

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАДИАЗОЛА С ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Ф.С. Шаропов

д.естест.н., вед. науч. сотрудник, лаборатория химии гетероциклических соединений,
Институт химии имени В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана (г. Душанбе, Таджикистан)

Р.О. Рахмонов

к.х.н., зав. лабораторией химии гетероциклических соединений,
Институт химии имени В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана (г. Душанбе, Таджикистан)

А.Х. Валиев

к.фарм.н., зав. контрольно-аналитической лабораторией,
ООО «Интерфарма» (г. Тула, Россия)
E-mail: valizoda83@gmail.com

Несмотря на наличие множества антибиотиков, доступных для лечения туберкулеза, основным препятствием на пути к полной ликвидации *Mycobacterium tuberculosis* является приобретение бактериями устойчивости к существующим препаратам. Поиск новых соединений, проявляющих противотуберкулезную активность, – важная задача современной фармакологии. Методом молекулярного докинга изучены свойства молекул 40 производных тиадиазола, а также исследованы их взаимодействия с целевым белком СмаА1 (синтазой циклопропанмиколовой кислоты 1), на предмет противотуберкулезной активности этих соединений. Анализируя результаты исследования, можно прогнозировать, что молекулы 24 производных тиадиазола в разной степени могут обладать противотуберкулезной активностью, так как значение их молекулярных докингов находится в интервале от –7,4 до –9,4 ккал/моль, тогда как это значение для молекулы препарата сравнения (тиоацетазона) равно –7,3 ккал/моль. Установлено, что две молекулы: 6-(4-бромифенил)-N-циклогексил-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол и 2-((6-(4-бромифенил) имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2-ил)тио)-5-фенил-1,3,4-оксодиазол показали выраженную активность со значениями –9,3 ккал/моль и –9,4 ккал/моль соответственно. Эти молекулы могут быть приемлемыми кандидатами для разработки противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: иадиазол; противотуберкулезная активность; молекулярный докинг.

Для цитирования: Шаропов Ф.С., Рахмонов Р.О., Валиев А.Х. Новые производные тиадиазола с противотуберкулезной активностью. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(8):31–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-04>

Туберкулез (ТБ) – одно из самых смертельных инфекционных заболеваний в мире, вызываемое бактерией *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Бактерия *Mycobacterium tuberculosis* может секретироваться внутри клетки-хозяина в неактивном (нерепродуцирующем) состоянии в течение многих лет. Когда иммунная система организма ослаблена, данная бактерия может развиваться и вызвать туберкулез. Несмотря на наличие множества антибиотиков, доступных для лечения туберкулеза, основным препятствием на пути к полной ликвидации *Mycobacterium tuberculosis* является приобретение бактериями устойчивости к существующим препаратам [2]. Циклопропанализация присутствующих в клеточной стенке *Mycobacterium tuberculosis* миколовых кислот играет важную роль в стабильности и защите бактерии. Циклопропановый синтез миколовых кислот осуществляется ферментами PcaA, СмаА1 и СмаА2. Обнаружение веществ, ингибирующих активность этих

ферментов, является одной из наиболее актуальных проблем современной фармакологии.

Цель работы – изучение противотуберкулезных свойств некоторых производных тиадиазола, синтезированных в лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии НАН Таджикистана методом молекулярного докинга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Молекулы 40 различных производных тиадиазола и их возможное взаимодействие с целевым белком СмаА1 (синтазой циклопропанмиколовой кислоты 1) подвергались тщательному изучению методом *in silico*.

Белок СмаА1 представляет собой фермент, играющий ключевую роль в синтезе микобактериальных кислот, являющихся ключевыми компонентами клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* [3].

Исследование проводили на основе молекулярного докинга производных тиадиазола с целевым белком СтаА1 (синтазой циклопропановой миколовой кислоты 1), а также с использованием онлайн-базы данных MCULE (<https://mcule.com>), которые с наибольшей вероятностью обеспечивают молекулярный докинг. Для сравнения использовали молекулы тиаоацетазона, который в лекарственной форме широко применяется как противотуберкулезный препарат. Работу выполняли с помощью программного обеспечения Discovery Studio Visualizer (v.21.1.0.20298).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

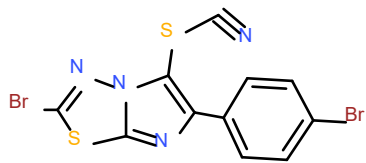
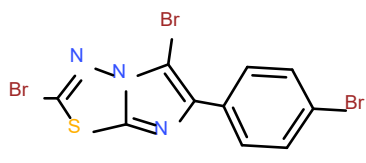
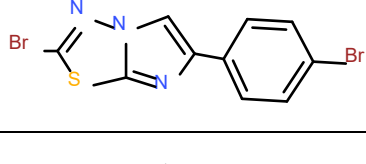
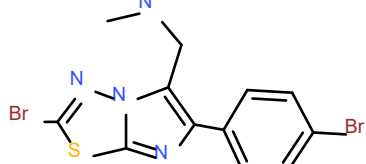
При проведении настоящей работы выяснилось, что из 40 различных молекул производных тиадиазола, подвергавшихся исследованию, 24 в разной степени могут проявлять противотуберкулезную активность, поскольку значение их молекулярных докингов находится в интервале от

-7,4 до -9,4 ккал/моль, тогда как это значение для молекулы препарата сравнения (тиаоацетазона) равно -7,3 ккал/моль. В свою очередь, среди выделенных нами молекул соединения 14 и 25 обладают выраженной активностью со значениями -9,3 ккал/моль и -9,4 ккал/моль соответственно.

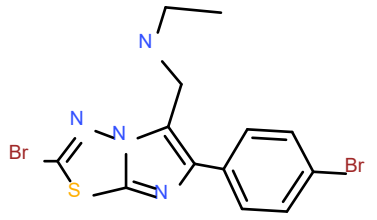
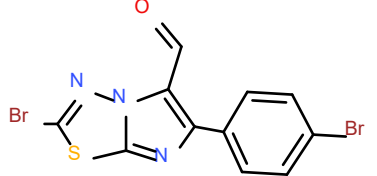
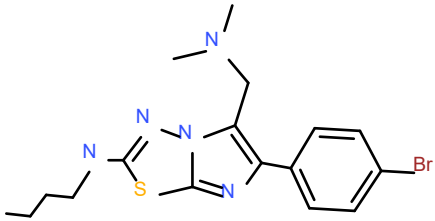
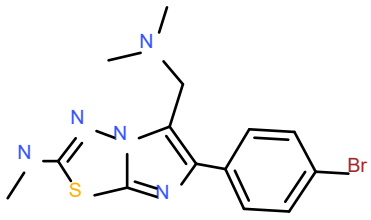
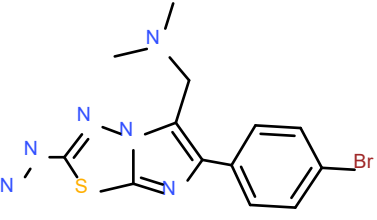
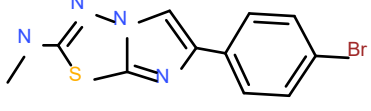
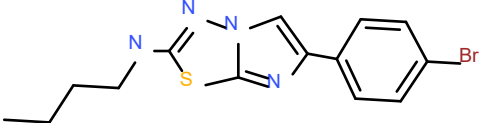
Результаты молекулярного докинга исследуемых производных тиадиазола представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, двадцать четыре производные тиадиазола показали активность в интервале от -7,4 до -9,4 ккал/моль, что больше, чем препарата сравнения (-7,3 ккал/моль). Соединение 14 (6-(4-бромфенил)-N-циклогесил-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол) и соединение 25 (2-((6-(4-бромфенил) имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2-ил)тио)-5-фенил-1,3,4-оксодиазол) показали прогноз максимальной противотуберкулезной активности, что является основной предпосылкой для разработки противотуберкулезных средств.

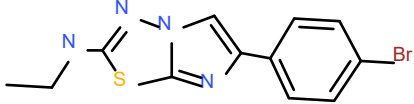
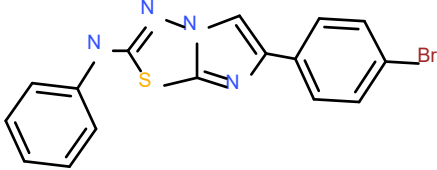
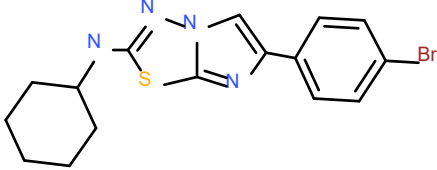
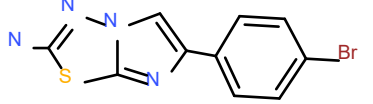
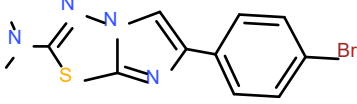
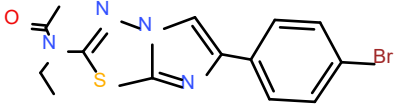
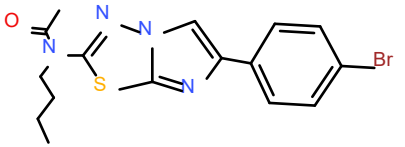
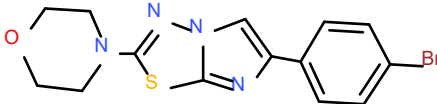
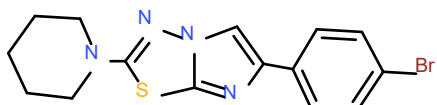
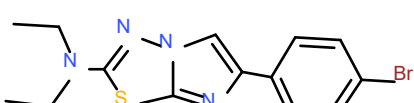
Таблица 1. Химическая структура и значение молекулярного докинга производных тиадиазола с целевым белком СтаА1

Соединение	Химическая структура	Название (ЮПАК)	Значение докинга, ккал/моль
1	2	3	4
1.		2-бromo-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатоимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол	-6,5
2.		2-бromo-6-(4-бромфенил)-5-бромимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол	-4,9
3.		2-бromo-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол	-8,4
4.		2-бromo-6-(4-бромфенил)-5-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил)-N,N-диметилметанамин	-5,1

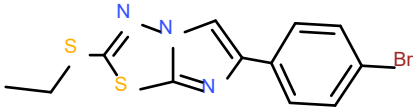
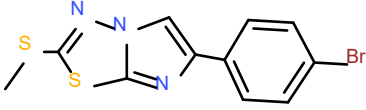
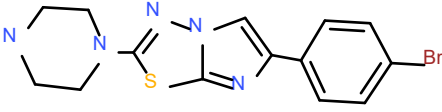
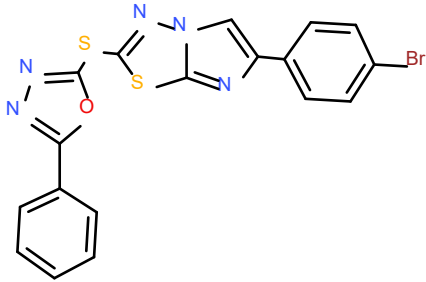
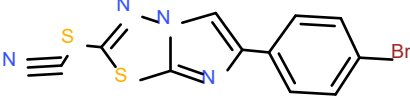
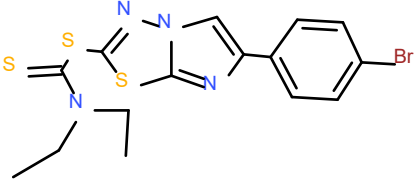
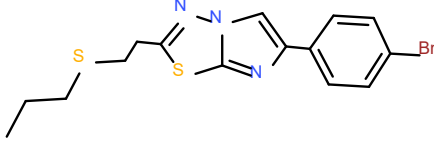
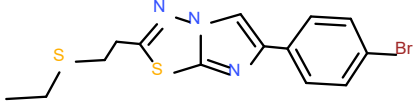
Продолжение табл. 1

1	2	3	4
5.		2-бromo-6-(4-бromoфенил)-5-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-5-ил)-N,N-этилметанамин	-5,0
6.		2-бromo-6-(4-бromoфенил) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-5-карбалдегид	-3,3
7.		6-(4-бromoфенил)- N-бутил-5- (диметиламино)метил имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-5- диметилметанамин	-5,3
8.		6-(4-бromoфенил)-N-метил-5- (диметиламино)метил имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-5- диметилметанамин	-4,8
9.		1-(6-(4-бromoфенил)-2-гидразил-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-5-ил)-N,N- диметилметанамин	-7,0
10.		1-(6-(4-бromoфенил)-2-метиламин- имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол	-8,6
11.		6-(4-бromoфенил)- N-бутил-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-5,2

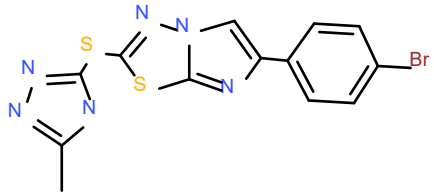
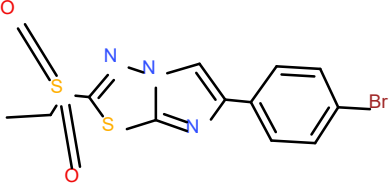
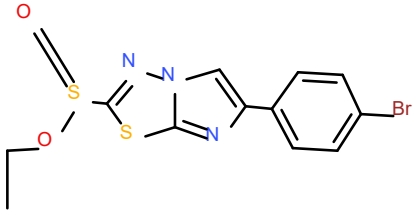
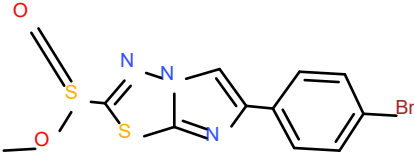
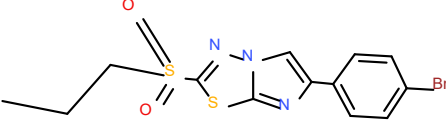
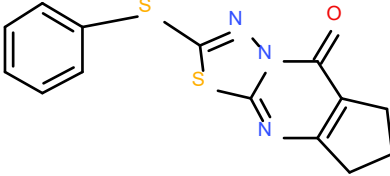
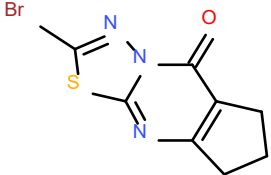
Продолжение табл. 1

1	2	3	4
12.		6-(4-бромофенил)- N-этил-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-7,7
13.		6-(4-бромофенил)-N-фенилимидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-8,7
14.		6-(4-бромофенил)-N-циклогексил- имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-9,3
15.		6-(4-бромофенил)-N-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-8,5
16.		6-(4-бромофенил)-N-диметил-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-7,6
17.		N-(6-(4-бромофенил)-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-N-этиласетоамид	-7,2
18.		N-(6-(4-бромофенил)-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-N-бутиласетоамид	-7,3
19.		4-(6-(4-бромофенил)-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-морфолин	-6,9
20.		6-(4-бромофенил)-2-(пиперидин-1- ил)имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-7,4
21.		6-(4-бромофенил)- N,N-диэтил-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-2-амин	-6,5

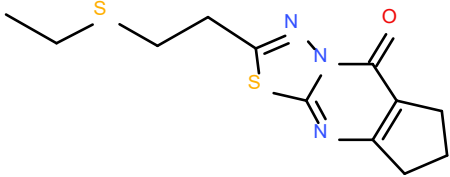
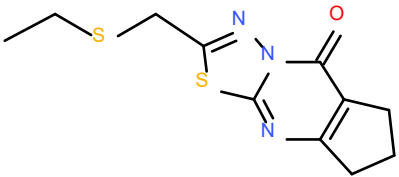
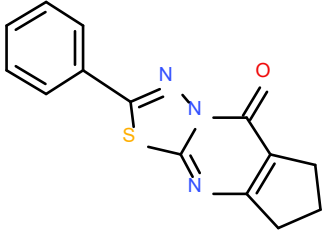
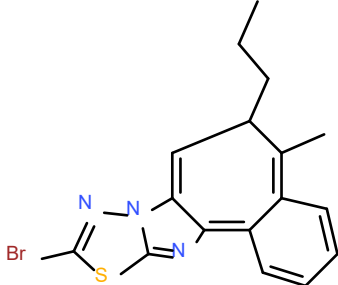
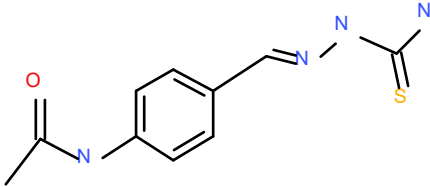
Продолжение табл. 1

1	2	3	4
22.		6-(4-бромофенил)-2-(этилтио) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-7,2
23.		6-(4-бромофенил)-2-(метилтио) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-8,3
24.		6-(4-бромофенил)-2-(пиперизин-1-ил) имида- зо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-7,0
25.		2-((6-(4-бромофенил) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-2-ил)тио)-5-фенил-1,3,4- оксодиазол	-9,4
26.		6-(4-бромофенил)-2-тиоцианатоимидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-8,7
27.		6-(4-бромофенил) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-2-ил диэтилкар- бамодитиоат	-7,3
28.		6-(4-бромофенил)-2-(2-пропилтио)этил ими- дазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-8,6
29.		6-(4-бромофенил)-2-(2-этилтио)этил имида- зо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-8,5

Продолжение табл. 1

1	2	3	4
30.		6-(4-бромифенил)-2-((5-метил-1,2,4γ ² -триазол-3-ил)тио) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-9,0
		6-(4-бромифенил)-2-(этилсульфонил) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-8,0
31.		6-(4-бромифенил)-2-(этилсульфонил) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-8,3
32.		этил 6-(4-бромифенил) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол -2-сульфинат	-8,3
33.		6-(4-бромифенил)-2-(пропилсульфонил) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол	-8,0
34.		2-(фенилтио)-7,8-дигидросиклопента[d][1,3,4]тиадиазол[3,2- a]пиримидин-5(6H)-он	-9,0
35.		2-бromo-7,8-дигидросиклопента[d][1,3,4]тиадиазол[3,2- a]пиримидин-5(6H)-он	-7,4

Продолжение табл. 1

1	2	3	4
36.		2-(этилтио)этил-7,8-дигидросиклопента[d][1,3,4]тиадиазол[3,2-а]пиримидин-5(6H)-он	-7,9
37.		2-(этилтио)метил-7,8-дигидросиклопента[d][1,3,4]тиадиазол[3,2-а]пиримидин-5(6H)-он	-7,8
38.		2-фенил-7,8-дигидросиклопента[d][1,3,4]тиадиазол[3,2-а]пиримидин-5(6H)-он	-8,7
39.		10-бromo-5-метил-6-пропил-6H-бензо[6',7']циклогепта[1',2':4,5] имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол	-3,9
40.		Тиаоацетазон	-7,3

На рис. 1 и 2 изложен механизм взаимодействия соединений 14 и 25 соответственно с аминокислотами состава белка СтаА1. Соединения 6-(4-бромфенил)-N-циклогексил-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол и 2-((6-(4-бромфенил) имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2-ил)тио)-5-фенил-1,3,4-оксидиазол взаимодействуют с различными аминокислотами по-разному: с тирозином (13), глутамином (96) и глицином (71) через водородные связи; с

такими аминокислотами, как валин (9), лейцин (92), триптофан (120), глутаминовая кислота (121), аланин (135), фенилаланин (139) и другие – через электроны бензольного кольца или атома брома.

Полученные результаты свидетельствуют о большой вероятности противотуберкулезной активности двух исследуемых молекул (соединений 14 и 25) производных тиадиазола, что соотносится с ранее опубликованными научными работами [4].

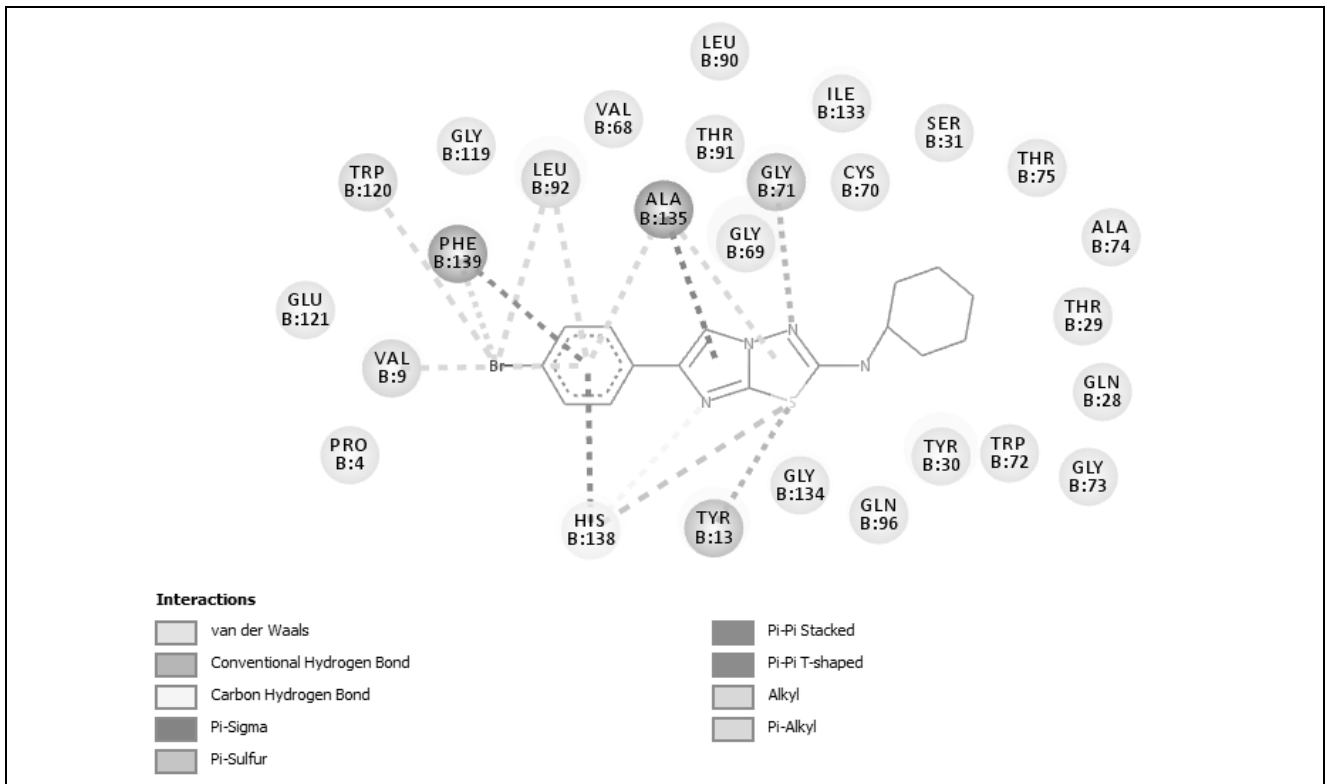


Рис. 1. Взаимодействие 6-(4-бромофенил)-N-циклогексил-имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазола с аминокислотой-мишенью СmaA1

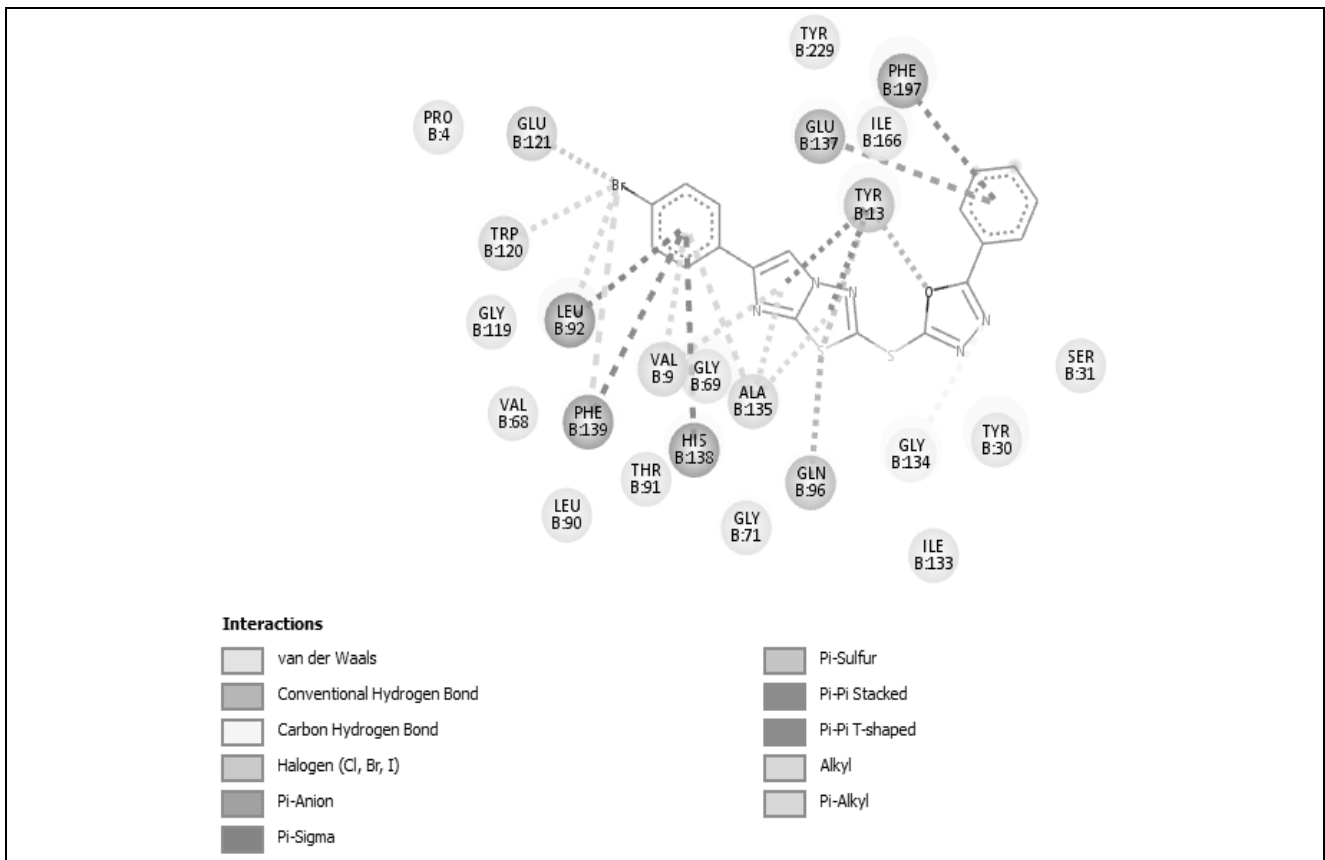


Рис. 2. Взаимодействие 2-((6-(4-бромофенил) имидазо[2,1- b][1,3,4]тиадиазол-2-ил)тио)-5-фенил-1,3,4-оксидиазола с аминокислотой-мишенью СmaA1

ВЫВОДЫ

Исследование *in silico* показывает, что большинство изучаемых молекул производных тиадиазола (24 из 40) в разной степени обладают противотуберкулезной активностью по сравнению с тиацетазоном. Среди них соединения 6-(4-бромфенил)-N-циклогексил-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол и 2-((6-(4-бромфенил) имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2-ил)тио)-5-фенил-1,3,4-оксодиазол считаются самыми приемлемыми для фармакологических исследований и рекомендуются для дальнейшего изучения их противотуберкулезной активности *in vitro* и *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Verma J., Subbarao N. Designing novel inhibitors against cyclopropane mycolic acid synthase 3 (PcaA): targeting dormant state of *Mycobacterium tuberculosis*. J. Biomol. Struct. Dyn. 2021; 39: 6339–54.
2. Liem N. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. Arch. Toxicol. 2016; 90: 1585–1604.
3. Huang C.C., Smith C.V., Glickman M.S. et al. Crystal structures of mycolic acid cyclopropane synthases from *Mycobacterium tuberculosis*. J. Biol. Chem. 2002; 277: 11559–69.
4. Gostacurta F.C., Souza M.R., Sampiron E.G. et al. Synthesis and biological evaluation of 12 novel (-)-camphene-based 1,3,4-thiadiazoles against *Mycobacterium tuberculosis*. Future Microbiol. 2020; 15: 723–38.

Поступила 6 апреля 2022 г.

NEW THIADIAZOLE DERIVATIVES WITH ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY

© Authors, 2022

F.S. Sharopov

Dr.Sc. (Natural), Leading Research Scientist, Laboratory of Chemistry of Heterocyclic Compounds, Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin of the National Academy of Sciences of Tajikistan (Dushanbe, Tajikistan)

R.O. Rakhmonov

Ph.D. (Chem.), Head of the Laboratory of Chemistry of Heterocyclic Compounds, Institute of Chemistry named after V.I. Nikitin of the National Academy of Sciences of Tajikistan (Dushanbe, Tajikistan)

A.Kh. Valiev

Ph.D. (Pharm.), Head of the Control and Analytical Laboratory of Interpharma LLC (Tula, Russia)
E-mail: valizoda83@gmail.com

Despite to the existence of many antibiotics for the treatment of tuberculosis, the main obstacle on the way of complete liquidation of *Mycobacterium tuberculosis* is the acquiring of resistance for current drugs by bacteria. The search for new compounds exhibiting antituberculous activity is an important task of modern pharmacology.

Molecular docking was used for the evaluation of antituberculous activity of forty thiadiazole derivatives and their interactions with the target protein CmaA1 (cyclopropanemycolic acid synthase 1). Finding out the results indicated that twenty four thiadiazole derivatives can have antituberculosis activity. Their molecular docking values were ranged from -7.4 to -9.4 kcal/mol, while the docking value of positive control (thioacetazone) was -7.3 kcal/mol. The molecules, namely 6-(4-bromophenyl)-N-cyclohexyl-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole and 2-((6-(4-bromophenyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)thio)-5-phenyl-1,3,4-oxodiazole have shown pronounced antituberculosis activity with values of -9.3 kcal/mol and -9.4 kcal/mol, respectively. These two molecules may be viable candidates for the development of the antituberculosis drugs.

Key words: thiadiazole, antituberculosis activity, molecular docking.

For citation: Sharopov F.S., Rakhmonov R.O., Valiev A.Kh. New thiadiazole derivatives with antituberculosis activity. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(8):31–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-04>