



In silico дослідження властивостей в ряду 1-алкіл-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1,2,4-тріазолій галогенідів

Л. І. Кучеренко¹, Т. С. Британова², А. С. Гоцуля^{3*}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Похідні 1,2,4-тріазолу відкривають сучасним фахівцям у галузі медичної хімії широкі горизонти для розробки інноваційних лікарських засобів. Використання похідних 1,2,4-тріазолу у фармакологічних дослідженнях ґрунтується на їхній здатності ефективно впливати на біологічні системи та взаємодіяти з молекулярними мішенями. Ці азолі можуть бути спрямовані на регулювання різноманітних фізіологічних процесів, що дає змогу ефективно їх використовувати у лікуванні різних захворювань.

Спрямована модифікація структури похідних 1,2,4-тріазолу відкриває значні можливості у створенні біологічно активних сполук із покращеними властивостями. Це сприяє новим досягненням у сфері фармацевтичних досліджень та розробці нових, ефективних лікарських засобів.

Мета роботи – предиктивне оцінювання фармакологічного потенціалу 1-алкіл-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1,2,4-тріазолій галогенідів методами *in silico* досліджень.

Матеріали і методи. ADME-аналіз як метод дослідження фізико-хімічних і фармакокінетичних параметрів речовин із використанням онлайн-ресурсу SwissADME. Молекулярний докінг як метод прогнозування та оцінювання взаємодії між молекулою-лігандом і тривимірною структурою цільового білка. Ліганди підготовлені з використанням програм MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8 та AutoDockTools-1.5.6, а підготовка ферменту передбачала залучення до роботи програмних продуктів Discovery Studio 4.0 та AutoDockTools-1.5.6. Для безпосереднього молекулярного докінгу використовували програму Vina.

Результати. Виконано прескринінговий аналіз віртуального ряду 1-алкіл-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1,2,4-тріазолій галогенідів, що є потенційним джерелом одержання біологічно активної речовини. Визначено головні фізико-хімічні характеристики молекул, виявлено загальні фармакокінетичні параметри. Застосувавши програмний інструмент Vina, здійснили аналіз та ідентифікацію амінокислотних залишків, що формують активні центри модельних ферментів. У результаті визначено якість і кількість цих залишків, які взаємодіють із запропонованими лігандами. Відповідно до результатів досліджень, найвищу афінність спостерігають до ланостерол 14 α -деметилази. Враховуючи результати аналізу утворених комплексів досліджуваних лігандів із циклооксигеназою-2 та кіназою анапластичної лімфоми, ймовірність суттєвого впливу на ці ферменти залишається незначною.

Висновки. Загальний прогноз щодо біодоступності у разі перорального застосування лікарських форм із досліджуваними речовинами є сприятливим. Фармакодинамічні *in silico* дослідження дають змогу ідентифікувати 1-гептил- та 1-октил-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метиленаміно)-1,2,4-тріазолій броміди як потенційні протигрибкові агенти, що обґрунтовано можуть бути залучені до наступних поглиблених досліджень цього виду активності.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, дизайн, ADME-аналіз, молекулярне моделювання.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 1(44). С. 10-16

In silico study of properties in the series of 1-alkyl-4-(((5-nitrofur-2-yl)methylene)amino)-1,2,4-triazole halides

L. I. Kucherenko, T. S. Brytanova, A. S. Hotsulia

1,2,4-Triazole derivatives open up wide horizons for modern medicinal chemists to develop innovative drugs. The use of 1,2,4-triazole derivatives in pharmacological research is based on their ability to produce an effective effect on biological systems and interact with molecular targets. These azoles can be used to regulate various physiological processes, which opens up the possibility of their effective use in the treatment of various diseases.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/297734>

UDC 547.416'792:004.94-047.58
DOI: [10.14739/2409-2932.2024.1.297734](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.297734)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):10-16

Keywords: 1,2,4-triazole, design, ADME analysis, molecular modeling.

*E-mail: andrey_goculya@gmail.com

Received: 19.12.2023 // Revised: 08.01.2024 // Accepted: 17.01.2024

Targeted modification of the structure of 1,2,4-triazole derivatives opens up wide opportunities for the creation of biologically active compounds with improved properties, which contributes to further advances in pharmaceutical research and the development of new, effective drugs.

The aim of this work is to predictively assess the pharmacological potential of 1-alkyl-4-(((5-nitrofuranyl)methylene)amino)-1,2,4-triazole halides by *in silico* studies.

Materials and methods. ADME-analysis is a method of studying the physical-chemical and pharmacokinetic parameters of the studied substances using the online resource SwissADME. Molecular docking is a method of predicting and evaluating the interaction between a ligand molecule and the three-dimensional structure of the target protein. The ligands have been prepared with the software MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8, and AutoDockTools-1.5.6, whereas the software packages Discovery Studio 4.0 and AutoDockTools-1.5.6 have been used for the preparation of enzymes. The Vina program was used for direct molecular docking.

Results. A prescreening analysis was conducted on a virtual series of 1-alkyl-4-(((5-nitrofuranyl)methylene)amino)-1,2,4-triazole halides, recognized as potential sources of biologically active substances. The study involved determining the main physicochemical characteristics and unveiling general pharmacokinetic parameters of the molecules. The Vina program was employed to identify the nature and number of amino acid residues in the active sites of model enzymes interacting with the proposed ligands. Results indicate the highest affinity for lanosterol 14 α -demethylase. However, the analysis of ligand complexes with cyclooxygenase-2 and anaplastic lymphoma kinase suggests a low probability of a significant effect on these enzymes.

Conclusions. The overall prognosis for bioavailability in the case of oral administration of dosage forms with the investigated substances is favorable. Pharmacodynamics *in silico* studies allow us to identify 1-heptyl- and 1-octyl-4-(((5-nitrofuranyl)methylene)amino)-1,2,4-triazolium bromides as potential antifungal agents that can reasonably be involved in further in-depth studies of this type of activity.

Keywords: 1,2,4-triazole, design, ADME analysis, molecular modeling.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):10-16

Створення біологічно активних сполук на основі нітрогеновмісних гетероциклічних систем є важливим напрямом досліджень у фармацевтичній галузі [1,2,3,4]. Однією з ключових переваг гетероциклічних сполук є їхня здатність до легкої модифікації для одержання специфічних фізико-хімічних і фармакологічних властивостей [5,6,7]. Це дає змогу науковцям оптимізувати структури лікарських засобів для досягнення бажаних параметрів, пов'язаних із терапевтичним ефектом і безпекою лікування [8].

Похідні 1,2,4-тріазолу досить часто привертають увагу дослідників, що пов'язано з різноманіттям фармакологічних ефектів їхніх похідних [5–15]. Обґрунтована функціоналізація похідних цього азолу, наприклад, за результатами попереднього аналізу природи ліганд-рецепторного контакту, дає змогу раціонально вдосконалювати структуру цільового продукту хімічного перетворення [16].

Алкілпохідні 1,2,4-тріазолу та його заміщених систем є об'єктом наукового інтересу фахівців у галузі фармації. Це пов'язано з їхніми унікальними фармакологічними властивостями та потенціалом для розроблення нових лікарських засобів. Серед потенційних видів активності – антимікробна, протигрибкова, антигіпертензивна, протиракова тощо.

Враховуючи поліфармакологічний профіль сполук цього класу та значні можливості органічної хімії в сфері їх створення, цей напрям наукової роботи має всі ознаки актуальності та є перспективним.

Мета роботи

Предиктивне оцінювання фармакологічного потенціалу 1-алкіл-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метилена)аміно)-1,2,4-тріазолій галогенідів методами *in silico* досліджень.

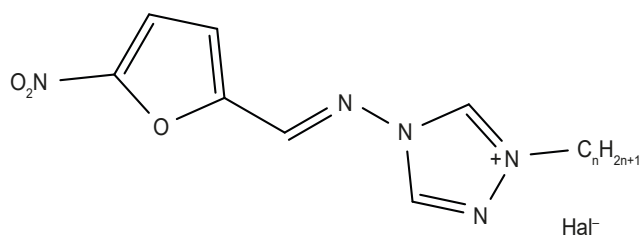
Матеріали і методи дослідження

ADME-дослідження виконали з залученням онлайн-пакета SwissADME, що дало змогу визначити низку фармакокінетичних параметрів, пов'язаних із показниками поглинання, розподілу, метаболізму, виведення досліджуваних сполук. Для здійснення докінг-аналізу 3D-моделей лігандів і рецепторів використали програмний комплекс AutoDockTools. Інформацію щодо структури модельних ферментів взято з бази даних Protein Data Bank (PDB) [17,18,19].

Процес молекулярного докінгу розглядали в контексті трьох послідовних етапів:

- 1) підготовка ліганду:
 - створення структурних формул сполук у форматі *.mol (MarvinSketch 6.3.0);
 - побудова тривимірних моделей речовин, що передбачає використання методу молекулярної механіки MM+, а також напівемпіричний квантово-механічний метод PM3 у поєднанні з алгоритмом Polak-Ribiere, що реалізовані у програмному забезпеченні HyperChem 8;
 - фіксування молекул у форматі *.pdb;
 - трансформація в напрямі *.pdb → *.pdbqt (AutoDockTools-1.5.6);
- 2) підготовчі заходи для активної роботи з ферментом:
 - виключення компонентів, як-от молекул води та ліганду, з модельної структури (Discovery Studio 4.0);
 - збереження конфігурації ферменту в форматі *.pdb;
 - конвертування ферменту в напрямі *.pdb → *.pdbqt (AutoDockTools-1.5.6);
- 3) молекулярний докінг:
 - безпосередня реалізація процесу («Vina»);
 - візуалізаційний аналіз і графічна інтерпретація результату (Discovery Studio 4.0).

Ґрунтовний аналіз наукових публікацій дав змогу визначити цільову групу сполук для здійснення *in silico*



$n = 0$ (1), 1 (2), 2 (3), 3 (4), 4 (5), 5 (6), 6 (7), 7 (8), 8 (9), 9 (10)

Hal: Br (3-10), I (2)

Рис. 1. Загальна будова досліджуваних речовин.

досліджень. Обрали 1-алкіл-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метилен)аміно)-1,2,4-тріазолій галогеніди (рис. 1).

Результати

ADME-аналіз. Частка sp^3 -гібридних атомів Карбону для забезпечення необхідного рівня насиченості має становити не менше ніж 0,25. Цьому критерію відповідає більшість досліджуваних сполук, зокрема сполуки 4–10 (табл. 1). Так само переважна більшість речовин (1–8) за кількісним показником, який пов'язаний з обертовими зв'язками, перебуває в необхідному інтервалі значень, зумовлює необхідну гнучкість молекули та, відповідно, визначає позитивний профіль комплементарності з активним сайтом ферменту. Необхідний інтервал значень, пов'язаний із молярною рефрактерністю (MP), формують усі досліджені структури. Це спостерігають і для топологічної площини полярної поверхні (TPSA), що підтверджує сприятливий прогноз щодо біодоступності в разі перорального застосування.

Ліпофільність визначали, враховуючи дескриптор, який пов'язаний із коефіцієнтом $\log P_{ov}$. Повнота оцінки цієї властивості досягається залученням різних моделей. Наприклад, модель XLogP3 дала змогу визначити сполуки 8–10 як досить ліпофільні, що може негативно впливати на пероральну біодоступність (табл. 1), а сполуки 2–8 за моделлю WLogP можуть виявитись недостатньо ліпофільними. Натомість моделі iLogP і MLogP демонструють помірний рівень ліпофільності для всіх досліджених сполук. Консensusний рівень ліпофільності попередньо можна визначити як задовільний (табл. 1).

Останній показник впливав також на здатність подолати фільтри Гозе, Вебера та Мугге: перший – сполуками 2–8, другий – 4–7, третій – 8–10. Порушень при подоланні фільтрів Ліпінського та Егана не виявили (табл. 1).

Додаткове визначення біодоступності за допомогою критеріїв Еббот дало змогу визначити, що досліджувані речовини мають демонструвати всмоктування у шлунково-кишковому тракці шурів на рівні 1/10 від одержаної

доза. Загалом пасивну шлунково-кишкову адсорбцію можна прогнозувати як високу для сполук 1 та 4–10. Здатність до подолання гематоенцефалічного бар'єра характеризується як неможлива для всіх речовин (табл. 1).

Жодна з речовин не має активних попереджень щодо PAINS (Pan-assay interference compounds – сполуки загального аналізу, які можуть чинити перешкоди під час аналітичних досліджень). Так, речовин, що можуть призводити до помилкових результатів під час аналізу, немає. Діапазон значень $\log Kp$ (-4,36 ... -7,69 см/с) вказує на невисоку здатність щодо подолання мембранних бар'єрів (табл. 1). Зауважимо, що подовження карбонового ланцюга дає змогу поліпшити прогноз щодо проникнення сполуки крізь шкіру та збільшує доцільність введення зазначених речовин до складу м'яких лікарських форм.

Можлива належність до Р-глікопротеїнового транспортеру дає уявлення про активний зворотний рух ксенобіотиків крізь мембрану до просвіту судин або шлунково-кишкового тракту. За результатами дослідження, більшість сполук (1–6, 10) не є субстратом для цього глікопротеїну, тому вони, імовірно, створюватимуть необхідну терапевтичну концентрацію в клітинах органа-мішені (табл. 1).

Відповідно до фільтра лікоподібності Бренка, жодна із запропонованих сполук (1–9) не відповідає необхідним критеріям (табл. 1). Насамперед зафіксовані обмеження пов'язані з наявністю груп (нітро- та азометинова групи), що підвищують ймовірність утворення токсичних або високореакційноздатних метаболітів.

Молекулярний докінг. Перший етап докінгових досліджень пов'язаний із визначенням природи взаємодій одержаних лігандів з активним центром циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Сформовані значення утворювали інтервал у межах від -6,9 ккал/моль до -8,8 ккал/моль (табл. 2).

Надалі одержано значення мінімальної енергії комплексоутворення з ланостерол 14 α -деметилазою. Утворений інтервал значень становив від -6,7 ккал/моль до -10,5 ккал/моль (табл. 3).

Таблиця 1. ADME-аналіз досліджуваних сполук

| Показник | Сполука | | | | | | | | | |
|----------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Csp ³ | 0,00 | 0,12 | 0,22 | 0,30 | 0,36 | 0,42 | 0,46 | 0,50 | 0,53 | 0,56 |
| ЧОЗ | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| MP | 50,54 | 70,36 | 70,07 | 74,88 | 79,69 | 84,49 | 89,30 | 94,11 | 98,92 | 103,72 |
| TPSA, Å ² | 102,03 | 93,02 | 93,02 | 93,02 | 93,02 | 93,02 | 93,02 | 93,02 | 93,02 | 93,02 |
| iLogP | 0,81 | -1,35 | -4,29 | -3,31 | -4,43 | -3,18 | -3,83 | -4,06 | -4,15 | -3,54 |
| XLogP3 | -0,18 | 2,29 | 2,70 | 3,23 | 3,58 | 4,13 | 4,67 | 5,21 | 5,75 | 6,29 |
| WLogP | 0,66 | -2,90 | -2,42 | -2,03 | -1,64 | -1,25 | -0,86 | -0,47 | -0,08 | 0,31 |
| MLogP | -0,01 | 0,94 | 1,09 | 1,38 | 1,65 | 1,92 | 2,18 | 2,43 | 2,68 | 2,92 |
| SILICOS-IT | -1,36 | -1,76 | -1,44 | -1,10 | -0,75 | -0,38 | -0,01 | 0,38 | 0,76 | 1,16 |
| Log Po/w | -0,02 | -0,56 | -0,87 | -0,37 | -0,32 | 0,25 | 0,43 | 0,70 | 0,99 | 1,43 |
| Lipinski | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Ghose | + | - | - | + | - | - | - | - | + | + |
| Veber | + | + | + | - | + | + | - | + | + | + |
| Egan | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Muegge | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - |
| Біо/д | 0,55 | | | | | | | | | |
| ШКА | В | Н | Н | В | В | В | В | В | В | В |
| ГЕБ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| P-гр | - | - | - | - | - | - | + | + | + | - |
| Log Kp, см/с | -7,69 | -6,80 | -6,31 | -6,02 | -5,86 | -5,55 | -5,25 | -4,96 | -4,66 | -4,36 |
| PAINS | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Фільтр Бренка | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

ЧОЗ: число обортових зв'язків; **MP:** молярна рефрактерність; **Біо/д:** біодоступність; **ШКА:** шлунково-кишкова адсорбція; **В** – висока ШКА; **Н** – низька ШКА; **ГЕБ:** гематоенцефалічний бар'єр; **P-гр:** субстрат Р-глікопротеїнового транспортера; **Log Kp:** логарифмічний показник проникнення через шкіру.

Розрахунки кількісних показників докінгових досліджень доповнені результатами оцінювання можливого впливу на кіназу анапластичної лімфоми. Очікуваний інтервал значень – на рівні від -6,2 ккал/моль до -8,4 ккал/моль (табл. 4).

Обговорення

Докінг 1-(5-нітрофуран-2-іл)-N-(1,2,4-тріазол-4-іл)метанаміну до активного сайту циклооксигенази-2 дав змогу виявити такі типи взаємодій:

1) міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок, який утворюється із залишком серину (Ser A: 120) з нітрогрупою фуранового замісника;

2) π -алкіл взаємодія, що формується за допомогою залишку аргініну (Arg A: 121) та 5-нітрофуранового скафолду;

3) вуглецево-воднева взаємодія, утворення якої відбувається за участю залишку тирозину (Tyr A: 116) та 1,2,4-тріазолового синтону;

4) стекінг-взаємодія π -амідної природи, утворення якої пов'язане з залишком гліцину (Gly A: 526) та ароматичної системи азолового фрагмента.

Мінімальне значення енергії, що необхідна для формування комплексу цієї сполуки з активним центром циклооксигенази-2, становило -6,4 ккал/моль. Для порівняння: цей показник для целекоксибу дорівнював -13,4 ккал/моль.

Поява алкільного замісника у структурі досліджуваних молекул супроводжувалась збільшенням гідрофобних взаємодій. Ця зміна очікувано була пов'язана зі збільшенням довжини карбонового ланцюга. Наприклад, 1-пентил-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно)-1,2,4-тріазолій бромід реалізує свою здатність впливати на зазначений фермент формуванням міжмолекулярного водневого хімічного зв'язку (Ser A: 120 ... нітрогрупа), π -алкільної взаємодії (Arg A: 121 ... 5-нітрофуран), C-H зв'язку (Tyr A: 116 ... 1,2,4-тріазол), π -амід стекінгу (Gly A: 526 ... 1,2,4-тріазол). Додатково

Таблиця 2. Результат молекулярного докінгу досліджуваних сполук до ЦОГ-2

| N | E_{min} | N | E_{min} | N | E_{min} | N | E_{min} |
|------------|-----------|---|-----------|---|-----------|----|-----------|
| 1 | -6,9 | 3 | -7,5 | 6 | -7,1 | 9 | -8,5 |
| 2 | -7,6 | 4 | -8,1 | 7 | -8,8 | 10 | -8,2 |
| Целекоксиб | -13,4 | 5 | -8,0 | 8 | -8,2 | – | – |

E_{min} : оптимальна енергія утворення комплексу в її найменшому значенні, ккал/моль.

Таблиця 3. Результат молекулярного докінгу досліджуваних сполук до ланостерол 14 α -деметилази

| N | E_{min} | N | E_{min} | N | E_{min} | N | E_{min} |
|------------|-----------|---|-----------|---|-----------|----|-----------|
| 1 | -6,7 | 3 | -8,4 | 6 | -8,2 | 9 | -10,5 |
| 2 | -7,7 | 4 | -7,6 | 7 | -9,8 | 10 | -9,2 |
| Флуконазол | -10,9 | 5 | -8,5 | 8 | -10,2 | – | – |

E_{min} : оптимальна енергія утворення комплексу в її найменшому значенні, ккал/моль.

Таблиця 4. Результат молекулярного докінгу досліджуваних сполук до кінази анапластичної лімфоми

| N | E_{min} | E_{min} | E_{min} | E_{min} | E_{min} | N | E_{min} |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----|-----------|
| 1 | -6,2 | 3 | -7,2 | 6 | -6,7 | 9 | -8,1 |
| 2 | -7,3 | 4 | -7,5 | 7 | -6,9 | 10 | -7,6 |
| Кризотиніб | -9,4 | 5 | -7,5 | 8 | -8,4 | – | – |

E_{min} : оптимальна енергія утворення комплексу в її найменшому значенні, ккал/моль.

ці типи зв'язків посилюються алкільними контактами з залученням залишків валіну (Val A: 117 та 350), лейцину (Leu A: 360 та 532) і тирозину (Tyr A: 356). Одночасно залишок Tyr A: 356 додатково залучається до конструювання С-Н зв'язків із пентильним замісником. Мінімальна енергія утворення комплексу при цьому становила -7,1 ккал/моль.

Зазначимо, що поява додатково π -аніонної взаємодії супроводжувалась зміною енергії комплексоутворення в напрямі посилення взаємодії. Так, у разі аналізу докінгових взаємодій 1-гептил-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно)-1,2,4-тріазолій бромід з ЦОГ-2 до наведених типів взаємодій активно доєднується залишок глутамінової кислоти (Glu A: 525), що активно формує π -аніонний контакт з ароматичною системою 5-нітрофуранового синтону. Енергія комплексоутворення при цьому становила -7,8 ккал/моль.

Для визначення перспективного напрямку біологічних досліджень надалі вивчали комплекси, що утворюються за участю синтезованих лігандів і ланостерол 14 α -деметилазою. Вивчення взаємодій за допомогою візуалізації докінгових контактів дало змогу конкретизувати природу актуальних амінокислотних залишків і хімічних зв'язків.

Усі досліджені сполуки характеризуються утворенням алкільних взаємодій, що кількісно збільшуються в напрямі подовження карбонового ланцюга. До цього типу взаємодій долучаються залишки лейцину (Leu A: 321), метіоніну (Met A: 79 та 433), фенілаланіну (Phe A:

78), тирозину (Tyr A: 76). Серед інших типів взаємодій активну роль виконує π -алкіль, до якої залучено залишки аланіну (Ala A: 256 та 400 ... 1,2,4-тріазол) і аргініну (Arg A: 121 та 126 ... 5-нітрофуран). Серед інших контактів привертає до себе увагу π - σ , який координується залишком лейцину (Leu A: 321 ... 5-нітрофуран). Вплив на активний центр цього ензиму якісно та кількісно посилюється водневими зв'язками: міжмолекулярним водневим зв'язком за участю залишків аргініну та тирозину (Arg A: 96, Tyr A: 76 ... 5-нітрофуран), π -донорною міжмолекулярною водневою взаємодією (Arg A: 96 ... 5-нітрофуран, Tyr A: 76 ... 1,2,4-тріазол). Енергія формування комплексу в найменшому значенні для препарату порівняння флуконазолу становила -10,9 ккал/моль. Водночас для більшості сполук цей показник відповідав менш сприятливим значенням. Окремо вирізняється 1-гептил- та 1-октил-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно)-1,2,4-тріазолій бромід із найменшим значенням енергії комплексоутворення на рівні, який наближається до флуконазолу.

На наступному етапі дослідження вивчали можливість взаємодії з кіназою анапластичної лімфоми. Аналіз результатів докінгу досліджуваних лігандів до активного центру цього ферменту показав переважання гідрофобних взаємодій. Наприклад, докінг до активного сайту цього ферменту 1-пентил-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно)-1,2,4-тріазолій бромід сприяв виявленню алкільних зв'язків, що сформувалися з залученням залишків лейцину (Leu A: 1122 та 1256), π - σ зв'язків, які

також утворились за підтримки фрагмента лейцину (Leu A: 1256 ... 5-нітрофуран). Додатково посилення взаємодії відбувалось за допомогою вуглецево-водневого зв'язку, що реалізовувався із залученням залишку метіоніну (Met A: 1199). У молекул із довшим алкільним замісником визначили збільшення кількості амінокислотних залишків, які були задіяні в активному центрі цього ферменту до взаємодії з досліджуваними лігандами.

Серед найбільш перспективних сполук – 1-гептил-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно)-1,2,4-тріазолій бромід, що координується в активному сайті цього ферменту завдяки алкільним контактам, які реалізуються залишками аланіну (Ala A: 1148), лейцину (Leu A: 1196 та 1256). Посилнюється ця взаємодія π -алкіль контактами (Leu A: 1122 ... 5-нітрофуран, Ala A: 1148 ... 1,2,4-тріазол). Формування цього зв'язування доповнюється водневими зв'язками.

Міжмолекулярний водневий зв'язок вибудовується за участю метіонінового залишку (Met A: 1199 ... 5-нітрофуран), Карбон – Гідроген взаємодія актуально позиціонується за допомогою аланінового залишку (Ala A: 1200 ... 5-нітрофуран), гліцинового фрагмента (Gly A: 1202 ... 1,2,4-тріазол) та залишку лейцину (Leu A: 1122 ... 5-нітрофуран). Енергетичний внесок у процес утворення комплексу між речовиною та активним сайтом кінази анапластичної лімфоми становить -8,4 ккал/моль; це свідчить про стабільну взаємодію між ними.

Висновки

1. Здійснили комп'ютерне дослідження шляхом включення в ADME-аналіз групи 1-алкіль-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно)-1,2,4-тріазолій галогенідів, що демонструє достатньо сприятливий фармакокінетичний профіль.

2. Результати докінгових досліджень, що здійснені з модельними сполуками до активних центрів циклооксигенази-2 та кінази анапластичної лімфоми, показали обмежену кількість взаємодій. Узагальнюючи це з мінімальною енергією комплексоутворення, можна припустити обмежені можливості щодо розроблення біологічно активної речовини з протизапальним і протираковим потенціалом. На цьому фоні результати докінгу до активного сайту ланостерол 14 α -деметилази є більш перспективними, дають змогу рекомендувати 1-гептил- та 1-октил-4-(((5-нітрофуран-2-іл)-метил)аміно)-1,2,4-тріазолій броміди для наступних досліджень протирибкової активності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Британова Т. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1805-4552

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

Information about authors:

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Brytanova T. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hotsulia A. S., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Ahmad S, Alam O, Naim MJ, Shaquiquzzaman M, Alam MM, Iqbal M. Pyrrole: an insight into recent pharmacological advances with structure activity relationship. *Eur J Med Chem.* 2018;527-61. doi: [10.1016/j.ejmech.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.002)
- Afsarian MH, Farjam M, Zarenezhad E, Behrouz S, Rad MN. Synthesis, antifungal evaluation and molecular docking studies of some tetrazole derivatives. *Acta Chim Slov.* 2019;66(4):874-87. doi: [10.17344/acsi.2019.4992](https://doi.org/10.17344/acsi.2019.4992)
- Zarenezhad E, Farjam M, Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: focusing on pharmacological application. *J Mol Struct.* 2021;1230. doi: [10.1016/j.molstruc.2020.129833](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129833)
- Martínez-Matías N, Rodríguez-Medina JR. Fundamental concepts of azole compounds and triazole antifungals: a beginner's review. *P R Health Sci J.* 2018;37(3):135-42.
- Shcherbyna R, Panasenko O, Polonets O, Nedorezaniuk N, Duchenko M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R1-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi.* 2021;45(3):504-14. doi: [10.33483/jfpau.939418](https://doi.org/10.33483/jfpau.939418)
- Samelyuk YG, Kaplaushenko AG. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at c5atoms atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *J Chem Pharm Res.* 2014;6(5):1117-21.
- Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi.* 2022;46(2):308-21. doi: [10.33483/jfpau.971602](https://doi.org/10.33483/jfpau.971602)
- Malani AH, Makwana AH, Makwana HR. A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1, 2, 4-triazole and its derivatives. *Mor. J. Chem.* 2017;5(1):41-58.
- Bekircan O, Menteşe E, Ülker S, Kucuk C. Synthesis of some new 1,2,4-triazole derivatives starting from 3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol with anti-lipase and anti-urease activities. *Arch Pharm.* 2014;347(6):387-97. doi: [10.1002/ardp.201300344](https://doi.org/10.1002/ardp.201300344)
- Šermukšnytė A, Kantminienė K, Jonuškienė I, Tumosienė I, Petrikaitė V. The effect of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives bearing hydrazone moiety on cancer cell migration and growth of melanoma, breast, and pancreatic cancer spheroids. *Pharmaceuticals.* 2022;15(8):1026. doi: [10.3390/ph15081026](https://doi.org/10.3390/ph15081026)
- Grytsai O, Valiashko O, Penco-Campillo M, Dufies E, Hagege A, Demange L, et al. Synthesis and biological evaluation of 3-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer compounds. *Bioorg Chem.* 2020;104:104271. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.104271](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104271)
- Safonov AA. Method of synthesis novel N'-Substituted-2-((5-(Thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetohydrazides. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi.* 2020;44(2):242-52. doi: [10.33483/jfpau.580011](https://doi.org/10.33483/jfpau.580011)
- Karpenko Y, Hunchak Y, Gutyj B, Hunchak A, Parchenko M, Parchenko V. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022;2(36):18-25. doi: [10.15587/2519-4852.2022.255848](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848)

14. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi. 2020;44(2):211-9. doi: [10.33483/jfpau.616116](https://doi.org/10.33483/jfpau.616116)
15. Fedotov SO, Hotsulia AS. Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2021;14(3):268-74. doi: [10.14739/2409-2932.2021.3.243176](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176)
16. Chekman IS, Nebesna TY, Symonov PV. In silico: novyi napriam v rozrobsi farmakolohichnykh ta farmatsevychnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. Klinichna farmatsiia. 2012;16(2):4-14. Ukrainian.
17. Discovery Studio Visualizer v19.1.018287. Accelrys Software Inc., [Internet]; [cited 2024 Jan 11]. Available from: <https://www.3dsbiovia.com>
18. MarvinSketch version 20.20.0, ChemAxon. [Internet]. Available from: <http://www.chemaxon.com>
19. Protein Data Bank. [Internet]; [cited 2024 Jan 11]. Available from: <http://www.rcsb.org>