

В. І. Шупенюк¹, Т. М. Тарас¹, О. П. Сабадах¹, Л. Д. Болібрух², Л. Р. Журахівська²¹ Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
кафедра хімії середовища та хімічної освіти² Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
oksanasabadakh@ukr.netТРИАЗЕНИ НА ОСНОВІ 4-ІМІДАЗОЛ ЗАМІЩЕНОГО
АНТРАХІНОНУ ЯК ІМОВІРНІ ІНГІБІТОРИ БІЛКІВ<https://doi.org/10.23939/ctas2019.02.135>

Запропоновано ймовірний механізм протипухлинної активності триазенів ряду 4-імідазол заміщеного 9,10-антрахінону, спрогнозований *in silico*, який реалізується зв'язуванням триазенів з білками, які беруть участь у реплікації і транскрипції ДНК. Встановлено он-лайн програмою *DIGEP-Pred*, що синтезовані триазени ймовірно інгібують білок карбонілредуктазу-1, який кодується однойменним геном *CBR1* і є ініціатором росту пухлин. Триазен **8b** прогнозовано інгібує білок *NFE2L2*, який кодується однойменним геном, генетична активація якого може сприяти розвитку новоутворених ракових пухлин, а також розвитку атеросклерозу внаслідок підвищення вмісту холестерину в плазмі крові. Програмою *ROSC-Pred* оцінено канцерогенний вплив синтезованих триазенів **8a-f** на внутрішні органи гризунів. Склад і структуру одержаних сполук доведено сучасними методами фізико-хімічного аналізу.

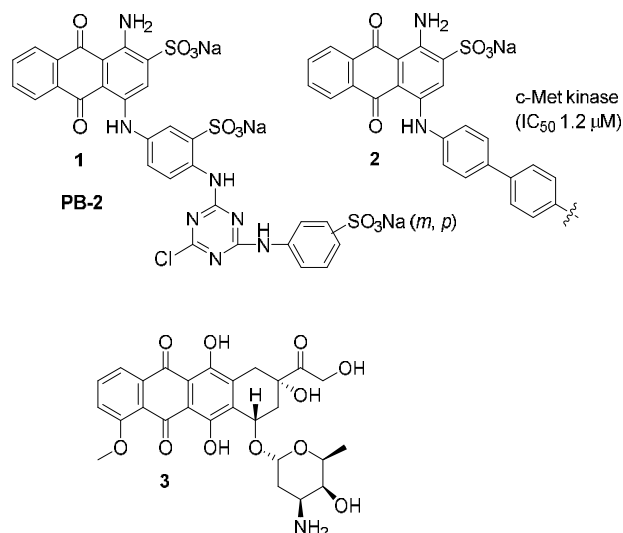
Ключові слова: 4-імідазол заміщені 9,10-антрахінони, *in silico* прогнозування, протипухлинна активність, інгібітори білка, *DIGEP-Pred*, *ROSC-Pred*.

Вступ

У літературі [1, 2] описано нуклеофільне заміщення бромів в бромаміновій кислоті гетероциклічними амінами з метою отримання проміжних продуктів, які використовували в реакціях діазотування і С-азосполучення з нафтаєновими кислотами, фарбувальні властивості одержаних барвників перевіряли на шерсті, шовку і нейлоні.

Було встановлено [3], що 4-заміщені антрахінонові хлортриазеновмісні барвники, подібні до **1** (RB-2), здатні зв'язуватись із деякими білками через вплив рН- та іонної сили. Характер взаємодії RB-2 з різними білками був предметом тривалих досліджень, з яких можна зробити такі висновки: (I) похідні барвники RB-2 мають відносно високу спорідненість до широкого спектра білків, хоча і зі змінною ефективністю і селективністю [4]; (II) вони, як правило, зв'язуються переважно з комплексом субстратів,

або кофакторів [5]; (III) вони часто зв'язуються з нуклеотидними центрами, зокрема, АДФ АТФ, або АМФ. Крім того, похідні сполуки RB-2 (**2**) було синтезовано як інгібітори с-Met кінрази (IC₅₀ 1.2 μM) [6].



Проте однією з основних проблем при використанні антрахінонових похідних є токсичність, яка може привести до клітинних дефектів [7]. Основна структура антрахінонового фрагмента тепер класифікується міжнародним агентством з вивчення раку (IARC) як імовірно канцерогенна для людини (група 2B) [8].

Тому ми спробували спрогнозувати не тільки імовірне інгібування білків (як сполуку порівняння використовували доксорубіцин **3**), а й канцерогенний вплив синтезованих триазенів на внутрішні органи гризунів.

Матеріали та методи досліджень

Як вихідні для синтезу використовували комерційно доступні реактиви кваліфікації не нижче "ч". Для контролю перебігу реакцій та чистоти синтезованих речовин використовували метод ТШХ на пластинках "SilufolUV-254" із застосуванням елюентів різного складу.

Для синтезованих сполук спектри ^1H та ^{13}C ЯМР знімали на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 та 100 МГц відповідно) у розчинах DMSO-*d*₆, та суміші DMSO-*d*₆ + CCl₄, внутрішній стандарт ТМС. Хромато-мас-спектри знімали на приладі Agilent 110/DAD/HSD/VLG119562. Елементний аналіз проведено на приладі PerkinElmer CHN-Analyzer серії 2400. Температури плавлення виміряно у відкритому капілярі. Комп'ютерне прогнозування інгібування білків синтезованими сполуками здійснено за допомогою онлайн-програми DIGEP-Pred [9].

1-аміно-4-(1H-імідазол-1-іл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (**6**, C₁₇H₁₁N₃O₅S).

Бромамінову кислоту (0,01 моль) **4**, імідазол **5** (0,02 моль) і натрію карбонат (2,1 г) в воді (50 мл) нагрівали до 80 °С. Потім додавали суспензію CuSO₄ і FeSO₄ (0,5+0,5 г), температуру реакційної суміші збільшували до 100 °С впродовж 1 години. Перебіг реакції та її закінчення контролювали методом ТШХ, до зникнення слідів бромамінової кислоти на пластинці (елюент *o*-кислота – ацетон, 4:6). Реакційну суміш охолоджували і фільтрували осад, що випав, перекресталізували з ацетоном. Отримували кристали жовтого кольору з виходом – 100 %. T_{пл.} 255 °С – 257 °С. ^1H -ЯМР

(DMSO-*d*₆) δ , м.ч.: 7.8 д (8H, H_{ар.}, J 8 Гц), 9.53 с (1H, SO₃H); Хромато-мас-спектр: *m/z*: 370,2 [M]⁺; C₁₇H₁₁N₃O₅S; вираховано *m/z*: 370. Знайдено: % С 55.13; Н 2.97; N 11.35; S 8.65 C₁₇H₁₁N₃O₅S. Вираховано: % С 55.10; Н 2.97; N 11.37; S 8.64.

4-(1H-імідазол-1-іл)-9,10-діоксо-2-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-діазоній хлорид (**7**).

У хімічну склянку (100 мл) поміщали 4-імідазол заміщений 9,10-антрахінон **6** (0.01 ммоль) та розчиняли в 50 мл води. Суспензію нагрівали до 40–60 °С та перемішували до повного розчинення. Після закінчення перемішування вимикали нагрів і додавали 30 г льоду. Потім при постійному перемішуванні додавали 4 мл HCl (конц.). Після чого порціями додавали 2 ммоль натрій нітриту протягом 15 хв. Потім реакційну масу перемішували 45–55 хв, причому забарвлення змінювалося з жовтого на яскраво-червоний. Отриману діазосполуку з виходом 95,5 % використовували для синтезу триазенів.

1-[(1E)-3-(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (**8a**) вихід 92 % одержували за методикою [10] – 95 %.

Знайдено: % С 51.53; Н 3.77; N 15.63; S 7.05 C₁₉H₁₅N₅O₆S. Вираховано: % С 51.7; Н 3.63; N 15.87; S 7.25.

4-(1H-імідазол-1-ол)-1-[(E)-(морфолін-4-ол)діазеніл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (**8b**) вихід 90 % одержували за методикою [10] – 94 %.

Загальна методика одержання триазенів **8c-f**.

Реакцію N-азосполучення проводили у присутності поліетеленгліколю-400 за молярного співвідношення вихідний амін:поліетеленгліколь (20:1). Амінопохідне (0,015 моль) розчиняли в воді (20 мл) охолоджували до 0–5 °С у льодяній бані. При перемішуванні додавали сіль діазонію **7** впродовж 10–15 хвилин, для контролю рН 7,5–8 додавали Na₂CO₃ (10 %). Температуру реакційної суміші збільшували до 60 °С впродовж 1 години і фільтрували. Триазени виділяли з фільтрату хлоридною кислотою, при переході рН від 10 до 4 вони випадали в осад. Отримували кристали червоно-коричневого кольору.

1-[3-(бензойна кислота)триаз-1-ен-1-ол]-4-[1H-імідазол-1-іл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (**8c**, C₂₃H₁₄N₃O₇S).

Вихід – 74 %, $T_{\text{пл}}$, 273 °C – 275 °C, ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 6,54 д (2H, $\text{H}^{2,4}$, імідазол, J 6,8 Гц), 7,62 д (2H, $\text{H}_{\text{ар}}$, *n*-Амінобензойна кислота, J 7,2 Гц), 7,9 т (4H, H^{5-8} , J 8 Гц), 8,22 д (1H, H^3 , J 6,8 Гц), 9,34 с (1H, H^5 , імідазол), 9,69 с (1H, OH); ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 124,13, 124,18, 124,21, 126,69, 126,74, 131,61, 131,68, 135,06, 135,11, 135,20, 137,04, 137,12, 137,89, 138,00, 149,79, 149,84, 152,73, 152,84 ($\text{C}_{\text{ар}}$); 167,95, 182,58, 184,59 (C=O), Хромато-мас-спектр: m/z 493 $[\text{M}]^+$,

1-[(1E)-3,3-біс(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (8d, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$), Вихід – 62 %, $T_{\text{пл}}$, 264 °C, ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 2,99 с (4H, CH_2), 3,65 д (4H, CH_2), 7,88 т (6H, $\text{H}^{5,6,7,8}$, $\text{H}^{2,4}$ імідазол, J 12 Гц), 8,17 с (1H, H^3), 8,68 с (1H, H^5 імідазол), 9,34 д (1H, OH), 14,91 с (1H, OH); ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 49,49 (CH_2); 56,81 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 113,37, 120,16, 121,03, 124,12, 124,21, 126,65, 126,93, 132,90, 133,11, 133,73, 134,42, 135,15, 135,24, 137,04, 137,83 ($\text{C}_{\text{ар}}$); 182,58, 184,60 (C=O), Хромато-мас-спектр: m/z 401 $[\text{M}]^+$,

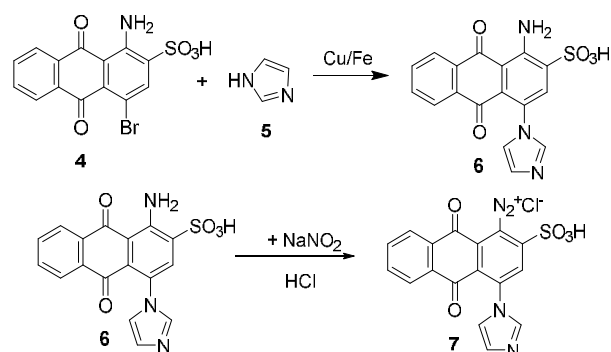
1-(3,3-діетилтриаз-1-ен-1-ол)-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (8e, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$). Вихід – 67 %, ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 1,17 ш.с (8H, CH_3), 3,57 т (6H, CH_2 , J 12,8 Гц), 7,83 д (4H, $\text{H}^{6,7}$, $\text{H}_{\text{ар}}$, імідазол, J 6,4 Гц), 8,17 д (1H, H^3 , J 4,4 Гц), 8,99 с (3H, $\text{H}^{5,8}$, H^5 імідазол), 9,36 с (1H, SO_3H); ^1H -ЯМР (DMSO-d6 + CCl_4) δ , м.ч.: 1,25 ш.с (9H, CH_3), 2,89 т (6H, CH_2), 7,86 т (3H, $\text{H}^{6,7}$, $\text{H}_{\text{ар}}$, імідазол), 7,9 д (1H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 8,19 д (1H, H^3 , J 6 Гц), 9,1 с (3H, $\text{H}^{5,8}$, H^5 імідазол), 9,37 с (1H, SO_3H), Хромато-мас-спектр: m/z 371 $[\text{M} - \text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{SN}_3]^+$,

4-(1H-імідазол-1-іл)-1-[(1H-імідазол-1-іл)діазеніл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (8f, $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$). Вихід – 100 %. $T_{\text{пл}}$, 262 °C – 264 °C. ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 7,67 ш.с (4H, H^3 , $\text{H}_{\text{ар}}$, імідазол), 7,85 т (4H, $\text{H}^{6,7}$, $\text{H}^{2,3}$ N-азо-імідазол, J 2,4 Гц), 8,17 с (1H, H^5 N-азо-імідазол), 9,13 ш.с (1H, H^5), 9,33 с (1H, H^8), 9,66 с (1H, SO_3H); ^1H -ЯМР (DMSO-d6 + CCl_4) δ , м.ч.: 7,63 ш.с (4H, H^3 , $\text{H}_{\text{ар}}$, імідазол), 7,73 д (2H, $\text{H}^{2,3}$ N-азо-імідазол), 7,87 т (1H, H^6), 7,91 д (1H, H^7), 8,17 с (1H, H^5 N-азо-імідазол), 9,13 с (1H, H^5), 9,34 с (1H, H^8), 9,68 с (1H, SO_3H); Хромато-мас-спектр: m/z 371 $[\text{M} - \text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{SN}_3]^+$.

Результати досліджень та їх обговорення

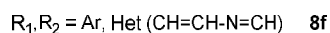
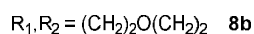
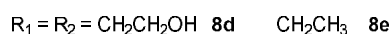
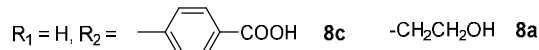
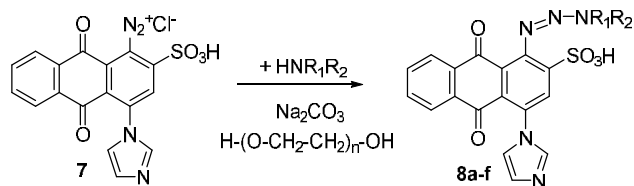
Нуклеофільне заміщення проводили за методикою [11], структуру **6** достовірно підтверджено даними ^1H -ЯМР-спектрометрії, а склад – елементним аналізом.

Реакція діазотування проходить із кількісним виходом. Одержане діазопохідне **7** одразу ж використовували в реакції N-азосполучення.



На хроматомас-спектрах триазенів **8e-f** фіксується йон з m/z 371 $[\text{M} - \text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{SN}_3]^+$ це свідчить про нестійкість молекул, що під дією електронного удару одразу ж розщеплюються. Будову одержаних триазенів достовірно підтверджено даними ^1H та ^{13}C ЯМР – спектрометрії. Зокрема у триазені **8d** за даними ^1H -ЯМР-спектрометрії наявні сигнали протонів двох метиленових груп – широкі синглети при 2,99 м.ч. (4H) та 3,84 м.ч. (4H), а також сигнали з хімсумом в ароматичній області 7,85-8,68 м.ч. 8-ми ароматичних протонів. У ^{13}C ЯМР спектрі присутні відповідні сигнали атомів вуглецю: заміщеного диетаноламіну 49,49 (CH_2) і 56,81 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), також атомів карбону антрахінонового та імідазольного ядра в межах 113,37-149,82 м.ч., два карбони C=O груп 182,58 та 184,60 м.ч.

У триазені **8c** в ^1H -ЯМР-спектрі наявні характерні сигнали з хімсумом при 6,56 м.ч. та 7,62 м.ч., що відповідають протонам заміщеної *n*-амінобензойної кислоти, та два дуплети і широкий синглет протону гідроксильної групи при 9,34 м.ч., на ^{13}C ЯМР спектрі присутні сигнали атомів карбону ароматичного ядра в межах 124,13-152,84 м.ч., також спостерігається резонанс сигналів карбонів трьох карбонільних груп при 167,95 і 182,58, 184,59 м.ч. (два карбони C=O груп антрахінонового фрагмента).



А триазен **8e** у спектрі ^1H -ЯМР (DMSO-*d*₆) містить характерні сигнали протонів двох метильних групи при 1,17 м.ч., та двох метиленових груп при 3,57 м.ч., а сигнали ароматичних протонів в межах 7,83-8,99 м.ч. В (DMSO-*d*₆ + CCl₄) спостерігаються сигнали метильних протонів при 1,25 м.ч., а метиленових бачимо триплет при 3,62 м.ч., та сигнали ароматичних протонів в межах 7,86–9,1 м.ч.

Сигнали протонів у спектрах ^1H -ЯМР (DMSO-*d*₆) та (DMSO-*d*₆ + CCl₄) триазена **8f**, який містить два імідазольні фрагменти і вихід якого склав 100 %, відповідає зробленим віднесенням та розрахунковим даним за програмою *ACD/NMR Predictors*.

Прогнозування *in silico* інгібування білків

Триазени прогнозовано на 49–56 % (табл. 1) інгібують білок *Keratin 18*, який кодується однойменним геном *KRT18* і використовується для визначення циркулюючих у крові пухлинних клітин. Антинеопластична активність сполуки порівняння відомого протипухлинного препарату доксорубіцину **3** ймовірно за даними *in silico* реалізуються інгібуючою дією на глюкокортикоїдний рецептор (*GR*, або *GCR*), також відомий як нулеотидний рецептор (*NR3C1*), що повністю узгоджуються з експериментальними даними [12]. Диспергульований синтез цього рецептора пов'язаний з патогенезом багатьох захворювань, таких як множинна мієлома, аутоімунні захворювання та рак передміхурової залози.

Прогнозоване інгібування білків триазенами **8a-f**, та доксорубіцином **3** за умови $Pa > 30\%$

№	Регуляція експресії білка					
	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	Висока	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	Низька
8a	30	9	<i>REN</i>	74	2	<i>CBR1</i>
				49	4	<i>KRN18</i>
8b	31	19	<i>NFE212</i>	61	4	<i>CBR1</i>
	32	22	<i>AT65</i>	51	4	<i>KRN18</i>
8c	33	31	<i>TOP2A</i>	55	6	<i>CBR1</i>
				50	4	<i>KRN18</i>
8d	30	10	<i>REN</i>	74	3	<i>CBR1</i>
				50	4	<i>KRN18</i>
8e	–			61	5	<i>CBR1</i>
				51	4	<i>KRN18</i>
8f	–			67	4	<i>CBR1</i>
				56	3	<i>KRN18</i>
3	96	–	<i>CHEK1</i>	95	–	<i>CBR1</i>
	67	1	<i>CCL2</i>	92	–	<i>PLAU</i>
	54	1	<i>CCL4</i>	90	–	<i>NPPB</i>
	51	1	<i>IL6R</i>	70	–	<i>ATM</i>
	45	12	<i>NR3C1</i>	57	3	<i>CMN2</i>
				54	1	<i>TP73</i>

Кардіотоксичність відомого лікарського препарату доксорубіцину **3** [12, 13] може бути пояснена *in silico* інгібуванням (90 %) білка *NPPB*, також відомого як натрійуретичний пептид типу В (*BNP*), який є гормоном і виділяється кардіоміоцитами в шлуночках серця у відповідь на розтягування, викликане збільшенням об'єму судин шлуночка.

Прогноз токсичності

З метою визначення канцерогенного впливу синтезованих триазенів було досліджено методи *SAR*, які впроваджуються *in silico* для зменшення кількості експериментів на тваринах. Проте дані методи ігнорують інформацію про органоспецифічність пухлиногенезу. За допомогою он-лайн програми *ROSC-Pred* (*web-service for rodent organ-specific carcinogenicity prediction*) [14] прогнозують канцерогени гризунів з ураху-

ванням виду (щурі, миші), статі та тканинної специфічності від структурної формули сполук. Дані прогнозу програми *ROSC-Pred* наведено в табл. 2 (щурі) і табл. 3 (миші).

Таблиця 2

Прогнозований канцерогенний вплив триазенів 8a-f, на щурів за умови $Pa > 30\%$

№	Чоловічі			Жіночі		
	Pa	Pi	Органи	Pa	Pi	Органи
8a	35	17	судинна система	35	32	вухо Зімбальної залози
8b	31	24	судинна система	50	8	судинна система
				32	20	пухлинні клітини в органах
8c	-			-		
8d	41	11	судинна система	-		
	32	15	товста кишка			
8e	40	11	судинна система	34	16	тонка кишка
	30	17	товста кишка			
8f	31	21	селезінка	38	29	вухо Зімбальної залози
	30	26	судинна система			

Згідно з прогнозом *ROSC-Pred*, триазени **8a-f** володіють вузьким спектром токсичності на чоловічі особини щурів (судинна система, товста кишка, селезінка). Ймовірний спектр *in silico* токсичного впливу сполук на самок щурів був нешироким (матка, судинна система, тонка кишка), проте триазен **8b** ймовірно (32%) є токсичним для клітин пухлин внутрішніх органів.

Комп'ютерне прогнозування ймовірного токсичного впливу на внутрішні органи мишей синтезованих триазенів показало токсичний

вплив більшості сполук на кров'яну систему (42–57%) і легені (35–40%) самок мишей, проте не знайдено канцерогенного впливу синтезованих сполук на самців мишей.

Таблиця 3

Прогнозований канцерогенний вплив триазенів 8a-f, на мишей за умови $Pa > 30\%$

№	Чоловічі			Жіночі		
	Pa	Pi	Органи	Pa	Pi	Органи
8a	-			55	16	кров'яна система
				40	27	легені
8b	-			44	26	кров'яна система
8c	-			42	28	кров'яна система
8d	-			57	14	кров'яна система
				36	33	легені
8e	-			48	23	кров'яна система
				35	35	легені
8f	-			48	23	кров'яна система

Висновки

Здійснено синтез триазеновмісних похідних на основі 1-аміно-4-(1H-імідазол-1-іл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонової кислоти. Будову синтезованих сполук доведено методами ^1H і ^{13}C -ЯМР-спектроскопії та мас-спектроскопії високої роздільної здатності.

Одержані дані про генну онтологію, асоціацію та взаємозв'язки білків із хворобами та біологічними шляхами, які дають уявлення про механізми впливу синтезованих триазенів на здоров'я людини.

Література

1. Patel N. B., Patel A. L. (2008). Characterization, application and microbial study of imidazole base acid anthraquinone dyes // *Oriental J. of Chem.* 24(2), 551-558.
2. Patel N. B., Patel A. L. (2009). New 2-aminopyridine containing acid anthraquinone dyes, their application and microbial studies // *Indian Journal of Chemistry* 48B, 705-711.

3. Glanzel M. (2003). *Synthese von P2-Pezeptor-Antagonisten in der Reiheder Reaktivblau 2 Farbstoffe und deren Struktur-Wirkung Beziehungen*: dissertation zur Erlangung der Doktorwürde. [in Germany].
4. Glaenzel M., Bueltmann R., Starke K., Frahm A.W. (2003). Constitutional isomers of Reactive Blue 2. Selective P2Y-receptor antagonists? *Eur J Med Chem* 38(3), 303-312. doi.org/10.1016/S0223-5234(02)01449-6
5. Li R., Bianchet Ma., Talalay P., Amzel L. M. (1995). The three-dimensional structure of NAD(P)H:quinone reductase, a flavoprotein involved in cancer chemoprotection and chemotherapy: Mechanism of the two-electron reduction // *Proc Natl Acad Sci USA* 92(19), 8846-8850.
6. Liang Z., Ai J., Ding X., Peng X., Zhang D., Zhang R., et. al. (2013). Anthraquinone derivatives as potent inhibitors of c-Met kinase and the extracellular signaling pathway // *ACS Med Chem Lett* 4(4), 408-413. DOI: 10.1021/ml4000047
7. Da Silva E. N., Cavalcanti B. C., Guimaraes T. T., Cabral I. O., Costa-Lotufo L. V., et. al. (2011). Synthesis and evaluation of quinonoid compounds against tumor cell lines. *Eur J Med Chem* 46(1), 399-410. doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.11.006
8. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (2013). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: *Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-Water*. [in France].
9. Lagunin A., Ivanov S., Rudik A., Filimonov D., Poroikov V. (2013). DIGEP-Pred: web service for in silico prediction of drug-induced gene expression profiles based on structural formula // *Bioinformatics* 29(16), 2062. doi:10.1093/bioinformatics/btt322
10. Shupeniuk V. I., Taras T. M., Bolibrukh L. D., Zhurakhivska L. R., Hubytska I. I. (2018). Interaction between structure and activity of synthesized triazines at 4-substituted 9,10-anthraquinone // *Journal of Lviv Polytechnic National University Series of Chemistry, Materials Technology and their Application*, 868, 136-145 [in Ukrainian].
11. Shupeniuk V. I., Taras T. M., Bolibrukh L. D. (2016). Nucleophilic substitution of bromine in bromaminic acid // *Journal of Lviv Polytechnic National University Series of Chemistry, Materials Technology and their Application*, 841, 264-270. [in Ukrainian].
12. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. (2004). Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacol Rev* 56(2), 185-229. DOI: 10.1124/pr.56.2.6
13. Walczak RJ, Dickens ML, Priestley ND, Strohl WR. (1999). Purification, properties, and characterization of recombinant Streptomyces sp. strain C5 DoxA, a cytochrome P-450 catalyzing multiple steps in doxorubicin biosynthesis. *J Bacteriol* 181(1), 298-304.
14. Lagunin A., Rudik A., Druzhilovsky D., Filimonov D., Poroikov V. (2018). ROSC-Pred: web-service for rodent organ-specific carcinogenicity prediction // *Bioinformatics* 34 (4), 710-712. doi:10.1093/bioinformatics/btx678.

Триазени на основі 4-імідазол заміщеного антрахінону як імовірні інгібітори білків

V. I. Shupeniuk¹, T. M. Taras¹, O. P. Sabadakh¹, L. D. Bolibrukh², L. R. Zhurakhivska²

¹Vasyl Stefanyk Precarpathian National University

Department of Environmental Chemistry and Chemistry Education

²Lviv Polytechnic National University,

Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

TRIAZENES ON THE BASIS OF 4-IMIDAZOLE SUBSTITUTED ANTRAQUINONE AS THE POTENTIAL INHIBITORS OF PROTEINS

Probable mechanism of anticancer activity of triazenes of 4-imidazole substituted 9,10-anthraquinone is proposed *in silico*, which is realized by binding of triazenes with proteins, who involved in DNA replication and transcription. The online *DIGEP-Pred* program has established that synthesized triazenes are likely to inhibit the carbonyl reductase-1 protein encoded by the same name as the *CBR1* gene and is the initiator of tumor growth. Triazene 8b is predicted to inhibit the *NFE2L2* protein, which is encoded by the gene of the same name, whose genetic activation may contribute to the development of tumor-derived, as well as the development of atherosclerosis by increasing the plasma cholesterol content. The *ROSC-Pred* program evaluated the carcinogenic effects of synthesized triazenes 8a-f on the internal organs of rodents. The composition and structure of the compounds obtained is proved by modern methods of physico-chemical analysis.

Key words: 4-imidazole substituted 9,10-anthraquinones, *in silico* prediction, anticancer activity, protein inhibitors, *DIGEP-Pred*, *ROSC-Pred*.