таблиця 6. Результати регресійного та кореляційного аналізу в координатах вірогідність зв'язування (B3) 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              | $B3 = -388,11 q(O4) - 442,37$   | 0,954                |
| Histone deacetylase 11           | $B3 = -0,0069TPSA + 1,242$      | 0,953                |
| Histone deacetylase 10           | $B3 = 0,0282 E_{LUMO} + 0,6186$ | 0,963                |
| 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 Сульфору, Оксигену, Нітрогену N1 та N2, енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі, показник ліпофільності та топологічна площа полярної поверхні молекул для ймовірностей 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.

Для більш детального пояснення механізму утворення протеїн-лігандних комплексів за участю похідних тіатриазин-

2,2-діоксиду використано метод молекулярного докінгу. З літературних джерел з'ясовано, що сполуки що містять в своєму складі тіадіазольний цикл [25] мають високу афінність зв'язування з Carbonic anhydrase II. Вірогідність зв'язування похідних тіатриазин-2,2-діоксиду з цим білком представлено в табл. 7. Високу вірогідність зв'язування виявлено для сполук 1-4, що узгоджується з результатами молекулярного докінгу. Утворення білок-лігандних комплексів було розглянуто Carbonic Anhydrase II (4frc) показано на рис. 2.

Таблиця 7. Оцінка зв'язування похідних тіатриазин-2,2-діоксиду з Carbonic Anhydrase II.

| Сполука                        | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Вірогідність зв'язування       | 0,92  | 0,96  | 0,91  | 0,83  | 0,78  | 0,64  |
| Енергія зв'язування, ккал/моль | -8,15 | -8,56 | -9,45 | -8,15 | -5,17 | -4,13 |

Утворення протеїн-лігандних комплексів (рис. 2.) з піролотіатриазиновим циклом (сполука **1**) відбувається при утворенні ряду зв'язків. Так, електронна густина пірольного ядра утворює алкільні зв'язки з Val121 та Leu198,  $\pi$  – алкільний зв'язок з електронною густиною імідазольного ядра амінокислоти His94. Атом Сульфуру утворює  $\pi$  – сульфідні зв'язки з електронною густиною індольного циклу Trp209, імідазольними циклами His96 та

His94. Атоми Оксигену O4 та O5 утворюють водневі зв'язки з атомами Нітрогену Thr199. Також водневі зв'язки атом Оксигену O5 утворює з одним з атомів Нітрогену імідазольного циклу His119. Введення у молекулу тіатриазин-2,2-діоксидів замісників у 4 положенні піролотіатриазинового циклу сприяє зміні конфігурацій та утворенню додаткових зв'язків фермент-лігандного комплексу.

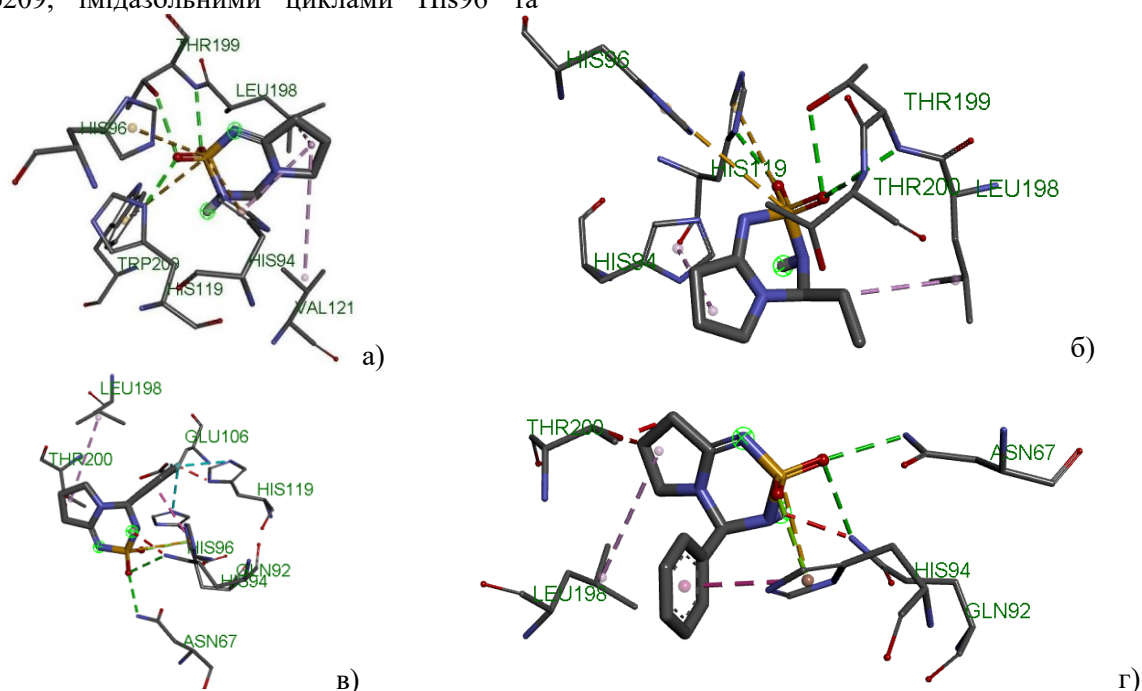


**Рис. 2.** Будова фермент-лігандних комплексів тіатриазин-2,2-діоксидів з Carbonic Anhydrase II: а) сполука **1**; б) сполука **2**; в) сполука **3**; г) сполука **4**.

Зокрема для сполуки з етильним радикалом відбуваються такі зміни у структурі фермент-лігандного комплексу. Атом Сульфуру утворює  $\pi$  – сульфідні зв'язки лише з імідазольними циклами His96 та His119. Замість піролотіатриазинового циклу Leu198 утворює алкільний зв'язок з одним з атомів Карбону етильного замісника. Атом Оксигену O4 утворює водневі зв'язки атомами Нітрогену не лише Thr199, а і Thr200. Поява в структурі молекули фенільного радикалу (сполука **4**) сприяє формуванню додаткового  $\pi$ - $\pi$  Т-подібного зв'язку з His94.

Введення в структуру атома Флуору в пара-положенні фенільного радикалу (сполука **3**) дає можливість утворення додаткових зв'язків, зокрема між атомом Флуору та атомами Оксигену Glu106,

Нітрогену His96, His119. В той же час встановлено, що значення енергії утворення фермент-лігандних комплексів за участю сполук **5** та **6** (з карбоксильним та диметиламіним радикалами) вказує на їх низьку афінність до Carbonic anhydrase II. Афінність зв'язування сполук **1-4** має значення співставне з енергією зв'язуванням з молекулами brinzolamide та dorzolamide [26].

### Висновки

Результати дослідження похідних тіатриазин-2,2-діоксиду вказують на їх високу перспективність як потенційних фармакологічних препаратів, що обумовлено їх фармакокінетичними параметрами та біодоступністю, за якими вони відповідають критеріям лікоподібних молекул.

Встановлено ряд 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 молекул тіатриазин-2,2-діоксидів. Аналіз докінгових взаємодій з Carbonic anhydrase II показав, що взаємодія відбувається переважно за участю електронної густини циклічного фрагменту, атомів Нітрогену, Сульфуру, Оксигену. Введення у молекулу етильного, фенільного та флуорофенільного замісників похідних тіатриазин-2,2-діоксиду призводить до зміни конфігурації фермент-лігандного комплексу та утворення додаткових зв'язків. Відбувається перегрупування зв'язків: атом Сульфур втрачає зв'язок із Trp209 та His94, але утворює  $\pi$ -сульфідний зв'язок з His119. Нові зв'язки утворюються за участю атому Флуору (сполука 5) та амінокислотних залишків His119, Glu106 і His96. Також формуються додаткові водневі зв'язки з амінокислотним залишком Thr200. Введення у молекулу карбоксильного та

диметиламінного радикалу призводить до зниження афінності зв'язування. Найбільшу афінність зв'язування (-9,45 ккал/моль) виявлено для сполуки з незаміщеним фенільним радикалом, яка співставна з енергією зв'язуванням з молекулами brinzolamide та dorzolamide. Тож, досліджені похідні тіатриазин-2,2-діоксидів є перспективними для розробки нових лікарських субстанцій.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні фармакологічної активності похідних тіатриазин-2,2-діоксидів *in vitro* та *in vivo* з дотриманням сучасних вимог біоетики.

**Конфлікт інтересів.** Автори зазначають про відсутність конфлікту інтересів.

**Внесок авторів:** Бондар О.С. – проведення дослідження, обробка даних, обговорення результатів, написання статті; Янченко В.О. – проведення дослідження, обговорення результатів; Курмакова І.М. – концептуалізація, обговорення результатів.

### Список використаних джерел

1. Scott K.A., Njardarson J.T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Top Curr Chem.* 2018, 376(1). 5. Doi: 10.1007/s41061-018-0184-5.
2. Carey R.M., Moran A.E., Whelton P.K. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA.* 2022, 328(18). 1849–1861. Doi: 10.1001/jama.2022.19590.
3. Garrido P.M., Borges-Costa J. Terapêutica com hidroclorotiazida e risco de cancro cutâneo não melanoma: revisão da literatura. *Rev Port Cardiol.* 2020, 39(3). 163–170. Doi: 10.1016/j.repc.2019.07.008.
4. Chan C.Y., Peterson E. J., Ng T.M. Thiazide diuretics as chronic antihypertensive therapy in patients with severe renal disease--is there a role in the absence of diuresis. *Ann. Pharmacother.*, 2012, 46(11). 1554–1558. Doi: 10.1345/aph.1R212.
5. Oliveira A.V., Sampaio A.L.N., Mascarenhas R.W., Jr Pinto L.O.A.D., Andriolo R.B. Thiazide and thiazide-like diuretics for kidney stones recurrence: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *World J. Urol.* 2025, 44(1). 41. Doi: 10.1007/s00345-025-06137-8.
6. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and

beyond. *IUBMB Life.* 2014, 66(12). 803–811. Doi: 10.1002/iub.1334.

7. Bresnahan R., Martin-McGill K.J., Milburn-McNulty P., Powell G., Sills G.J., Marson A.G. Sulthiame add-on therapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 8(8). CD009472. Doi: 10.1002/14651858.CD009472.pub4.
8. Newman-Lindsay S., Lakshminrusimha S., Sankaran D. Diazoxide for Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia and Pulmonary Hypertension. *Children (Basel).* 2022, 10(1). 5. Doi: 10.3390/children10010005.
9. Moeker J., Peat T.S., Bornaghi, L.F., Vullo D., Supuran C. T., Poulsen S. A. Cyclic secondary sulfonamides: unusually good inhibitors of cancer-related carbonic anhydrase enzymes. *J. Med. Chem.* 2014, 57(8). 3522–3531. Doi: 10.1021/jm500255y.
10. Alias A., Zabidi Z., Zakaria N., Mahmud Z., Ali R. Biological Activity Relationship of Cyclic and Noncyclic Alkanes Using Quantum Molecular Descriptors. *Open J. Appl. Sci.* 2021, 11. 966–984. Doi: 10.4236/ojapps.2021.118070.
11. Бондар О., Василенко К., Макей О., Курмакова І. Квантово-хімічна характеристика нових біологічно активних похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину. *BHT: Biota. Human. Technology.* 2022, 1(1). 98–106. Doi: 10.5281/zenodo.7110962.

12. Янченко В., Бондар О., Сидоренко О., Ясна Н. Квантово-хімічні та фармакологічні характеристики похідних 6-ариламіно-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину. *BHT: Biota. Human. Technology*. 2025, 2. 110–121. Doi: 10.58407/bht.2.25.8.
13. Gulseven Sidir Y., Sidir I. The study on QSAR and relations between molecular descriptors of 5,8-quinolinequinone derivatives. *J. Sci.* 2023, 36(4). 1795–1809. Doi: 10.35378/gujs.1051216.
14. Khodachenko A.N., Shivanyuk A., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Nazarenko K.G., Tolmachev A.A. A Facile Synthesis of Annulated Thiatriazine Dioxides. *Synth.* 2010, 2010(15). 2588–2598 Doi:10.1055/s-0029-1218840.
15. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucl.Acids Res.* 2019, 47(W1). W357–W364. Doi: 10.1093/nar/gkz382.
16. Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemical. *Nucl.Acids Res.* 2024, 52. W513–W520. Doi: 10.1093/nar/gkae303.
17. Eberhardt J., Santos-Martins D., Tillack A.F., Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J. Chem. Inf. Model.* 2021, 61(8). 3891–3898. Doi: 10.1021/acs.jcim.1c00203.
18. Politzer P., Lane P., Murray J. S. Electrostatic Potentials, Intralattice Attractive Forces and Crystal Densities of Nitrogen-Rich C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O Salts. *Crystals*. 2016, 6(1). 7, 1–14. Doi: 10.3390/cryst6010007.
19. Sharmila S., Mahalakshmi C.M. HOMO LUMO study, reactivity descriptors and Mulliken charges of imidazole derivative. *IRJEDT*. 2023, 05. 04. 35–38.
20. Fukami T., Yokoi T., Nakajima M. Non-P450 Drug-Metabolizing Enzymes: Contribution to Drug Disposition, Toxicity, and Development. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2022, 62. 405–425. Doi: 10.1146/annurev-pharmtox-052220-105907.
21. Marchetti S., Mazzanti R., Beijnen J.H., Schellens J.H.M. Concise Review: Clinical Relevance of Drug–Drug and Herb–Drug Interactions Mediated by the ABC Transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist*. 2007, 12. 927–941. Doi: 10.1634/theoncologist.12-8-927.
22. Хайтович М.В. Транспортёр лікарських засобів глікопротеїн-P: клінічне значення. *Медицина науки України*. 2016, 12. 1-2. 86–93.
23. Wu D., Chen Q., Chen X. Han F., Chen Zh., Wang Y. The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery. *Sig Transduct Target Ther.* 2023, 8. 217. Doi: 10.1038/s41392-023-01481-w.
24. Abdel-Hamid M.K., Abdel-Hafez A.A., El-Koussi N.A., Mahfouz N.M., Innocenti A., Supuran C.T. Design, synthesis, and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives with carbonic anhydrase inhibitory activity. *Bioorg Med Chem.* 2007, 15. 6975–6984. Doi: 10.1016/j.bmc.2007.07.044.
25. Pinard M.A., Boone C.D., Rife B.D., Supuran C.T., McKenna R. Structural study of interaction between brinzolamide and dorzolamide inhibition of human carbonic anhydrases. *Bioorg Med Chem.* 2013 21(22). 7210–5. Doi: 10.1016/j.bmc.2013.08.033.
26. Rai G.S., Maru J.J. Synthetic strategies for pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine: the parent moiety of antiviral drug remdesivir. *Chem Heterocycl Compd (N Y)*. 2020, 56(12). 1517–1522. Doi: 10.1007/s10593-020-02844-9.

Стаття надійшла до редакції: 12.05.2026 р., прийнята до друку 16.09.2026 р.; опублікована 24.10.2026 р.

## IN SILICO STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THIATRIAZINE-2,2-DIOXIDE DERIVATIVES

Bondar O.S., Yanchenko V.O., Kurmakova I.M.

T.H. Shevchenko National University «Chernihiv Colehium»,  
53, Hetmana Polubotka str. , Chernihiv, 14013, Ukraine  
bondar4elena@gmail.com

The prediction of the potential pharmacological activity of 3,4,7,8-tetrahydro-6H-pyrrolo[2,1-c][1,2,4,6]thiatriazine-2,2-dioxides was performed, and correlations between the probability of biological activity and the quantum-chemical parameters of the molecules were established. The primary adsorption and reaction centers of thiatriazine-2,2-dioxide molecules may be Nitrogen, Sulfur,

and Oxygen atoms. Based on their energy parameters, the studied compounds exhibit high reactivity. In terms of pharmacokinetic parameters and bioavailability, the studied 2,2-thiatriazine dioxide derivatives meet the requirements for drug-like molecules. For the studied series of compounds, 14 correlation relationships were established between the probability of binding to the proteins Hypoxia-inducible factor 1 alpha, Histone deacetylase, Casein kinase II alpha/beta, Histone deacetylase 11, NT-3 growth factor receptor, Transmembrane protease serine 6, and Histone deacetylase 10, and the quantum-chemical descriptors of the molecules. Analysis of docking interactions with Carbonic anhydrase II showed that the interaction occurs primarily through the electronic density of the cyclic fragment and atoms of Nitrogen, Sulfur, and Oxygen. The highest binding affinity (-9.45 kcal/mol) was found for a compound with an unsubstituted phenyl radical, which is comparable to the binding energy with brinzolamide and dorzolamide molecules.

**Keywords:** thiatriazine-2,2-dioxide derivatives; quantum-chemical descriptors; pharmacological activity; correlation dependence.

### References

1. Scott K.A., Njardarson J.T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Top Curr Chem.* 2018, 376(1). 5. Doi: 10.1007/s41061-018-0184-5.
2. Carey R.M., Moran A.E., Whelton P.K. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA.* 2022, 328(18). 1849–1861. Doi: 10.1001/jama.2022.19590.
3. Garrido P.M., Borges-Costa J. Terapêutica com hidroclorotiazida e risco de cancro cutâneo não melanoma: revisão da literatura. *Rev Port Cardiol.* 2020, 39(3). 163–170. Doi: 10.1016/j.repc.2019.07.008.
4. Chan C.Y., Peterson E. J., Ng T.M. Thiazide diuretics as chronic antihypertensive therapy in patients with severe renal disease--is there a role in the absence of diuresis. *Ann. Pharmacother.*, 2012, 46(11). 1554–1558. Doi: 10.1345/aph.1R212.
5. Oliveira A.V., Sampaio A.L.N., Mascarenhas R.W., Jr Pinto L.O.A.D., Andriolo R.B. Thiazide and thiazide-like diuretics for kidney stones recurrence: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *World J. Urol.* 2025, 44(1). 41. Doi: 10.1007/s00345-025-06137-8.
6. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life.* 2014, 66(12). 803–811. Doi: 10.1002/iub.1334.
7. Bresnahan R., Martin-McGill K.J., Milburn-McNulty P., Powell G., Sills G.J., Marson A.G. Sulthiame add-on therapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019, 8(8). CD009472. Doi: 10.1002/14651858.CD009472.pub4.
8. Newman-Lindsay S., Lakshminrusimha S., Sankaran D. Diazoxide for Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia and Pulmonary Hypertension. *Children (Basel).* 2022, 10(1). 5. Doi: 10.3390/children10010005.
9. Moeker J., Peat T.S., Bornaghi, L.F., Vullo D., Supuran C. T., Poulsen S. A. Cyclic secondary sulfonamides: unusually good inhibitors of cancer-related carbonic anhydrase enzymes. *J. Med. Chem.* 2014, 57(8). 3522–3531. Doi: 10.1021/jm500255y.
10. Alias A., Zabidi Z., Zakaria N., Mahmud Z., Ali R. Biological Activity Relationship of Cyclic and Noncyclic Alkanes Using Quantum Molecular Descriptors. *Open J. Appl. Sci.* 2021, 11. 966–984. Doi: 10.4236/ojapps.2021.118070.
11. Bondar O., Vasilenko K., Makei O., Kurmakova I. Kvantovo-khimichna kharakterystyka novykh biolohichno aktyvnykh pokhidnykh [1,2,4]tryazolo[1,5-a]pirymidynu. *Biota. Human. Technology.* 2022, 1(1). 98–106. Doi: 10.5281/zenodo.7110962 (in Ukr.).
12. Yanchenko V., Bondar O., Sydorenko O., Yasna N. Kvantovo-khimichni ta farmakolohichni kharakterystyky pokhidnykh 6-arylamino-7H-[1,2,4]tryazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazynu. *BHT: Biota. Human. Technology.* 2025, 2. 110–121. Doi: 10.58407/bht.2.25.8 (in Ukr.).
13. Gulseven Sidir Y., Sidir I. The study on QSAR and relations between molecular descriptors of 5,8-quinolinequinone derivatives. *J. Sci.* 2023, 36(4). 1795–1809. Doi: 10.35378/gujs.1051216.
14. Khodachenko A.N., Shivanyuk A., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Nazarenko K.G., Tolmachev A.A. A Facile Synthesis of Annulated Thiatriazine Dioxides. *Synth.* 2010, 2010(15). 2588–2598 Doi: 10.1055/s-0029-1218840.
15. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucl. Acids Res.* 2019, 47(W1). W357–W364. Doi: 10.1093/nar/gkz382.

16. Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemical. *Nucl. Acids Res.* 2024, 52. W513–W520. Doi: 10.1093/nar/gkae303.
17. Eberhardt J., Santos-Martins D., Tillack A.F., Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J. Chem. Inf. Model.* 2021, 61(8). 3891–3898. Doi: 10.1021/acs.jcim.1c00203.
18. Politzer P., Lane P., Murray J. S. Electrostatic Potentials, Intralattice Attractive Forces and Crystal Densities of Nitrogen-Rich C,H,N,O Salts. *Crystals.* 2016, 6(1). 7, 1–14. Doi: 10.3390/cryst6010007.
19. Sharmila S., Mahalakshmi C.M. HOMO LUMO study, reactivity descriptors and Mulliken charges of imidazole derivative. *IRJEdT.* 2023, 05. 04. 35–38.
20. Fukami T., Yokoi T., Nakajima M. Non-P450 Drug-Metabolizing Enzymes: Contribution to Drug Disposition, Toxicity, and Development. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2022, 62. 405–425. Doi: 10.1146/annurev-pharmtox-052220-105907.
21. Marchetti S., Mazzanti R., Beijnen J.H., Schellens J.H.M. Concise Review: Clinical Relevance of Drug–Drug and Herb–Drug Interactions Mediated by the ABC Transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist.* 2007, 12. 927–941. Doi: 10.1634/theoncologist.12-8-927.
22. Khaitovych M.V. Transporter likarskykh zasobiv hlikoprotein-R: klinichne znachennia. *Medychna nauka Ukrainy.* 2016, 12, 1–2, 86-93. (in Ukr.).
23. Wu D., Chen Q., Chen X. Han F., Chen Zh., Wang Y. The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery. *Sig Transduct Target Ther.* 2023, 8. 217. Doi: 10.1038/s41392-023-01481-w.
24. Abdel-Hamid M.K., Abdel-Hafez A.A., El-Koussi N.A., Mahfouz N.M., Innocenti A., Supuran C.T. Design, synthesis, and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives with carbonic anhydrase inhibitory activity. *Bioorg Med Chem.* 2007, 15. 6975–6984. Doi: 10.1016/j.bmc.2007.07.044.
25. Pinard M.A., Boone C.D., Rife B.D., Supuran C.T., McKenna R. Structural study of interaction between brinzolamide and dorzolamide inhibition of human carbonic anhydrases. *Bioorg Med Chem.* 2013 21(22). 7210–5. Doi: 10.1016/j.bmc.2013.08.033.
26. Rai G.S., Maru J.J. Synthetic strategies for pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine: the parent moiety of antiviral drug remdesivir. *Chem Heterocycl Compd (N Y).* 2020, 56(12). 1517–1522. Doi: 10.1007/s10593-020-02844-9.