

**И.А. Шадрин, Л.П. Сидорова, Т.А. Цейтлер,
Н.Н. Мочульская, В.В. Емельянов**

***IN SILICO* ПРОГНОЗ ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ, ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЗАМЕЩЕННЫХ 6Н-1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ**

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. *Цель исследования:* методами прогнозирования *in silico* выявить в рядах 6Н-1,3,4-тиадиазинов, отличающихся природой заместителей в положениях 2 и 5 тиадиазинового цикла, соединения с потенциальной иммунотропной активностью, оптимальными фармакокинетическими и токсикометрическими характеристиками. *Материалы и методы:* исследовали структуры 25 замещенных 6Н-1,3,4-тиадиазинов при помощи сервисов компьютерного прогнозирования, находящихся в открытом доступе. Для рассматриваемых соединений прогнозировали иммунотропную активность, фармакокинетические характеристики и показатели острой токсичности. *Результаты:* Показана зависимость прогнозируемой иммунотропной активности и фармакокинетических характеристик, а также острой токсичности исследуемых 6Н-1,3,4-тиадиазинов от заместителей в положениях 2 и 5 и физико-химических свойств соединений. *Выводы:* сочетание прогнозируемой биологической активности и низкой острой токсичности позволяет считать 2,5-замещенные 6Н-1,3,4-тиадиазины перспективными для дальнейшего исследования иммунотропных свойств. В качестве вероятного механизма их противовоспалительной активности следует рассматривать ингибирование эластазы макрофагов.

Ключевые слова: *in silico*, 6Н-1,3,4-тиадиазины, иммунотропная активность, противовоспалительная активность, острая токсичность

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Шадрин Илья Алексеевич

i.a.shadrin@urfu.ru

Дата поступления: 14.03.2024

Образец цитирования:

Шадрин И.А., Сидорова Л.П., Цейтлер Т.А., Мочульская Н.Н., Емельянов В.В. *In silico* прогноз иммунотропной активности, фармакокинетических характеристик и острой токсичности замещенных 6Н-1,3,4-тиадиазинов. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 2, с. 127–138, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-2-127-138

Среди зарегистрированных лекарственных средств — производных природных и синтетических гетероциклов — отсутствуют соединения тиадиазинового ряда. Однако имеющиеся сведения о биологической активности данных соединений свидетельствуют об их фармакологическом потенциале. Литературные источники сообщают об антимикробном, антистрессорном, противовоспалительном, психотропном, анальгезирующем, противоопухолевом, противодиабетическом, антиагрегантном и антикоагулянтном действии различных тиадиазинов, отличающихся положением гетероатомов в тиадиазиновом цикле, а также положением и природой заместителей [1-3]. Представляют интерес сведения об иммунотропных свойствах тиадиазинов, показанные в экспериментах на моделях ряда социально значимых заболеваний человека.

Наибольшее количество доказательств иммунотропного действия относится к представителям ряда

замещенных 6*H*-1,3,4-тиадиазинов, отличающихся природой заместителей в положениях 2 и 5 тиadiaзинового цикла. Сообщается, что соединение L-17 из этого ряда способно снижать уровень провоспалительных цитокинов при моделировании сахарного диабета, панкреонекроза, инфаркта миокарда, предотвращая развитие системных воспалительных реакций, обуславливающих повреждение органов-мишеней [4-7]. Исследования показали, что введение соединений L-14 и L-17 из ряда замещенных 6*H*-1,3,4-тиадиазинов при развитии аллоксанового сахарного диабета у крыс по-разному влияет на содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу периферической крови. Соединение L-17 не оказывало корректирующего влияния на содержание лейкоцитов, дополнительно уменьшая содержание гранулоцитов периферической крови. Напротив, соединение L-14 восстанавливало содержание гранулоцитов и общего числа лейкоцитов до уровня интактных животных [4].

М.А. Ранцев и соавт. обнаружили, что соединение L-17 существенно снижает летальность при распространённом панкреонекрозе в эксперименте за счёт значительного уменьшения гиперферментемии и выраженности синдрома эндогенной интоксикации [5]. Показано, что использование соединения L-17 при лечении экспериментального панкреонекроза предотвращает развитие лимфо- и моноцитопении, уменьшает выраженность цитокинемии [8].

А.П. Сарапульцев и соавт. отмечают, что введение животным производных 1,3,4-тиадиазина снижало инфильтрацию сегментоядерных лейкоцитов в очаг воспаления при экспериментальном моделировании инфаркта миокарда. Кроме того, соединение L-17 вызывало более раннее проникновение мононуклеарных клеток (макрофагов и лимфоцитов) в поврежденные ткани, что необходимо для фагоцитоза апоптотических и некротических клеток, активации фибробластов, образования грануляционной ткани и неоангиогенеза, таким образом способствуя эффективному разрешению воспаления [7].

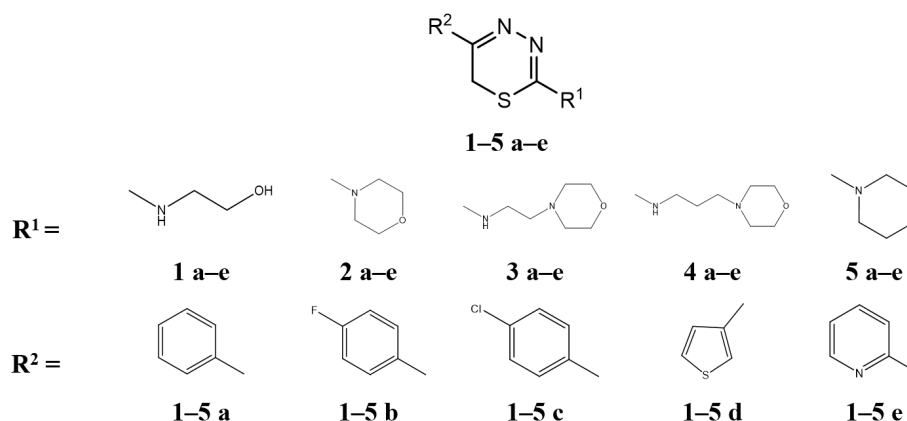
Сообщается, что производные 1,3,4-тиадиазина, содержащие триазольный фрагмент с трихлорфенильным заместителем, демонстрируют умеренную противовоспалительную активность в отношении острого локального воспаления на модели отёка правой задней лапы крыс [9]. Высокую противовоспалительную активность, сравнимую с индометацином, при остром локальном воспалении проявляют 1,3,4-тиадиазины, аннелированные 1,2,4-триазольным циклом, – 1,2,4-триазоло-[3,4-*b*]-1,3,4-тиадиазины [10].

Рассмотренные литературные источники свидетельствуют, что различные производные тиadiaзина, среди которых выделяются 2,5-замещенные 6*H*-1,3,4-тиадиазины, обладают выраженными иммуноотропными свойствами. Это проявляется в снижении концентраций в плазме провоспалительных цитокинов, а также в изменении лейкоцитарной формулы периферической крови и в способности изменять течение воспалительной реакции с экссудативно-деструктивного на пролиферативный тип.

Таким образом, вышеизложенное определило цель исследования: методами прогнозирования *in silico* выявить в рядах 6*H*-1,3,4-тиадиазинов, отличающихся природой заместителей в положениях 2 и 5 тиadiaзинового цикла, соединения с потенциальной иммуноотропной активностью, оптимальными фармакокинетическими и токсикометрическими характеристиками.

Методы исследования

В исследовании было рассмотрено 25 соединений ряда 6*H*-1,3,4-тиадиазина, отличающихся природой заместителя в положениях 2 и 5 тиadiaзинового цикла, общей формулы:



Прогнозирование иммуотропной активности замещенных 6*H*-1,3,4-тиадиазинов 1-5 а-е проводили при помощи web-сервиса PASS Online. Сервис PASS Online (Prediction of Activity Spectra for Substances) – один из наиболее эффективных ресурсов для прогнозирования биологической активности химических веществ. Система прогнозирует свойства новых соединений в виде фармакологической активности или влияния на известную молекулярную мишень, исходя из известных зависимостей «структура-активность» более чем миллиона молекул, входящих в обучающую выборку [11]. Результат прогноза биологической активности с помощью PASS Online представлен в виде списка вероятных видов активности с двумя оценками вероятностей: P_a – принадлежности к классу «активных» и P_i – принадлежности к классу «неактивных». Система отбирает виды активности, для которых прогнозируемые $P_a > P_i$. Полученные в прогнозе значения могут иметь разный смысл. Так, вещества с высокой вероятностью активности ($P_a > 0,7$) могут оказаться структурными аналогами известных лекарственных средств и имеют высокие шансы продемонстрировать ожидаемый вид активности в эксперименте. Вещества с $0,7 > P_a > 0,4$ менее похожи на известные лекарственные вещества и с меньшей вероятностью обнаружат ожидаемое свойство. Для $P_i < P_a < 0,4$ шансы обнаружения активности в эксперименте еще ниже, но, если прогноз подтвердится, найденное соединение может оказаться родоначальником нового химического класса для рассматриваемого вида биологической активности [12].

При помощи web-сервиса SwissADME для соединений 1–5 а–е были рассчитаны следующие физико-химические параметры: молекулярная масса (MW), площадь топологической полярной поверхности молекулы (TPSA), расчетный коэффициент распределения в системе «*n*-октанол-вода» (LogP) и логарифм растворимости (LogS). Также оценены число атомов-доноров (nOHNH) и атомов-акцепторов (nON) водорода при образовании водородной связи, число связей в молекуле с возможностью вращения заместителей (nrotb) и насыщенность связей (Csp³). Для обнаружения взаимосвязи между вероятностью наличия – P_a иммуотропной активности и физико-химическими константами данных соединений использовали корреляционный анализ MS Excel.

На основании рассчитанных физико-химических констант с помощью web-сервиса SwissADME прогнозировали фармакокинетические параметры исследуемых веществ (всасывание в желудочно-кишечном тракте, проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), способность выступать в качестве субстрата Р-гликопротеина, ингибирование разных изоформ цитохрома P₄₅₀ (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4), проникновение через кожу (LogK_p), соответствие эмпирическим правилам пяти авторов (Lipinski, Ghose, Veber, Egan и Muegge) и общая оценка биодоступности).

С помощью web-сервиса Way2Drug Gusar прогнозировали LD50 соединений 1–5 а–е для крыс при различных путях введения вещества (внутрибрюшинный, внутривенный, пероральный и подкожный), исходя из известной токсичности соединений в аннотированной базе данных, а затем определяли класс токсичности по классификации OECD.

Обсуждение полученных результатов

Исследование 25 структур 6*H*-1,3,4-тиадиазинов 1–5 а–е, отличающихся природой заместителя в положениях 2 и 5 тиадиазинового цикла, в системе PASS прогнозирует с разной вероятностью наличие у данных соединений ряда иммуотропных свойств (таблица 1).

Введение в положение 5 6*H*-1,3,4-тиадиазина арильного заместителя (фенила, 4-фтор- или 4-хлорфенила) 1–5 а–с даёт близкие результаты прогнозируемой активности полученных соединений, что можно объяснить схожестью структур и электронных свойств данных заместителей. Отличия выражаются в снижении вероятности 4-фторфенильных производных 6*H*-1,3,4-тиадиазина 1–5 б ингибировать фактор D системы комплемента, а также в возможном появлении у 4-хлорфенильных производных 1–5 с свойств антагониста рецептора анафилотоксина.

Прогнозируемая иммуотропная активность 2,5-замещенных 6H-1,3,4-тиадиазинов

Table 1

Predicted immunotropic activity of 2,5-substituted 6H-1,3,4-thiadiazines

Соединение / Compound	Ингибитор эластазы макрофагов / Macrophage elastase inhibitor	Противовоспалительная / Anti-inflammatory	Иммуномодулирующая / Immunomodulatory	Стимулятор лейкопоэза / Leukopoiesis stimulator	Ингибитор фактора D системы комплемента / Complement factor D inhibitor	Агонист ГМ-КСФ / GM-CSF agonist	Лечение системной красной волчанки / Treatment of systemic lupus erythematosus	Антагонист рецептора анафилотоксина / Anaphylotoxin receptor antagonist
1 a	0,802	0,408	0,408	0,491	0,303	0,451	0,358	–
1 b	0,696	0,431	0,392	0,348	–	0,316	0,328	–
1 c	0,711	0,407	0,369	0,348	0,297	0,316	–	–
1 d	0,798	0,470	0,412	0,337	0,284	0,316	0,296	0,645
1 e	0,396	0,261	0,471	0,357	–	0,322	0,341	–
2 a	0,511	0,633	0,236	0,323	0,430	0,293	–	–
2 b	0,373	0,625	0,222	–	–	–	–	–
2 c	0,398	0,600	0,197	–	0,423	–	–	0,302
2 d	0,532	0,660	0,240	–	0,406	–	–	0,592
2 e	0,079	0,449	0,308	–	–	–	–	–
3 a	0,692	–	0,289	–	–	–	0,361	–
3 b	0,586	0,257	0,270	–	–	–	–	–
3 c	0,596	0,234	0,242	–	–	–	0,357	0,270
3 d	0,699	0,291	0,295	–	–	–	0,307	0,502
3 e	0,244	–	0,356	–	–	–	0,346	–
4 a	0,609	–	0,392	–	–	–	0,314	–
4 b	0,525	0,257	0,377	–	–	–	0,286	–
4 c	0,534	0,234	0,354	–	–	–	0,315	–
4 d	0,619	0,291	0,396	–	–	–	0,253	0,456
4 e	0,189	–	0,452	–	–	–	0,301	–
5 a	0,508	–	0,250	0,342	0,481	0,313	–	–
5 b	0,356	0,270	0,235	–	0,331	–	–	–
5 c	0,386	0,246	0,212	–	0,473	–	–	0,293
5 d	0,537	0,683	0,255	–	0,455	–	–	0,611
5 e	0,063	–	0,323	–	0,300	–	–	–

В таблице 2 суммированы данные расчета физико-химических констант соединений **1–5 а–е** с помощью web-сервиса SwissADME.

Таблица 2

Расчетные физико-химические константы 2,5-замещенных 6H-1,3,4-тиадиазинов

Table 2

Calculated physicochemical constants of 2,5-substituted 6H-1,3,4-thiadiazines

Соединение / Compound	MW, г/моль	TPSA, Å ²	LogP	LogS	nOHNH	nON	nrotb	Csp ³
1 a	235,31	82,28	1,50	-2,89	2	3	4	0,27
1 b	235,30	82,28	1,82	-3,07	2	4	4	0,27
1 c	269,75	82,28	2,10	-3,51	2	3	4	0,27
1 d	241,33	110,52	1,50	-2,66	2	3	4	0,33
1 e	236,29	95,17	0,90	-2,45	2	4	4	0,30
2 a	261,34	62,49	2,04	-3,08	0	3	2	0,38
2 b	279,33	62,49	2,36	-3,26	0	4	2	0,38
2 c	295,79	62,49	2,59	-3,69	0	3	2	0,38
2 d	267,37	90,73	2,03	-2,86	0	3	2	0,45
2 e	262,33	75,38	1,33	-2,63	0	4	2	0,42
3 a	304,41	74,52	1,89	-3,37	1	4	5	0,47
3 b	322,40	74,52	2,18	-3,55	1	5	5	0,47
3 c	338,86	74,52	2,42	-3,99	1	4	5	0,47
3 d	310,44	102,76	1,86	-3,15	1	4	5	0,54
3 e	305,40	87,41	1,28	-2,93	1	5	5	0,50
4 a	318,44	74,52	2,22	-3,71	1	4	6	0,50
4 b	336,43	74,52	2,54	-3,89	1	5	6	0,50
4 c	352,88	74,52	2,75	-4,32	1	4	6	0,50
4 d	324,46	102,76	2,16	-3,49	1	4	6	0,57
4 e	319,43	87,41	1,60	-3,26	1	5	6	0,53
5 a	277,41	78,56	2,66	-3,78	0	2	2	0,38
5 b	295,40	78,56	2,94	-3,96	0	3	2	0,38
5 c	311,85	78,56	3,16	-4,40	0	2	2	0,38
5 d	283,44	106,80	2,62	-3,56	0	2	2	0,45
5 e	278,40	91,45	2,02	-3,35	0	3	2	0,42

Результаты корреляционного анализа вероятности наличия иммунотропных свойств и физико-химических констант соединений **1–5 а–е** представлены в таблице 3.

Коэффициенты корреляции между вероятностью наличия (Pa) иммуотропных свойств и физико-химическими константами 2,5-замещенных 6*H*-1,3,4-тиадиазинов

Table 3

Correlation coefficients between the probability of presence (Pa) of immunotropic properties and physicochemical constants of 2,5-substituted 6*H*-1,3,4-thiadiazines

Тип активности / Activity type	MW	TPSA	LogP	LogS	nOHNH	nON	nrotb	Csp ³
Ингибитор эластазы макрофагов / Macrophage elastase inhibitor	-0,08	0,18	0,05	-0,03	0,58	-0,12	0,35	-0,18
Противовоспалительная / Anti-inflammatory	-0,45	-0,05	0,42	-0,06	-0,51	-0,77	-0,87	-0,41
Иммуномодулирующая / Immunomodulatory	-0,16	0,44	-0,64	0,41	0,79	0,44	0,64	-0,08
Стимулятор лейкопоэза / Leukopoiesis stimulator	-0,74	0,10	-0,38	0,42	0,56	-0,31	-0,12	-0,78
Ингибитор фактора D системы комплемента / Factor inhibitor D complement system	-0,39	0,03	0,40	-0,15	-0,43	-0,90	-0,74	-0,35
Агонист ГМ-КСФ / GM-CSF agonist	-0,74	0,10	-0,38	0,42	0,56	-0,32	0,12	-0,78
Лечение системной красной волчанки / Treatment of systemic lupus erythematosus	0,18	0,25	-0,45	0,17	0,71	0,54	0,80	0,16
Антагонист рецептора анафилоксина / Anaphylotoxin receptor antagonist	-0,03	0,63	0,11	0,08	-0,10	-0,37	-0,13	0,27

Наиболее вероятной иммуотропной активностью для большинства исследуемых соединений является способность ингибировать эластазу макрофагов. Для 3 соединений **1 a**, **1 c–d** $P_a > 0,7$ и ещё 13 (**1 b**, **2 a**, **2 d**, **3–4 a–d**, **5 a**, **5 d**) имеют $P_a > 0,5$, что свидетельствует о довольно высоких шансах данных веществ продемонстрировать это свойство в эксперименте. Эластаза макрофагов, называемая также матриксной металлопротеиназой-12 (ММР-12), как и многие металлопротеиназы, принимает участие в ремоделировании тканей за счёт способности разрушать компоненты межклеточного матрикса (эластин). Этот механизм свидетельствует о роли фермента как участника вторичной альтерации в патогенезе воспаления. Известно, что ММР-12 активно участвует в развитии целого ряда патологических процессов. Так, хорошо известна роль ММР-12 в патогенезе воспалительных заболеваний органов дыхания, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь и эмфизема легких [13]. Увеличение активности ММР-12 связано с усилением деструкции межклеточного матрикса, макрофагальной и нейтрофильной инфильтрации легочной ткани при воздействии поллютантов табачного дыма в эксперименте на животных. Применение синтетических ингибиторов ММР-12 различного химического строения приводило к ограничению данных эффектов. У мышей с дефицитом ММР-12 существенно снижалась интенсивность аллергического воспаления дыхательных путей после антигенной провокации [14].

Прогнозируемая способность замещенных 6*H*-1,3,4-тиадиазинов ингибировать ММР-12 зависит от природы заместителей в положениях 2 и в 5 тиадиазинового цикла. Так, максимальная вероятность проявления активности, прогнозируемая для соединений, содержащих этаноламин 1 а–е, превышает таковую у 6*H*-1,3,4-тиадиазинов, содержащих морфолиновые 2 а–е и тиоморфолиновые 5 а–е фрагменты. Кроме того, введение пиридина в положение 5 (соединения 1–5 е) уменьшает вероятность проявления этого типа активности, по сравнению с другими заместителями в данном положении. Сопоставление с физико-химическими параметрами выявило лишь умеренную прямую связь между прогнозируемой способностью ингибировать эластазу макрофагов и количеством доноров водородной связи в молекулах исследуемых веществ ($r = 0,58$) и отсутствие корреляции с другими свойствами.

ми. Максимальная P_a наблюдалась для соединений с 2 донорами водородной связи.

Высока вероятность наличия противовоспалительной активности у рассматриваемых соединений. Так, для 5 соединений **2 а–с, 2 d, 5 d** $P_a > 0,6$ и ещё для 5 веществ **1 а–с, 1 d, 2 e** составила 0,4–0,6. Введение пиридина в положение 5 резко снижает вероятность проявления у соединений 1–5 е противовоспалительной активности по сравнению с другими заместителями в данном положении. Противовоспалительная активность также зависит от заместителя в положении 2. Наибольшая вероятность проявления противовоспалительной активности, наблюдавшаяся у групп морфолина **2 а–е** и тиоморфолина **5 а–е**, существенно превышала таковую у групп 2-морфолиноэтанамина **3 а–е** и 3-морфолинопропанамина **4 а–е**. Исследуемые замещенные 6*H*-1,3,4-тиадиазины существенно отличаются по строению от всех известных групп нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (производных пиразолона, арил- и гетерилкарбоновых кислот, оксикамов, коксибов), природных и синтетических глюкокортикоидов, ингибиторов 5-липоксигеназы и антагонистов рецепторов лейкотриенов. Система PASS не прогнозирует наличие ингибирующей активности у соединений **1–5 а–е** в отношении циклооксигеназ-1,2,3, хорошо известных как мишени НПВС, а также фосфолипазы A2, ингибируемой глюкокортикоидами. На основании изложенного, не исключено, что в рядах замещенных 6*H*-1,3,4-тиадиазинов могут появиться новые противовоспалительные средства с иными механизмами действия. Прогнозируемая противовоспалительная активность имеет сильную обратную связь с количеством вращающихся связей и акцепторов водородной связи в молекуле ($r < -0,7$). Так, наибольшая вероятность наличия обнаружена для веществ с 2 вращающимися связями. Среднее количество атомов-акцепторов водородной связи в молекуле соединений с $P_a > 0,6$ составляет 2,75, тогда как для остальных веществ оно равно 4. Также обнаружена умеренная обратная связь прогнозируемой противовоспалительной активности с количеством доноров водородной связи ($r = 0,51$). P_a превышает 0,6 у соединений со средним количеством доноров водородной связи 0,25.

Вероятность проявления иммуномодулирующих свойств в основном зависит от заместителя в положении 2 (более высокая активность для этаноламина **1 а–е** и 3-морфолинопропанамина **4 а–е**, по сравнению с остальными), тогда как прогнозы в отношении групп, объединённых в зависимости от заместителя в положении 5 отличаются мало. Рассматриваемые соединения имеют серьёзные структурные отличия от уже имеющихся синтетических иммуномодуляторов – производных конденсированных азагетероциклов. Лишь у 4 соединений **1 a, 1 d, 1 e, 4 e** прогнозируемая $P_a > 0,4$, у остальных – $P_i < P_a < 0,4$. Это дает основание для дальнейшего поиска новых иммуномодуляторов среди 2-этаноламино- и 2-морфолиноэтанамино-6*H*-1,3,4-тиадиазинов.

Исследование физико-химических свойств рассматриваемых веществ демонстрирует сильную прямую связь между прогнозируемой иммуномодулирующей активностью и количеством доноров водородной связи в молекуле ($r = 0,78$). $P_a > 0,3$ демонстрируют соединения со средним количеством доноров водородной связи 1,23, тогда как для остальных веществ данный показатель составляет 0,33. Кроме того, наблюдается умеренная корреляция данного вида активности с количеством в молекуле связей, вокруг которых возможно вращение, ($r = 0,64$) и их липофильностью ($r = -0,64$).

Способность стимулировать лейкопоз, а также проявление свойств агониста гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) зависят от природы заместителя в положении 2 и в большей степени прогнозируются для группы 6*H*-1,3,4-тиадиазинов **1 а–е**, содержащих этаноламин. При этом введение фенильного заместителя в положение 5 (соединения 1–5 а) повышало вероятность проявления данного свойства у соединений. Коэффициенты корреляции демонстрируют сильную обратную связь данных видов иммуотропной активности с молекулярной массой и насыщенностью связей молекулы ($r < -0,7$), а также умеренную прямую взаимосвязь с количеством доноров водородной связи ($r = 0,56$).

Вероятность ингибировать фактор D системы комплемента наиболее высока у морфолиновых **2 а–е** и тиоморфолиновых **5 а–е** производных и вообще не прогнозируется для производных с 2-морфолиноэтанамином **3 а–е** или 3-морфолинопропанамином **4 а–е** в положении 2. При этом введение 4-фторфенильного **1–5 b** или пиридинового **1–5 e** заместителя в положение 5 1,3,4-тиадиазинового цикла приводит к уменьшению вероятности проявления данной активности. Вероятность проявления соединением свойств ингибитора фактора D системы комплемента имеет выраженную обратную связь с количеством вращающихся связей и акцепторов водородной связи в молекуле ($r < -0,7$).

Предполагаемая возможность использования соединений в качестве лекарственного средства про-

тив системной красной волчанки наблюдалась только у этаноламиновых **1 а–е**, 2-морфолиноэтанаминных **3 а–е** и 3-морфолинопропанаминных **4 а–е** производных и мало различалась в зависимости от заместителя в положении **5**, что может свидетельствовать о важности этиламинового фрагмента для проявления данного типа активности. Прогнозируемая активность веществ против системной красной волчанки коррелирует с количеством вращающихся связей и количеством доноров водородной связи в них ($r > 0,7$), а также слабо связано с количеством акцепторов водородной связи ($r = 0,54$).

Сервис SwissADME прогнозирует для исследуемых 2,5-замещенных 6H-1,3,4-тиадиазинов хорошее всасывание в желудочно-кишечном тракте. Однако только для двух соединений **2 b** и **2 c** прогнозируется способность проникать через ГЭБ.

Таблица 4

In silico прогноз острой токсичности 2,5-замещенных 6H-1,3,4-тиадиазинов

Table 4

In silico prediction of acute toxicity of 2,5-substituted 6H-1,3,4-thiadiazines

Соединение / Compound	Рассчитанное значение LD ₅₀ (путь введения), мг/кг / Calculated LD ₅₀ value (route of administration), mg/kg				Класс токсичности / Toxicity class
	Внутри-брюшинное / Intraperitoneal	Внутривенное / Intravenous	Пероральное / Oral	Подкожное / Subcutaneous	
1 a	611,9	381,6	1684,0	870,4	4
1 b	746,0	411,6	1384,0	853,6	4
1 c	1008,0	384,1	1745,0	894,3	4
1 d	859,3	504,7	1450,0	1082,0	4
1 e	688,2	836,2	1150,0	526,2	4
2 a	378,7	130,4	844,5	524,7	4
2 b	287,4	264,6	889,4	786,6	4
2 c	559,6	144,9	1033,0	1682,0	4
2 d	183,2	140,9	883,6	819,8	4
2 e	223,6	198,2	997,5	376,0	4
3 a	402,4	106,7	1216,0	953,8	4
3 b	313,8	86,33	1053,0	1022,0	4
3 c	452,6	110,1	931,9	1580,0	4
3 d	419,7	89,94	709,0	888,8	4
3 e	225,9	91,62	856,0	445,2	4
4 a	488,3	88,34	988,3	456,4	4
4 b	334,6	75,51	938,3	440,7	4
4 c	512,5	59,75	966,3	1402,0	4
4 d	509,2	77,87	892,5	471,6	4
4 e	337,6	74,12	1049,0	456,1	4
5 a	188,8	130,8	662,7	578,1	4
5 b	455,7	237,4	605,4	452,0	4
5 c	359,8	150,2	973,8	750,9	4
5 d	230,8	141,6	956,1	603,4	4
5 e	482,8	157,0	1046,0	351,5	4

Лишь 7 соединений **3 a**, **3 b**, **3 d**, **3 e**, **4 a**, **4 d**, **4 e**, как ожидается, способны выступать в качестве субстрата Р-гликопротеина. Это может свидетельствовать о высокой скорости элиминации данных соединений из клеток, экспрессирующих данный мембранный транспортер, и препятствовать проникновению их через ГЭБ.

Для большинства исследуемых соединений сервис SwissADME прогнозирует способность ингибировать одну или несколько изоформ цитохрома P450. Данный фермент является ключевым в метаболизме многих ксенобиотиков, в том числе лекарственных веществ. Ингибирование цитохрома P450 может приводить к индуцированной ксенобиотиками токсичности, межлекарственным взаимо-

действиям и другим побочным эффектам, но в некоторых случаях может быть полезным и повышать терапевтическую эффективность совместно принимаемых лекарственных средств [15].

Только для 8 соединений **1 a**, **1 b**, **1–4 e**, **3 a**, **3 b** не прогнозируется способность ингибировать цитохром P450. Это может свидетельствовать об отсутствии взаимодействия данных соединений с другими лекарственными средствами при их одновременном приёме.

Рассчитанные физико-химические константы каждого соединения соответствуют эмпирическим правилам оценки потенциальной биодоступности всех авторов (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge). Кроме того, сервис SwissADME для всех соединений прогнозирует 55%-ную вероятность проникновения в кровоток более 10% дозы вещества при пероральном приёме. Это позволяет ожидать высокой биодоступности рассматриваемых соединений.

Значения LD50 соединений **1–5 a–e**, рассчитанные с помощью web-сервиса Way2Drug Gusar, характеризуют острую токсичность при различных путях введения крысам (таблица 4).

По данным прогноза, все рассматриваемые соединения относятся к 4-му классу токсичности (малотоксичные). Исследование прогнозируемых LD50 указывает, что введение этаноламина в положение 2 молекулы 6H-1,3,4-тиадиазина (соединения **1 a–e**) снижает острую токсичность при пероральном, внутрибрюшинном и внутривенном путях введения. Влияния заместителя в положении 5 на прогнозируемую острую токсичность при данных путях введения не обнаружено. При этом ожидается снижение острой токсичности при подкожном пути введения для соединений **1–5 c**, содержащих 4-хлорфенил в положении 5.

Выводы

1. Результаты компьютерного прогнозирования биологической активности позволяют считать 2,5-замещенные 6H-1,3,4-тиадиазины перспективными для дальнейшего исследования иммуотропных свойств. В качестве вероятного механизма их противовоспалительной активности следует рассматривать ингибирование эластазы макрофагов.

2. Прогнозируется высокая биодоступность при пероральном введении всех рассматриваемых соединений. Для большей части исследованных 2,5-замещенных 6H-1,3,4-тиадиазинов прогнозируется способность ингибировать различные изоформы цитохрома P450, а также отсутствие взаимодействия с Р-гликопротеином и способности проникать через ГЭБ.

3. Прогнозируемые значения LD50 2,5-замещенных 6H-1,3,4-тиадиазинов позволяют отнести их к 4 классу токсичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. P. Sarapultsev, O. N. Chupakhin, P. A. Sarapultsev, L. P. Sidorova, T. A. Tseitler; Pharmacologic Evaluation of Antidepressant Activity and Synthesis of 2-Morpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine Hydrobromide; Pharmaceuticals, 2016, 9(2), 27; doi.org/10.3390/ph9020027.

2. Е. Л. Герасимова, Е. Р. Газизуллина, Д. И. Игдисанова, Л. П. Сидорова, Т. А. Цейтлер, В. В. Емельянов, О. Н. Чупахин, А. В. Иванова; Антиоксидантные свойства 2,5-замещенных 6H-1,3,4-тиадиазинов, перспективных для экспериментальной терапии сахарного диабета; Изв. АН. Сер. хим., 2022, 12, 2733.

3. В. В. Емельянов, А. В. Иванов, Е. А. Саватеева, Л. П. Сидорова, Т. А. Цейтлер, И. Ф. Гетте, Т. С. Булавинцева, И. Г. Данилова, Н. Е. Максимова, Н. Н. Мочульская, О. Н. Чупахин, В. А. Черешнев; Взаимосвязь структура-активность в ряду 1,3,4-6H-тиадиазинов, корректирующих метаболические нарушения при экспериментальном сахарном диабете; Изв. АН. Сер. хим., 2017, 10, 1874

4. В. В. Емельянов, И. Г. Данилова, С. А. Бриллиант, И. Ф. Гетте, Л. П. Сидорова, Т. А. Цейтлер, Ю. Н. Ключева; Влияние соединения 2-морфолино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадазин гидробромида на изменение гематологических показателей крыс с аллоксановым диабетом; Российский иммунологический журнал, 2019, 13 (22), № 3, 1136.

5. И. Г. Данилова, В. В. Емельянов, И. Ф. Гетте, С. Ю. Медведева, Т. С. Булавинцева, М. В. Черешнева, Л. П. Сидорова, В. А. Черешнев, К. В. Соколова; Цитокиновая регуляция регенераторных процессов в поджелудочной железе при аллоксановом сахарном диабете у крыс и его коррекции соединением ряда 1,3,4-тиадиазина и липоевой кислотой; Медицинская иммунология, 2018, 20, № 1, 39.

6. М. А. Ранцев, О. Н. Чупахин, П. А. Сарапульцев, Л. П. Сидорова; Коррекция синдрома гиперферментемии и эндотоксикоза при распространенном панкреонекрозе в эксперименте; Тез. докл. X (юби-

лейной) Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием и конференцией молодых ученых-хирургов (Рязань, 17-18 мая 2018 г.), Рязанский гос. мед. ун-т., 2018, т. 93, с. 225.

7. A. P. Sarapultsev, P. M. Vassiliev, P. A. Sarapultsev, O. N. Chupakhin, L. R. Ianalieva, L. P. Sidorova; Immunomodulatory Action of Substituted 1,3,4-Thiadiazines on the Course of Myocardial Infarction; *Molecules*, 2018, 23, № 7, 1622.

8. О. Н. Чупахин, Б. Г. Юшков, М. А. Ранцев, П. А. Сарапульцев, И. Г. Данилова, А. П. Сарапульцев, С. Ю. Медведева, Л. П. Сидорова; Коррекция системной воспалительной реакции при остром панкреонекрозе; *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2012, 7, 37.

9. P. Karegoudar, D. J. Prasad, M. Ashok, M. Mahalinga, B. Poojary, B. S. Holla; Prasad, D. J., Ashok; Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines bearing trichlorophenyl moiety; *European journal of medicinal chemistry*, 2008, 43, № 4, 812.

10. P. Puthiyapurayil, B. Poojary, S. K. Buridipad; Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of a Novel Series of 1,2,4-Triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines Containing an Amide Linkage; *J. Heterocycl. Chem.*, 2014, 51, 62.

11. Д. А. Филимонов, Д. С. Дружиловский, А. А. Лагунин, Т.А. Глориозова, А.В. Рудик, А. В. Дмитриев, П. В. Погодин, В. В. Поройков; Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения; *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 2018, 1, № 1, 6. – DOI 10.18097/VMCRM00004. – EDN XPHHCH.

12. В. В. Поройков; Поиск новых фармакологических веществ на основе компьютерного прогнозирования спектров биологической активности; *Лаборатория и производство*, 2021, 1, № 16, 73. – DOI 10.32757/2619-0923.2021.1.16.72.80. – EDN YAVFAZ.

13. B. Chelluboina, K. R. Nalamolu, J. D. Klopfenstein, D. M. Pinson, D. Z. Wang, R. Vemuganti, K. K. Veeravalli; MMP-12, a Promising Therapeutic Target for Neurological Diseases; *Molecular Neurobiology*, 2018, 55, 1407.

14. R. E. Vandenbroucke, E. Dejonckheere, C. Libert; A therapeutic role for matrix metalloproteinase inhibitors in lung diseases?; *European Respiratory Journal.*, 2011, 38, № 5, 1210.

15. P. Kaur, A. R. Chamberlin, T. L. Poulos, I. F. Sevrioukova; Structure-based inhibitor design for evaluation of a CYP3A4 pharmacophore model; *J. Med. Chem.*, 2016, 59, №9, 4217.

Авторы

Шадрин Илья Алексеевич

Ассистент

i.a.shadrin@urfu.ru

Сидорова Лариса Петровна

Кандидат химических наук, доцент

l.p.sidorova@urfu.ru

Цейтлер Татьяна Алексеевна

Кандидат химических наук

t.a.tceytler@urfu.ru

Мочульская Наталия Николаевна

Кандидат химических наук, доцент

n.n.mochulskaia@urfu.ru

Емельянов Виктор Владимирович

Кандидат медицинских наук, доцент

v.v.emelianov@urfu.ru

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина

Российская Федерация, Екатеринбург

*I.A. Shadrin, L.P. Sidorova, T.A. Tseitler,
N.N. Mochulskaya, V.V. Emelianov*

IN SILICO PREDICTION OF IMMUNOTROPIC ACTIVITY, ACUTE TOXICITY AND PHARMACOKINETIC CHARACTERISTICS OF SUBSTITUTED 6H-1,3,4-THIADIAZINES

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin,
Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. *Aim:* using *in silico* forecasting methods, to identify compounds with potential immunotropic activity, optimal pharmacokinetic and toxicometric characteristics in the series of 6H-1,3,4-thiadiazines, differing in the nature of substituents in positions 2 and 5 of the thiadiazine cycle. **Materials and methods:** the structures of 25 substituted 6H-1,3,4-thiadiazines were studied using computer prediction services that are publicly available. Immunotropic activity, pharmacokinetic characteristics and indicators of acute toxicity were predicted for the compounds under consideration. **Results:** The dependence of the predicted immunotropic activity and pharmacokinetic characteristics, as well as the acute toxicity of the studied 6H-1,3,4-thiadiazines on substituents at positions 2 and 5 and the physico-chemical properties of the compounds was shown. **Conclusions:** the combination of predicted biological activity and low acute toxicity makes it possible to consider 2,5-substituted 6H-1,3,4-thiadiazines promising

Keywords: *in silico*, 6H-1,3,4-thiadiazines, immunotropic activity, anti-inflammatory activity, acute toxicity

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Ilya A. Shadrin

i.a.shadrin@urfu.ru

Received 14.03.2024

For citation:

Shadrin I.A., Sidorova L.P., Tseitler T.A., Mochulskaya N.N., Emelianov V.V. In silico prediction of immunotropic activity, acute toxicity and pharmacokinetic characteristics of substituted 6H-1,3,4-thiadiazines. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 2, pp. 127–138. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-2-127-138 (In Russ)

REFERENCES

1. A. P. Sarapultsev, O. N. Chupakhin, P. A. Sarapultsev, L. P. Sidorova, T. A. Tseitler; Pharmacologic Evaluation of Antidepressant Activity and Synthesis of 2-Morpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine Hydrobromide; Pharmaceuticals, 2016, 9(2), 27; doi.org/10.3390/ph9020027
2. E. L. Gerasimova, E. R. Gazizullina, D. I. Igdisanova, L. P. Sidorova, T. A. Zeitler, V. V. Yemelyanov, O. N. Chupakhin, A.V. Ivanova; Antioxidant properties of 2,5-substituted 6H-1,3,4-thiadiazines promising for experimental therapy of diabetes mellitus; Russ. Chem. Bull., 2022, 12, 2733.
3. V. V. Emelyanov, A. V. Ivanov, E. A. Savateeva, L. P. Sidorova, T. A. Zeitler, I. F. Goethe, T. S. Bulavintseva, I. G. Danilova, N. E. Maksimova, N. N. Mochulskaya, O. N. Chupakhin, V. A. Chereshev; Structure—activity relationship in the series of 1,3,4-6H-thiadiazines correcting metabolic disorders in experimental diabetes mellitus; Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.), 2017, 10, 1874; DOI 10.1007/s11172-017-1960-z. – EDN XXHXHN.
4. V. V. Yemelyanov, I. G. Danilova, S. A. Brilliant, I. F. Goette, L. P. Sidorova, T. A. Zeitler, Yu. N. Klyueva; The effect of the compound 2-morpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine hydrobromide on the change in hematological parameters of rats with alloxan diabetes; Russian Immunological Journal, 2019, 13 (22), № 3, 1136.
5. I. G. Danilova, V. V. Yemelyanov, I. F. Goette, S. Y. Medvedeva, T. S. Bulavintseva, M. V. Cheresheva, L. P. Sidorova, V. A. Chereshev, K. V. Sokolova; Cytokine regulation of regenerative processes in pancreatic

gland in alloxan-induced diabetic rats, and its correction by 1,3,4-thiadiazine composition and lipoic acid; *Medical immunology*, 2018, 20, № 1, 39.

6. M. A. Rantsev, O. N. Chupakhin, P. A. Sarapultsev, L. P. Sidorova; Correction of hyperfermentemia and endotoxemia syndrome in advanced pancreatic necrosis in an experiment; Thesis of the 10th (anniversary) All-Russian Conference of General Surgeons with International participation and the Conference of Young Surgical Scientists (Ryazan, May 17-18, 2018), Ryazan State Medical University. Univ., 2018, vol. 93, p. 225.

7. A. P. Sarapultsev, P. M. Vassiliev, P. A. Sarapultsev, O. N. Chupakhin, L. R. Ianalieva, L. P. Sidorova; Immunomodulatory Action of Substituted 1,3,4-Thiadiazines on the Course of Myocardial Infarction; *Molecules*, 2018, 23, № 7, 1622.

8. O. N. Chupakhin, B. G. Yushkov, M. A. Rantsev, P. A. Sarapultsev, I. G. Danilova, A. P. Sarapultsev, S. Y. Medvedeva, L. P. Sidorova; Correction of systemic inflammatory response in acute pancreatic necrosis; *Experimental and clinical gastroenterology*, 2012, 7, 37.

9. P. Karegoudar, D. J. Prasad, M. Ashok, M. Mahalinga, B. Poojary, B. S. Holla; Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines bearing trichlorophenyl moiety; *European journal of medicinal chemistry*, 2008, 43, № 4, 812.

10. P. Puthiyapurayil, B. Poojary, S. K. Buridipad; Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of a Novel Series of 1,2,4-Triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines Containing an Amide Linkage; *J. Heterocycl. Chem.*, 2014, 51, 62.

11. D. A. Filimonov, D. S. Druzhilovsky, A. A. Lagunin, T.A. Glorizova, A.V. Rudik, A.V. Dmitriev, P. V. Pogodin, V. V. Poroikov; Computer prediction of biological activity spectra of chemical compounds: possibilities and limitations; *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 2018, 1, № 1, 6. – DOI 10.18097/BMCRM00004. – EDN XPHHCH.

12. V. V. Poroikov; Search for new pharmacological substances based on computer prediction of biological activity spectra; *Laboratory and production*, 2021, 1, № 16, 73. – DOI 10.32757/2619-0923.2021.1.16.72.80. – EDN YAVFAZ.

13. B. Chelluboina, K. R. Nalamolu, J. D. Klopfenstein, D. M. Pinson, D. Z. Wang, R. Vemuganti, K. K. Veeravalli; MMP-12, a Promising Therapeutic Target for Neurological Diseases; *Molecular Neurobiology*, 2018, 55, 1407.

14. R. E. Vandenbroucke, E. Dejonckheere, C. Libert; A therapeutic role for matrix metalloproteinase inhibitors in lung diseases?; *European Respiratory Journal.*, 2011, 38, № 5, 1210.

15. P. Kaur, A. R. Chamberlin, T. L. Poulos, I. F. Sevrioukova; Structure-based inhibitor design for evaluation of a CYP3A4 pharmacophore model; *J. Med. Chem.*, 2016, 59, №9, 4217.

Authors

Ilya A. Shadrin

Assistant, i.a.shadrin@urfu.ru

Larisa P. Sidorova

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, l.p.sidorova@urfu.ru

Tatyana A. Zeitler

Candidate of Chemical Sciences, t.a.tceytler@urfu.ru

Natalia N. Mochulskaya

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, n.n.mochulskaya@urfu.ru

Victor V. Emelyanov

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, v.v.emelianov@urfu.ru

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Yekaterinburg, Russian Federation