



Пошук молекулярних дескрипторів і комп'ютерний прогноз біологічної активності в ряду S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів

Ю. В. Карпенко¹, О. І. Панасенко², А. П. Літун³

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

Більшість фармацевтичних сполук взаємодіють з численними молекулярними композиціями в організмі, що призводить до складних профілів їхніх біологічних ефектів. Крім того, під час біотрансформації в організмі людини вони віддають перевагу одному або декільком метаболітам, що мають найпотужніші біоактивні властивості. Отже, розвиток і раціональне застосування нових ліків потребує ретельного вивчення профілів їхнього біологічного впливу, враховуючи особливості перебігу метаболічних процесів у людини. Нині методи *in silico* є поширеними для оцінювання взаємодії нових препаратів-кандидатів із фармакологічними умовами та для прогнозування їх метаболічних перетворень. Для визначення шляхів дослідження біоактивності сполук на основі структур 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіону з піримідин-2-тіолом створено комбінаторну бібліотеку біорегуляторів за допомогою комп'ютерних програм SuperPred, SwissADME. Актуальність дослідження полягає у пошуку нових високоефективних і малотоксичних біомолекул серед природних і синтетичних сполук. Ці дослідження спрямовані передусім на азотовмісні гетероцикли, зокрема на похідні 1,2,4-тріазолу, що мають істотний медико-біологічний потенціал.

Мета роботи – сформувати комбінаторну бібліотеку біорегуляторів, яка містить у собі структури 1,2,4-тріазолу та піримідину, та провести *in silico* скринінг похідних гетероциклів за допомогою вебсервера SuperPred для визначення перспективних напрямів досліджень їхньої біоактивності.

Матеріали і методи. Предметом дослідження є S-похідні (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів. Віртуальний скринінг сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми SuperPred. Дослідження ADME здійснили за допомогою безкоштовного сервісу SwissADME, який використовують для оцінювання фармакокінетики, біодоступності та взаємодії малих молекул із ферментами у медичній хімії.

Результати. Прогнозування ймовірності прояву конкретних видів біологічної активності речовиною дає змогу визначити, які тести є оптимальними для дослідження біологічної активності певної хімічної речовини, а також які речовини, доступні досліднику, найімовірніше матимуть необхідні ефекти. Це передбачення ґрунтується на принципі, згідно з яким біологічна активність речовини є функцією її біологічної структури. Такий прогноз формують на основі структурної формули хімічної сполуки, він можливий ще на етапі планування синтезу.

Висновки. Створено комбінаторну бібліотеку біорегуляторів, що поєднують структури 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіону з піримідин-2-тіолом. Віртуальний скринінг гетероциклу 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіону з піримідин-2-тіолом є перспективним для отримання нетоксичних сполук з антинеопластичною біологічною активністю. Скринінг похідних у ряду S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів засвідчив перспективність пошуку біологічно активних речовин з антинеопластичною, антибактеріальною, анальгетичною, протидіабетичною активністю, антигіпертонічними засобами, а також речовин з іншими видами біологічної дії серед цього ряду сполук.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, піримідин, S-похідні, біологічна активність, антигіпертонічні засоби.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 1(44). С. 5-9

Search for molecular descriptors and computer prediction of biological activity in a series of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines

Yu. V. Karpenko, O. I. Panasenko, A. P. Litun

Most pharmaceutical compounds interact with various molecular compositions in the body, leading to complex biological effects. Furthermore, during biotransformation, they may generate one or more metabolites with potent bioactive properties. Therefore, the development and careful use of new medications require thorough examination of their biological impact profiles, including considerations of human metabolic processes. *In silico* techniques are currently widely used to evaluate the interactions of emerging drug candidates with pharmacological conditions and predict their metabolic conversions. To investigate the bioactivity of compounds based on the structure of 1,2,4-triazole-3(2H)-thione

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/298027>

UDC 615.2.015.4.012.1:547.793
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.1.298027

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):5-9

Keywords: 1,2,4-triazole, pyrimidine, S-derivatives, biological activity, antihypertensive agents.

*E-mail: karpenko.y.v@gmail.com

Received: 22.12.2023 // Revised: 08.01.2024 // Accepted: 25.01.2024

with pyrimidine-2-thiol, we generated a combinatorial library of bioregulators using the computer programs SuperPred and SwissADME. The relevance of this research is underscored by the ongoing quest for novel biomolecular compounds that are highly effective yet low in toxicity, spanning both natural and synthetic sources. Much attention is directed towards nitrogen-containing heterocycles, particularly derivatives of 1,2,4-triazole, due to their substantial medical and biological potential.

The aim of the work is to create a combinatorial library of bioregulators, which contains the structures of 1,2,4-triazole and pyrimidine, and to carry out *in silico* screening of heterocycle derivatives using the SuperPred web server to determine promising directions for the study of their bioactivity.

Materials and methods. The subject of our research is S-derivatives of (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines. Virtual screening of compounds was carried out using the SuperPred computer program. The ADME study was performed using the free service SwissADME, which is used to evaluate the pharmacokinetics, bioavailability, and interaction of small molecules with enzymes in medicinal chemistry.

Results. Predicting the likelihood of a substance demonstrating a particular biological activity enables the selection of the most appropriate tests for studying the activity of a given chemical compound, as well as identifying which substances available to the researcher are most likely to enhance the effectiveness of the effects. This principle is grounded in the concept that "the biological activity of a substance is a function of its chemical structure". Such predictions are generated based on the structural formula of a chemical compound and can be made during the planning stage of synthesis.

Conclusions. A combinatorial library of bioregulators was created by combining the structure of 1,2,4-triazole-3(2H)-thione with pyrimidine-2-thiol. The conducted virtual screening of the 1,2,4-triazole-3(2H)-thione heterocycle with pyrimidine-2-thiol shows promise for obtaining non-toxic compounds with antineoplastic biological activity. Screening of derivatives, particularly S-derivatives of (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines, indicates the potential for discovering biologically active substances with antineoplastic, antibacterial, analgesic, antidiabetic, antihypertensive, and other types of biological activities within this compound series.

Keywords: 1,2,4-triazole, pyrimidine, S-derivatives, biological activity, antihypertensive agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):5-9

Одними з ключових факторів, які враховують під час розробки нових ефективних медичних препаратів, є їхня висока специфічність і відсутність небажаних побічних ефектів. Досвід у галузі медичної хімії та фармакології підтверджує, що більшість відомих препаратів не мають абсолютної специфічності дії: крім основних фармакологічних ефектів, що використовують для лікування певних патологій, вони також мають побічні ефекти та можуть бути токсичними.

Пошук нових високоєфективних і малотоксичних біомолекул здійснюють серед і природних, і синтетичних сполук. Ці дослідження спрямовані передусім на азотовмісні гетероцикли, зокрема на похідні 1,2,4-тріазолу, що мають значний потенціал як антимікробні, антималярійні, фунгіцидні та протипаразитарні засоби. Ці похідні також мають анагетичні, нейротропні та протизапальні властивості, вони є протипухлинними, імуномодулювальними засобами, а також відомі як ефективні антиоксиданти та перспективні засоби для лікування вірусу *Herpes*. Крім того, сполуки 1,2,4-тріазолу використовують як пестициди, ветеринарні препарати, барвники та хімічні реагенти [1,2,3].

Особливий інтерес викликає можливість об'єднання структур кількох гетероциклів в одній молекулі, наприклад 1,2,4-тріазолу та піримідину. Це може зумовити посилення біологічної активності таких комбінованих сполук або виникнення нових властивостей.

Відомо, що похідні (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метилтіопіримідинів мають антиконвульсивну дію, їх застосовують під час лікування розладів нервової системи [4].

Мета роботи

Сформувані комбінаторну бібліотеку біорегуляторів, яка містить у собі структури 1,2,4-тріазолу та піримідину (1–16), та провести *in silico* скринінг похідних

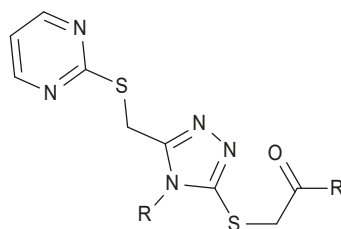
гетероциклів за допомогою вебсервера SuperPred для визначення перспективних напрямів досліджень їхньої біоактивності.

Матеріали і методи дослідження

Предмет дослідження – S-похідні (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метилтіопіримідинів (рис. 1, 1–16), які були попередньо синтезовані за відомими методиками [5].

Віртуальний скринінг сполук здійснили за допомогою комп'ютерної програми SuperPred, комп'ютерна система якої за структурною формулою хімічної речовини прогнозує більше ніж 2048 видів біологічної активності [6]. Оригінальний метод передбачає коди АТС для досліджуваної сполуки, використовуючи двовимірну подібність хімічної структури. SuperPred використовує подібність 2D- та 3D-структури на основі фрагментів. Подібність 2D-структури визначена як подібність Tanimoto Extended Connectivity Fingerprints (ECFP). Тривимірну подібність визначено шляхом структурного накладення, обчисленого для 100 низькоенергетичних конформерів кожної сполуки. Точність передбачення SuperPred становить 75,3 % на п'ятому рівні коду АТС.

Біодоступність. Дослідження ADME здійснили за допомогою безкоштовного сервісу SwissADME [7], який використовують для оцінювання фармакокінетики, біодоступності та взаємодії малих молекул із ферментами у медичній хімії. У цьому інструменті враховують шість фізико-хімічних властивостей: ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, гнучкість і насиченість. Кожна з цих властивостей має визначений фізико-хімічний діапазон, який відображений на візуалізації як рожева зона. Для того, щоб молекулу вважали подібною до лікарських речовин, її радіолокаційна ділянка має знаходитись повністю всередині цієї зони.



1 R = CH₃ R₁ = OH
 2 R = CH₃ R₁ = ONa
 3 R = CH₃ R₁ = OK
 4 R = CH₃ R₁ = OCH₃

5 R = CH₃ R₁ = OC₂H₅
 6 R = CH₃ R₁ = OC₃H₇
 7 R = CH₃ R₁ = OC₄H₉
 8 R = CH₃ R₁ = NH₂

9 R = C₂H₅ R₁ = OH
 10 R = C₂H₅ R₁ = ONa
 11 R = C₂H₅ R₁ = OK
 12 R = C₂H₅ R₁ = OCH₃

13 R = C₂H₅ R₁ = OC₂H₅
 14 R = C₂H₅ R₁ = OC₃H₇
 15 R = C₂H₅ R₁ = OC₄H₉
 16 R = C₂H₅ R₁ = NH₂

Рис. 1. Молекулярні гібриди 1,2,4-тріазолу та піримідин-2-тіолу як потенційних поліфункціональних агентів із низькою токсичністю.

Результати

Метод прогнозування SuperPred базується на моделях машинного навчання замість загальної структурної подібності. Це дає змогу точно передбачити групи АТС, навіть у випадках, коли лише невеликі частини відповідних структур, наприклад функціональні групи, відповідають за терапевтичний вплив або метаболічні процеси, а отже, за присвоєння певного коду АТС. Завдяки цьому точність передбачення АТС може бути покращена більше ніж на 5 % порівняно з попередньою версією вебсервера.

Прогнозування (терапевтичних) цілей більше не ґрунтується лише на активних зв'язувальних речовинах, а включає також експериментально підтвержені незв'язувальні речовини, які взято з бази даних ChEMBL. Разом із методологією машинного навчання цей дизайн дає змогу набагато точніше оцінювати структурні групи, що беруть участь у процесі зв'язування білка, на додаток до переваги, яку вже надає концентрація на особливостях субструктури, на відміну від загальної структурної подібності. Крім того, попередню функцію оцінювання було замінено набагато більш інтуїтивно зрозумілими значеннями, що легко оцінити з першого погляду.

Порівняння різних підходів до прогнозування ускладнене тим, що немає відомого й поширеного набору

даних АТС. Тому ми доклали зусилля, щоб зібрати й ретельно відібрати набір даних АТС, що підходить для чіткого передбачення кодів АТС, але водночас знижує дискретизацію надто подібних структур. Це забезпечує точніше оцінювання ефективності та дає змогу уникнути переобладнання невідомих наборів даних. Визначений набір даних доступний у додатковому матеріалі, включаючи інформацію про очікувані та прогнозовані коди АТС.

Прогнозування ймовірності прояву конкретних видів біологічної активності речовиною дає змогу визначити, які тести є оптимальними для дослідження біологічної активності певної хімічної речовини, а також які речовини, доступні досліднику, найімовірніше матимуть необхідні ефекти. Це передбачення ґрунтується на принципі, згідно з яким біологічна активність речовини є функцією її біологічної структури [3]. Такий прогноз формують на основі структурної формули хімічної сполуки, він можливий ще на етапі планування синтезу. З усіх можливих варіантів обирають найімовірніші базові структури нових сполук із необхідною біологічною дією, що найбільше відповідає поставленим завданням. За допомогою комп'ютерного прогнозу дослідник може визначити нові ефекти та механізми дії для раніше вивчених речовин [8].

Результати попереднього оцінювання загального біологічного потенціалу сполук наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати прогнозу біологічної активності деяких S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів

Назва мішені (механізм дії)	Від біологічної активності	Імовірність	Точність моделі
Cathepsin D	Hypertension [ICD-11: BA00-BA04]	94,0 %	99,0 %
C-X-C chemokine receptor type 4	Melanoma [ICD-11: 2C30]	93,0 %	93,1 %
Adenosine A1 receptor	Cardiac arrhythmias [ICD-11: BC9Z]	87,0 %	96,0 %
GABA-A receptor; alpha-1/beta-3/gamma-2	Anaesthesia [ICD-11: 9A78.6]	76,0 %	95,5 %
Protein-tyrosine phosphatase 2C	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	76,0 %	94,0 %
Adenosine A2b receptor	Alzheimer disease [ICD-11: 8A20]	68,0 %	99,0 %
DNA topoisomerase I	Bacterial infection [ICD-11: 1A00-1C4Z]	68,0 %	97,0 %
Signal transducer and activator of transcription 3	Multiple myeloma [ICD-11: 2A83]	67,0 %	83,0 %
Histone deacetylase 2	Dermatitis [ICD-11: EA80-EA89]	67,0 %	95,0 %
Sodium channel protein type V alpha subunit	Anaesthesia [ICD-11: 9A78.6]	65,0 %	92,5 %

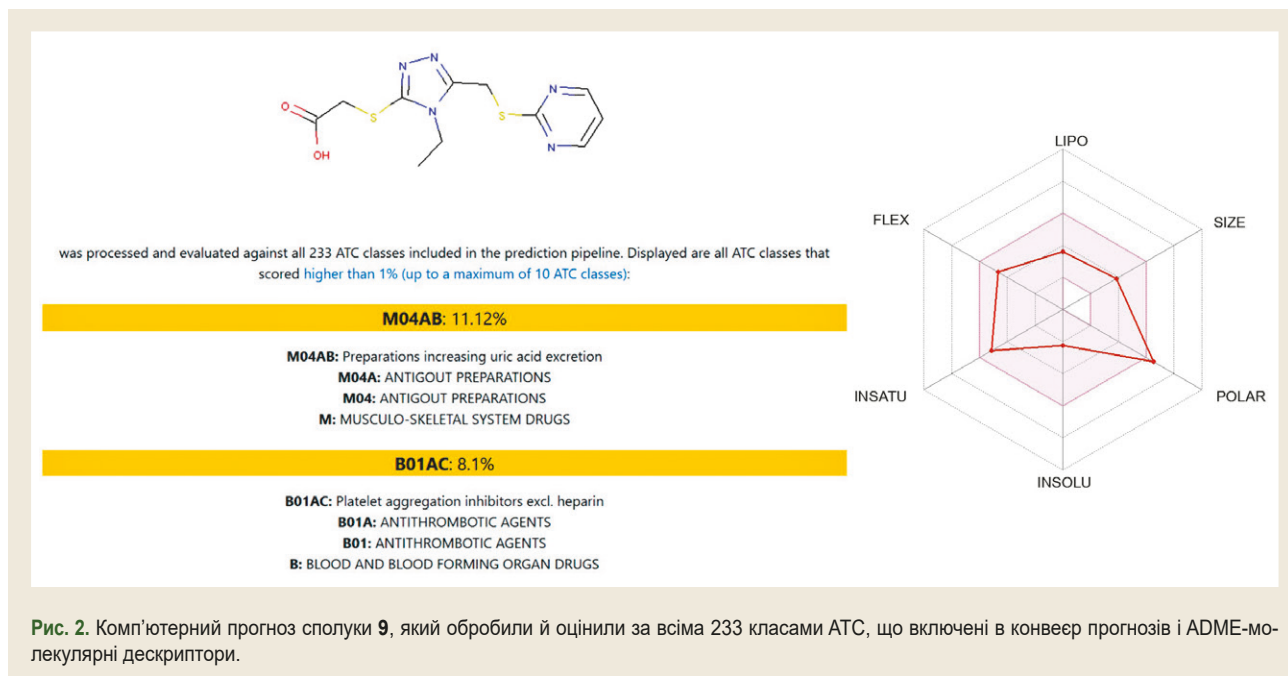


Рис. 2. Комп'ютерний прогноз сполуки 9, який обробили й оцінили за всіма 233 класами АТС, що включені в конвеєр прогнозів і ADME-молекулярні дескриптори.

Обговорення

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу вказує на перспективність пошуку таких активностей, як антигіпертонічна, антинеопластична, антибактеріальна, анальгетична, протидіабетична тощо, у низці досліджуваних сполук. Важливим аспектом прогнозування є відсутність у цих речовинах високої токсичності, тератогенності, канцерогенності, мутагенності й ембріотоксичності.

На рис. 2 наведено аналіз сполуки 9, який обробили й оцінили за допомогою сервісів SwissAdME, SuperPred. Встановлено, що ця сполука підвищує виведення сечової кислоти, є потенційним інгібітором агрегації тромбоцитів, нестероїдним протизапальним і протиревматичним засобом.

Під час комп'ютерного прогнозування похідних (1,2,4-тріазол-3(2*H*)-іл)метилтіопіримідинів, наведених у таблиці 1, встановлено: заміна йонами натрію чи калію в залишку карбонової кислоти призводить до зменшення прогнозованої активності, але значно підвищує проникність і потенційну токсичність сполуки. Наприклад, внаслідок введення естерного залишку (етилу) спостерігають протидіабетичну активність, а внаслідок введення ізопропілового – протівірусну та протизапальну. Амідкування карбонових кислот призводить до зменшення активності «структури-лідера» та появи нових видів активності (антиноцицептивна, м'язоворелаксуюча та ін.).

Дані комп'ютерного прогнозу підтверджують перспективність пошуку біорегуляторів у цьому напрямі, що можуть мати антинеопластичну, антирадикальну, анальгетичну, протизапальну, діуретичну та інші види біологічної активності.

Висновки

1. Сформовано комбінаторну бібліотеку біорегуляторів, що поєднують структури 1,2,4-тріазол-3(2*H*)-тіону з піримідин-2-тіолом.

2. Проведений віртуальний скринінг гетероциклу 1,2,4-тріазол-3(2*H*)-тіону з піримідин-2-тіолом є перспективним для отримання нетоксичних сполук з антинеопластичною біологічною активністю.

3. Скринінг похідних у ряду *S*-похідних (1,2,4-тріазол-3(2*H*)-іл)метилтіопіримідинів засвідчив перспективність пошуку біологічно активних речовин з антинеопластичною, антибактеріальною, анальгетичною, протидіабетичною активністю, антигіпертонічних засобів, а також речовин з іншими видами біологічної дії серед цього ряду сполук.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азатетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азатетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів» № держреєстрації 0123U103937 (2023–2028).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, старший викладач каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4390-9949

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії,

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6102-3455](https://orcid.org/0000-0002-6102-3455)

Літун А. П., студентка 6 курсу ОП «Лікувальна справа», Запорізький
державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Information about authors:

Karpenko Yu. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Natural
Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia
State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Panasenko O. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Natural
Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia
State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Litun A. P., student of the 6th year, Zaporizhzhia State Medical and
Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Panasenko OI, Odyntsova VM, Hotsulia AS. [In silico evaluation of the pharmacodynamic component of the interaction of S-alkyl derivatives of 5-methyl-4-(p-tolyl)-1,2,4-triazole-3-thiol with some biological targets]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023; 16(3):223-30. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2023.3.287510](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287510)
2. Varynskiy B, Parchenko V, Kaplaushenko A, Panasenko O, Knysht Y. Development and validation of a LC-ESI-MS method for detection of piperidin-1-ium {[5-(2-furyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetate residues in poultry eggs. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2016;40(3):29-40. doi: [10.1501/Eczfak_0000000586](https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000586)
3. Karpenko YV, Panasenko OI. Search for antibacterial activity in a number of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl thio-pyrimidines. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2021;14(2):173-8. doi: [10.14739/2409-2932.2021.2.234565](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.234565)
4. Zazharskiy V, Parchenko M, Parchenko V, Davydenko P, Kulishenko O, Zazharska N. Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2020;6:50-8. doi: [10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58](https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58)
5. Karpenko YV, Panasenko OI, Kulish SM, Domnich AV. Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl thio-pyrimidines. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023;16(2):158-64. doi: [10.14739/2409-2932.2023.2.274586](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.274586)
6. Nickel J, Gohlke BO, Erehman J, Banerjee P, Rong WW, Goede A, et al. SuperPred: update on drug classification and target prediction. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(Web Server issue):W26-31. doi: [10.1093/nar/gku477](https://doi.org/10.1093/nar/gku477)
7. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017;7:42717. doi: [10.1038/srep42717](https://doi.org/10.1038/srep42717)
8. Khilkovets A, Karpenko Y, Bigdan O, Parchenko M, Parchenko V. Synthetic and biological aspects of studying the properties of 1,2,4-triazole derivatives. *Scientific Journal of Polonia University*. 2022;51(2):324-31. doi: [10.23856/5138](https://doi.org/10.23856/5138)