

Ю. В. КАРПЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-4390-9949>), канд. хім. наук, доцент,
О. І. ПАНАСЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-6102-3455>), д-р фарм. наук, проф.,
В. В. ПАРЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>), д-р фарм. наук, проф.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

ОЦІНКА ПОТЕНЦІАЛУ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ У РЯДУ 6-(4-ЕТИЛ-5-МЕРКАПТО-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ПІРИМІДИН- 2,4(1Н,3Н)-ДІОНІВ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, піримідин-2,4(1Н,3Н)-діони, гіпоглікемічна активність, діабет 2 типу

АНОТАЦІЯ

Цукровий діабет 2 типу є одним із найпоширеніших метаболічних захворювань у світі, що супроводжується хронічною гіперглікемією та розвитком серйозних ускладнень. Одним із ключових підходів до його лікування є застосування інгібіторів α -глюкозидази, які сповільнюють засвоєння вуглеводів у кишечнику та, відповідно, зменшують післяприймну гіперглікемію. У пошуках нових біологічно активних сполук значний інтерес становлять похідні 1,2,4-триазолу, які відзначаються широким спектром фармакологічних властивостей, включаючи гіпоглікемічну активність.

Метою цього дослідження є оцінка потенційної інгібіторної активності S-похідних 6-(4-етил-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піримідин-2,4(1Н,3Н)-діонів щодо α -глюкозидази та визначення їх перспективності як гіпоглікемічних агентів.

Для оцінки інгібіторної активності досліджуваних сполук було використано молекулярне моделювання (*in silico* аналіз), зокрема метод молекулярного докінгу. Дослідження здійснювали з використанням програмного забезпечення AutoDock Vina, що дало змогу передбачити взаємодію синтезованих похідних 1,2,4-триазолу з активним центром α -глюкозидази. Одержані результати докінгу аналізували за значеннями енергії зв'язування, конфігурацією взаємодії та наявністю водневих зв'язків із ключовими амінокислотними залишками ферменту.

У результаті молекулярного моделювання було визначено, що S-похідні 6-(4-етил-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піримідин-2,4(1Н,3Н)-діонів мають високу спорідненість до активного центру α -глюкозидази. Найбільш перспективні сполуки демонструють енергію зв'язування в межах -8,5...-9,2 ккал/моль, що порівнянна або перевищує активність відомих інгібіторів цього ферменту. Аналіз взаємодії свідчить, що ключові функціональні групи досліджуваних сполук формують водневі та гідрофобні зв'язки з амінокислотними залишками активного центру ферменту, що свідчить про потенційну стабільність комплексів у біологічному середовищі.

Одержані результати свідчать про перспективність S-похідних 6-(4-етил-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піримідин-2,4(1Н,3Н)-діонів як потенційних інгібіторів α -глюкозидази. Висока спорідненість до активного центру ферменту та сприятливі енергетичні параметри взаємодії вказують на можливість використання цих сполук у подальших дослідженнях для створення нових гіпоглікемічних препаратів.

Yu. V. KARPENKO (<https://orcid.org/0000-0002-4390-9949>),

O. I. PANASENKO (<https://orcid.org/0000-0002-6102-3455>),

V. V. PARCHENKO (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

EVALUATION OF THE HYPOGLYCEMIC POTENTIAL OF 6-(4-ETHYL-5-MERCAPTO-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)PYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONE DERIVATIVES

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones, hypoglycemic activity, type 2 diabetes

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is one of the most prevalent metabolic diseases worldwide, characterized by chronic hyperglycemia and the development of severe complications. A key approach to its treatment involves the use of α -glucosidase inhibitors, which slow carbohydrate absorption in the intestine and thereby reduce postprandial hyperglycemia. In the search for new biologically active compounds, 1,2,4-triazole derivatives have garnered significant interest due to their broad spectrum of pharmacological properties, including hypoglycemic activity.

The aim of this study is to evaluate the potential inhibitory activity of S-derivatives of 6-(4-ethyl-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones against α -glucosidase and to assess their potential as hypoglycemic agents.

To investigate the inhibitory activity of the studied compounds, molecular modeling (*in silico* analysis) was employed, specifically using the molecular docking method. The study was conducted using AutoDock Vina software, enabling the prediction of interactions between the synthesized 1,2,4-triazole derivatives and the active site of α -glucosidase. The obtained docking results were analyzed based on binding energy values, interaction configurations, and the presence of hydrogen bonds with key amino acid residues of the enzyme.

Molecular modeling results revealed that S-derivatives of 6-(4-ethyl-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones exhibit high affinity for the active site of α -glucosidase. The most promising compounds demonstrated binding energies ranging from -8.5 to -9.2 kcal/mol, which are comparable to or exceed the activity of known inhibitors of this enzyme. Interaction analysis indicated that key functional groups of the studied compounds form hydrogen and hydrophobic bonds with amino acid residues in the enzyme's active site, suggesting potential stability of these complexes in biological environments.

The findings highlight the potential of S-derivatives of 6-(4-ethyl-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones as effective α -glucosidase inhibitors. Their high affinity for the enzyme's active site, along with favorable interaction energy parameters, supports their further investigation as candidates for the development of new hypoglycemic drugs.

Вступ

α -Глюкозидаза є ключовим ферментом у перетравленні вуглеводів і біосинтезі глікопротеїнів, який відіграє важливу роль у лікуванні дегенеративних захворювань, таких як діабет 2 типу та ВІЛ-інфекція [1, 2]. Інгібітори α -глюкозидази можуть зменшити ускладнення цукрового діабету, зменшуючи вивільнення глюкози в кровоток шляхом перешкоджання ферментативній дії кишкової α -глюкозидази [3]. Окрім того, враховуючи важливість α -глюкозидази в глікозилюванні білків оболонки вірусу, які необхідні для інфекційності ВІЛ, інгібування цього ферменту є багатообіцяючою стратегією в розробленні нових засобів проти ВІЛ [4]. Тому розроблення нових інгібіторів α -глюкозидази є привабливою метою в галузі медичної хімії.

Піримідини є привілейованими каркасами, які містяться в багатьох біологічно активних сполуках. Було показано, що ці гетероцикли мають широкий діапазон біо-

активності, наприклад протипухлинну, антибактеріальну, протівірусну та антифолатну активність [5–8]. Нещодавно в літературі повідомляли, що кілька похідних піридо[2,3-*d*]піримідинів мають потужний інгібітор α -глюкозидази [1, 2].

Похідні 1,2,4-триазолу привертають увагу дослідників як перспективні сполуки для лікування цукрового діабету 2 типу [9]. Вони виявляють широкий спектр біологічної активності, включаючи антиоксидантну, протизапальну та гіпоглікемічну дію, що робить їх привабливими кандидатами для розроблення нових лікарських засобів.

Одним із ключових механізмів дії похідних триазолу є інгібування α -глюкозидази, що сприяє уповільненню розщеплення вуглеводів у кишечнику та запобігає різким підвищенням рівня глюкози в крові. Також ці сполуки здатні активувати рецептори PPAR- γ , що покращує чутливість тканин до інсуліну та нормалізує ліпідний обмін. Завдяки антиоксидантним властивостям, триазольні похідні знижують оксидативний стрес, який відіграє важливу роль у розвитку ускладнень діабету.

Деякі представники цієї групи також демонструють інгібування ферменту DPP-4, що сприяє підвищенню рівня інкретинових гормонів, зокрема GLP-1. Це, у свою чергу, стимулює секрецію інсуліну та пригнічує вироблення глюкагону, що позитивно впливає на рівень глюкози в крові. Крім того, триазольні похідні можуть мати протизапальну активність, знижуючи рівень хронічного запалення, яке сприяє розвитку інсулінорезистентності.

Серед перспективних сполук цієї групи особливу увагу привертають тіо- та тіокарбогідразидні похідні триазолу, які демонструють гіпоглікемічний ефект, порівнянний із метформіном [10]. Також активно досліджуються конденсовані похідні триазолу, такі як триазолопіримідини, які модулюють активність ферментів, що беруть участь у метаболізмі глюкози. Окремо варто звернути увагу на гібридні молекули на основі триазолу та тіазолідиндіону, які мають подвійний механізм дії – покращують чутливість до інсуліну та знижують запальні процеси.

Наразі деякі похідні 1,2,4-триазолу проходять доклінічні дослідження, демонструючи високу ефективність на моделях діабету у тварин. Вивчається можливість їх використання у комбінованій терапії разом із метформіном або інгібіторами SGLT2, що може підвищити ефективність лікування та зменшити побічні ефекти.

Отже, похідні 1,2,4-триазолу мають значний потенціал у створенні нових гіпоглікемічних препаратів. Подальші дослідження дадуть змогу поліпшити їх біодоступність, безпеку та механізми дії, що зробить їх важливими компонентами сучасної терапії цукрового діабету 2 типу.

Метою нашої роботи є оцінка потенціалу гіпоглікемічної активності похідних у ряду 6-(4-етил-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів за допомогою *in silico* методів, що дасть можливість розширити шляхи наукових досліджень і встановити перспективний напрям подальших випробувань для ряду цих сполук.

Матеріали та методи дослідження

Предметом нашого дослідження є S-похідні 6-(4-етил-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів (рис. 1, 1–6), які було попередньо синтезовано за відомими методиками [7, 11].

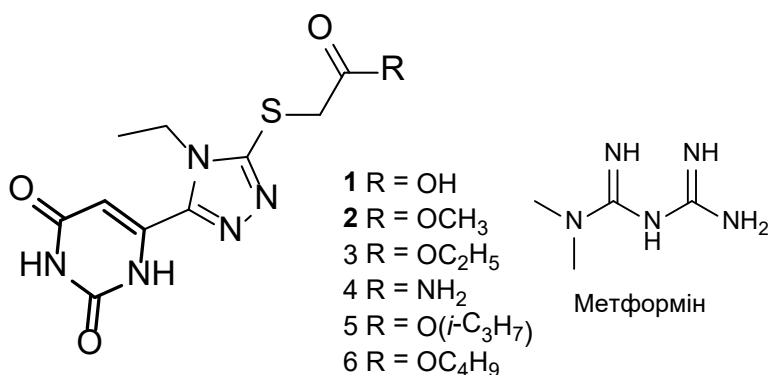


Рис. 1. Молекулярні гібриди 1,2,4-триазолу та піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів як потенційні поліфункціональні агенти з низькою токсичністю

Віртуальний скринінг сполук виконано за допомогою комп'ютерної програми SuperPred, комп'ютерна система якої прогнозує за структурною формулою хімічної речовини більше 2 048 видів біологічної активності [12].

Молекулярний докінг здійснювали за допомогою програми Autodock 4.2.6 [13]. Для скринінгу використовували кристалографічну структуру ферментів α -глюкозидази (код кристала 2ZE0) і панкреатичної альфа-амілази (код кристала 4W93), отриману з RCSB The Protein Data Bank [14]. Візуалізацію результатів робили за допомогою Schrödinger Release 2018-1: Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018. Параметри сітки для зв'язування становили 30 Å × 30 Å × 30 Å, що забезпечувало достатньо великий простір для охоплення всієї області ферменту.

Біодоступність. Дослідження ADME було здійснено за допомогою безкоштовного сервісу SwissADME [15], який використовують для оцінки фармакокінетики, біодоступності та взаємодії малих молекул із ферментами у медичній хімії. У цьому інструменті враховуються 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 вважати молекулу подібною до лікарських речовин, її радіолокаційна ділянка має знаходитися повністю всередині цієї зони.

Результати дослідження та обговорення

Метод прогнозування SuperPred базується на моделях машинного навчання замість загальної структурної подібності. Це дає змогу точно передбачити групи АТС, навіть у разі, 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 поліпшена більш ніж на п'ять відсотків порівняно з попередньою версією веб-сервера.

Прогнозування (терапевтичних) цілей більше не ґрунтується лише на активних зв'язуючих речовинах, але також включає експериментально підтверджені незв'язувальні речовини, які були витягнуті з бази даних ChEMBL. Разом із методо-

логією машинного навчання цей дизайн дає можливість набагато точніше оцінювати структурні групи, які відіграють роль у процесі зв'язування білків, на додаток до переваги, яку вже пропонує зосередження на особливостях субструктури на відміну від загальної структурної подібності. Крім того, попередню функцію оцінки було замінено набагато більш інтуїтивно зрозумілими значеннями, які легко оцінити з першого погляду.

Нарешті, відсутність широко використовуваного набору даних АТС ускладнює порівняння різних підходів до прогнозування. Тут ми доклали зусиль, щоб зібрати та точно відфільтрувати набір даних АТС, який підходить для точного передбачення кодів АТС, але водночас знижує дискретизацію надто подібних структур, що призводить до більш точної оцінки ефективності та також дає змогу уникнути переобладнання невідомих наборів даних. Відфільтрований набір даних доступний у додатковому матеріалі, включаючи інформацію про очікувані та прогнозовані коди АТС.

Прогнозування ймовірності прояву конкретних видів біологічної активності речовиною дає можливість визначити, які тести найбільш відповідають дослідженню біологічної активності певної хімічної речовини, а також які речовини, доступні досліднику, найімовірніше проявляють необхідні ефекти. Це передбачення базується на принципі «Біологічна активність речовини є функцією її біологічної структури» [8]. Такий прогноз формується на основі структурної формули хімічної сполуки і може бути зроблений на етапі планування синтезу. З усіх можливих варіантів відбираються найбільш ймовірні базові структури нових сполук з необхідною біологічною дією, яка найбільш відповідає поставленим завданням. За допомогою комп'ютерного прогнозу дослідник може відкрити нові ефекти та механізми дії для раніше вивчених речовин [9]. Результати попередньої оцінки загального біологічного потенціалу сполук подано в табл.1.

Таблиця 1

**Результати прогнозу біологічної активності деяких S-похідних
(1,2,4-триазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів**

Назва мішені (механізм дії)	Вид біологічної активності	Ймовірність, %	Точність моделі, %
Cathepsin D	Hypertension [ICD-11: BA00-BA04]	94	99
Adenosine A2b receptor	Hypertension [ICD-11: BA00-BA04]	93	99
Methionine aminopeptidase 2	Autoimmune diabetes [ICD-11: 5A10]	90	97
G-protein coupled bile acid receptor 1	Type-2 diabetes [ICD-11: 5A11]	90	94
Protein-tyrosine phosphatase 2C	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	79	94
Casein kinase II alpha/beta	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	77	99
DNA topoisomerase II alpha	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	74	89
Pregnane X receptor	Arteriosclerosis [ICD-11: BD40]	74	95
Beta-glucuronidase	Mucopolysaccharidosis [ICD-11: 5C56.3]	74	78
DNA topoisomerase I	Solid tumour/cancer [ICD-11: 2A00-2F9Z]	73	97

Комп'ютерний прогноз показав високу ймовірність зв'язку між певними мішенями та відповідними захворюваннями, що може бути корисним для подальших досліджень у сфері медицини та фармакології.

Найбільш перспективними є мішені, пов'язані з гіпертензією: Cathepsin D (94%) та Adenosine A2b receptor (93%). Вони мають високу точність моделі (99%), що вказує на надійність прогнозу. Це може сприяти розробленню нових методів лікування артеріальної гіпертензії.

Також значний інтерес представляє мішень Methionine aminopeptidase 2, яка пов'язана з автоімунним діабетом (90% ймовірності, точність – 97%). Аналогічно, G-protein coupled bile acid receptor 1 асоційований із цукровим діабетом 2 типу (90% ймовірності, точність – 94%). Ці результати можуть допомогти у вивченні нових терапевтичних підходів до діабету.

Мішені, пов'язані з онкологічними захворюваннями, мають нижчу ймовірність (73–79%), хоча точність прогнозу залишається досить високою (89–99%). Зокрема, Protein-tyrosine phosphatase 2C (79%) та Casein kinase II alpha/beta (77%) демонструють потенціал як мішені для боротьби з солідними пухлинами.

Щодо інших захворювань, мішень Pregnane X receptor (74% ймовірності, 95% точності) пов'язана з артеріосклерозом, що може мати значення для кардіології. Однак Beta-glucuronidase, яка прогнозується як мішень для лікування мукополісахаридозу (74%), має нижчу точність моделі (78%), що може потребувати додаткових досліджень.

Загалом, результати комп'ютерного прогнозу демонструють високу надійність для більшості мішеней, особливо тих, що стосуються гіпертензії та діабету. Подальше експериментальне підтвердження цих даних може сприяти розробленню нових лікарських засобів та терапевтичних стратегій.

Результати молекулярного докінгу на ферменті α -глюкозидаза (2ZE0) демонструють, що всі досліджені сполуки мають вищу спорідненість до активного центру ферменту порівняно з метформіном (Енергія зв'язку = -5,219 ккал/моль). Найбільш перспективною виявилася сполука **4** з енергією зв'язування -6,877 ккал/моль, що свідчить про її сильні взаємодії з ферментом. Сполука **1** також продемонструвала високу спорідненість (-6,761 ккал/моль), що робить її привабливим кандидатом для подальших досліджень. Інші сполуки **2**, **3**, **5**, **6** мали енергію зв'язування в діапазоні від -5,966 до -6,399 ккал/моль, що також перевищує спорідненість метформіну. Загалом, сполуки **4** та **1** виділяються як найбільш перспективні інгібітори ферменту α -глюкозидази (2ZE0) на основі одержаних даних молекулярного докінгу.

Результати молекулярного докінгу на ферменті α -глюкозидаза свідчать (табл. 2), що всі досліджувані сполуки взаємодіють із активним сайтом ферменту через комбінацію гідрофобних, полярних і заряджених амінокислотних залишків. Метформін утворює контакти з гідрофобними залишками (PHE 276, VAL 275, MET 252 тощо), а також полярними (THR 253, ASN 277) та позитивно зарядженим LYS 242. Досліджувані сполуки **1**–**6** демонструють значну варіативність у взаємодіях, проте ключовими залишками залишаються ALA 200, TYR 63, HID 325, ASP 326, GLU 256, що свідчить про залучення як гідрофобних, так й іонізованих взаємодій. Найбільш поширеними негативно зарядженими залишками є ASP 326 та GLU 256, а позитивно зарядженими – ARG 197 і

ARG 407. Гідрофобні взаємодії формуються переважно за рахунок залишків ALA 200, PHE 144, TYR 63 та PHE 163, що може сприяти стабільному зв'язуванню сполук в активному центрі ферменту. Таким чином, представлені результати вказують на перспективність сполук як потенційних інгібіторів α -глюкозидази, що може бути корисним для подальшого дослідження їх антидіабетичної активності.

Таблиця 2

Результати молекулярного докінгу сполук на ферменті
 α -глюкозидаза (2ZE0)

Сполука	Енергія зв'язку (ккал/моль)	Амінокислотні залишки та незв'язувальні взаємодії
Метформін	-5,219	Гідрофобні: PHE 276, VAL 275, MET 252, ILE 251, TYR249, PHE 246; полярні: THR 253, ASN 277; іонізовані: позитивно – LYS 242.
1	-6,761	Гідрофобні: ALA 200, PHE 144, TYR63; полярні: ASN 61, GLN 167, HID 325, SER 384; іонізовані: позитивно – ARG 407; негативно – GLU 256, ASP 326, ASP 60, ASP 199, ASP 382
2	-5,966	Гідрофобні: ALA 200, PHE 163, PHE 144, TYR63; полярні: ASN 61, ASN 258; іонізовані: негативно – GLU 256, ASP 326, ASP 60
3	-6,399	Гідрофобні: ALA 200, PHE 163, TYR63, TRP 49, PHE 321, PHE 280, PHE 282; полярні: ASN 61, GLN 167, HID 325, ASN 324, HID 103; іонізовані: позитивно – ARG 197; негативно – GLU 256, ASP 326, ASP 60, ASP 199
4	-6,877	Гідрофобні: ALA 200, TYR63; полярні: ASN 61, HID 325, SER 384; іонізовані: позитивно – ARG 197, ARG 407; негативно – GLU 256, ASP 326, ASP 382, ASP 199
5	-6,360	Гідрофобні: ALA 200, TYR63, PHE 282, LEU 285, LEU 327; полярні: GLN 167, HID 325, ASN 324, ASN 258; іонізовані: позитивно – ARG 197; негативно – GLU 256, ASP 326, ASP 199
6	-6,276	Гідрофобні: ALA 200, PHE 163, TYR63, PHE 144; полярні: GLN 167, HID 325, HID 103; іонізовані: позитивно – ARG 197; негативно – GLU 256, ASP 326, ASP 60, ASP 199

Препарати класу інгібіторів α -глюкозидази є гіпоглікемічними пероральними засобами, які, пригнічуючи кишкові α -глюкозидази, знижують ферментативне перетворення ді-, оліго- та полісахаридів на моносахариди, зменшуючи тим самим всмоктування глюкози з кишечника. Вони діють у верхньому відділі тонкого кишечника, де оборотно блокують α -глюкозидази (глюкоамілазу, сахаразу, мальтазу). Це попереджає всмоктування моносахаридів (глюкози) та сприяє зниженню рівня цукру в крові, що підвищується після їжі. Інгібування α -глюкозидази відбувається за конкурентним механізмом, коли інгібітор змагається з природним субстратом за зв'язування з активним центром ферменту, розташованого на мікрроворсинках тонкого кишечника.

Оскільки панкреатична α -амілаза також відіграє важливу роль у розщепленні вуглеводів, доцільним було виконання молекулярного докінгу не лише на α -глюкозидазі, а й на панкреатичній α -амілазі. Результати молекулярного докінгу на ферменті панкреатична α -амілаза свідчать, що всі протестовані сполуки мають нижчі значення енергії зв'язування (тобто вищу спорідненість) з активним центром ферменту порівняно з метформіном (енергія зв'язку = -4,846 ккал/моль), що вказує на їхній потенційний інгібуючий ефект. Найкращий зв'язок продемонструвала сполука 4 з енергією зв'язування -6,400 ккал/моль, що вказує на її потенційно сильніші взаємодії з ферментом. Сполука 1

також виявилася перспективною (-6,206 ккал/моль), а інші сполуки **2, 3, 5, 6** мали енергію зв'язування в діапазоні від -5,287 до -5,632 ккал/моль, що все ще перевищує спорідненість метформіну. Таким чином, сполуки **4 і 1** можуть бути найбільш перспективними кандидатами для подальших досліджень на основі молекулярного докінгу.

Таблиця 3

Результати молекулярного докінгу сполук на ферменті панкреатична α-амілаза (4W93)

Сполука	Енергія зв'язку (ккал/моль)	Амінокислотні залишки та незв'язувальні взаємодії
Metformin	-4,846	Гідрофобні: PHE 335, PRO 4; полярні: THR 11, GLN 7, GLN 8, THR 6; іонізовані: позитивно – ARG 10; негативно – ASP 402
1	-6,206	Гідрофобні: PHE 335, PRO 332; полярні: THR 6, GLN 7, GLN 8, THR 11, SER 289; іонізовані: позитивно – ARG 421, ARG 398, ARG 10; негативно – ASP 402
2	-5,632	Гідрофобні: PRO 4, PRO 332, PHE 335; полярні: SER 3, ASN 5, THR 6, GLN 7, GLN 6, THR 11; іонізовані: позитивно – ARG 398, ARG 252, ARG 10; негативно – ASP 402
3	-5,489	Гідрофобні: PRO 4, PRO 332, PHE 335; полярні: SER 3, ASN 5, THR 6, THR 11; іонізовані: позитивно – ARG 398, ARG 252, ARG 10; негативно – ASP 402
4	-6,400	Гідрофобні: PRO 4, PRO 332, PHE 335; полярні: SER 3, ASN 5, THR 6, GLN 7, THR 11; іонізовані: позитивно – ARG 398, ARG 252, ARG 10; негативно – ASP 402
5	-5,605	Гідрофобні: PRO 4, PRO 332, PHE 335; полярні: SER 3, ASN 5, THR 6, GLN 8, THR 11; іонізовані: позитивно – ARG 398, ARG 252, ARG 10; негативно – ASP 402
6	-5,287	Гідрофобні: PRO 4, PRO 332, PHE 335; полярні: SER 289, THR 6, GLN 7, GLN 8, THR 11; іонізовані: позитивно – ARG 398, ARG 252, ARG 10; негативно – ASP 402

Аналіз амінокислотних залишків та незв'язувальних взаємодій при взаємодії з ферментом панкреатична α-амілаза свідчить, що всі досліджувані сполуки, включаючи метформін, взаємодіють з активним сайтом ферменту через гідрофобні, полярні та іонні взаємодії. Гідрофобні залишки, зокрема PHE 335, PRO 4 і PRO 332, є спільними для більшості сполук, що вказує на їх роль у стабілізації комплексів. Полярні взаємодії переважно включають THR 6, GLN 7, GLN 8 і THR 11, сприяючи додатковій фіксації молекул у сайті зв'язування. Іонізовані залишки також відіграють важливу роль: позитивно заряджені ARG 10, ARG 398 і ARG 252, а також негативно заряджений ASP 402 беруть участь у ключових електростатичних взаємодіях. Подібність у профілі взаємодій між дослідженими сполуками та метформіном вказує на можливий інгібуючий ефект та перспективність цих речовин як потенційних модуляторів панкреатичної α-амілази.

Порівняльний аналіз результатів молекулярного докінгу на ферментах 4W93 та 2ZE0 показує, що для обох білків всі досліджені сполуки мають кращу спорідненість, ніж метформін, що свідчить про їхню потенційну ефективність. Загалом, сполуки демонструють більш низькі значення енергії зв'язування з ферментом 2ZE0, ніж з 4W93, що може вказувати на їхню більш сильну взаємодію з цим білком. Найкращі результати спостерігали для сполуки **4** в обох випадках, однак її енергія зв'язування була нижчою для 2ZE0 (-6,877 ккал/моль) порівняно з 4W93 (-6,400 ккал/моль). Подібна

тенденція спостерігається і для інших сполук, що свідчить про те, що α -глюкозидази (2ZE0) загалом є більш чутливим до лігандів. Таким чином, сполуки **4** та **1** виділяються як найбільш перспективні інгібітори ферменту α -глюкозидаза на основі одержаних даних молекулярного докінгу. На рис. 2 наведено мережу взаємодії сполук **1** та **4** з амінокислотами ферментів α -глюкозидази (2ZE0) і панкреатичної α -амілази (4W93).

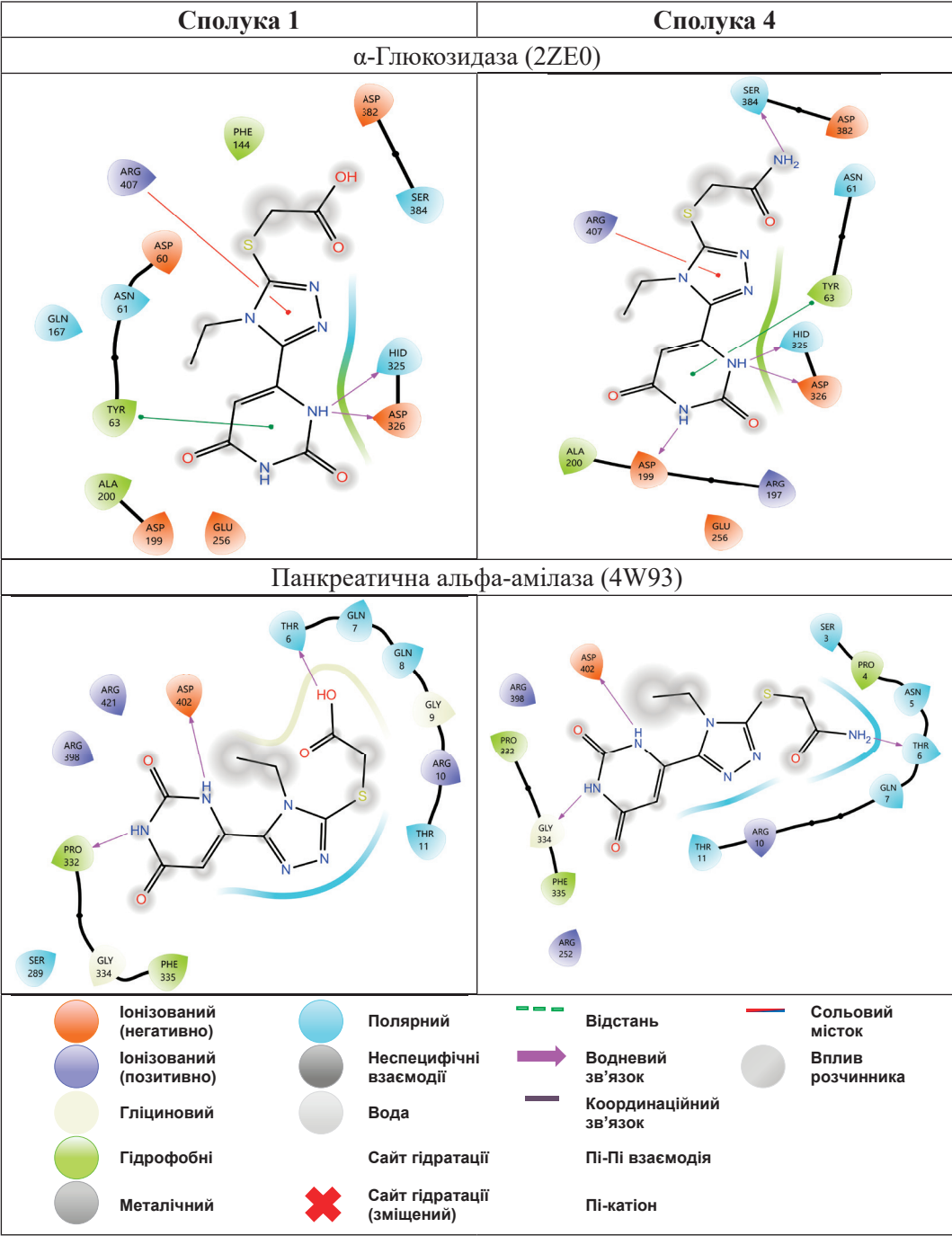


Рис. 2. Мережа взаємодії між ферментами α -глюкозидазою (2ZE0) і панкреатичної альфа-амілазою (4W93) та сполуками **1** і **4** (негативно заряджені залишки показано червоним, полярні залишки – блакитним та гідрофобні залишки – зеленим кольором)

На рис. 3 наведено аналіз сполук **1** і **4**, який було оброблено та оцінено за допомогою сервісів SwissAdME, і встановлено, що ці сполуки підвищують виведення сечової кислоти, є потенційними інгібіторами агрегації тромбоцитів та нестероїдними протизапальними і протиревматичними засобами.

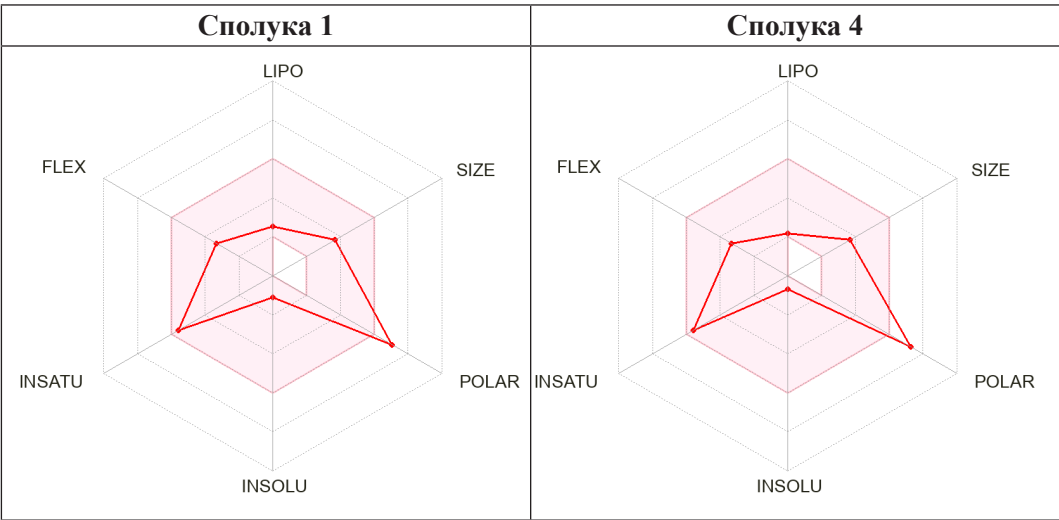


Рис. 3. Біодоступність обраних молекул у програмі SwissADME різнорізними моделями та дані, згруповані в різних напрямках (фізико-хімічні властивості, ліпофільність, фармакокінетика, лікарська схожість і медична хімія)

Радарні діаграми оральної біодоступності для сполук **1** і **4** демонструють їхні фармакокінетичні властивості на основі ключових параметрів. Обидві сполуки мають подібний профіль, проте є певні відмінності, які можуть впливати на їхню здатність до проникнення через біологічні мембрани та всмоктування в шлунково-кишковому тракті.

За показником ліпофільності (LIPO) сполуки мають помірні значення, що свідчить про їхню збалансовану розчинність у ліпідному середовищі, необхідну для пероральної абсорбції. Розмір молекули (SIZE) знаходиться в межах допустимих значень, що сприяє транспорту через клітинні мембрани. Важливим параметром є полярність (POLAR), яка у сполуки **4** вища порівняно зі сполукою **1**. Це може вказувати на її знижену здатність до пасивної дифузії через ліпідні мембрани, що потенційно впливає на її біодоступність.

Параметр нерозчинності у воді (INSOLU) демонструє схожі значення для обох сполук, що є важливим фактором для підтримки рівноваги між водо- і жиророзчинністю. Ступінь ненасиченості (INSATU) та гнучкість молекули (FLEX) не виходять за межі прийнятності, що свідчить про оптимальну структуру для взаємодії з біологічними мішенями.

Загалом, обидві сполуки мають прийнятні параметри для оральної біодоступності, однак сполука **1** може мати кращу проникність через мембрани завдяки нижчій полярності. Це може робити її перспективнішою для подальшого фармакокінетичного аналізу та оптимізації.

Оцінка лікоподібності для сполуки 1 і сполуки 4 базується на кількох ключових фільтрах, що визначають їх відповідність загальним критеріям лікоподібності. Обидві сполуки задовольняють *правило Ліпінського (Lipinski Rule of Five)*, що свідчить про відсутність критичних порушень у фізико-хімічних властивостях, таких як молекулярна маса, ліпофільність (WLOGP), водневі донори та акцептори. Це є позитивним фактором для потенційного розроблення їх як лікарських засобів.

Однак за іншими фільтрами лікоподібності обидві сполуки мають певні відхилення. Вони не проходять *фільтр Госа (Ghose)* через занадто низьке значення WLOGP (< -0.4), що може вказувати на їхню знижену ліпофільність. Окрім того, вони не відповідають критеріям *Вебера (Veber)*, *Ігана (Egan)* та *Мюгге (Muegge)* через надмірно високе значення топологічної полярної поверхні (TPSA), що перевищує відповідні порогові значення ($> 140 > 131,6$ та > 150 , відповідно). Високий TPSA може негативно впливати на проникнення сполук через клітинні мембрани, що обмежує їхню оральну біодоступність.

Важливим показником є оцінка *біодоступності (Bioavailability Score)*, яка суттєво відрізняється між двома сполуками. Сполука 1 має дуже низьке значення (0,11), що вказує на потенційно погану оральну біодоступність. Натомість у сполуки 4 цей показник становить 0,55, що свідчить про значно вищу ймовірність ефективного всмоктування в шлунково-кишковому тракті.

Таким чином, хоча обидві сполуки демонструють певний потенціал як лікарські засоби завдяки відповідності правилу Ліпінського, сполука 4 має більш сприятливий профіль біодоступності порівняно зі сполукою 1, що робить її більш перспективною для подальшого дослідження та оптимізації.

Запобігаючи підвищенню рівня глікемії після їди, препарати цього класу достовірно знижують рівень інсуліну в крові, що сприяє поліпшенню якості метаболічної компенсації, свідченням чого є зниження рівня глікованого гемоглобіну. Застосування інгібіторів α -глюкозидази як єдиного перорального антидіабетичного засобу достатньо для того, щоб суттєво зменшити вираженість метаболічних порушень у хворих на ЦД 2 типу, які не компенсуються дієтою.

Висновки

1. Інгібітори α -глюкозидази відіграють важливу роль у контролі рівня глюкози в крові, що робить їх перспективними засобами для лікування цукрового діабету 2 типу та інших метаболічних порушень.

2. Досліджені S-похідні 6-(4-етил-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піримідин-2,4(1H,3H)-діонів показали перспективність як потенційні інгібітори α -глюкозидази, що може сприяти розробленню нових гіпоглікемічних препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу.

3. Використання *in silico* методів, зокрема SuperPred і SwissADME, дало змогу спрогнозувати можливі механізми дії досліджених сполук. Висока ймовірність взаємодії з біологічними мішенями, пов'язаними з гіпертензією, діабетом і онкологічними захворюваннями, підтверджує доцільність подальших експериментальних досліджень.

Автори статті щиро дякують Збройним Силам України та редакції наукового журналу «Фармацевтичний журнал» за можливість працювати та публікувати результати досліджень.

Список використаної літератури

1. Sayahi M. H., Zareei S., Halimi M. et al. Design, synthesis, *in vitro*, and *in silico* anti- α -glucosidase assays of *N*-phenylacetamide-1,2,3-triazole-indole-2-carboxamide derivatives as new anti-diabetic agents. *Sci. Rep.* 2024. V. 14. P. 15791. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66201-y>
2. Adib M., Peytam F., Rahmanian-Jazi M. et al. New 6-amino-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones as novel agents to treat type 2 diabetes: A simple and efficient synthesis, α -glucosidase inhibition, molecular modeling and kinetic study. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 155. P. 353–363. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.046>
3. Çapan İ., Hawash M., Qaoud M. T., Jaradat N. Next-generation carbazole-linked 1,2,4-triazole-thione derivatives: Strategic design, synthesis, molecular docking, and evaluation of antidiabetic potential. *ACS Omega*. 2025. V. 10, N 1. P. 848–861. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c07896>
4. Sepehri N., Asemanipoor N., Mousavianfard S. A. New acridine-9-carboxamide linked to 1,2,3-triazole-*N*-phenylacetamide derivatives as potent α -glucosidase inhibitors: design, synthesis, *in vitro*, and *in silico* biological evaluations. *Med. Chem. Res.* 2020. V. 29. P. 1836–1845. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02603-7>
5. Кучеренко Л. І., Карпенко Ю. В., Оглобліна М. В. та ін. Моніторинг властивостей похідних 1,2,4-тріазолу щодо створення оригінальних антимікробних препаратів. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26, № 6. С. 481–489. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.309034>
6. Федотов С. О., Гоцуля А. С., Карпенко Ю. В. Синтез та анагетична активність нових піразоловмісних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16, № 3. С. 205–212. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288364>
7. Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Літун А. П. Пошук молекулярних дескрипторів і комп'ютерний прогноз біологічної активності в ряду *S*-похідних (1,2,4-тріазол-3(2*H*)-іл)метилгіопіримідинів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2024. Т. 17, № 1. С. 5–9. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.298027>
8. Гоцуля А. С., Трофімова Т. С. Синтез та біологічний потенціал *S*-похідних 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-тріазол-5-іл)-метил)-3-метил-ксантину. *Фармац. журн.* 2024. Т. 79, № 1. С. 44–51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.24.05>
9. Karpenko Y. Absorption of free radicals of new *S*-derivatives (1,2,4-triazole-3(2*H*)-yl)methyl thiopyrimidines. *Chemistry Proceedings*. 2024. Vol. 16, N 1. P. 62. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20181>
10. Mohammed Iqbal A. K., Khan A. Y., Kalashetti M. B. et al. Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel thiazolidinedione derivatives containing thiazole/triazole/oxadiazole ring. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 53. P. 308–315. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.015>
11. Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Куліш С. М., Домніч А. В. Синтез і гостра токсичність нових *S*-похідних (1,2,4-тріазол-3(2*H*)-іл)метилгіопіримідинів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16, № 2. С. 158–164. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.274586>
12. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res.* 2019. Vol. 47, N W1. P. W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
13. Morris G. M., Huey R., Lindstrom W. et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* 2009. Vol. 30, N 16. P. 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
14. Bugnon M., Röhrig U. F., Goullieux M. et al. SwissDock 2024: Major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Res.* 2024. Vol. 52. P. W324–W332. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>
15. 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. Vol. 7. P. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

References

1. Sayahi, M. H., Zareei, S., Halimi, M., Alikhani, M., Moazzam, A., Mohammadi-Khanaposhtani, M. ... & Mohammad M. (2024). Design, synthesis, *in vitro*, and *in silico* anti- α -glucosidase assays of *N*-phenylacetamide-1,2,3-triazole-indole-2-carboxamide derivatives as new anti-diabetic agents. *Sci. Rep.*, 14, 15791. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66201-y>
2. Mehdi, A., Fariba, P., Mahmoud, R., Shabnam, M., Hamid Reza, B., Mehdi, J. ... & Bagher, L. (2018). New 6-amino-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diones as novel agents to treat type 2 diabetes: A simple and efficient synthesis, α -glucosidase inhibition, molecular modeling and kinetic study. *Eur. J. Med. Chem.*, 155, 353–363. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.046>

3. Çapan, İ., Hawash, M., Qaoud, M. T., & Jaradat, N. (2025). Next-generation carbazole-linked 1,2,4-triazole-thione derivatives: Strategic design, synthesis, molecular docking, and evaluation of antidiabetic potential. *ACS Omega*, 10 (1), 848–861. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c07896>
4. Sepehri, N., Asemanipoor, N., & Mousavianfard, S. A. (2020). New acridine-9-carboxamide linked to 1,2,3-triazole-N-phenylacetamide derivatives as potent α -glucosidase inhibitors: design, synthesis, *in vitro*, and *in silico* biological evaluations. *Med. Chem. Res.*, 29, 1836–1845. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02603-7>
5. Kucherenko, L. I., Karpenko, Yu. V., Ohloblina, M. V., Zazharskyi, V. V., Bilan, M. V., Kulishenko, O. M. ... & Parchenko, V. V. (2024). Monitoryng vlastyvoستي pokhidnykh 1,2,4-triazolu shchodo stvorennia oryhinalnykh antymikrobynykh preparativ [Monitoring the properties of 1,2,4-triazole derivatives for the development of original antimicrobial drugs]. *Zaporozhye Medical Journal*, 26 (6), 481–489. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.309034> [in Ukrainian].
6. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S., & Karpenko, Yu. V. (2023). Syntez ta analgetychna aktyvnist novykh pirazolovmisnykh pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tiolu [Synthesis and analgesic activity of new pyrazole-containing derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (3), 205–212. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288364> [in Ukrainian].
7. Karpenko, Yu. V., Panasenko, O. I., & Litun, A. P. (2024). Poshuk molekuliarnykh deskryptoriv i kompiuternyi prohnz biolohichnoi aktyvnosti v riadu S-pokhidnykh (1,2,4-triazol-3(2H)-yl)metyl tiopyrimidyniv [Search for molecular descriptors and computer prediction of biological activity in a series of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 17 (1), 5–9. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.298027> [in Ukrainian].
8. Hotsulia, A. S., & Trofimova, T. S. (2024). Syntez ta biolohichniy potentsial S-pokhidnykh 7'-(3-merkapt-4-metyl-1,2,4-triazol-5-yl)-metyl)-3-metyl-ksantynu [Synthesis and biological potential of S-derivatives of 7'-(3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)-methyl)-3-methylxanthine]. *Farmats. zhurn.*, 79, 1, 44–51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.24.05> [in Ukrainian].
9. Karpenko, Y. (2024). Absorption of free radicals of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl thiopyrimidines. *Chemistry Proceedings*, 16 (1), 62. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20181>
10. Mohammed, I., Ashraf, Y. K., Mallikarjun, B. K., Ningaraddi, S. B., Young-Dae, G., & Imitiyaz, M. K. (2012). Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel thiazolidinedione derivatives containing thiazole/triazole/oxadiazole ring. *Eur. J. Med. Chem.*, 53, 308–315. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.015>
11. Karpenko, Y. V., Panasenko, O. I., Kulish, S. M., & Domnich, A. V. (2023). Syntez i hostra toksychnist novykh S-pokhidnykh (1,2,4-triazol-3(2H)-yl)metyl tiopyrimidyniv [Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (2), 158–164. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.274586> [in Ukrainian].
12. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). Swiss Target Prediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res.*, 47 (W1), W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
13. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.*, 30 (16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
14. Marine, B., Ute, F. R., Mathilde, G., Marta, A. S. P., Antoine, D., Olivier, M., & Vincent Z. (2024). Swiss.Dock 2024: Major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and Auto.Dock Vina. *Nucleic Acids Res.*, 52, W324–W332. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>
15. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.*, 7, 42717. doi: <https://doi.org/10.1038/srep42717>

Надійшла до редакції 14 січня 2025 р.
Підписано до друку 15 лютого 2025 р.

Електронна адреса для листування з авторами: karpenko.y.v@gmail.com

(Карпенко Ю. В.)