

В. І. Шупенюк<sup>1</sup>, Т. М. Тарас<sup>1</sup>, О. П. Сабадах<sup>1</sup>, Л. Д. Болібрух<sup>2</sup>, Л. Р. Журахівська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,  
кафедра хімії середовища та хімічної освіти

<sup>2</sup> Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології  
oksanasabadakh@ukr.net

## ТРИАЗЕНИ 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.

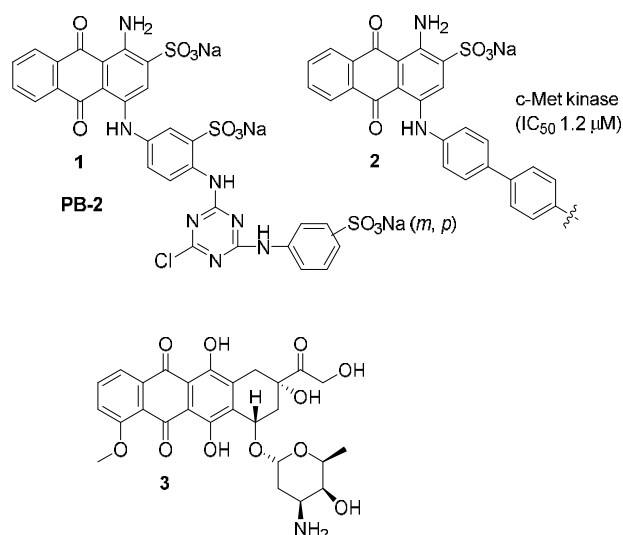
**Ключові слова:** 4-імідазол заміщені 9,10-антрахінони, *in silico* прогнозування, протипухлинна активність, інгібітори білка, *DIGEP-Pred*, *ROSC-Pred*.

### 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 (IC<sub>50</sub> 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  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР знімали на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 та 100 МГц відповідно) у розчинах DMSO-*d*<sub>6</sub>, та суміші DMSO-*d*<sub>6</sub> + CCl<sub>4</sub>, 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**, C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S).

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 CuSO<sub>4</sub> і FeSO<sub>4</sub> (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*-ксилол – ацетон, 4:6). Реакційну суміш охолоджували і фільтрували осад, що випав, перекресталізували з ацетоном. Отримували кристали жовтого кольору з виходом – 100 %. T<sub>пл.</sub> 255 °С – 257 °С.  $^1\text{H}$ -ЯМР

(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м.ч.: 7.8 д (8H, H<sub>ар.</sub>, J 8 Гц), 9.53 с (1H, SO<sub>3</sub>H); Хромато-мас-спектр: *m/z*: 370,2 [M]<sup>+</sup>; C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; вираховано *m/z*: 370. Знайдено: % С 55.13; Н 2.97; N 11.35; S 8.65 C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. 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 C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S. 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 **8с-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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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-(бензойнакислота)триаз-1-ен-1-ол]-4-[1H-імідазол-1-іл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота* (**8с**, C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S).

Вихід – 74 %,  $T_{\text{пл}}$ , 273 °С – 275 °С,  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$ , 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,  $\text{H}^{5-8}$ , J 8 Гц), 8,22 д (1H,  $\text{H}^3$ , J 6,8 Гц), 9,34 с (1H,  $\text{H}^5$ , імідазол), 9,69 с (1H, OH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , 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 °С,  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$ , м.ч.: 2,99 с (4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,65 д (4H,  $\text{CH}_2$ ), 7,88 т (6H,  $\text{H}^{5,6,7,8}$ ,  $\text{H}^{2,4}$  імідазол, J 12 Гц), 8,17 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 8,68 с (1H,  $\text{H}^5$  імідазол), 9,34 д (1H, OH), 14,91 с (1H, OH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 49,49 ( $\text{CH}_2$ ); 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  $[\text{M}]^+$ ,

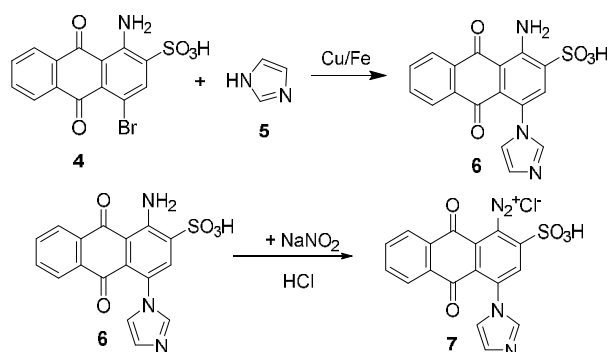
*1-(3,3-діетилтриаз-1-ен-1-ол)-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (8e,  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ )*. Вихід – 67 %,  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$ , м.ч.: 1,17 ш.с (8H,  $\text{CH}_3$ ), 3,57 т (6H,  $\text{CH}_2$ , J 12,8 Гц), 7,83 д (4H,  $\text{H}^{6,7}$ ,  $\text{H}_{\text{ар}}$ , імідазол, J 6,4 Гц), 8,17 д (1H,  $\text{H}^3$ , J 4,4 Гц), 8,99 с (3H,  $\text{H}^{5,8}$ ,  $\text{H}^5$  імідазол), 9,36 с (1H,  $\text{SO}_3\text{H}$ );  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-d6 +  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$ , м.ч.: 1,25 ш.с (9H,  $\text{CH}_3$ ), 2,89 т (6H,  $\text{CH}_2$ ), 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,  $\text{H}^3$ , J 6 Гц), 9,1 с (3H,  $\text{H}^{5,8}$ ,  $\text{H}^5$  імідазол), 9,37 с (1H,  $\text{SO}_3\text{H}$ ), 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 °С – 264 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$ , м.ч.: 7,67 ш.с (4H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}_{\text{ар}}$ , імідазол), 7,85 т (4H,  $\text{H}^{6,7}$ ,  $\text{H}^{2,3}$  N-азо-імідазол, J 2,4 Гц), 8,17 с (1H,  $\text{H}^5$  N-азо-імідазол), 9,13 ш.с (1H,  $\text{H}^5$ ), 9,33 с (1H,  $\text{H}^8$ ), 9,66 с (1H,  $\text{SO}_3\text{H}$ );  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-d6 +  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$ , м.ч.: 7,63 ш.с (4H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}_{\text{ар}}$ , імідазол), 7,73 д (2H,  $\text{H}^{2,3}$  N-азо-імідазол), 7,87 т (1H,  $\text{H}^6$ ), 7,91 д (1H,  $\text{H}^7$ ), 8,17 с (1H,  $\text{H}^5$  N-азо-імідазол), 9,13 с (1H,  $\text{H}^5$ ), 9,34 с (1H,  $\text{H}^8$ ), 9,68 с (1H,  $\text{SO}_3\text{H}$ ); 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

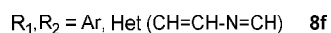
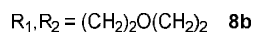
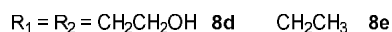
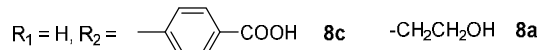
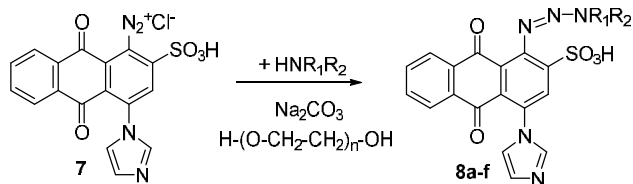
Нуклеофільне заміщення проводили за методикою [11], структуру **6** достовірно підтверджено даними  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрометрії, а склад – елементним аналізом.

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  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектрометрії. Зокрема у триазені **8d** за даними  $^1\text{H}$ -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 хімзсувом в ароматичній області 7,85-8,68 м.ч. 8-ми ароматичних протонів. У  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрі присутні відповідні сигнали атомів вуглецю: заміщеного диетаноламіну 49,49 ( $\text{CH}_2$ ) 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  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрі наявні характерні сигнали з хімзсувом 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  $^{13}\text{C}$  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  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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*<sub>6</sub> + CCl<sub>4</sub>) 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  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>) та (DMSO-*d*<sub>6</sub> + CCl<sub>4</sub>) 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	вуха 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	вуха 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  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$ -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. Shupeniuk<sup>1</sup>, T. M. Taras<sup>1</sup>, O. P. Sabadakh<sup>1</sup>, L. D. Bolibrukh<sup>2</sup>, L. R. Zhurakhivska<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Vasyl Stefanyk Precarpathian National University

Department of Environmental Chemistry and Chemistry Education

<sup>2</sup>Lviv 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 *CBRI* 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*.