

## IN SILICO ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ БРОМПОХІДНИХ ГІДРОАКРИДИНІВ

С. А. Варениченко\*, К. В. Янова, О. К. Фарат, В. І. Марков

Ukrainian State University of Chemical Technology, 49005 Dnipro, Ukraine

\*e-mail: svetlanavarenichenko@gmail.com

Метою роботи було встановлення спектру біологічної активності нових похідних 9-бром-1,2,3,4-тетрагідроакридинів через обмежену кількість літературних даних. *In silico* прогнозування обраних бромпохідних гідрованих акридинів було проведено за допомогою веб-ресурсу SuperPred 3.0. Отримані результати було порівняно з результатами прогнозування діючих лікарських препаратів, які містять у своїй структурі акридиновий цикл – Такрину, Амїридину і Амсакрину. Враховувались результати  $\leq 80\%$ . Найбільш перспективною виявилася сполука 9-бромо-1,2,3,4-тетрагідроакридин. Спільною прогнозованою мішенню для бромпохідних гідрованих акридинів та усіх трьох лікарських препаратів є ДНК-(апуриновий або апіримідиновий сайт) ліаза з ймовірністю зв'язування в межах 82-97,5%. Спільними прогнозованими мішеннями для похідних 9-бром-1,2,3,4-тетрагідроакридинів, Такрину і Амсакрину є бутирилхолінестераза (90,4-98,2%) і фактор-посередник транскрипції 1- $\alpha$  (92,02-98,01%). Перспективними спільними мішеннями для подальших досліджень є катепсин D, толл подібний рецептор 8 і переносник глюкози, але необхідно зазначити що ймовірність зв'язування у вказаних лікарських препаратах була нижче 80%. Усі обрані сполуки були перевірені на відповідність критеріям Ліпінскі. Додатково було проведено *in silico* прогнозування гострої токсичності бромпохідних акридинів для щурів із чотирма типами введення. Найбільш безпечною сполукою за пероральним методом введення є сполука 9-бромо-2-трет-бутил-1,2,3,4-тетрагідроакридин (1570 мг/кг), тоді як більш токсичною за інших виявилася сполука 9-бромо-1,2,3,4-тетрагідроакридин (565,3 мг/кг). Розрахункова середня летальна доза Такрину після одноразової пероральної дози щурам становить 40 мг/кг. Результати прогнозування підтвердили перспективність подальших досліджень серед класу гідрованих бромпохідних акридинів.

**Ключові слова:** бромпохідні акридину, такрин, *in silico* прогнозування, ДНК-ліаза, бутирилхолінестераза.

**ВСТУП.** Похідні акридинів привертають до себе увагу своїм теоретичним та практичним значенням. Дослідження цих сполук грає важливу роль у вирішенні фундаментальних проблем будови, реакційної здатності і таутомерії органічних сполук, а також механізмів і регіонаправленості реакцій.

Представники ряду похідних гідроакридину застосовуються як протипухлинні, протівірусні, антибактеріальні, протималярійні, протигрибкові та протизапальні засоби [1–2]. Раніше було повідомлено про застосування похідних акридонооцтової кислоти (10-карбоксиметил-9-акридон) у фармакології. Ще

одне похідне гідроакридину – 1,2,3,4-тетрагідро-9-аміноакридин – препарат Такрин, який став першим лікарським засобом для лікування хвороби Альцгеймера [3].

Але поряд з ефективністю препарату спостерігається дуже виражений гепатотоксичний ефект, що спонукає проводити все нові дослідження у цій області. У зв'язку з цим зусилля багатьох дослідників направлені на пошуки аналогів «Такрин» серед похідних акридинів, які б проявляли більшу фармакологічну активність при нижчій токсичності [4–5].

Окремою проблемою є розроблення

препаративно доступних методів синтезу похідних акридинів як потенційно біологічно-активних сполук.

#### ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.

Метою роботи є прогнозування біологічної активності раніше синтезованих бромпохідних акридинів внаслідок електрофільного перегруповання гемінальних 3,1-бензоксазінів (схема 1) [6].

Надалі було проведено функціоналізацію бромпохідних акридинів взаємодією з N-арилmaleїмідами без застосування каталізаторів (схема 2) [7].

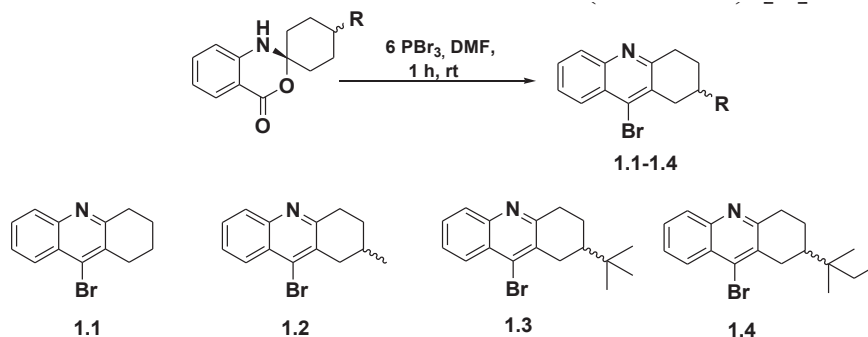


Схема 1

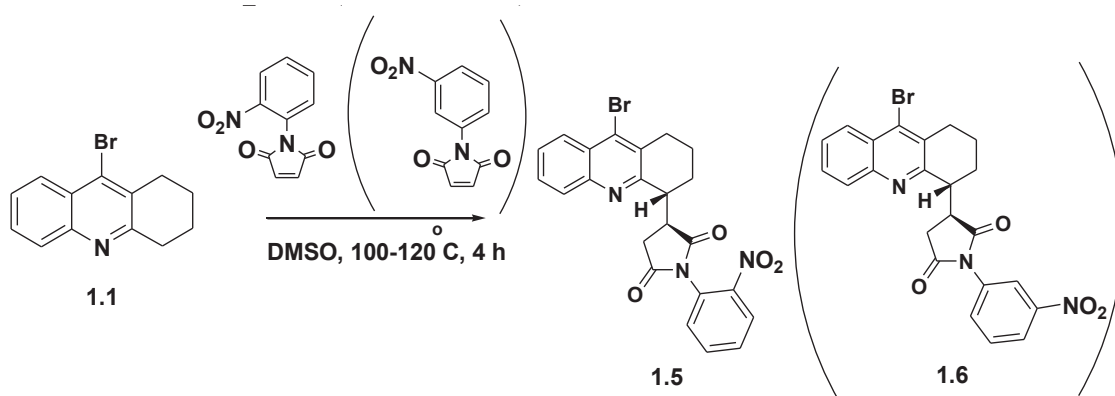


Схема 2

Попередні дослідження синтезованих за цим методом хлорпохідних акридинів показали широкий діапазон біологічної ак-

тивності та їхню подальшу перспективність [8]. Але відсутність зручних методів синтезу саме бромпохідних акридинів зумовила

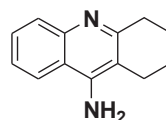
дефіцит інформації щодо їхньої біологічної активності.

Оскільки у літературі обмежена кількість відомостей щодо біологічної активності бромпохідних акридинів, то ми вирішили провести прогнозування *in silico* за допомогою веб-ресурсу SuperPred 3.0 <https://prediction.charite.de/index.php>. Веб-сервер SuperPred порівнює структурний відбиток вхідної молекули з базою даних ліків, пов'язаних з їхніми мішенями та шляхами впливу. Оскільки біологічний ефект є добре передбачуваним, якщо структурна подібність достатня, то веб-сервер дозволяє робити прогнози щодо області медичних показань нових сполук і знаходити нові висновки для відомих мішеней. Така інформація може бути корисною для класифікації ліків і прогнозування цілей. [9,10].

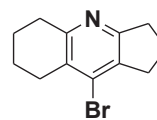
Прогнозування кодів АТС або мішеней малих молекул і, таким чином, отримання інформації про сполуки пропонує допомогу в процесі розроблення ліків. Прогноз АТС веб-сервера, а також передбачення цілі базується на моделі машинного навчання з використанням логістичної регресії та відбитків Моргана довжиною 2048. Для визначення мішені використовували базу даних ChEMBL версії 29. Значення зв'язування використовували для аналізів з організмом «Homo sapiens», тип аналізу В (зв'язування) або F (функціональний), і рівень достовірності принаймні 7. Значення активності використовували лише для типу IC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>, K<sub>p</sub>, K<sub>d</sub> та активності.

Далі нами було проведено дослідження наявності ймовірної біологічної активності синтезованих сполук, а саме зв'язування з білками, рецепторами, ензимами клітин

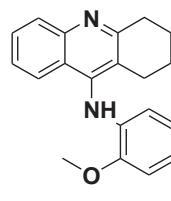
і т. п. за допомогою вказаного онлайн ресурсу (табл. 1–4). Отримані результати було порівняно з результатами прогнозування відомих лікарських засобів, таких як Такрин, Аміридин та Амсакрин (табл. 5–7).



Tacrine



Amiridinum



Amsacrine

За переліком прогнозованих цілей та ймовірності зв'язування сполуки 1.1–1.4 відповідають діючим лікарським засобам. Враховували результати  $\leq 80\%$ .

Зазначені прогнозовані цілі відіграють важливі ролі у регуляції життєдіяльності клітини, наприклад, ДНК-(апуриновий або апіримідиновий сайт) ліаза – багатофункціональний білок, який відіграє центральну роль у клітинній відповіді на окислювальний стрес під час перебігу таких захворювань, як гліома, меланома, рак очей [11].

Бутирилхолінестераза сприяє інактивації нейромедіатора ацетилхоліну. Може розкладати нейротоксичні фосфорорганічні етери і відіграє ключову роль у лікуванні хвороби Альцгеймера, когнітивних порушень, синдрому сімейної хіломікронемії, нейротоксичності, болю, інтоксикації отрутою [12, 13].

Таблиця 1.

## Прогнозовані цілі зв'язування з молекулою гідрованого акридину 1.1

Table 1.

## Predicted targets of binding to the hydrogenated acridine molecule 1.1.

| Назва цілі                                                                                         | Код<br>у базі<br>ChEMBL | Код<br>у базі<br>UniProt | Візуалі-<br>зація в<br>базі PDB | Код<br>у базі<br>TTD | Ймовір-<br>ність, % | Точність<br>моделі, % |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| ДНК-(апуриновий або<br>апіримідиновий сайт) ліаза                                                  | CHEMBL5619              | P27695                   | 6BOW                            | T13348               | 96,31               | 91,11                 |
| Фактор-посередник<br>транскрипції 1- $\alpha$                                                      | CHEMBL3108638           | O15164                   | 4YBM                            | –                    | 92,65               | 91,11                 |
| Бутирилхолінестераза                                                                               | CHEMBL1914              | P06276                   | 5LKR                            | T99799               | 90,41               | 95                    |
| Толл-подібний<br>рецептор 8                                                                        | CHEMBL5805              | Q9NR97                   | 3WN4                            | T48703               | 89,81               | 96,25                 |
| Рецептор ГАМК-А;<br>$\alpha$ -1/ $\beta$ -2/ $\gamma$ -2                                           | CHEMBL2095172           | P14867                   | 6X3T                            | T51487               | 88,22               | 92,67                 |
| Гістондеацетилаза 8                                                                                | CHEMBL3192              | Q9BY41                   | 5VI6                            | T28887               | 87,66               | 93,99                 |
| Катепсин Д                                                                                         | CHEMBL2581              | P07339                   | 4OD9                            | T67102               | 86,85               | 98,95                 |
| Ядерний рецептор ROR- $\beta$                                                                      | CHEMBL309128            | Q92753                   | –                               | –                    | 86,55               | 95,5                  |
| Моноаміноксидаза А                                                                                 | CHEMBL1951              | P21397                   | 2Z5Y                            | –                    | 84,35               | 91,49                 |
| Переносник глюкози                                                                                 | CHEMBL2535              | P11166                   | 6THA                            | –                    | 83,98               | 98,75                 |
| Мускариновий ацетил-<br>холіновий рецептор M5                                                      | CHEMBL2035              | P08912                   | 6OL9                            | T79961               | 82,67               | 94,62                 |
| Серин/треонін-<br>протеїнкіназа ULK1                                                               | CHEMBL6006              | O75385                   | 4WNO                            | –                    | 82,22               | 76                    |
| Асоційований з ендоплаз-<br>матичним ретикулумом<br>амілоїдний $\beta$ -пептид-<br>сполучний білок | CHEMBL4159              | Q99714                   | 2O23                            | –                    | 81,6                | 70,16                 |
| Глутатіон S-трансфераза Pi                                                                         | CHEMBL3902              | P09211                   | 5J41                            | T21669               | 80,75               | 93,81                 |
| Член 2 підродини Н<br>калієвих напружозалежних<br>каналів                                          | CHEMBL240               | Q12809                   | 5VA1                            | T20251               | 80                  | 89,76                 |

Толл-подібний рецептор 8 – ключовий компонент вродженого та адаптивного імунітету. TLR (Toll-подібні рецептори) контролюють імунну відповідь господаря проти патогенів шляхом розпізнавання молекулярних структур, специфічних для мікроорганізмів. Діє через MYD88 і TRAF6, що призводить до активації NF-каппа-В, секреції цитокінів і відповіді запаленню [14]. Бере участь у регуляції таких процесів, як алергічний риніт, аутоімунний діабет, дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома, інфекція вірусом простого герпесу, меланома, системний червоний вовчак.

Рецептор ГАМК-А;  $\alpha$ -1/  $\beta$ -2/ $\gamma$ -2 відіграє

важливу роль у формуванні функціональних гальмівних ГАМКергічних синапсів на додаток до опосередкування синаптичного гальмування як ГАМК-керований іонний канал. Субодиниця gamma2 є необхідною, але недостатньою для швидкого формування активних синаптичних контактів, і на синаптогенний ефект цієї субодиниці впливає тип  $\alpha$ - та  $\beta$ -субодиниць, присутніх у пентамері рецептора. За участю цього рецептора перебігають процеси алкозалежності, дії анестезії, тривожних розладів, хронічного болю, циститу, депресії, епілепсії та епілептичних нападів, есенціального тремору [15,16].

Таблиця 2.

### Прогнозовані цілі зв'язування з молекулою гідрованого акридину 1.2

Table 2.

#### Predicted targets of binding to the hydrogenated acridine molecule 1.2.

| Назва цілі                                     | Код у базі ChEMBL | Код у базі UniProt | Візуалізація в базі PDB | Код у базі TTD | Ймовірність, % | Точність моделі, % |
|------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| Бутирилхолінестераза                           | CHEMBL1914        | P06276             | 5LKR                    | T99799         | 94,11          | 95                 |
| Фактор-посередник транскрипції 1- $\alpha$     | CHEMBL3108638     | O15164             | 4YBM                    | –              | 93,66          | 95,56              |
| ДНК-(апуриновий або апіримідиновий сайт) ліаза | CHEMBL5619        | P27695             | 6BOW                    | T13348         | 93,57          | 91,11              |
| Катепсин Д                                     | CHEMBL2581        | P07339             | 4OD9                    | T67102         | 89,65          | 98,95              |
| Субодиниця ядерного фактора NF-каппа-В p105    | CHEMBL3251        | P19838             | 1SVC                    | –              | 85,77          | 96,09              |
| Переносник глюкози                             | CHEMBL2535        | P11166             | 6THA                    | –              | 82,39          | 98,75              |
| Цистиніламінопептидаза                         | CHEMBL2693        | Q9UIQ6             | 5MJ6                    | –              | 81,3           | 97,64              |
| Рецептор серотоніну 7 (5-HT7)                  | CHEMBL3155        | P34969             | –                       | T79062         | 80,48          | 90,71              |
| Моноаміноксидаза А                             | CHEMBL1951        | P21397             | 2Z5Y                    | –              | 80,15          | 91,49              |

Таблиця 3.

## Прогнозовані цілі зв'язування з молекулою гідрованого акридину 1.3

Table 3.

## Predicted targets of binding to the hydrogenated acridine molecule 1.3.

| Назва цілі                                          | Код у базі ChEMBL | Код у базі UniProt | Візуалізація в базі PDB | Код у базі TTD | Ймовірність, % | Точність моделі, % |
|-----------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| Бутирилхолінестераза                                | CHEMBL1914        | P06276             | 5LKR                    | T99799         | 96,54          | 95                 |
| Тирозил-ДНК-фосфодіестераза 1                       | CHEMBL1075138     | O9NUW8             | 6N0D                    | –              | 95,81          | 71,22              |
| ДНК-(апуриновий або апіримідиновий сайт) ліаза      | CHEMBL5619        | P27695             | 6BOW                    | T13348         | 95,44          | 91,11              |
| Катепсин Д                                          | CHEMBL2581        | P07339             | 4OD9                    | T67102         | 94,47          | 98,95              |
| Фактор-посередник транскрипції 1-α                  | CHEMBL3108638     | O15164             | 4YBM                    | –              | 93,64          | 95,56              |
| Мускариновий ацетилхоліновий рецептор M5            | CHEMBL2035        | P08912             | 6OL9                    | T79961         | 92,89          | 94,62              |
| Гістондеацетилаза 8                                 | CHEMBL3192        | Q9BY41             | 5VI6                    | T28887         | 92,02          | 93,99              |
| Член 2 підродини H калієвих напружозалежних каналів | CHEMBL240         | Q12809             | 5VA1                    | T20251         | 88,89          | 89,76              |
| Мускариновий ацетилхоліновий рецептор M1            | CHEMBL216         | P11229             | 6OIJ                    | T28893         | 86,29          | 94,23              |
| Моноаміноксидаза A                                  | CHEMBL1951        | P21397             | 2Z5Y                    | –              | 86,11          | 91,49              |
| Казеїн кіназа II α/β                                | CHEMBL3038477     | P67870             | 6TLS                    | T51565         | 85,46          | 99,23              |
| Цистиніламінопептидаза                              | CHEMBL2693        | Q9UIQ6             | 5MJ6                    | –              | 84,33          | 97,64              |
| Толл-подібний рецептор 8                            | CHEMBL5805        | Q9NR97             | 3WN4                    | T48703         | 83,85          | 96,25              |
| Субодиниця ядерного фактора NF-каппа-B p105         | CHEMBL3251        | P19838             | 1SVC                    | –              | 82,61          | 96,09              |
| Тирозин-протеїнкіназа CSK                           | CHEMBL2634        | P41240             | 1BYG                    | T64721         | 82,04          | 78,61              |
| Переносник глюкози                                  | CHEMBL2535        | P11166             | 6THA                    | –              | 81,62          | 98,75              |
| Тирозин-протеїнкіназа FYN                           | CHEMBL1841        | P06241             | 2DQ7                    | T17980         | 80,01          | 81,29              |

Таблиця 4.  
Прогнозовані цілі зв'язування з молекулою гідрованого акридину 1.4

Table 4.

**Predicted targets of binding to the hydrogenated acridine molecule 1.4.**

| Назва цілі                                          | Код у базі ChEMBL | Код у базі UniProt | Візуалізація в базі PDB | Код у базі TTD | Ймовірність, % | Точність моделі, % |
|-----------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| Бутирилхолінестераза                                | CHEMBL1914        | P06276             | 5LKR                    | T99799         | 98,19          | 95                 |
| Тирозил-ДНК-фосфодіестераза 1                       | CHEMBL1075138     | O9NUW8             | 6N0D                    | –              | 96,53          | 71,22              |
| Катепсин Д                                          | CHEMBL2581        | P07339             | 4OD9                    | T67102         | 95,69          | 98,95              |
| ДНК-(апуриновий або апіримідиновий сайт) ліаза      | CHEMBL5619        | P27695             | 6BOW                    | T13348         | 94,3           | 91,11              |
| Фактор-посередник транскрипції 1-α                  | CHEMBL3108638     | O15164             | 4YBM                    | –              | 92,2           | 95,56              |
| Гістондеацетилаза 8                                 | CHEMBL3192        | Q9BY41             | 5VI6                    | T28887         | 90,22          | 93,99              |
| Субодиниця ядерного фактора NF-каппа-В p105         | CHEMBL3251        | P19838             | 1SVC                    | –              | 88,86          | 96,09              |
| Канабіноїдний рецептор CB2                          | CHEMBL253         | P34972             | 6KPF                    | –              | 88,85          | 97,25              |
| Мускариновий ацетилхоліновий рецептор M5            | CHEMBL2035        | P08912             | 6OL9                    | T79961         | 87,38          | 94,62              |
| Цистиніламінопептидаза                              | CHEMBL2693        | Q9UIQ6             | 5MJ6                    | –              | 84,94          | 97,64              |
| Амінопептидаза N                                    | CHEMBL1907        | P15144             | 4FYT                    | T67272         | 83,82          | 93,31              |
| Комплекс LSD1/CoREST                                | CHEMBL3137262     | O60341             | 5L3D                    | –              | 83,49          | 97,09              |
| Хемотаксичний рецептор анафілатоксину C5a           | CHEMBL2373        | P21730             | 6C1R                    | T15439         | 83,47          | 92,62              |
| Ацетилхолінестераза                                 | CHEMBL220         | P22303             | 1F8U                    | T30082         | 82,62          | 94,45              |
| Член 2 підродини H калієвих напружозалежних каналів | CHEMBL240         | Q12809             | 5VA1                    | T20251         | 82,41          | 89,76              |
| Казеїн кіназа II α/β                                | CHEMBL3038477     | P67870             | 6TLS                    | T51565         | 82,38          | 99,23              |
| Рецептор серотоніну 7 (5-HT7)                       | CHEMBL3155        | P34969             | –                       | T79062         | 80,5           | 90,71              |

Таблиця 5.

## Прогнозовані цілі зв'язування лікарського засобу Такрину

Table 5.

## Predicted drug binding targets of Tacrine.

| Назва цілі                                                                              | Код у базі ChEMBL | Код у базі UniProt | Візуалізація в базі PDB | Код у базі TTD | Ймовірність, % | Точність моделі, % |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| ДНК-(апуриновий або апіримідиновий сайт) ліаза                                          | CHEMBL5619        | P27695             | 6BOW                    | T13348         | 97,5           | 91,11              |
| Асоційований з ендоплазматичним ретикуломом амілоїдний $\beta$ -пептид-зв'язуючий білок | CHEMBL4159        | Q99714             | 2O23                    | –              | 92,63          | 70,16              |
| Бутирилхолінестераза                                                                    | CHEMBL1914        | P06276             | 5LKR                    | T99799         | 92,49          | 95                 |
| Фактор-посередник транскрипції 1- $\alpha$                                              | CHEMBL3108638     | O15164             | 4YBM                    | –              | 92,02          | 95,56              |
| Ядерний рецептор ROR- $\beta$                                                           | CHEMBL3091268     | Q92753             | –                       | –              | 90,87          | 95,5               |
| Глутатіон S-трансфераза Pi                                                              | CHEMBL3902        | P09211             | 5J41                    | T21669         | 84,53          | 93,81              |
| Моноаміноксидаза A                                                                      | CHEMBL1951        | P21397             | 2Z5Y                    | –              | 84,32          | 91,49              |
| Протеїнкіназа N1                                                                        | CHEMBL3384        | Q16512             | 4OTH                    | –              | 83,98          | 80,71              |
| Толл-подібний рецептор 8                                                                | CHEMBL5805        | Q9NR97             | 3WN4                    | T48703         | 83,2           | 96,25              |
| Рецептор серотоніну 3a (5-HT3a)                                                         | CHEMBL1899        | P46098             | –                       | T64591         | 82,89          | 100                |
| Циклооксигеназа-1                                                                       | CHEMBL221         | P23219             | 6Y3C                    | –              | 81,08          | 90,17              |

Таблиця 6.

## Прогнозовані цілі зв'язування лікарського засобу Амїридину

Table 6.

## Predicted drug binding targets of Amiridine.

| Назва цілі                                     | Код у базі ChEMBL | Код у базі UniProt | Візуалізація в базі PDB | Код у базі TTD | Ймовірність, % | Точність моделі, % |
|------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| ДНК-(апуриновий або апіримідиновий сайт) ліаза | CHEMBL5619        | P27695             | 6BOW                    | T13348         | 85,44          | 91,11              |
| Протеїнкіназа N1                               | CHEMBL3384        | Q16512             | 4OTH                    | –              | 82,86          | 80,71              |
| Протеїнкіназа N2                               | CHEMBL3032        | Q16513             | 4CRS                    | –              | 81,96          | 78                 |
| Тирозин-протеїнкіназа Lyn                      | CHEMBL3905        | P07948             | 5XY1                    | –              | 81,39          | 75,53              |

Таблиця 7.

**Прогнозовані цілі зв'язування лікарського засобу Амсакрину**

Table 7.

**Predicted drug binding targets of Amsacrine.**

| Назва цілі                                             | Код у базі ChEMBL | Код у базі UniProt | Візуалізація в базі PDB | Код у базі TTD | Ймовірність, % | Точність моделі, % |
|--------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------|----------------|----------------|--------------------|
| Фактор-посередник транскрипції 1-α                     | CHEMBL3108638     | O15164             | 4YBM                    | –              | 98,01          | 95,56              |
| Казеїн кіназа II α/β                                   | CHEMBL3038477     | P67870             | 6TLS                    | T51565         | 92,18          | 99,23              |
| Бутирилхолінестераза                                   | CHEMBL1914        | P06276             | 5LKR                    | T99799         | 91,55          | 95                 |
| Ядерний фактор еритроїдний 2-пов'язаний фактор 2       | CHEMBL1075094     | Q16236             | 2FLU                    | –              | 91,26          | 96                 |
| Рецептор прегнану Х                                    | CHEMBL3401        | O75469             | 6TFI                    | T82702         | 89,91          | 94,73              |
| Збудливий транспортер амінокислот 1                    | CHEMBL3085        | P43003             | 5LM4                    | –              | 89,58          | 94,67              |
| Специфічний для яечка білок бромодомен                 | CHEMBL1795185     | Q58F21             | 7L99                    | T90985         | 89,03          | 89,76              |
| Протеїнова фосфатаза подвійної специфічності 3         | CHEMBL2635        | P51452             | 3F81                    | –              | 88,28          | 94                 |
| Іонотропний рецептор глутамату, AMPA 2                 | CHEMBL4016        | P42262             | 2WJW                    | T42392         | 85,69          | 86,92              |
| Ацетилхолінестераза                                    | CHEMBL220         | P22303             | 1F8U                    | T30082         | 85,53          | 94,45              |
| Переносник глюкози                                     | CHEMBL2535        | P11166             | 6THA                    | –              | 84,56          | 98,75              |
| ДНК-(апуриновий або апіримідиновий сайт) ліаза         | CHEMBL5619        | P27695             | 6BOW                    | T13348         | 82,32          | 91,11              |
| Тирозин-протеїнкіназа CSK                              | CHEMBL2634        | P41240             | 1BYG                    | T64721         | 80,78          | 78,61              |
| Інгібітор α-субодиниці кінази ядерного фактора каппа-В | CHEMBL3476        | O15111             | 5EBZ                    | –              | 80,35          | 95,83              |
| Тирозин-протеїнкіназа ZAP-70                           | CHEMBL2803        | P43403             | 2OZO                    | –              | 80,26          | 82,5               |
| Субодиниця напругозалежного калієвого каналу Kv1.5     | CHEMBL4306        | P22460             | –                       | T17569         | 80,25          | 94,03              |
| Гістондеацетилаза 7                                    | CHEMBL2716        | Q8WUI4             | 3C10                    | –              | 80,2           | 89,44              |

Сполуки 1.5 і 1.6 проявили аналогічний перелік прогнозованих цілей та ймовірність зв'язування до сполук 1.1 та 1.2

Введення піролідинового фрагмента до сполук 1.5–1.6 всупереч очікуванням не сприяло збільшенню різномайття прогнозованих мішеней.

Спільною прогнозованою мішенню для сполук 1.1–1.6 та усіх трьох лікарських препаратів є ДНК-ліаза з ймовірністю зв'язування в межах 82–97,5%. Спільними прогнозованими мішенями для сполук 1.1–1.6 і Такрину та Амсакрину є бутирилхолінестераза (90,4–98,2%) і фактор-посередник транскрипції 1- $\alpha$  (92,02–98,01%).

Прогнозовані мішені, такі як асоційований з ендоплазматичним ретикуломом амілоїдний  $\beta$ пептид-зв'язуючий білок, ядерний рецептор ROR- $\beta$ , глутатіон S-трансфе-

раза Рі та моноаміноксидаза А (+ сполуки 1.2 і 1.3) є спільними для Такрину і сполуки 1.1 Амсакрину та сполуки 1.3 і 1.4 проявляють спільну ймовірність зв'язування з казеїн-кіназою II  $\alpha/\beta$ .

Перспективними для подальших досліджень є також прогнозовані мішені як катепсин Д, толл-подібний рецептор 8, переносник глюкози, оскільки вони є і в сполучі 1.1, і в зазначених лікарських препаратах, але на відміну від сполуки 1.1 в них ймовірність зв'язування менша за 80%.

Далі за допомогою програмного забезпечення GUSAR [17] було здійснено прогноз *in silico* значень LD<sub>50</sub> для щурів із чотирма типами введення (інгаляційно IP, внутрішньовенний IV, пероральний Oral, підшкірний SC). Дані наведено у таблиці 8.

Таблиця. 8.

### Прогнозування гострої токсичності сполук 1.1–1.6 для щурів

Table 8.

#### Prediction of acute toxicity of compounds 1.1–1.6 for rats.

| Сполука | Інгаляційне введення LD <sub>50</sub> (мг/кг) | Внутрішньовенне введення LD <sub>50</sub> (мг/кг) | Пероральне введення LD <sub>50</sub> (мг/кг) | Підшкірне введення LD <sub>50</sub> (мг/кг) |
|---------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1.1     | 148,100                                       | 61,230                                            | 565,300                                      | 563,200                                     |
| 1.2     | 266,600                                       | 61,220                                            | 828,300                                      | 521,500                                     |
| 1.3     | 785,400                                       | 25,940                                            | 1570,000                                     | 728,700                                     |
| 1.4     | 671,600                                       | 16,460                                            | 1298,000                                     | 499,400                                     |
| 1.5     | 171,500                                       | 53,870                                            | 1052,000                                     | 819,300                                     |
| 1.6     | 186,500                                       | 64,080                                            | 721,300                                      | 460,800                                     |

Розрахункова середня летальна доза Такрину після одноразової пероральної дози щурам становить 40 мг/кг [18].

Із даних визначення гострої токсичності внутрішньовенним шляхом введення мож-

на зробити висновок, що введення алкільних замісників і збільшення їхньої розгалуженості призводить до збільшення токсичності у ряді сполук 1.1–1.4. Але за інших методів введення цю тенденцію не спосте-

рігають. Найбільш безпечною сполукою за пероральним методом введення є сполука 1.3, тоді як більш токсичною за інших виявилася сполука 1.1.

Загальний висновок із прогнозування гострої токсичності: сполуки 1.1–1.6 є набагато безпечнішими за Такрин.

### ВИСНОВКИ

In silico прогнозування біологічної активності серед похідних гідрованих акридинів продемонстрували їхню відповідність діючим лікарським засобам, таким як Такрин, Аміридин і Амсакрин. Завдяки проведеному дослідженню встановлено найбільш перспективні мішені зв'язування,

що значно полегшує подальше молекулярне моделювання і біохімічне тестування. Серед досліджених найбільш перспективною є сполука 9-бромо-1,2,3,4-тетрагідроакридин. Результати прогнозування підтвердили перспективність подальших досліджень серед класу гідрованих бромпохідних акридинів.



**Роботу виконано в межах держбюджетної теми «Нові принципи синтезу флуоресцентних матеріалів та біологічно-активних N-, S-вмісних гетероциклів», державний реєстраційний номер: 0115U003159.**

## IN SILICO PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF BROMO DERIVATIVES OF HYDROACRIDINES

**S.A. Varenichenko, O.K. Farat,  
K. V. Yanova, V. I. Markov**

*Ukrainian State University of Chemical Technology,*

*49005 Dnipro, Ukraine*

*\*e-mail: svetlanavarenichenko@gmail.com*

The aim of the work was to establish the spectrum of biological activity of new derivatives of 9-bromo-1,2,3,4-tetrahydroacridine due to the limited amount of literature data. In silico prediction of selected bromo-derivatives of hydrogenated acridines was performed using the SuperPred 3.0 web resource. The obtained results were compared with the results of prediction of active drugs that contain the acridine cycle in their structure - Tacrine, Amiridine and Amsacrine. Results  $\leq 80\%$  were taken into account. The most promising compound was 9-bromo-1,2,3,4-tetrahydroacridine. A common predicted target for bromide-hydrogenated acridines and all three drugs is DNA-(apurine or

aprimidine site) lyase with binding probabilities ranging from 82-97.5%. Common predicted targets for 9-bromo-1,2,3,4-tetrahydroacridine derivatives, Tacrine and Amsacrine are butyrylcholinesterase (90.4-98.2%) and transcription factor 1- $\alpha$  (92.02-98.01 %). Cathepsin D, toll-like receptor 8 and glucose transporter are promising common targets for further research, but it should be noted that the probability of binding in these drugs was below 80%. All selected compounds were tested for Lipinski's criteria. In addition, in silico prediction of the acute toxicity of bromo-derivatives of acridine was performed in rats with four types of administration. The safest compound according to the oral method of administration is the compound 9-bromo-2-tert-butyl-1,2,3,4-tetrahydroacridine (1570 mg/kg), while the compound 9-bromo-1,2 turned out to be more toxic than the others ,3,4-tetrahydroacridine (565.3 mg/kg). The estimated average lethal dose of Tacrine after a single oral dose to rats is 40 mg/kg. The prediction results confirmed the prospects of further research among the class of hydrogenated bromoderivatives of acridines.

**Keywords:** bromoderivatives of acridine, tacrine, in silico prediction, DNA lyase, butyrylcholinesterase.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Cem Yamali, Seyda Donmez. Recent developments in Tacrine-based as a therapeutic option for Alzheimer's disease. *Mini Rev Med Chem*. 2023. **23** (7). P 869–880.
2. Mitra S., Muni M., Shawon N. J., Das R., Emran T. B., Sharma R. et al. Tacrine derivatives in neurological disorders: focus on molecular mechanism and neurotherapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev*. 2022. 7252882.
3. Qizilbash N., Whitehead A., Higgins J., Wilcock G., Scheider L., Farlow M. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. Dementia Trialists' Collaboration. *JAMA*. 1998. **280** (20). P. 1777–82.
4. Hu S., Lin St. L., Schachner M. A fragment of cell adhesion molecules L1 reduces amyloid- $\beta$  plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Diss* 2022, **13** (1). P. 48.
5. Yang H., Jia H., Deng M., Zhang K., Liu Y., Cheng M., Xiao W., Design, synthesis and evaluation of OA-tacrine hybrids as cholinesterase inhibitors with low neurotoxicity and hepatotoxicity against Alzheimer's disease. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2023. **38** (1): 2192439.
6. Smetanin N.V., Varenichenko S.A., Zaloznaya E.V., Mazepa A.V., Farat O.K., Markov V.I. Functionalization of N-arylmaleimides by  $sp^3$  C–H bonds of hydroacridines (quinolines). *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2020. 6. P. 165–170.
7. Smetanin N.V., Varenichenko S.A., Mazepa A.V., Farat O.K., Kharchenko A.V. Markov V.I. Atom-economic Michael reaction between hydroacridines and arylmaleimides without catalyst/additive. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2022. 5. P. 102–109.
8. Smetanin N.V., Tokarieva S.V., Varenichenko S.A., Farat O.K., Markov V.I. In silico prediction and molecular docking studies of biological activity of hydroacridine (quinoline) derivatives. *Ukrainian Chemistry Journal*. 2021. 5(87). P. 38–52.
9. Dunkel M., Günther S., Ahmed J., Wittig B., Preissner R. SuperPred: drug classification and target prediction *Nucleic Acids Research*. 2008. 1(36 Web Server issue). W55–9.
10. Gallo K., Goede A., Preissner R., Gohlke B-O. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction-a machine learning approach *Nucleic Acids Research*. 2022. 50(W1). W726–W731.
11. Aihua Jiang, Hua Gao, Mark R Kelley, Xiaoxi Qiao. Inhibition of APE1/Ref-1 redox activity with APX3330 blocks retinal angiogenesis in vitro and in vivo. *Vision Res*. 2011. **51**(1). P. 93–100.
12. Lilja A.M., Yu Luo, Qian-Sheng Yu, Röjdner J., Li Y., Marini A.M., Marutle A., Nordberg A., Greig N.H. Neurotrophic and neuroprotective actions of (-)- and (+)-phenserine, candidate drugs for Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013. 8(1). e54887.
13. Noy-Porat T., Cohen O., Ehrlich S., Epstein E., Alcalay R., Ohad Mazor O. Acetylcholinesterase-Fc Fusion Protein (AChE-Fc): A Novel Potential Organophosphate Bioscavenger with Extended Plasma Half-Life. *Bioconjug Chem*. 2015. 19; **26**(8). P. 1753–8.
14. Mackman R.L., Mish M., Chin G., Perry J.K., Appleby T., Aktoudianakis V. Discovery of GS-9688 (Selgantolimod) as a Potent and Selective Oral Toll-Like Receptor 8 Agonist for the Treatment of Chronic Hepatitis B. *J Med Chem*. 2020. 24; **63**(18). P.10188–10203.
15. Wulff H., Christophersen P., Colussi P., Chandy K.G., Yarov-Yarovoy V. Antibodies and venom peptides: new modalities for ion channels. *Nat Rev Drug Discov*. 2019. **18**(5). P. 339–357.
16. Kim J.J., Gharpure A., Teng J., Zhuang Y., Howard R.J., Zhu S., Noviello C.M., Walsh Jr R.M., Lindahl E., Hibbs R.E. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature*. 2020. **585**(7824). P. 303–308.

17. GUSAR-online [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://www.way-drug.com/gusar/acutoxpredict.html>.
18. Si-Yuan Pan, Yi Zhang, Bao-Feng Guo, Yi-Fan Han, Kam-Ming Ko. Tacrine and bis(7)-tacrine attenuate cycloheximide-induced amnesia in mice, with attention to acute toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011 **109**(4). P. 261–5. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00715.x.

## REFERENCES

1. Cem Yamali, Seyda Donmez. Recent developments in Tacrine-based as a therapeutic option for Alzheimer's disease. *Mini Rev Med Chem*. 2023. **23** (7): 869–880. 10.2174/1389557523666221201145141
2. Mitra S., Muni M., Shawon N. J., Das R., Emran T. B., Sharma R. at all. Tacrine derivatives in neurological disorders: focus on molecular mechanism and neurotherapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev*. 2022. 7252882. <https://doi.org/10.1155/2022/7252882>
3. Qizilbash N., Whitehead A., Higgins J., Wilcock G., Scheider L., Farlow M. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. Dementia 'Trialists' Collaboration. *JAMA*. 1998. **280** (20): 1777–82. 10.1001/jama.280.20.1777
4. Hu S., Lin St. L., Schachner M. A fragment of cell adhesion molecules L1 reduces amyloid- $\beta$  plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Diss* 2022. **13** (1): 48. 10.1038/s41419-021-04348-6
5. Yang H., Jia H., Deng M., Zhang K., Liu Y., Cheng M., Xiao W., Design, synthesis and evaluation of OA-tacrine hybrids as cholinesterase inhibitors with low neurotoxicity and hepatotoxicity against Alzheimer's disease. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2023. **38** (1): 2192439. 10.1080/14756366.2023.2192439
6. Smetanin N.V., Varenichenko S.A., Zaloznaya E.V., Mazepa A.V., Farat O.K., Markov V.I. Functionalization of N-arylmaleimides by  $sp^3$  C–H bonds of hydroacridines (quinolines). *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2020. 6: 165–170. 10.32434/0321-4095-2020-133-6-165-170
7. Smetanin N.V., Varenichenko S.A., Mazepa A.V., Farat O.K., Kharchenko A.V. Markov V.I. Atom-economic Michael reaction between hydroacridines and arylmaleimides without catalyst/additive. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2022. 5:102–109. DOI: 10.32434/0321-4095-2022-144-5-102-109
8. Smetanin N.V., Tokarieva S.V., Varenichenko S.A., Farat O.K., Markov V.I. In silico prediction and molecular docking studies of biological activity of hydroacridine (quinoline) derivatives. *Ukrainian Chemistry Journal*. 2021. 5(87): 38–52. doi: 10.33609/2708-129X.87.05.2021.38-52
9. Dunkel M., Günther S., Ahmed J., Wittig B., Preissner R. SuperPred: drug classification and target prediction *Nucleic Acids Research*. 2008. 1(36 Web Server issue):W55-9. 10.1093/nar/gkn307
10. Gallo K., Goede A., Preissner R., Gohlke B-O. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction – a machine learning approach *Nucleic Acids Research*. 2022. 50(W1):W726–W731 <https://doi.org/10.1093/nar/gkac297>
11. Aihua Jiang, Hua Gao, Mark R Kelley, Xiaoxi Qiao. Inhibition of APE1/Ref-1 redox activity with APX3330 blocks retinal angiogenesis in vitro and in vivo. *Vision Res*. 2011. **51**(1): 93–100 10.1016/j.visres.2010.10.008
12. Lilja A.M., Yu Luo, Qian-Sheng Yu, Röjdner J., Li Y., Marini A.M., Marutle A., Nordberg A., Greig N.H. Neurotrophic and neuroprotective actions of (-)- and (+)-phenserine, candidate drugs for Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013. 8(1):e54887 10.1371/journal.pone.0054887
13. Noy-Porat T., Cohen O., Ehrlich S., Epstein E., Alcalay R., Ohad Mazor O. Acetylcholinesterase-Fc Fusion Protein (AChE-Fc): A Novel

- Potential Organophosphate Bioscavenger with Extended Plasma Half-Life. *Bioconjug Chem.* 2015. 19; **26**(8): 1753–8  
10.1021/acs.bioconjchem.5b00305
14. Mackman R.L., Mish M., Chin G., Perry J.K., Appleby T., Aktoudianakis V. Discovery of GS-9688 (Selgantolimod) as a Potent and Selective Oral Toll-Like Receptor 8 Agonist for the Treatment of Chronic Hepatitis B. *J Med Chem.* 2020. 24: **63**(18):10188–10203.  
10.1021/acs.jmedchem.0c00100
15. Wulff H., Christophersen P., Colussi P., Chandy K.G., Yarov-Yarovoy V. Antibodies and venom peptides: new modalities for ion channels. *Nat Rev Drug Discov.* 2019. **18**(5): 339–357  
10.1038/s41573-019-0013-8
16. Kim J.J., Gharpure A., Teng J., Zhuang Y., Howard R.J., Zhu S., Noviello C.M., Walsh Jr R.M., Lindahl E., Hibbs R.E. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature.* 2020. **585**(7824): 303–308.  
10.1038/s41586-020-2654-5
17. GUSAR-online [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <http://www.waydrug.com/gusar/acutoxpredict.html>.
18. Si-Yuan Pan, Yi Zhang, Bao-Feng Guo, Yi-Fan Han, Kam-Ming Ko. Tacrine and bis(7)-tacrine attenuate cycloheximide-induced amnesia in mice, with attention to acute toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011 **109**(4): 261–5.  
doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00715.x

Стаття надійшла 12.05.2023.