

Рекомендована д. хім. наук, доц. В. С. Матійчуком
УДК 615.012:547.789:547.642
DOI 10.11603/2312-0967.2018.3.9376

QSAR АНАЛІЗ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 4-АЗОЛІДОНІВ

©О. В. Кленіна, Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан, Н. С. Сенета

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
olena_klenina@yahoo.com

Мета роботи. Провести QSAR аналіз антиоксидантної активності для ряду N^3 заміщених похідних 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону для встановлення об'єктивних характеристик кореляції «структура – антиоксидантна активність» та створення теоретичної платформи для спрямованого синтезу потенційних «лікоподібних» молекул серед похідних даного класу сполук. Оцінити статистичну якість та прогнозуючу здатність одержаних моделей.

Матеріали і методи. Обчислення молекулярних дескрипторів, алгоритм систематичного пошуку оптимального набору дескрипторів, метод множинної лінійної регресії, QSAR аналіз.

Результати й обговорення. Проведено QSAR аналіз антиоксидантної активності 28 нових похідних 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону. За результатами проведеного QSAR аналізу визначено, що антиоксидантна активність досліджуваних сполук залежить головним чином від величин дескрипторів, які визначають двовимірну (2*D*) та просторову (3*D*) структуру їх молекул. Було одержано ряд дво- і трипараметричних QSAR моделей. Інтерпретація цих моделей свідчить, що радикалпоглинаюча активність речовин залежить від наявності в їх молекулах певних функціональних груп та структурних фрагментів, зокрема присутність у молекулах речовин структурних фрагментів із сумою топологічних відстаней, рівною 2, термінальні атоми яких мають високі значення електронегативності, є небажаним. Вищому значенню антиоксидантної активності відповідає мінімальний перерозподіл зарядів між кожною парою атомів у молекулі, розташованими на топологічній відстані 6. Активність сполук також зростає, коли важкі атоми знаходяться у молекулярному просторі ближче до центру молекули, причому перевага надається парам важких атомів, топологічна відстань між якими дорівнює 6. Зростання активності речовин відбувається, якщо розсіювання потоку електронів групою атомів буде відбуватися переважно за рахунок атомів із високою електронегативністю. Також було доведено наявність лінійної залежності між активністю сполук та 3*D* молекулярним розподілом атомних мас, електронегативностей та здатностей до поляризації у сферичних об'ємах із радіусами 7,0-7,5 Å та 14,0-15,0 Å.

Висновки. Висока статистична якість та прогнозуюча здатність одержаних дво- і трипараметричних QSAR моделей свідчать про можливість їх подальшого використання для віртуального скринінгу бібліотек похідних тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону як потенційних антиоксидантних засобів.

Ключові слова: тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они; QSAR аналіз; визначення біологічної активності; молекулярні дескриптори.

Вступ. Серед похідних тіазолідину його конденсовані аналоги з точки зору біологічної активності часто представляють значно більший інтерес, ніж відповідні моноциклічні структури. Одними з таких гетероциклічних систем є тіазолопіридини, інтенсивне дослідження яких зумовлене широким діапазоном їх біологічної активності. Так, серед вказаного класу сполук виявлені такі, що володіють антиоксидантною [1–3], протизапальною [4–8], антитуберкуластичною [9], антимікробною [10], протипухлинною [11] активностями, є агоністами H_3 -гістамінових рецепторів [12], антагоністами метаболічних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [13], речовинами з високою інгібуючою активністю щодо рецепторів епідермального фактора росту [14] та ряду інших ферментів [15, 16]. Тому синтез нових сполук, які є похідними зазначеної

гетероциклічної системи, виявлення серед них речовин з високою біологічною активністю і низькою токсичністю, а також дослідження взаємозв'язку «структура – активність» серед тіазоло[4,5-*b*]піридинів є актуальним і перспективним напрямом.

Матеріали і методи. Для встановлення об'єктивних характеристик кореляції «структура – антиоксидантна активність» з метою створення теоретичної платформи для спрямованого синтезу потенційних «лікоподібних» молекул проведено QSAR аналіз із використанням результатів фармакологічного *in vitro* скринінгу антиоксидантної активності 28 раніше синтезованих N^3 заміщених похідних 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону [1, 7].

Загальні структури N^3 заміщених похідних 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону наведено на рисун-

Синтез біологічно активних сполук
Synthesis of biologically active compounds

ку 1, хімічна будова, замісників *R* та значення радикалпоглинаючої активності (РПА, %) досліджуваних сполук представлено в таблиці 1.

Оптимізацію структур досліджуваних речовин здійснювали методами молекулярної механіки MM+ та напівемпіричним AM1 з оптимізацією за Флетчером-Рівесом, використовуючи програмний пакет HyperChem 7.5 [17]. Величини молекулярних дескрипторів сполук були згенеровані програмою E-Dragon [18, 19], що дозволяє обчислити більше 1600 молекулярних де-

скрипторів. При цьому залежно від розмірності структури, що використовується для їх розрахунку, обчислено такі групи дескрипторів: 0D, що не залежать від порядку з'єднання атомів у молекулі та існування конформерів (брутто-формула молекули, молекулярна маса, число атомів та зв'язків певного типу); одновимірні 1D, що містять інформацію про кількість та склад структурних фрагментів, їх розрахунок є незалежним від інформації про структуру молекули в цілому; двовимірні 2D (конституційні і топологічні, визначення

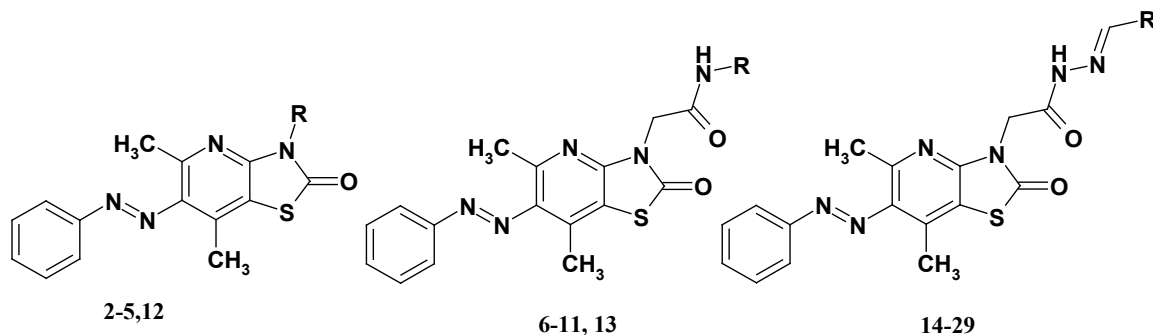


Рис. 1. Загальні структури N³ заміщених похідних 3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону.

Таблиця 1. Хімічна будова замісників *R* та значення радикалпоглинаючої активності N³ заміщених похідних 3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону

Шифр сполуки	R	РПА, %	Шифр сполуки	R	РПА, %
1		5,06	15	4-F-C ₆ H ₄	22,43
2	H	8,05	16	4-Br-C ₆ H ₄	8,18
3	C ₃ H ₇	7,14	17	4-Cl-C ₆ H ₄	5,20
4	i-C ₃ H ₇	5,22	18	2-Cl-C ₆ H ₄	7,00
5	C ₆ H ₅	7,00	19	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	7,14
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	5,04	20	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	8,31
7	3-OH-C ₆ H ₄	10,00	21	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	25,90
8	2-NH ₂ -C ₆ H ₄	6,00	22	3-CH ₃ O-4-OH-C ₆ H ₃	17,01
9	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	6,00	23	2-OH-5-Cl-C ₆ H ₃	21,83
10	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	3,93	24		7,92
11	CH ₂ -CO-O-C ₂ H ₅	8,05	25		7,92
12	NH ₂	10,00	26		9,87
13	2-COOH-C ₆ H ₄	11,02	27		7,92
14	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	10,60	28		7,92

яких базується на дослідженні структурного графа молекули); тривимірні 3D (властивості, що визначаються просторовою структурою молекули та геометричними координатами атомів).

У даній роботі вибір оптимального набору молекулярних дескрипторів здійснювався з використанням алгоритму систематичного пошуку та методу множинної лінійної регресії (MLR – Multiple Linear Regression) для одержання QSAR моделей з використанням програми BuiltQSAR [20]. Для побудови моделей було використано повну вибірку згенерованих дескрипторів, при цьому статистично кількість досліджуваних сполук (N) та незалежних змінних (M), що використовувались у моделі, відповідали співвідношенню $N/M \geq 5$ [21]. Це дозволило вибрати одно- або багатопараметричну модель із максимальним значенням коефіцієнта кореляції (R) та мінімальними величинами стандартного відхилення (s), стандартного відхилення суми квадратів похибки прогнозування S_{PRESS} та стандартного відхилення похибки прогнозування S_{DEP} .

До початку побудови моделей було проведено процедуру нормалізації дескрипторів, величини всіх згенерованих дескрипторів було шкальовано за формулою:

$$X_{ij}^n = \frac{X_{ij} - X_{j, \min}}{X_{j, \max} - X_{j, \min}} \quad (1),$$

де X_{ij} та X_{ij}^n – вихідні та нормалізовані величини j -го ($j = 1, \dots, K$) дескриптора для сполуки i ($i = 1, \dots, N$), відповідно;

$X_{j, \min}$ та $X_{j, \max}$ – мінімальне та максимальне значення j -го дескриптора.

Таким чином, для всіх нормалізованих дескрипторів $\min(X_{ij}^n) = 0$ і $\max(X_{ij}^n) = 1$.

Дескриптори з високою парною кореляцією, визначені на основі аналізу кореляційної матриці, було виключено з багатовимірного дескрипторного простору. Вибрані моделі в подальшому досліджувались для підтвердження адекватності за допомогою коефіцієнта Фішера (F) та прогноуючу здатність за допомогою коефіцієнта кросс-валідації Q^2_{LOO} .

Прогноуючу здатність QSAR моделей можна визначити шляхом внутрішньої або зовнішньої валідації за методами leave-one-out (LOO) та leave – group – out (LGO) для зовнішнього прогнозування і характеризувати величинами коефіцієнтів кросс-валідації Q^2_{LOO} та Q^2_{LGO} . У даній роботі ми здійснили розподіл загальної вибірки сполук на навчальну і тестову за критерієм величин їх антиоксидантної активності, вираженої як відсоток радикалпоглинаючої активності (РПА, %). Усі сполуки було розділено на три групи за величинами їх активності: найбільш активні сполуки із значеннями радикалпоглинаючої активності 17,0 – 25,9 % (сполуки **15, 21, 22** і **23**); сполуки, що проявляють невисоку антиоксидантну активність на рівні 8,0 – 11,0 % (сполуки **2, 7, 11, 12, 13, 14, 16, 20** і **26**) та малоактивні сполуки із величинами РПА в межах 3,9

– 7,9 % (сполуки **1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 17, 18, 19, 24, 25, 27** і **28**). Розподіл загальної вибірки сполук на навчальну і тестову було здійснено таким чином, щоб кількість сполук у навчальній вибірці становила 75 %, а у контрольній – 25 % від їх загальної кількості. Таким чином, контрольна вибірка складалась із 7 сполук: однієї сполуки із першої групи (сполука **24**) та по три сполуки із другої і третьої груп (сполуки **11, 12, 26** та сполуки **8, 17, 25**, відповідно). Всі інші сполуки утворили навчальну вибірку.

Результати й обговорення. У процесі проведення QSAR аналізу із використанням сполук навчальної вибірки одержано дві двопараметричні QSAR моделі **1-2** і три трипараметричні моделі **3-5**:

$$\text{РПА, \%} = -23,8657 \text{ MATS2e} - 19,5437 \text{ RDF070m} + 27,7667 \quad (1)$$

$(n = 21; R = 0,807; s = 3,502; F = 16,842; p = 0,0001; Q^2 = 0,498; S_{PRESS} = 4,203; S_{DEP} = 3,988);$

$$\text{РПА, \%} = -21,3007 \text{ MATS2e} - 16,5045 \text{ HATS6m} + 23,9885 \quad (2)$$

$(n = 21; R = 0,832; s = 3,295; F = 20,201; p < 0,0001; Q^2 = 0,449; S_{PRESS} = 4,404; S_{DEP} = 4,178);$

$$\text{РПА, \%} = -19,6316 \text{ MATS2e} - 23,8502 \text{ RDF070m} + 10,9715 \text{ RDF150e} + 23,2760 \quad (3)$$

$(n = 21; R = 0,929; s = 2,262; F = 35,618; p < 0,0001; Q^2 = 0,778; S_{PRESS} = 2,878; S_{DEP} = 2,654);$

$$\text{РПА, \%} = -25,8009 \text{ MATS2e} - 11,1174 \text{ JGI6} - 18,9334 \text{ HATS6m} + 35,8911 \quad (4)$$

$(n = 21; R = 0,908; s = 2,563; F = 26,495; p < 0,0001; Q^2 = 0,724; S_{PRESS} = 3,210; S_{DEP} = 2,959);$

$$\text{РПА, \%} = +16,6948 \text{ RDF140e} - 35,7706 \text{ RDF075r} + 22,1737 \text{ Mor26e} + 4,9592 \quad (5)$$

$(n = 21; R = 0,882; s = 2,878; F = 19,839; p < 0,0001; Q^2 = 0,660; S_{PRESS} = 3,561; S_{DEP} = 3,283).$

Для моделі **2** сполуку **1** було виключено з навчальної вибірки внаслідок високих значень стандартних відхилень s та стандартних відхилень похибки прогнозування, S_{DEP} . Це дозволило одержати модель **2.1** із кращими статистичними показниками:

$$\text{РПА, \%} = -28,1869 \text{ MATS2e} - 19,7744 \text{ HATS6m} + 27,4428 \quad (2.1)$$

$(n = 20; R = 0,901; s = 2,600; F = 36,864; p < 0,0001; Q^2 = 0,739; S_{PRESS} = 3,068; S_{DEP} = 2,902).$

Нормалізовані величини молекулярних дескрипторів, використаних для побудови моделей **1-5**, наведено в таблиці 2, а їх характеристика представлена в таблиці 3.

Для оцінювання точності прогноуючої здатності побудованих моделей для кожної з них обчислено похибку прогнозування та стандартне відхилення похибки прогнозування (табл. 4 і 5).

Таблиця 2. Нормалізовані величини дескрипторів для сполук навчальної вибірки, використані для побудови моделей

Шифр сполуки	MATS2e	JGI6	HATS6m	RDF070m	RDF140e	RDF150e	RDF075p	Mor26e
1	0,980	0,000	0,310	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2	0,557	0,727	0,195	0,133	0,000	0,000	0,175	0,327
3	0,573	0,864	0,103	0,262	0,048	0,003	0,375	0,774
4	0,617	1,000	0,184	0,322	0,036	0,013	0,353	0,394
5	0,520	0,955	0,368	0,425	0,260	0,161	0,449	0,666
6	0,560	0,955	0,425	0,541	0,463	0,409	0,419	0,382
7	0,257	0,909	0,379	0,424	0,329	0,261	0,465	0,572
9	0,553	0,909	0,195	0,419	0,354	0,408	0,558	0,752
10	0,573	1,000	0,172	0,487	0,374	0,368	0,429	0,536
13	0,643	0,864	0,080	0,325	0,532	0,782	0,470	0,627
14	0,443	0,864	0,471	0,549	0,502	0,602	0,633	0,814
16	0,153	0,864	0,207	0,323	0,414	0,526	0,371	0,897
18	0,383	0,864	0,437	0,407	0,372	0,451	0,371	0,704
19	0,297	0,909	0,598	0,473	0,389	0,250	0,596	0,746
20	0,550	0,864	0,149	0,401	0,708	0,734	0,396	0,303
21	0,550	0,818	0,161	0,329	0,431	0,469	0,400	0,643
22	0,110	0,773	0,000	0,346	0,579	1,000	0,390	1,000
23	0,000	0,818	0,529	0,508	0,765	0,596	0,470	0,707
24	0,097	0,773	0,644	0,582	0,545	0,363	0,479	0,529
27	0,330	0,773	0,644	0,644	0,784	0,542	0,518	0,238
28	0,067	0,864	0,851	1,000	0,917	0,750	0,773	0,694

Таблиця 3. Характеристика молекулярних дескрипторів, відібраних для побудови QSAR моделей

Назва дескриптора	Група	Підгрупа	Опис дескриптора
MATS2e	2D	2D автокореляційні	Просторовий автокореляційний коефіцієнт Морана з лагом 2, зважений за електронегативністю
JGI6	2D	Індекси топологічних зарядів	Топологічний індекс заряду 6-го порядку, топологічний індекс зарядів Гальвеза
HATS6m	3D	GETAWAY	Зважена системою важелів автокореляція з лагом 6 / зважена за атомною масою
RDF070m	3D	RDF	Радіальна функція розподілу – 7.0 / зважена за атомними масами
RDF140e	3D	RDF	Радіальна функція розподілу – 14.0/ зважена за електронегативністю
RDF150e	3D	RDF	Радіальна функція розподілу – 15.0/ зважена за електронегативністю
RDF075p	3D	RDF	Радіальна функція розподілу – 7.5/ зважена за здатністю до поляризації
Mor26e	3D	3D-MoRSE	Сигнал 26 / зважений за електронегативністю

Моделі 1-4 містять величину просторового автокореляційного коефіцієнта Морана з лагом 2, зваженого за електронегативністю (MATS2e). Загалом, 2D автокореляційні дескриптори представляють топологічну структуру сполук, описують взаємну кореляцію певних властивостей атомів в інтервалах, що дорів-

нюють сумі топологічних відстаней у відповідних структурних фрагментах [21]. 2D дескриптори розраховуються на основі опису структурної формули сполуки за допомогою молекулярного графа G, що є двовимірним зображенням молекули (вершини відповідають атомам, а ребра – хімічним зв'язкам молекули).

Таблиця 4. Величини експериментальної антиоксидантної активності, активності, прогнозованої за допомогою моделей 1 і 2, значення похибок прогнозування та стандартних відхилень похибок прогнозування для сполук навчальної вибірки

Шифр сполуки	Експериментальна активність, РПА %	Модель 1			Модель 2		
		Прогнозована активність, РПА %	Похибка прогнозування	Стандартне відхилення похибки прогнозування	Прогнозована активність, РПА %	Похибка прогнозування	Стандартне відхилення похибки прогнозування
1	5,06	4,378	0,682	0,195	-2,008	7,068	2,145
2	8,05	11,883	-3,833	-1,095	8,906	-0,856	-0,260
3	7,14	8,97	-1,83	-0,523	10,069	-2,929	-0,889
4	5,22	6,755	-1,535	-0,438	7,818	-2,598	-0,789
5	7,00	7,058	-0,058	-0,017	6,842	0,158	0,048
6	5,04	3,824	1,216	0,347	5,041	-0,001	0,000
7	10,00	13,358	-3,358	-0,959	12,261	-2,261	-0,686
9	6,00	6,378	-0,378	-0,108	8,977	-2,977	-0,904
10	3,93	4,558	-0,628	-0,179	8,931	-5,001	-1,518
13	11,02	6,057	4,963	1,417	8,957	2,063	0,626
14	10,60	6,457	4,143	1,183	6,767	3,833	1,163
16	22,43	17,792	4,638	1,324	17,308	5,122	1,555
18	8,18	10,663	-2,483	-0,709	8,614	-0,434	-0,132
19	7,00	11,435	-4,435	-1,266	7,805	-0,805	-0,244
20	7,14	6,794	0,346	0,099	9,807	-2,667	-0,810
21	8,31	8,207	0,103	0,03	9,617	-1,307	-0,397
22	25,9	18,375	7,525	2,149	21,645	4,255	1,291
23	17,01	17,829	-0,819	-0,234	15,262	1,748	0,531
24	7,92	14,084	-6,164	-1,76	11,306	-3,386	-1,028
27	7,92	7,302	0,618	0,176	6,336	1,584	0,481
28	7,92	6,632	1,288	0,368	8,53	-0,610	-0,185

Таблиця 5. Величини активності, прогнозованої за допомогою моделей 3-5, значення похибок прогнозування та стандартних відхилень похибок прогнозування для сполук навчальної вибірки

Шифр сполуки	Модель 3			Модель 4			Модель 5		
	Прогнозована активність, РПА %	Похибка прогнозування	Стандартне відхилення похибки прогнозування	Прогнозована активність, РПА %	Похибка прогнозування	Стандартне відхилення похибки прогнозування	Прогнозована активність, РПА %	Похибка прогнозування	Стандартне відхилення похибки прогнозування
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	4,037	1,023	0,452	4,730	0,330	0,129	4,959	0,101	0,035
2	9,177	-1,127	-0,498	9,744	-1,694	-0,661	5,934	2,116	0,735
3	5,814	1,326	0,586	9,539	-2,399	-0,936	9,506	-2,366	-0,822
4	3,631	1,589	0,702	5,381	-0,161	-0,063	1,651	3,569	1,240
5	4,704	2,296	1,015	4,899	2,101	0,820	8,006	-1,006	-0,350
6	3,862	1,178	0,521	2,778	2,262	0,882	6,165	-1,125	-0,391
7	10,993	-0,993	-0,439	11,980	-1,980	-0,773	6,502	3,498	1,215
9	6,903	-0,903	-0,399	7,808	-1,808	-0,705	7,566	-1,566	-0,544
10	4,432	-0,502	-0,222	6,717	-2,787	-1,087	7,768	-3,838	-1,333

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13	11,471	-0,451	-0,199	8,168	2,852	1,113	10,946	0,074	0,026
14	8,084	2,516	1,112	5,929	4,671	1,822	8,762	1,838	0,638
16	18,333	4,097	1,811	18,416	4,014	1,566	18,51	3,920	1,362
18	10,986	-2,806	-1,240	8,130	0,050	0,020	13,518	-5,338	-1,855
19	8,908	-1,908	-0,844	6,814	0,186	0,073	6,676	0,324	0,113
20	10,952	-3,812	-1,685	9,270	-2,130	-0,831	9,322	-2,182	-0,758
21	9,776	-1,466	-0,648	9,558	-1,248	-0,487	12,108	-3,798	-1,319
22	23,831	2,069	0,915	24,462	1,438	0,561	22,868	3,032	1,053
23	17,69	-0,680	-0,301	16,784	0,226	0,088	16,593	0,417	0,145
24	11,477	-3,557	-1,572	12,619	-4,699	-1,833	8,648	-0,728	-0,253
27	7,387	0,533	0,236	6,599	1,321	0,515	4,778	3,142	1,092
28	6,341	1,579	0,698	8,465	-0,545	-0,213	8,003	-0,083	-0,029

При цьому до уваги беруться лише скелетні атоми (без урахування атомів Гідрогену) та зв'язки між ними. Таким чином, 2D автокореляційні дескриптори обчислюються з молекулярних графів шляхом сумування добутків властивостей термінальних (кінцевих) атомів у молекулярному фрагменті на довжину фрагмента (лаг). Просторові 2D автокореляційні індекси Морана обчислюються за формулою:

$$I(d) = \frac{\frac{1}{\Delta} \cdot \sum_{i=1}^A \sum_{j=1}^A \delta_{ij} \cdot (\omega_i - \bar{\omega}) \cdot (\omega_j - \bar{\omega})}{\frac{1}{A} \cdot \sum_{i=1}^A (\omega_i - \bar{\omega})^2}$$

де $\bar{\omega}$ – середнє значення певної властивості даного атома, обчислене для атомів усієї молекули;

$\Delta = \sum \delta_{ij}$ – число пар вершин молекулярного графа, топологічна відстань між якими дорівнює d .

Автокореляційні індекси Морана зазвичай приймають значення в інтервалі [-1, +1], при цьому позитивні автокореляції відповідають додатним значенням індексів Морана, тоді як негативні автокореляції відповідають від'ємним значенням цих індексів.

Аналіз моделей **1-4** показує, що зростанню антиоксидантної активності досліджуваних речовин відповідає зменшення значень дескриптора MATS2e, про що свідчить від'ємне значення коефіцієнта регресії перед нормалізованими величинами цього дескриптора в усіх вказаних моделях. На основі інтерпретації цих моделей можна стверджувати, що присутність у молекулах досліджуваних речовин структурних фрагментів із сумою топологічних відстаней (лагом), рівною 2, термінальні (кінцеві) атоми яких мають високі значення електронегативності, є небажаними.

Модель **4** містить топологічний індекс заряду Гальвеза 6-го порядку (JGI6), для якого коефіцієнт регресії має від'ємне значення. Отже, зменшення величи-

ни цього дескриптора відповідає зростанню радикал-поглинаючої активності. Інтерпретація моделі **4** свідчить про те, що вищому значенню антиоксидантної активності відповідає мінімальний перерозподіл зарядів між кожною парою атомів у молекулі, розташованими на топологічній відстані 6.

Моделі **2.1** і **4** містять величини 3D молекулярного дескриптора HATS6m, який відноситься до групи GETAWAY дескрипторів.

GETAWAY (GEometry, Topology, and Atom-Weights Assembly) дескриптори – це молекулярні дескриптори, що поєднують геометричну, топологічну і хімічну інформацію про структуру молекули. Існують два набори дескрипторів цього типу: H-GETAWAY, що визначаються з H-матриці молекулярного впливу (HATSkw, Hkw) та R-GETAWAY, які визначаються з R-матриці вплив/відстань (Rkw and R⁺kw), де $1 \leq k \leq 8$, і $w=f(u,m,v,e,p)$. Індекси HATS є молекулярними дескрипторами для встановлення кореляції структура-властивість, вони кодують інформацію про структурні фрагменти, а також про ефективні положення замісників і фрагментів у молекулярному просторі.

Від'ємний знак коефіцієнта регресії для дескриптора HATS6m в обох зазначених моделях вказує на те, що для зростання антиоксидантної активності діагональні елементи H-матриці h_{ij} , які входять у формулу для обчислення даного дескриптора, повинні мати менші значення, тобто активність сполук зростатиме, коли важкі атоми будуть знаходитись у молекулярному просторі ближче до центра молекули, причому перевага надається парам важких атомів, топологічна відстань між якими (лаг) дорівнює 6.

Антиоксиданта активність досліджуваних сполук визначається також величинами 3D-MoRSE дескриптора Mor26e, що міститься у моделі **5**.

3D-MoRSE (3D Molecule Representation of Structures based on Electron diffraction) дескриптори розраховуються з моделі ІЧ-спектра з використанням

загальної функції розсіювання. Зазвичай MoRSE дескриптор позначається як $Morsw$ де s та w приймають значення $1 \leq s \leq 32$, w – відповідний атомний важець. Величини 3D-MoRSE обчислюють за рівнянням:

$$Mor(s, w) = I(s, w) = \sum_{i=2}^n \sum_{j=1}^{n-1} w_i w_j \sin(sr_{ij}) / (sr_{ij})$$

де $I(s, w)$ – інтенсивність розсіювання електронів; r_{ij} – евклідова відстань між атомами i та j ; w_i і w_j – вага атомів i та j , відповідно. Для одержання дескрипторів уніфікованого розміру, розподіл інтенсивності $I(s, w)$ визначено як дискретний, її величини розраховують у послідовності рівномірно розподілених значень – 32 або 64 в діапазоні s 1 – 31 Å. Зрозуміло, що чим більше число значень, тим вища роздільна здатність тривимірного представлення молекули.

Аналіз моделі **5** вказує на зростання антиоксидантної активності речовин при збільшенні величин дескриптора $Mor26e$ (додатне значення коефіцієнта регресії). Отже, зростання активності відбувається, якщо розсіювання потоку електронів групою атомів буде відбуватися переважно за рахунок атомів із високою електронегативністю.

Моделі **1** і **3** містять величини дескрипторів $RDF070m$, коефіцієнти регресії для яких мають від'ємні значення. Також модель **3** містить величини дескриптора $RDF150e$, коефіцієнт регресії перед яким має додатний знак, а модель **5** – величини дескрипторів $RDF75p$ із коефіцієнтом регресії з від'ємним знаком та $RDF140e$ із додатним коефіцієнтом регресії.

Радіальна функція розподілу (RDF) є 3D конформаційним молекулярним дескриптором, визначення якого базується на розподілі міжатомних відстаней у молекулі. Формально RDF групи з N атомів може бути інтерпретована як ймовірність знаходження атома у сферичному об'ємі з радіусом R . В загальному вигляді радіальна функція розподілу $RDF(R, A)$ може бути обчислена як:

$$RDF(R, A) = f \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N A_i A_j e^{-B(R-R_{ij})^2}$$

Таблиця 6. Величини експериментальної антиоксидантної активності, активності, прогнозованої за допомогою моделей **1**, **2.1** та **3-5**, для сполук тестової виборки

Шифр сполуки	Експериментальна активність, РПА %	Прогнозована активність, РПА %				
		Модель 1	Модель 2.1	Модель 3	Модель 4	Модель 5
9	6,00	9,9521	8,0585	7,2626	8,5955	4,2916
12	8,05	9,1300	8,5271	6,9437	7,0799	6,8284
13	10,00	11,9940	8,6399	8,5578	11,9208	8,7661
18	5,20	7,3706	3,6257	3,5841	3,4124	7,4926
24	21,83	21,9313	19,9266	17,8140	18,2742	18,9758
26	7,92	6,6066	7,7859	6,5573	8,8000	8,1311
27	9,87	11,2080	7,9270	9,4455	10,1335	6,3480

де R приймає значення $10 \leq R \leq 155$ з кроком 5 і $A \in \{u, m, v, e, p\}$, u – незважений дескриптор, m – зважений за масою, v – зважений за Ван-дер-Ваальсовим об'ємом, e – зважений за електронегативністю, p – зважений за здатністю до поляризації (m, v, e, p зважуються за відповідним параметром атома Карбону). f є фактором шкалювання, R_{ij} – евклідова відстань між атомами i та j , A_i та A_j – типові (специфічні) властивості атомів i та j , що дозволяють розрізнити атоми у молекулі практично за всіма притаманними атомам властивостями. B є згладжувачим параметром, який визначає ймовірний розподіл індивідуальних міжатомних відстаней і може бути інтерпретований як температурний фактор, що характеризує рух атомів.

На основі аналізу моделей **1**, **3** і **5** можна стверджувати, що зростанню антиоксидантної активності досліджуваних речовин сприяє позитивний внесок дескрипторів, що відповідають атомним радіусам 14,0 і 15,0 Å. Негативний внесок у величину радикалпоглинаючої активності спричиняється дескрипторами, що відповідають атомним радіусам 7,0 і 7,5 Å.

Інтерпретація одержаних QSAR моделей в сенсі специфічних вкладів замісників та інших особливостей стеричної будови молекул досліджуваних сполук вказує на наявність лінійної залежності між активністю сполук та 3D молекулярним розподілом атомних мас, електронегативностей та здатностей до поляризації у сферичних об'ємах з радіусами 7,0-7,5 Å, присутність важких атомів та атомів з високою здатністю до поляризації, в межах яких спричиняє послаблення активності, а також у сферичних об'ємах з радіусами 14,0-15,0 Å, в межах яких наявність атомів з високою електронегативністю призводить до посилення активності речовин.

Прогнозуючу здатність моделей було апробовано на сполуках тестової виборки, для яких було обчислено величини прогнозованої активності з використанням моделей **1**, **2.1**, **3-5** (табл. 6). Графіки зіставлення величин прогнозованої та експериментальної активності для сполук навчальної та тестової вибірки представлено на рисунку 2.

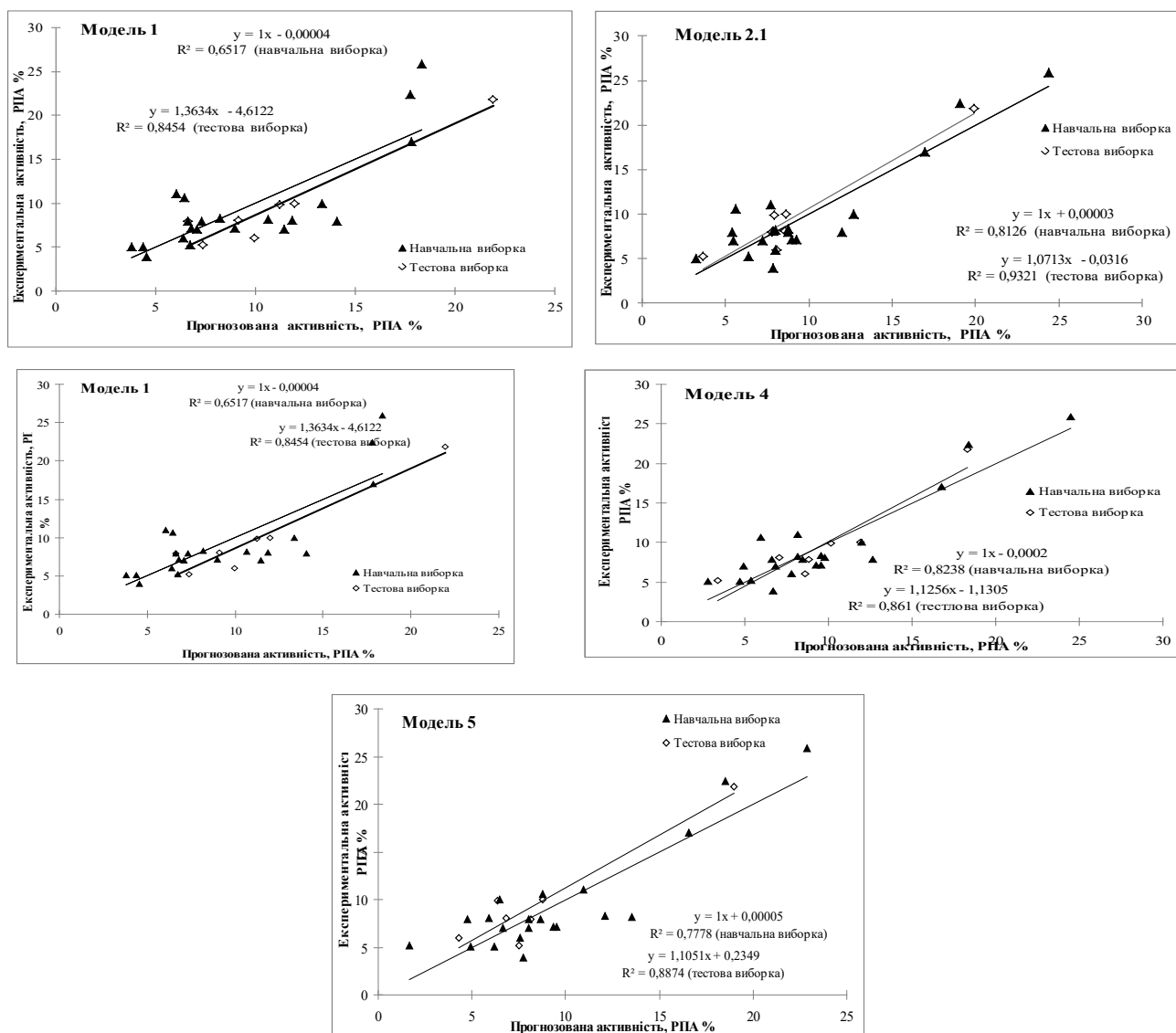


Рис. 2. Проекція експериментальних результатів антиоксидантної активності на вісь обчислених за допомогою моделей 1, 2.1, 3-5.

Прогнозуючу здатність побудованих моделей, апробовану з використанням сполук тестової вибірки, кількісно характеризували величиною коефіцієнту кросс-валідації Q^2_{LGO} , який обчислювали за формулою:

$$Q^2_{LGO} = 1 - \frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2},$$

де y_i – експериментальна активність, \hat{y}_i – активність, прогнозована за допомогою певної моделі, \bar{y} – середня активність.

Для моделей 1, 2.1, 3, 4 і 5 величини Q^2_{LGO} становили 0,8449; 0,9133; 0,8627; 0,8500 і 0,8300, відповідно. Таким чином, можна вважати, що одержані моделі характеризуються високою прогнозуючою здатністю,

визначеною як шляхом внутрішньої, так і шляхом зовнішньої валідації, і можуть бути використані для віртуального скринінгу антиоксидантної активності речовин даного класу сполук.

Висновки. 1. Проведено QSAR аналіз антиоксидантної активності N^3 заміщених похідних 3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону. За результатами аналізу було одержано ряд дво- і трипараметричних моделей, що характеризуються якісними статистичними показниками та високою прогнозуючою здатністю. Аналіз одержаних моделей дозволив встановити, що антиоксидантна активність досліджуваних речовин залежить головним чином від величин дескрипторів, які визначають двовимірну (2D) та просторову (3D) структуру їх молекул.

2. Інтерпретація ряду моделей, які містять 2D просторовий автокореляційний коефіцієнт Морана з ла-

гом 2, зважений за електронегативністю MATS_{2e}, який характеризує топологічну структуру сполук, дозволяє стверджувати, що присутність у молекулах речовин структурних фрагментів із сумою топологічних відстаней, рівною 2, термінальні атоми яких мають високі значення електронегативності, є небажаним. Ще одним 2D дескриптором, який містить модель 4, є топологічний індекс заряду Гальвеза 6-го порядку (JGI6). Від'ємне значення коефіцієнту регресії перед величиною цього дескриптора вказує на те, що вищому значенню антиоксидантної активності відповідає мінімальний перерозподіл зарядів між кожною парою атомів у молекулі, розташованими на топологічній відстані 6.

3. Побудовані QSAR моделі містять також 3D дескриптори з підгруп GETAWAY, RDF та 3D-MoRSE. GETAWAY дескриптор HATS_{6m} кодує інформацію про структурні фрагменти, а також про ефективні положення замісників і фрагментів у молекулярному просторі. Від'ємні знаки коефіцієнтів регресії для цього дескриптора вказують на те, що антиоксидантна активність сполук зростатиме, коли важкі атоми будуть знаходи-

тись у молекулярному просторі ближче до центру молекули, причому перевага надається парам важких атомів, топологічна відстань між якими дорівнює 6. Додатне значення коефіцієнта регресії перед 3D-MoRSE дескриптором Mor_{26e} у моделі 5 вказує на те, що зростання активності речовин відбувається, якщо розсіювання потоку електронів групою атомів буде відбуватися переважно за рахунок атомів із високою електронегативністю. Аналіз моделей 1, 3 і 5, які містять дескриптори з підгрупи RDF, вказує на наявність лінійної залежності між активністю сполук та 3D молекулярним розподілом атомних мас, електронегативностей та здатностей до поляризації у сферичних об'ємах з радіусами 7,0–7,5 Å, присутність важких атомів та атомів з високою здатністю до поляризації в межах яких спричиняє послаблення активності, а також у сферичних об'ємах з радіусами 14,0-15,0 Å, в межах яких наявність атомів із високою електронегативністю призводить до посилення активності речовин.

4. Побудовані QSAR моделі в подальшому можуть бути використані для віртуального скринінгу антиоксидантної активності речовин даного класу сполук.

QSAR АНАЛИЗ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ 4-АЗОЛИДОНОВ

Е. В. Кленина, Т. И. Чабан, В. В. Огурцов, И. Г. Чабан, Н. С. Сенета

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

olena_klenina@yahoo.com

Цель работы. Провести QSAR анализ антиоксидантной активности для ряда N³ замещенных производных 3H-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-она для выявления объективных характеристик корреляции «структура – антиоксидантная активность» и создания теоретической платформы для целенаправленного синтеза потенциальных «лекарствоподобных» молекул среди производных данного класса соединений. Провести оценку статистической качества и прогнозирующей способности полученных моделей.

Материалы и методы. Расчет молекулярных дескрипторов, алгоритм систематического поиска оптимального набора дескрипторов, метод множественной линейной регрессии, QSAR анализ.

Результаты и обсуждение. Осуществлен QSAR анализ антиоксидантной активности 28 новых производных 3H-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-она. Согласно результатам проведенного QSAR анализа было установлено, что антиоксидантная активность исследуемых соединений зависит главным образом от величин дескрипторов, которые определяют двухмерную (2D) и пространственную (3D) структуру их молекул. Был получен ряд двух- и трехпараметрических QSAR моделей. Интерпретация этих моделей свидетельствует о том, что радикалпоглощающая активность веществ зависит от наличия в их молекулах определенных функциональных групп и структурных фрагментов, в частности присутствие в молекулах соединений структурных фрагментов с суммой топологических расстояний, равной 2, терминальные атомы которых проявляют высокие значения електронегативности, является нежелательным. Высшему значению антиоксидантной активности соответствует минимальное перераспределение зарядов между каждой парой атомов в молекуле, расположенных на топологическом расстоянии 6. Активность соединений также возрастает при условии, что тяжелые атомы находятся в молекулярном пространстве ближе к центру молекулы, при этом преимущество предоставляется парам тяжелых атомов, топологическое расстояние между которыми равно 6. Увеличение активности веществ происходит, если рассеивание потока электронов группой атомов будет происходить преимущественно за счет атомов с высокой електронегативностью. Также было доказано существование линейной зависимости между активностью соединений и 3D молекулярным распределением атомных масс, електронегативностей и способности к поляризации в сферических объемах с радиусами 7,0–7,5 Å и 14,0–15,0 Å.

Выводы. Высокое статистическое качество и прогнозирующая способность полученных двух- и трехпараметрических QSAR моделей свидетельствует о возможности их дальнейшего использования для виртуального скрининга библиотек производных тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-она как потенциальных антиоксидантных средств.

Ключевые слова: тiazоло[4,5-*b*]пиридин-2-оны; QSAR анализ; определение биологической активности; молекулярные дескрипторы.

QSAR ANALYSIS OF ANTIOXIDANT ACTIVITY FOR NOVEL CONDENSED 4-AZOLIDONE BASED DERIVATIVES

O. V. Klenina, T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, I. G. Chaban, N. S. Seneta

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
olena_klenina@yahoo.com

The aim of the work. To fulfill QSAR analysis of antioxidant activity for the series of N³ substituted 3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one derivatives in order to reveal the objective characteristics of "structure – antioxidant activity" correlation and the theoretical backgrounds development for the directed synthesis of potential "drug-like" molecules among the derivatives of the above-mentioned class of compounds. To estimate the statistical quality and predictive ability of the obtained models.

Materials and Methods. Molecular descriptors calculation, systematic search algorithm for an optimal set of descriptors, multiple linear regression, QSAR analysis.

Results and Discussion. QSAR analysis for the antioxidant activity of 28 novel 3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one derivatives was performed. According to the QSAR analysis results, it was determined that antioxidant activity of the compounds under study depends mainly on descriptors that determine two-dimensional (2*D*) and spatial (3*D*) structure of their molecules. A series of two- and three-variables QSAR models were obtained. The interpretation of these models shows that the free radical scavenging activity of compounds increases with the presence of certain functional groups and structural fragments in their molecules, in particular, the presence of structural fragments with the sum of topological distances equal 2, in the molecules of substances, whose terminal atoms have high electronegativity values, is undesirable. The higher value of antioxidant activity corresponds to the minimum redistribution of charges between each pair of atoms in the molecule located at the topological distance of 6. The activity of the compounds also increases when the heavy atoms are in the molecular space closer to the center of the molecule, with the preference given to the pairs of heavy atoms, the topological distance between which is equal 6. The activity of substances enhancing occurs if the scattering of the electrons beam by a group of atoms will occur mainly due to atoms with high electronegativity. The linear relationship between the activity of compounds and the 3*D* molecular distribution of atomic masses, electronegativity and the ability for polarization in spherical volumes with the radii of 7.0-7.5 Å and 14.0–15.0 Å was also proved.

Conclusions. The high statistical quality and predictive ability of the two- and three-parameter QSAR models obtained certify the possibility of their further application for the virtual screening of compounds libraries for identifying novel antioxidant agents based on the same congeneric series.

Key words: thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones; QSAR analysis; biological activity evaluation; molecular descriptors.

Публікація містить результати досліджень, проведених при грантовій підтримці Держаного фонду фундаментальних досліджень за конкурсним проектом № 31411.

Publications are based on the research provided by the grant support of the State Fund For Fundamental Research (project N 31411)

Список літератури

1. Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridines / T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, I. G. Chaban [et al.] // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2013. – Vol. 188. – P. 1611–1620.
2. QSAR studies of some thiazolo[4,5-*b*]pyridines as novel antioxidant agents: enhancement of activity by some molecular structure parameters / O. Klenina, I. Drapak, T. Chaban [et al.] // *Chem. & Chem. Techn.* – 2013. – Vol. 7. – P. 397–404.
3. QSAR modeling for antioxidant activity of novel N³ substituted 5,7-dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones / O. Klenina, T. Chaban, B. Zimenkovsky [et al.] // *Pharmacia.* – 2017. – Vol. 64 (4). – P. 49–71.
4. Synthesis of some new N³ substituted 6-phenylazo-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents / T. Chaban, O. Klenina, S. Harkov [et al.] // *Pharmacia.* – 2017. – Vol. 64 (4). – P. 16–30.
5. In silico підходи до раціонального дизайну протизапальних агентів серед похідних тiazолопиридину / В. В. Огурцов, Т. І. Чабан, О. В. Кленіна [та ін.] // *Фармацевтичний часопис.* – 2013. – № 1. – С. 11–22.
6. Моделювання 3*D* фармакофорів у молекулах похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ону / О. В. Кленіна, Т. І. Чабан, В. В. Огурцов [та ін.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2014. – № 1. – С. 60–68.
7. Synthesis of novel thiazolo[4,5-*b*]pyridines as potential biologically active substances / T. I. Chaban, O. V. Klenina,

- B. S. Zimenkovsky [et al.] // *Der Pharma Chemica*. – 2016. – Vol. 8 (19). – P. 534–542.
8. Синтез та вивчення антиексудативної активності 6-аміно-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону та його 6-ариліденамінопохідних / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан [та ін.] // *Фармацевтичний часопис*. – 2011. – № 2. – С. 10–14.
9. Synthesis of some novel thiazolo[4,5-b]pyridines and their tuberculostatic activity evaluation / T. Chaban, O. Klenina, I. Drapak [et al.] // *Chem. & Chem. Techn.* – 2014. – Vol. 89. – P. 287–292.
10. Синтез та вивчення антимікробної активності деяких тіазоло[4,5-b]піридинів / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан, Й. Д. Комариця // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2012. – № 2. – С. 70–76.
11. Synthesis and evaluation of antitumor activity of some thiazolo[4,5-b] pyridines / T. I. Chaban, R. R. Panchuk, O. V. Klenina [et al.] // *Biopolymers and Cell*. – 2012. – Vol. 28. – P. 389–396.
12. Gu L. Synthesis and antitumor activity of α -minophosphonates containing thiazole[5,4-b]pyridine moiety / L. Gu, C. Jin // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – P. 7098–7102.
13. Kulkarni S. S. Discovery of heterobicyclic templates for novel metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists / S. S. Kulkarni, A. H. Newman // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2987–2991.
14. Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-d] pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors / R. Lin, S. G. Johnson, P. J. Connolly [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2333–2337.
15. Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 1309–1330.
16. Novel and potent adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III inhibitors: Thiazolo[4,5-b][1,6]naphthyridin-2-ones / B. Singh, E. R. Bacon, E. R. Leshner [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 2546–2550.
17. HuperCube, Inc.: <http://www.hyper.com> HyperChem software. HuperCube, Inc. 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA <http://www.hyper.com>.
18. Tetko I. V. 18. Virtual computational chemistry laboratory – design and description / I. V. Tetko, J. Gasteiger, R. Todeschini // *J. Comput. Aid. Mol. Des.* – 2005. – (19). – P. 453–463.
19. VCCLAB, Virtual computational chemistry laboratory, <http://www.vcclab.org>, 2005.
20. Oliviera de D. B. BuiltQSAR: A new computer program for QSAR analysis / de D. B. Oliviera, A. C. Gaudio // *Quantitative Structure – Activity Relationships*. – 2000. – Vol. 19 (6). – P. 599–601.
21. Synthesis, biological activity evaluation and QSAR studies of novel 3-(aminooxalyl-amino)- and 3-(carbamoyl-propionylamino)-2-phenylamino-benzoic acid derivatives / M. M. Suleiman, S. G. Isaev, O. V. Klenina, V. V. Ogurtsov // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 6 (5). – P. 1219–1235.
22. Application of 2D descriptors in drug design: A DRAGON Tale / A. M. Helguera, R. D. Combes, M. P. Gonzalez, M. N. Cordeiro // *Curr. Top. Med. Chem.* – Vol. 2008. – Vol. 8 (18). – P. 1628–1655.
23. Todeschini R. Molecular descriptors for chemoinformatics / R. Todeschini, V. Consonni. – Weinheim (Germany): WILEY-VCH; 2009. 1257 p.

References

1. Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Klenina OV, Komarytsia JD. Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridines. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2013;188: 1611-20.
2. Klenina O, Drapak I, Chaban T, Ogurtsov V, Chaban I, Golos I. QSAR studies of some thiazolo[4,5-b]pyridines as novel antioxidant agents: enhancement of activity by some molecular structure parameters. *Chem & Chem Techn.* 2013;7: 397-404.
3. Klenina O, Chaban T, Zimenkovsky B, Harkov S, Ogurtsov V, Chaban I [et al.]. QSAR modeling for antioxidant activity of novel N3 substituted 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones. *Pharmacia*. 2017;64(4): 49-71.
4. Chaban T, Klenina O, Harkov S, Ogurtsov V, Chaban I, Nektegaev I. Synthesis of some new N3 substituted 6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents. *Pharmacia*. 2017;64(4): 16-30.
5. Ogurtsov V, Chaban T, Klenina O., Chaban I, Komarytsia J. [In silico approaches towards rational design of anti-inflammatory agents through thiazolopyridine derivatives]. *Farmaceutv chasop.* 2013;1: 11-22. Ukrainian.
6. Klenina OV, Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Golos IYa. [3D Pharmacophore modeling in the molecules of 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-b]pyridine-2-one derivatives]. *Zhurn Orhan i Farm Khimii.* 2014;1: 60-8. Ukrainian.
7. Chaban TI, Klenina OV, Zimenkovsky BS, Chaban IG, Ogurtsov VV, Shelepeten LS. Synthesis of novel thiazolo[4,5-b]pyridines as potential biologically active substances. *Der Pharma Chemica*. 2016;8(19): 534-42.
8. Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Lebyak MM, Nektegaev IO. [Synthesis and anti-exudative activity evaluation 6-amino-5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridine-2-one and its 6-arylidene amino derivatives]. *Farmatsevt chasop.* 2011;2: 10-14. Ukrainian.
9. Chaban T, Klenina O, Drapak I, Ogurtsov V, Chaban I, Novikov V. Synthesis of some novel thiazolo[4,5-b]pyridines and their tuberculostatic activity evaluation. *Chem. & Chem Techn.* 2014;89: 287-92.
10. Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Komarytsia JD. Synthesis and anti-microbial activity evaluation of some thiazolo[4,5-b]pyridines. *Zhurn Orhan i Farm Khimii.* 2012;2: 70-6. Ukrainian.
11. Chaban TI, Panchuk RR, Klenina OV, Skorokhyd NR, Ogurtsov VV, Chaban IG. Synthesis and evaluation of antitumor activity of some thiazolo[4,5-b] pyridines. *Biopolymers and Cell*. 2012;28: 389-96.
12. Gu L, Jin C. Synthesis and antitumor activity of α -minophosphonates containing thiazole[5,4-b]pyridine moiety. *Org. Biomol. Chem.* 2012;10: 7098-102.

13. Kulkarni SS, Newman AH. Discovery of heterobicyclic templates for novel metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007;17: 2987-991.
14. Lin R, Johnson SG, Connolly PJ, Wetter SK, Binnun E, Hughes TV [et al.] Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-d] pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009;19: 2333-7.
15. Komoriya S, Kobayashi S, Osanai K, Yoshino T, Nagata T, Haginoya N [et al.] Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification. *Bioorg Med Chem.* 2006;14: 1309-30.
16. Singh B, Bacon ER, Leshner ER, Robinson S, Pennock PO, Bode DC [et al.]. Novel and potent adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III inhibitors: Thiazolo[4,5-b][1,6]naphthyridin-2-ones. *J Med Chem* 1995;38: 2546-50.
17. HuperCube, Inc.: <http://www.hyper.com> HyperChem software. HuperCube, Inc. 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA. Available from: <http://www.hyper.com>.
18. Tetko IV, Gasteiger J, Todeschini R, Mauri A, Livingstone D, Ertl P, et al. 18. Virtual computational chemistry laboratory - design and description. *J Comput Aid Mol Des.* 2005;19: 453-63.
19. VCCLAB, Virtual computational chemistry laboratory; 2015. Available from: <http://www.vcclab.org>.
20. de Oliveira DB, Gaudio AC. BuiltQSAR: A new computer program for QSAR analysis . *Quantitative Structure – Activity Relationships.* 2000;19(6): 599-601.
21. Suleiman MM, Isaev SG, Klenina OV, Ogurtsov VV. Synthesis, biological activity evaluation and QSAR studies of novel 3-(aminooxalyl-amino)- and 3-(carbamoyl-propionylamino)-2-phenylamino-benzoic acid derivatives. *J Chem Pharm Res.* 2014;6(5): 1219-35.
22. Helguera AM, Combes RD, Gonzalez MP, Cordeiro MN. Application of 2D Descriptors in Drug Design: A DRAGON Tale *Curr Top Med Chem.* 2008;8(18): 1628-55.
23. Todeschini R, Consonni V. *Molecular descriptors for chemoinformatics.* Weinheim (Germany): WILEY-VCH; 2009.

Отримано 23.07.2018