УДК 615.225.1/.3:547.789:542.9].011/.012 DOI: 10.32352/0367-3057.4.19.07
І. В. ДРАПАК (https://orcid.org/0000-0002-6830-2908), канд. фарм. наук, доцент
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

IN SILICO СКРИНІНГ ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ОСНОВІ ПРИВІЛЕЙОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Ключові слова: *in silico*, серцево-судинні захворювання, п'ятичленні гетероцикли, лікоподібні молекули

I. V. DRAPAK (https://orcid.org/0000-0002-6830-2908)
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

IN SILICO SCREENING OF DRUG-LIKE MOLECULES FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE BASIS OF FIVE-MEMBERED PRIVILEGED HETEROCYCLES

Key words: *in silico*, five-membered heterocycles, cardiovascular diseases, drug-like molecules

Пошук нових перспективних біологічно-активних речовин є мультикритерійним завданням, так як, крім специфічної біологічної активності, необхідний також мінімум побічних і токсичних ефектів та задовільні біофармацевтичні, фармакокінетичні характеристики потенційного лікарського препарату [1]. Переважна більшість синтетичних на напівсинтетичних лікарських засобів та біологічно активних речовин є похідними гетероциклічних систем. Серед різноманітних гетероциклічних систем особливу увагу привертають похідні п'ятичленних нітроген- та сульфурвмісних гетероциклів, більшість з яких у сучасній медичній хімії відносять до так званих привілейованих структур [2–4]. Привілейована структура являє собою підструктуру або навіть «шаблон», який забезпечує підвищену можливість реалізації біологічного ефекту через, в основному, оптимальне значення таких характеристик молекули як об'єм, електронегативність, поляризованість, гідрофобність, частковий атомний заряд. Такі привілейовані структури часто містять ароматичну гетероциклічну систему, здатну взаємодіяти з багатьма гідрофобними залишками, присутніми в передбачуваних орієнтаціях простору. Сполуки з такими привілейованими гетероциклами мають підвищений шанс бути біологічно активним суб'єктом, підкреслюючи їх корисність у процесі виявлення фармацевтичних препаратів [5]. Одними з лідерів зазначених привілейованих гетероциклів є похідні тіазолу, тіадіазолу, триазолу з аміно-, тіо-, меркапто- та іншими групами. Окрім того, такі гетероциклічні скафолди часто розглядаються як біоміметики, дія яких є подібною та пов'язується з кількома біологічними видами активності. Найбільша кількість досліджень присвячена вивченню противірусної, антимікробної, гіпоглікемічної, протизапальної та протипухлинної активності [2–5]. Ці гетероцикли/каркаси мають здатність зв'язування з рядом біомішеней, так як мають «сприятливі» структурні та фізико-хімічні властивості. Така різноманітність векторів біологічної активності привертає увагу дослідників, що займаються пошуком поліфунціональних сполук, які б мали кілька видів біологічної активності, а також є основою встановлення залежностей структура–активність при моделюванні високоактивних нових лікоподібних сполук [1].

Останні десятиліття мали величезні успіхи в поглибленні знань та розуміння патогенезу різних захворювань, від демаркації генів до клітинних шляхів, що мають вирішальне значення для розвитку хвороб. Стан захворювання зазвичай включає в себе різні патологічні процеси, які взаємопов'язані через складну мережу, тому багатофакторний характер спостерігається при великих хронічних захворюваннях. На

© І. В. Драпак, 2019

сьогодні переважаючою є концепція так званого «єдиного удару», коли цільові біологічно активні сполуки та лікоподібні молекули діють на певну, як правило одну, біологічну мішень. Проте, з часом з'явився більш комплексний (поліфармакологічний) підхід, який передбачає, що одна й та сама речовина одночасно впливає на різні метаболічні шляхи та біологічні мішені залучені в різні етапи розвитку тієї чи іншої (або кількох) патології [6]. Такий підхід актуальний у боротьбі з багатофакторними захворюваннями, такими як рак, ВІЛ-інфекція, метаболічні захворювання, а також серцево-судинні захворювання. Незважаючи на те, що серцево-судинні захворювання та рак розглядаються як два зовсім різних захворювання, останні дослідження показують, що ці дві хвороби мають загальні фактори ризику, такі як ожиріння, діабет та хронічне запалення [7]. Окрім того, відомо, що велика кількість лікарських засобів, що використовуються для лікування раку, спричинюють низку порушень зі сторони серцево-судинної системи. Це саме стосується і великої кількості нових також біологічно активних лікоподібних молекул із протипухлинним ефектом – коли токсичність, а зокрема кардіотоксичність, є одним із лімітуючих факторів. Таким чином, перспективним є пошук нових лікоподібних молекул, що виявляють як протипухлинні, так і кардіопротекторні властивості. Крім того, біологічні механізми, що враховують обидва захворювання, потребують всебічного вивчення можливого застосування деяких протиракових агентів для терапії серцево-судинних захворювань і навпаки [8].

Актуальним є *in silico* скринінг серед привілейованих п'ятичленних гетероциклічних систем лікоподібних молекул для лікування серцево-судинних хворіб.

Метою роботи був пошук синтетичних лікоподібних молекул на основі функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем як елемента теоретичної платформи для раціонального дизайну сполук, що діють на серцево-судинну систему та прогнозування можливих механізмів їх дії.

Матеріали та методи дослідження

Функціоналізовані п'ятичленні гетероцикли та споріднені гетероциклічні системи. Об'єктами дослідження були похідні неконденсованих та конденсованих п'ятичленних гетероциклів: хроменотіопіранотіазол-2-они, ізотіохромено[4*a*,4-*d*] тіазоли, бензопіридоліндолдіони, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентетраони, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентріони, 5-ариліден-тіазолідин-4-они,3-(бензотіазол-2-іламіно)-5-ілідeн-2-тіоксо-тіазолідин-4-они, 2-ариліміно(аміно)тіазоли, 2-ариламіно-1,3,4-тіадіазоли, 3-алкіл-2-алкілімінотіазолідинони-4 та конденсовані полігетероциклічні макрогетероцикли на їх основі, 1-алкіл-2-заміщені-1,3,4-триазоли, а також похідні 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот.

In silico підходи до аналізу молекулярної структури, прогнозування біологічної активності та токсичності. Для оптимізації структур та розрахунку молекулярних дескрипторів застосовувався програмний пакет Hyper-Chem 7.5 [9]. Для прогнозування біологічної активності досліджуваних сполук було використано програмний пакет PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) [10]. Молекулярний докінг проводили з використанням програмного пакету AutoDock 4.2 [11**],** структуру використаних біомішеней отримано з Protein Data Bank (PDB) [12]. Прогнозування токсичності – середня летальна доза (LD_{50}) проведено на основі програмного пакету PROTOX [13] та класифіковано відповідно до Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals categories [14].

Результати дослідження та обговорення

Відібрано сфокусовані суб-бібліотеки малих синтетичних лікоподібних молекул на основі функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем (рис. 1), а саме: 3,5a,6,11b-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4′,3′:4,5]

тіопірано[2,3-d]тіазол-2-они (**група I**); ізотіохромено[4*a*,4-*d*]тіазоли (**група II**); бензо[f] піридол[1,2-a]індол-6,11-діони (**група III**); 1*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[b]флуорен-2,4,5,10-тетраони (**група IV**); 3H-11-тіа-1,3-діаза-бензо[b]флуорен-4,5,10-тріони (**група V**); 5-ариліден-тіазолідин-4-они (**група VI**); 3-(бензотіазол-2-іл-аміно)-5-ілідeн-2-тіоксо-тіазолідин-4-они (**група VII**); 2-ариліміно(amino)тіазоли (**група VIII**); 2-ариламіно-1,3,4-тіадіазол (**група IX**); 2-меркаптоарил(гетерил)акрилові кислоти (**група X**); біс 3-алкіл-2-алкілімінотіазолідинони-4 та конденсовані полігетероциклічні макрогетероцикли на їх основі (**група XI**); біс 1-алкіл-2-заміщені-1,3,4-триазоли (**група XII**).

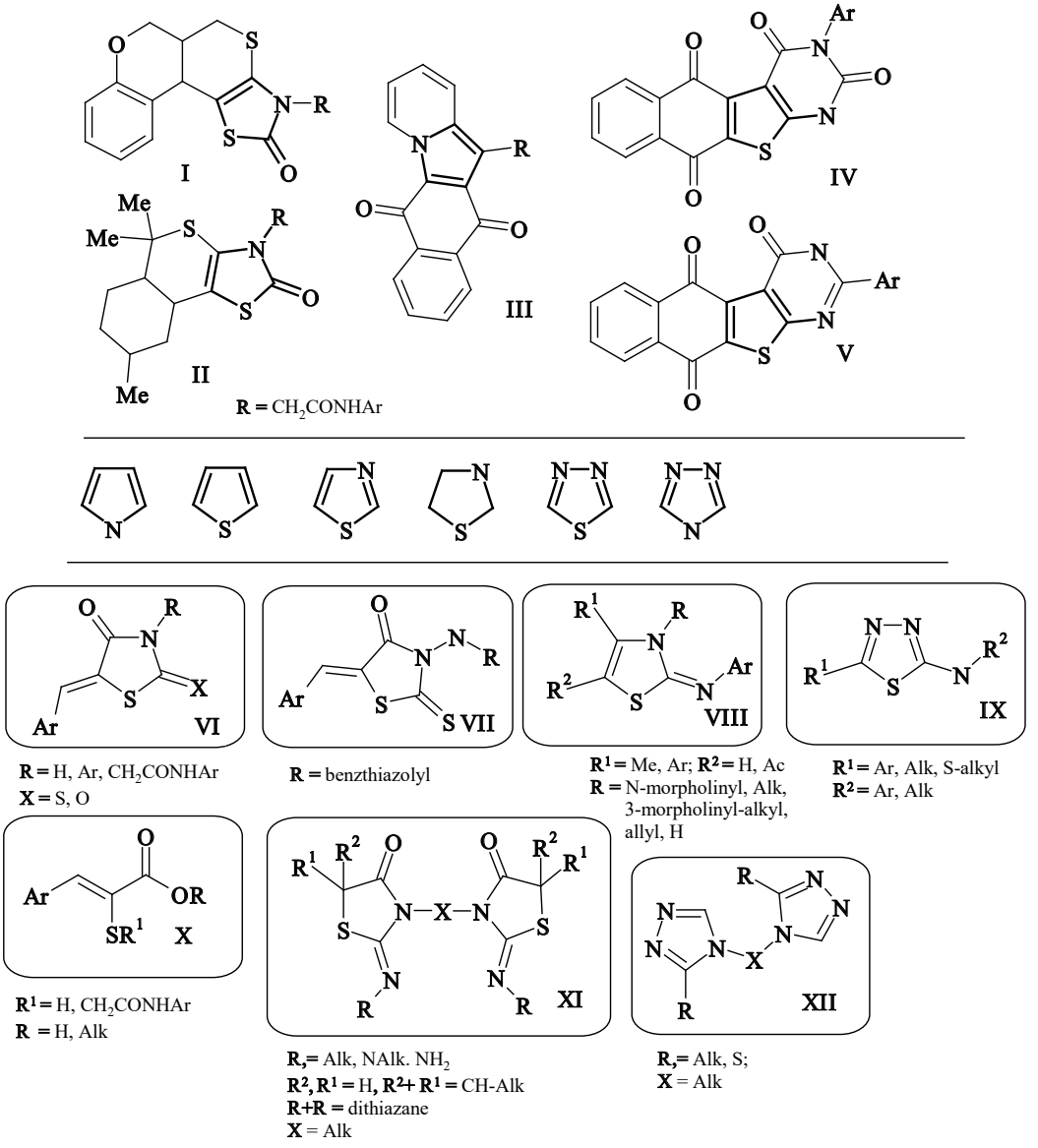


Рис. 1. **Структура сфокусованих суб-бібліотек функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів, споріднених гетероциклічних систем та деяких структурно споріднених аналогів, що використовували в дослідженні**

Попередню оптимізацію структури молекул досліджуваних сполук та генерування 3D-структури проводили методом молекулярної механіки ММ+ до досягнення RMS градієнта менше 0,1 ккал/(моль·Å), остаточну мінімізацію енергій досліджуваних структур здійснювали напівемпіричним квантово-хімічним методом AM1 до

досягнення RMS градієнта менше 0,01 ккал/(моль·Å) [9]. Наступним етапом був розрахунок молекулярних дескрипторів досліджуваних сполук [9, 13] та оцінка лікоподібних параметрів відповідно до правил Ліпінського [15] Сполуки із незадовільними значеннями були виключені із дослідження (молекулярна маса < 500; здатність бути акцептором протону < 10; здатність бути донором протону < 5; обертання зв'язків< 8; ліпофільність (logP) < 5.

Первинний скринінг та прогнозування біологічної активності досліджуваних сполук проведено з використанням програмного пакету PASS [10, 16]. За даними прогнозування біологічної активності PASS були оцінені вірогідні види біологічної дії досліджуваних речовин та відібрані сполуки з найбільшою ймовірністю реалізації певного виду активності (оцінка ймовірності наявності кожного виду активності Pa). За результатами прогнозування встановлено, що для конденсованих гетероциклічних систем похідних 3,5a,6,11b-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4′,3′:4,5]тіопірано[2,3-d] тіазол-2-онів (**I**) найбільш прогнозованою активністю є антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,6–0,8). Для похідних ізотіохромено[4*a*,4-*d*]тіазолу (**II**) найбільш прогнозованою активністю є антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,7–0,9) та антиекзематична дія (0,7–0,9). Для похідних бензо[f]піридо[1,2-a]індол-6,11-діону (**III**) найбільш прогнозованою є антинеопластична активність (0,6–0,8), антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,6–0,9) та інгібування глюконат-2-дегідрогінази (0,6–0,7). Для 1*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[b]флуорен-2,4,5,10-тетраонів (**IV**) прогнозована спазмолітична (0,7–0,8) та сечогінна (0,6–0,7) дія, а також антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,6–0,8). Для 3H-11-тіа-1,3-діаза-бензо[b]флуорен-4,5,10-тріонів (**V**) прогнозований антагонізм до анафілатоксин-рецепторів (0,6–0,8), антинеопластична активність (0,6–0,9). 5-Іліден-тіазолідин-4-они (**VI**) прогнозовано інгібітори тіолпротеази (0,6–0,8) та Мус-інгібітори (0,7–0,8), 3-(бензотіазол-2-іламіно)-5-іліден-2-тіоксо-тіазолідин-4-они (**VII**) – антагоністи Mcl-1 (0,8–0,9), інгібітори тіолпротеази (0,6–0,8), інгібітори PfA-M1 амінопептидази (0,8–0,9). 2-Ариліміно(аміно)тіазоли (**VIII**) – прогнозовано препарати для лікування атеросклерозу (0,5–0,9), антагоністи холестиролу(0,6–0,9), активатори K каналів(0,5–0,7), а також прогнозується антиішемічна та церебральна дія (0,5–0,9). 2-Ариламіно[1,3,4]тіадіазол (**IX**) – інгібітори Cl-транспортної АТФази (0,7–0,8) та інгібітори транскрипційного фактору STAT3 (0,7–0,9) (STAT3 сигналізація є одним з регуляторних шляхів, залучених у розвиток запалення та раку. Активація STAT3 при різних ракових захворюваннях людини супроводжується посиленням проліферації, ангіогенезу та метастазування [17]. 2-Меркаптоарил(гетерил)акрилові кислоти (**X**) – антагоністи Mcl-1 (0,7–0,9), інгібітори NADPH пероксидази (0,6–0,8). Для біс 3-алкіл-2-алкілімінотіазолідинонів-4 та конденсованих полігетероциклічних макрогетероциклів на їх основі (**XI**) прогнозована противірусна дія (0,5–0,8), протиартритна (0,6–0,9), хемосенсибілізуюча (0,7–0,8) та цитостатична дія (0,5), а також інгібування інсулізину (0,6–0,8). Для 1-алкіл-2-заміщені-1,3,4-триазолів (**XII**) прогнозована антиішемічна, церебральна, антиангінальна дія (0,6–0,9) та лікування фобій (0,8).

Відповідно до даних PASS-прогнозу, для більшості сполук, що відносяться до похідних тіазолідинонів (групи **VI**–**VIII**) притаманною є протипухлинна дія (н. д. інгібування STAT). У цьому ряду синтезованих сполук індекс вірогідності інгібування STAT знаходиться в інтервалі від 0,5 до 0,8, що свідчить про перспективність досліджень на протипухлинну активність. Для деяких похідних цього класу тіазолідинонів протирухлинну активність часто підтверджено експериментально [18, 19]. Вплив на серцево-судинну систему за результатами прогнозування не є найбільш характерним для досліджуваних сполук, проте для 2-ариліміно(аміно)тіазолів (**VIII**) передбачається антиішемічна, церебральна, антиатеросклеротична дія і прогнозуються гіпохо-

лестиринемічний ефект та для 1-алкіл-2-заміщені-1,3,4-тріазолів (**XII**) прогнозована антиішемічна, церебральна, антиангінальна дія. Для похідних тіадіазолу (**IX**) поряд із найбільш прогнозованою протипухлинною активністю цікавим є прогноз щодо інгібування хлор-транспортної АТФ-ази. Цей фермент класу гідролаз належить до сімейства АТФ-фосфогідролаз, що впливають на трансмембранне перенесення речовин, що може бути пов'язаним з реалізацією діуретичної активності.

Наступним етапом було проведення докінгових досліджень до ймовірних біомішеней, що асоційовані з механізмом дії серцево-судинних препаратів, а саме інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібіторів рецепторів ангіотензину II, кардіопротекторів, діуретиків, блокаторів кальцієвих каналів. Як біологічні мішені для дослідження було використано наступні макромолекули з PDB: 1r4l [20], 3nxq [21], 3r8a [22], 4bzr [23], 3o2g [24], 4kuv [25], 3hs4 [26], 2h4n [27], 5kmd [28]. Результати представляли в формі прогнозованої енергії зв'язування з біомішенню (код PDB) та групували відповідно до структури кожної групи досліджуваних сполук. Результати наведено для кожної групи сполук на прикладі вибраних сполук (табл. 1). Результати докінгових досліджень свідчать про афінність хроменотіопіранотіазол-2-онів, ізотіохромено[4*a*,4-*d*] тіазолів, бензопіридоліндолдіонів, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентетраонів, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентріонів до біомішені 3r8a. 2-Меркаптоарил(гетерил)акрилові кислоти та біс 3-алкіл-2-алкілімінотіазолідинони-4 і конденсовані полігетероциклічні макрогетероцикли на їх основі характеризуються низькою аффінністю з досліджуваними біомішенями. Для похідних триазолу прогнозується високий вплив на серцево-судинну систему згідно з PASS, але згідно з даними докінгу – менша афінність до досліджуваних біомішеней. Для сполук на основі тіазольного скафолду прогнозується висока афінність до біомішеней 1r4l, 3nxq, 3r8a, 4bzr, 3o2g, 5kmd, які асоціюються із механізмом гіпотензивної та кардіопротекторної дії. Для похідних тіадіазолу характерна найвища афінність до біомішеней 4kuv, 3hs4, 2h4n та 3o2g, які асоціюються із діуретичною та кардіопротекторною активністю. На рис. 2, 3 подано візуалізацію області зв'язування сполук із найбільшою афінністю до біомішеней.

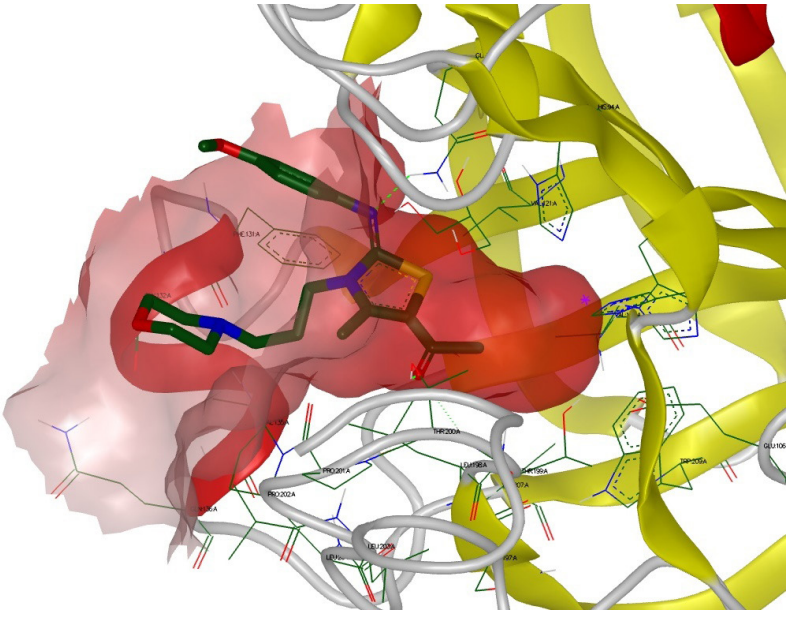


Рис. 2. **Візуалізація області зв'язування 1-[2-(4-метокси-фенілімінo)-4-метил-3-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-2,3-дигідро-тіазол-5-іл]-етанону (група VIII) з АПФ-спорідненою карбоксипептидазою (1r4l)**

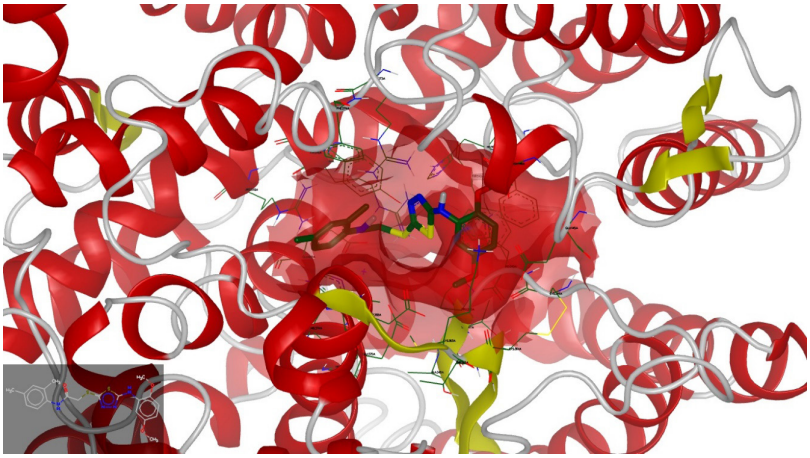
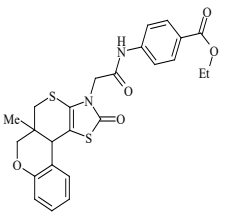
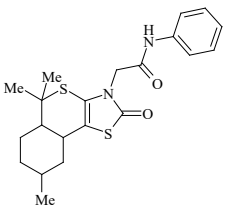
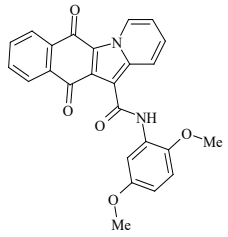


Рис. 3. **Візуалізація області зв'язування 2-[5-(2,5-диметокси-феніламіно)-[1,3,4]тіадіазол-2-іл-сульфаніл]-N-(2,4-диметил-феніл)-ацетаміду (група IX) з карбоангідразою II (kuv4)**

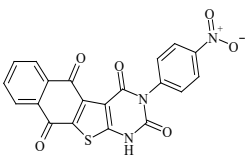
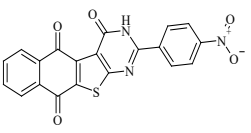
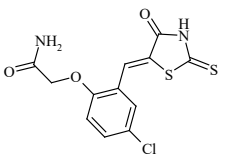
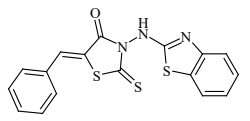
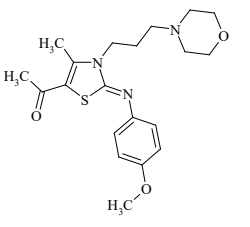
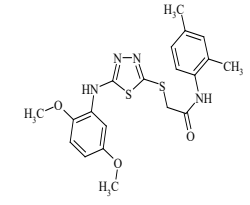
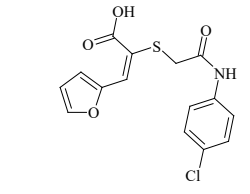
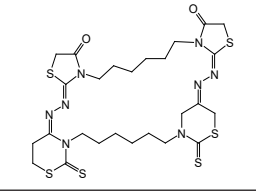
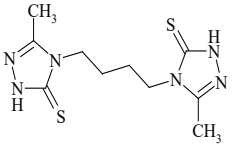
В таблиці також наведено значення молекулярної маси (ММ), logP та значення LD_{50} досліджуваних сполук згідно з прогнозуванням, яке проведено з використанням програмного пакета PROTOX [13]. Прогнозовано – найбільш токсичними є сполуки **I**, **II** та **VI** груп і згідно з класифікацією Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals categories [14] ці сполуки належать до 3 класу токсичності. Найменш токсичними згідно з прогнозуванням є похідні 2-аміно-1,3-тіазолу, які належать до 5 класу токсичності.

Таблиця

Прогностичні значення молекулярних параметрів досліджуваних груп сполук

Група сполук	Структура сполук	Прогнозована енергія зв'язування з біомішенню (код PDB)									LogP	ММ	LD_{50} мг/кг (клас)
		1r4l	3nxq	3r8a	4bzr	3o2g	4kuv	2h4n	3hs4	5kmd			
I		-8,37	-8,38	-9,14	-8,54	-3,72	-8,15	-6,58	-4,65	-7,78	2,48	496,6	300 (3)
II		-8,43	-7,46	-9,55	-8,67	-8,08	-7,17	-8,20	-7,81	-7,80	3,13	402,57	175 (3)
III		-8,35	-7,54	-9,55	-8,96	-6,10	-8,40	-8,65	-8,31	-8,20	-0,42	412,44	1 500 (4)

Продовження табл.

Група сполук	Структура сполук	Прогнозована енергія зв'язування з біомішенню (код PDB)									LogP	MM	LD_{50} мг/кг (клас)
		1r4l	3nxq	3r8a	4bzr	3o2g	4kuv	2h4n	3hs4	5kmd			
IV		-8,12	-7,21	-9,32	-8,42	-5,34	-8,48	-7,69	-7,75	-7,94	-2,42	422,39	3 000 (5)
V		-8,89	-7,77	-9,03	-8,94	-8,55	-7,28	-6,80	-5,72	-8,29	-1,99	405,38	1 000 (4)
VI		-6,70	-6,65	-7,97	-7,12	-7,74	-7,36	-6,87	-7,36	-6,39	0,86	328,79	300 (3)
VII		-8,20	-7,91	-8,71	-7,70	-8,75	-7,76	-7,98	-7,91	-7,75	4,58	367,51	2 000 (4)
VIII		-10,15	-7,66	-9,68	-8,26	-9,29	-6,96	-7,54	-7,97	-8,94	1,62	403,54	3 000 (5)
IX		-8,54	-8,31	-8,43	-9,87	-8,89	-10,19	-8,53	-8,65	-7,33	5,0	430,54	600 (4)
X		-7,12	-6,01	-7,06	-7,09	-8,20	-6,27	-6,84	-7,21	-6,04	0,25	303,33	1 563 (4)
XI		-6,30	-5,43	-7,63	-7,24	-6,47	-5,85	-7,68	-6,50	-7,30	5,20	685,01	650 (4)
XII		-7,90	-8,33	-6,78	-6,46	-8,90	-8,20	-7,56	-6,35	-7,48	2,57	286,42	2 190 (5)

Прогнозування середньої летальної дози показало, що сполуки **I, II, VI** групи належать до 3 класу токсичності, сполуки **III**–**V, VII**–**XII** груп до 4–5 класу токсичності, що має переваги при створенні потенційних лікоподібних препаратів.

Висновки

1. Згруповано хімічно диверсифіковані функціоналізовані та конденсовані похідні п'ятичленних гетероциклів (тіазолу, тіазолідину, тіадіазолу, піразолу, тіофену, триазолу) у сфокусовані суб-бібліотеки сполук. Проведено прогнозування біологічної активності, оцінку аффінності до потенційних біологічних мішеней та прогнозування лікоподібних параметрів і гострої токсичності.

2. Показано, що для сполук на основі тіазольного та тіадіазольного скафолдів характерна найвища афінність до біомішеней, що узгоджується з даними прогнозування PASS. Для похідних триазолу прогнозується вплив на серцево-судинну систему згідно з PASS, але прогнозується менша афінність до біомішеней згідно з даними докінгу. Натомість для інших груп похідних, особливо конденсованих гетероциклічних систем, вплив на серцево-судинну систему є малоймовірним (на основі PASS).

3. Прогностичні значення параметрів досліджуваних груп сполук можуть бути теоретичною платформою для синтезу *de novo* потенційних препаратів для лікування серцево-судинних хворіб.

Список використаної літератури

1. *Morphy R., Rankovic Z.* The Physicochemical Challenges of Designing Multiple Ligands // J. med. chem. – 2006. – V. 49, N 16. – P. 4961–4970. http://doi.org/10.1021/jm0603015

2. *Welsch M. E., Snyder S. A., Stockwell B. R.* Privileged scaffolds for library design and drug discovery // Current opinion in chemical biology. – 2010. – V. 14, N 3. – P. 347–361. http://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.02.018

3. *Oh S., Park S. B.* A design strategy for drug-like polyheterocycles with privileged substructures for discovery of specific small-molecule modulators // Chemical Communications. – 2011. – V. 47, N 48. – P. 12754–12761. http://doi.org/10.1039/C1CC14042F

4. *Mendgen T., Steuer C., Klein C. D.* Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry // J. med. chem. – 2012. – V. 55, N 2. – P. 743–753. http://doi.org/10.1021/jm201243p

5. *Klekota J., Roth F. P.* Chemical substructures that enrich for biological activity // Bioinformatics. – 2008. –V. 24, N 21. – P. 2518–2525. http://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn479

6. *Srinivas Reddy, Shuxing Zhang.* Polypharmacology: drug discovery for the future // Expert Rev. Clin. Pharmac. – 2013. – V. 6, N 1. http://doi.org/10.1586/ecp.12.74

7. *Koene R. J., Prizment A. E., Blaes A., Konety S. H.* Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer // Circulation. – 2016. – V. 133, N 11. – P. 1104–1114. http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406

8. *Nan Wua, Yizhen Xiec, Burton B. Yang*. Anti-cancer drugs for cardioprotection // Cell cycle. – 2017. – V. 16, N 2. – P. 155–156. http://doi.org/10.1080/15384101.2016.1242536

9. HyperCube, Inc.: Hyperchemsoftware. Hypercube, Inc, 1115 NW 4thStreet, Gainesville, FL 32601 USA. http://www.hyper.com

10. PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) [Electronic resource] – Access to the resource: http://www.way2drug.com/PASSOnline/

11. AutoDock 4.2 [Electronic resource] – Access to the resource: http://autodock.scripps.edu/faqs-help/manual/autodock-4-2-user-guide

12. Protein Data Bank (PDB) [Electronic resource] – Access to the resource: www.rcsb.org

13. PROTOX [Electronic resource] – Access to the resource: http://tox.charite.de/protox_II/

14. Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals categories – N-Y: United Nation, 2015. – 527 p. http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_welcome_e.html

15. *Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W. at al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeabilityin drug discovery and development settings // Advanced Drug Delivery Rev. – 2012. – V. 64. – P. 4–17. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019

16. *Filimonov D. A., Lagunin A. A, Gloriozova T. A. at al*. Prediction of the biological activity spectra of organic compound using the PASS online web-resource // Chemistry Heterocyclic Compounds. – 2014. – V. 50, N 3. – P. 444–457. http://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1

17. *David E.* Levy, Chien-kuo Lee What does Stat3 do. // J. Clin. Investigation. – 2002. – V. 109 (9). – P. 1143–1148. http://doi.org/10.1172/JCI15650

18. *Мосула Л. М., Зіменковський Б. С., Огурцов В. В. та ін.* Протипухлинна активність та QSAR-аналіз похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом у молекулах // Фармац. журн. – 2010. – № 2. – С. 77–83.

19. *Крищишин А. П., Драпак І. В., Зіменковський Б. С. та ін*. *In silico* підходи для раціонального дизайну потенційних протиракових агентів з групи хромено [4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазолу // Клін. фармація, фармакотерапія та мед. стандартизація. – 2011. – № 1–2 (10–11). – С. 188–196.

20. *Liang Xiao, Karla K. V. Haack, Irving H*. Zucker Angiotensin II regulates ACE and ACE2 in neurons through p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling // Amer. J. Cell-Phisiology. – 2013. – V. 304, N 11. – P. 1073–1079. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00364.2012

21. *Anthony C. S., Corradi H. R.* AngiotensinConvertingEnzyme N domain glycsoylation mutant (Ndom389) incomplexwith RXP407 // J. Biol. Chem. – 2010. – V. 285. – P. 35685–35693. http://doi.org/10.1074/jbc.M110.167866

22. *Casimiro-Garcia A., Filzen G. F., Flynn D. et al.* X-ray crystal structure of the nuclear hormone receptor PPAR-gammain a complex with a compound with dual PPAR gamma agonismand Angiotensin II Type I receptor antagonism activity // J. med. chem. – 2011. – V. 54. – P. 4219–4233. http://doi.org/10.2210/pdb3R8A/pdb

23. *Kramer G. J., Mohd A.* Human testis angiotensin converting enzyme in complex with K-26 // Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 283. – P. 4347–4369 . http://doi.org/10.1111/febs.13928

24. *Krojer T., Kochan G., McDonough M. A. et al*. Crystal Structure of Human gamma-butyrobetaine,2-oxoglutarate dioxygenase 1 (BBOX1) // Chem. Biol. – 2010. – V**.** 17. – P. 1316–1324. http://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.09.016

25. *Ferraroni M*. Crystal structure of human carbonicanhydrase II in complex with the 5-(3-(4-chlorophenylsulfonyl)ureido)pyridine-2-sulfonamide inhibitor-pdb. – 2013. http://doi.org/10.2210/pdb4KUV/pdb

26. *Sippel K. H., Robbins A. H., Domsic J. et al.* High-resolution structure of human carbonic anhydrase II complexed with acetazolamide reveals insights into inhibitor drug design // Acta Crystallografica. – 2009. – V. 65. – P. 992–995. http://doi.org/10.1107/S1744309109036665

27. *Zoë Fisher S., Mayank Aggarwal, Andrey Y. Kovalevsky et al.* Neutron Diffraction of Acetazolamide-Bound Human Carbonic Anhydrase II Reveals Atomic Details of Drug Binding // J. Amer. Chem. Society. – 2012. – V. 134, N 36. – P. 14726–14729. https://doi.org/10.1021/ja3068098

28. *Tang L., El-Din T. M., Swanson T. M. et al.* Structural basis for inhibition of a voltage-gated Ca(2+) channel by Ca(2+) antagonist drugs // Nature. – 2016. – V. 537. – P. 117–121. http://doi.org/10.1038/nature19102

R e f e r e n c e s

1. *Morphy R., Rankovic Z.* The Physicochemical Challenges of Designing Multiple Ligands // J. med. chem. – 2006. – V. 49, N 16. – P. 4961–4970. http://doi.org/10.1021/jm0603015

2. *Welsch M. E., Snyder S. A., Stockwell B. R.* Privileged scaffolds for library design and drug discovery // Current opinion in chemical biology. – 2010. – V. 14, N 3. – P. 347–361. http://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.02.018

3. *Oh S., Park S. B.* A design strategy for drug-like polyheterocycles with privileged substructures for discovery of specific small-molecule modulators // Chemical Communications. – 2011. – V. 47, N 48. – P. 12754–12761. http://doi.org/10.1039/C1CC14042F

4. *Mendgen T., Steuer C., Klein C. D.* Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry // J. med. chem. – 2012. – V. 55, N 2. – P. 743–753. http://doi.org/10.1021/jm201243p

5. *Klekota J., Roth F. P.* Chemical substructures that enrich for biological activity // Bioinformatics. – 2008. –V. 24, N 21. – P. 2518–2525. http://doi.org/10.1093/bioinformatics/btn479

6. *Srinivas Reddy, Shuxing Zhang.* Polypharmacology: drug discovery for the future // Expert Rev. Clin. Pharmac. – 2013. – V. 6, N 1. http://doi.org/10.1586/ecp.12.74

7. *Koene R. J., Prizment A. E., Blaes A., Konety S. H.* Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer // Circulation. – 2016. – V. 133, N 11. – P. 1104–1114. http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406

8. *Nan Wua, Yizhen Xiec, Burton B. Yang*. Anti-cancer drugs for cardioprotection // Cell cycle. – 2017. – V. 16, N 2. – P. 155–156. http://doi.org/10.1080/15384101.2016.1242536

9. HyperCube, Inc.: Hyperchemsoftware. Hypercube, Inc, 1115 NW 4thStreet, Gainesville, FL 32601 USA. http://www.hyper.com

10. PASS C&T (Prediction Activity Spectra for Substances: Complex & Training) [Electronic resource] – Access to the resource: http://www.way2drug.com/PASSOnline/

11. AutoDock 4.2 [Electronic resource] – Access to the resource: http://autodock.scripps.edu/faqs-help/manual/autodock-4-2-user-guide

12. Protein Data Bank (PDB) [Electronic resource] – Access to the resource: www.rcsb.org

13. PROTOX [Electronic resource] – Access to the resource: http://tox.charite.de/protox_II/

14. Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals categories – N-Y: United Nation, 2015. – 527 p. http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_welcome_e.html

15. *Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W. at al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeabilityin drug discovery and development settings // Advanced Drug Delivery Rev. – 2012. – V. 64. – P. 4–17. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019

16. *Filimonov D. A., Lagunin A. A, Gloriozova T. A. at al*. Prediction of the biological activity spectra of organic compound using the PASS online web-resource // Chemistry Heterocyclic Compounds. – 2014. – V. 50, N 3. – P. 444–457. http://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1

17. *David E.* Levy, Chien-kuo Lee What does Stat3 do. // J. Clin. Investigation. – 2002. – V. 109 (9). – P. 1143–1148. http://doi.org/10.1172/JCI15650

18. *Mosula L. M., Zimenkovsky B. S., Ogurtsov V. V. ta in*. Protypuchlynna actyvnist ta QSAR-analis pohidnyh rodaninu z benztiazolnym fragmentom u molekulah // Farmats. zh. – 2010. – № 2. – S. 77–83.

19. *Kryschyshyn A. P., Drapak I. V., Zimenkovsky B. S. ta in*. *In silico* pidhody dlya racionalnoho dysaynu potenciynyh protyracovyh agentiv z grupy chromeno [4’,3’:4,5]tiopirano[2,3-d]tiazolu // Klin. farmaciya, farmacoterapiya ta medychna standartyzaciya. – 2011. – № 1–2 (10–11). – S. 188–196.

20. *Liang Xiao, Karla K. V. Haack, Irving H*. Zucker Angiotensin II regulates ACE and ACE2 in neurons through p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling // Amer. J. Cell-Phisiology. – 2013. – V. 304, N 11. – P. 1073–1079. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00364.2012

21. *Anthony C. S., Corradi H. R.* AngiotensinConvertingEnzyme N domain glycsoylation mutant (Ndom389) incomplexwith RXP407 // J. Biol. Chem. – 2010. – V. 285. – P. 35685–35693. http://doi.org/10.1074/jbc.M110.167866

22. *Casimiro-Garcia A., Filzen G. F., Flynn D. et al.* X-ray crystal structure of the nuclear hormone receptor PPAR-gammain a complex with a compound with dual PPAR gamma agonismand Angiotensin II Type I receptor antagonism activity // J. med. chem. – 2011. – V. 54. – P. 4219–4233. http://doi.org/10.2210/pdb3R8A/pdb

23. *Kramer G. J., Mohd A.* Human testis angiotensin converting enzyme in complex with K-26 // Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 283. – P. 4347–4369 . http://doi.org/10.1111/febs.13928

24. *Krojer T., Kochan G., McDonough M. A. et al*. Crystal Structure of Human gamma-butyrobetaine,2-oxoglutarate dioxygenase 1 (BBOX1) // Chem. Biol. – 2010. – V**.** 17. – P. 1316–1324. http://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.09.016

25. *Ferraroni M*. Crystal structure of human carbonicanhydrase II in complex with the 5-(3-(4-chlorophenylsulfonyl)ureido)pyridine-2-sulfonamide inhibitor-pdb. – 2013. http://doi.org/10.2210/pdb4KUV/pdb

26. *Sippel K. H., Robbins A. H., Domsic J. et al.* High-resolution structure of human carbonic anhydrase II complexed with acetazolamide reveals insights into inhibitor drug design // Acta Crystallografica. – 2009. – V. 65. – P. 992–995. http://doi.org/10.1107/S1744309109036665

27. *Zoë Fisher S., Mayank Aggarwal, Andrey Y. Kovalevsky et al.* Neutron Diffraction of Acetazolamide-Bound Human Carbonic Anhydrase II Reveals Atomic Details of Drug Binding // J. Amer. Chem. Society. – 2012. – V. 134, N 36. – P. 14726–14729. https://doi.org/10.1021/ja3068098

28. *Tang L., El-Din T. M., Swanson T. M. et al.* Structural basis for inhibition of a voltage-gated Ca(2+) channel by Ca(2+) antagonist drugs // Nature. – 2016. – V. 537. – P. 117–121. http://doi.org/10.1038/nature19102

Надійшла до редакції 30 травня 2019 р.
Підписано до друку 18 червня 2019 р.

І. В. Драпак (https://orcid.org/0000-0002-6830-2908)
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

IN SILICO СКРИНІНГ ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ОСНОВІ ПРИВІЛЕЙОВАНИХ П’ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Ключові слова: *in silico*, серцево-судинні захворювання, п’ятичленні гетероцикли, лікоподібні молекули.

А Н О Т А Ц І Я

Серед різноманітних гетероциклічних систем особливу увагу привертають похідні п’ятичленних гетероциклів, більшість з яких в сучасній медичній хімії відносять до так званих привілейованих структур. Актуальним є *in silico* скринінг серед них лікоподібних молекул для лікування серцево-судинних хвороб.

Метою роботи був пошук синтетичних лікоподібних молекул на основі функціоналізованих п’ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем як елемента теоретичної платформи для раціонального дизайну сполук, що діють на серцево-судинну систему, та прогнозування можливих механізмів їх дії.

Об'єктами дослідження були похідні неконденсованих та конденсованих п'ятичленних гетероциклів. У роботі застосовано *in silico* підходи із використанням програм: Hyper-Chem, PASS, AutoDock**,** PROTOX.

На основі попередніх досліджень відібрано сфокусовані суб-бібліотеки малих синтетичних лікоподібних молекул на основі функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем у 12 груп. Проведено оптимізацію структур досліджуваних сполук та розраховано лікоподібні параметри, проведено прогнозування активності, гострої токсичності та докінгові дослідження до ймовірних біомішеней, які асоціюються із механізмом дії серцево-судинних препаратів. Показано, що для сполук на основі тіазольного та тіадіазольного скафолдів характерна найвища афінність до біомішеней, що узгоджується з даними прогнозування на основі PASS.

Згруповано хімічно диверсифіковані функціоналізовані та конденсовані похідні п'ятичленних гетероциклів (тіазолу, тіазолідину, тіадіазолу, піразолу, тіофену, триазолу) у сфокусовані суб-бібліотеки сполук. На основі проведеного прогнозування біологічної активності, оцінки аффінності до потенційних біологічних мішеней та прогнозування лікоподібних параметрів і гострої токсичності встановлено, що сполуки на основі тіазольного та тіадіазольного скафолдів є перспективними об'єктами для спрямованого синтезу та модифікації як потенційні серцево-судинні агенти. Прогностичні значення параметрів досліджуваних груп сполук можуть бути теоретичною платформою для синтезу *de novo* потенційних препаратів для лікування серцево-судинних хвороб.

И. В.Драпак (https://orcid.org/0000-0002-6830-2908)
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

IN SILICO СКРИНИНГ ЛЕКАРСТВЕННО-ПОДОБНЫХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ПРИВИЛЕГИРОВАННЫХ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Ключевые слова: *in silico*, сердечно-сосудистые заболевания, пятичленные гетероциклы, лекарственно-подобные молекулы

А Н Н О Т А Ц И Я

Среди разнообразных гетероциклических систем особое внимание привлекают производные пятичленных гетероциклов, большинство из которых в современной медицинской химии относят к так называемым привилегированным структурам. Актуальным является скрининг среди пятичленных гетероциклов лекарственно-подобных молекул для лечения сердечно-сосудистых болезней.

Целью работы был поиск синтетических лекарственно-подобных молекул на основе функционализированных пятичленных гетероциклов и родственных гетероциклических систем как элемента теоретической платформы для рационального дизайна соединений, действующих на сердечно-сосудистую систему, и прогнозирование возможных механизмов их действия.

Объектами исследования были производные неконденсированных и конденсированных пятичленных гетероциклов. В работе были применены *in silico* подходы с использованием программ: Hyper-Chem, PASS, AutoDock**,** PROTOX.

На основе предыдущих исследований отобраны сфокусированные суб-библиотеки малых синтетических лекарственно-подобных молекул на основе функционализированных пятичленных гетероциклов и родственных гетероциклических систем в 12 групп. Проведена оптимизация структур исследуемых соединений и рассчитаны лекарственно-подобных параметры, проведено прогнозирование активности, острой токсичности и докинговые исследования к возможным биомишеням, которые ассоциируются с механизмом действия сердечно-сосудистых препаратов. Показано, что для соединений на основе тиазольного и тиадиазольного скафолдов характерна самая высокая аффинность к биомишени, что согласуется с данными прогнозирования на основе PASS.

Сгруппированы химически диверсифицированные функционализированные и конденсированные производные пятичленных гетероциклов (тиазола, тиазолидина, тиадиазола, пиразола, тиофена, триазола) в сфокусированные суб-библиотеки соединений. На основе проведенного прогнозирования биологической активности, оценки аффинности к потенциальным биологическим мишеням и прогнозирования лекарственно-подобных параметров и острой токсичности установлено, что соединения на основе тиазольного и тиадиазольного скафолдов являются перспективными объектами для направленного синтеза и модификации как потенциальные сердечно-сосудистые агенты. Прогностические значения параметров исследуемых групп соединений могут быть теоретической платформой для синтеза *de novo* потенциальных препаратов для лечения сердечно-сосудистых болезней.

I. V. Drapak (https://orcid.org/0000-0002-6830-2908)
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

IN SILICO SCREENING OF DRUG-LIKE MOLECULES FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE BASIS OF FIVE-MEMBERED PRIVILEGED HETEROCYCLES

Key words: *in silico*, five-membered heterocycles, cardiovascular diseases, drug-like molecules

A B S T R A C T

Among various heterocyclic systems, the derivatives of five-membered heterocycles are of special interest. Most of the above mentioned heterocycles are treatred as so-called privileged structures in modern medicinal chemistry. *In silico* screening among five-membered heterocycles of molecules for the treatment of cardiovascular diseases is actual.

The aim of the work was the search for synthetic drug-like molecules based on functionalized five-membered heterocycles and related heterocyclic systems as an element of the theoretical platform for rational design of compounds acting on the cardiovascular system, and prediction of their possible mechanism of action.

The objects of the study were derivatives of uncondensed and condensed five-membered heterocycles. In the work, *in silico* approaches were applied using the programs: Hyper-Chem, PASS, AutoDock, PROTOX.

Based on the previous studies, focused sub-libraries of small synthetic drug-like molecules based on functionalized five-membered heterocycles and related heterocyclic systems have been selected. The compounds were divided on 12 groups. The optimization of the compound structures, the drug-like parameters calculation were carried out. The activity prediction, the acute toxicity level and docking studies to probable bio-targets which are related with cardiovascular drug mechanism of action have been carried out. It was shown that thiazole and thiadiazole based compounds possessed the highest calculated affinity levels to selected bio-targets. This is consistent with PASS-based prediction data.

Diverse functionalized derivatives of five-membered heterocycles (thiazole, thiazolidine, thiadiazole, pyrazole, thiophene, triazole) and related fused heterocycles have been grouped in focused sub-libraries of compounds. it has been established that thiazole and thiadiazole based compounds are promising objects for directed synthesis and further modification as potential cardiovascular agents based on the prediction of biological activity, the calculation of affinity to potent bio-targets, and the prediction of the drug-like features and acute toxicity level. The prognostic values of the parameters of the above mentioned groups of compounds may be used as the element of theoretical platform for the search and *de novo* design of potential drugs for the treatment of cardiovascular diseases.

Електронна адреса для листування з автором: iradrapak@ukr.net
(Драпак І. В.)