

Синтез и молекулярный докинг 4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-N-((1H-имидазол-5-ил)метил)анилина и его NBD-производного**Научный руководитель – Фалетров Ярослав Вячеславович***Шкредова А.Д.¹, Дудко А.Р.², Старовойтова В.А.³*

1 - Белорусский государственный университет, Химический факультет, Минск, Беларусь, *E-mail: shkredavanasta@gmail.com*; 2 - Белорусский государственный университет, Химический факультет, Минск, Беларусь, *E-mail: chem.dudkoar@gmail.com*; 3 - Белорусский государственный университет, Химический факультет, Кафедра радиационной химии и химико-фармацевтических технологий, Минск, Беларусь, *E-mail: vika.starovoytova.2000@mail.ru*

Введение. Металлоферменты играют важную роль в живых организмах, катализируя множество редокс-, гидролитических и других процессов. Образование координационных связей ионов металлов таких белков с N-гетероциклическими группами соединений является стратегией дизайна структур их ингибиторов, в том числе, лекарств. В частности, известно много лекарств-ингибиторов цитохромов P450, содержащих имидазольную или триазольную группу. Дополнительное введение флуорофора в состав таких азолов позволит использовать их как молекулярные пробы для проведения биологических исследований методами с применением флуоресценции и дополнить знания о биологических свойствах таких соединений [1,2].

Результаты и обсуждение. В данной работе разработана методика синтеза нового производного, содержащего стерически-незатрудненные 1,2,4-триазольную и имидазольную группу, содержащего 7-нитробензоксадиазольный (NBD) флуорофор; Соединение **3** было синтезировано из исходных субстратов **1** и **2**, которое далее было введено в реакцию с NBD-производным **4** для получения флуоресцирующего соединения **5** (схема).

Поиск потенциальных белков-мишеней соединений **3** и **5** был проведен методом молекулярного докинга с 300 структурами цитохромов P450 человека и микроорганизмов. Определено, что лучшие параметры взаимодействия с учётом ориентации и конформации лиганда в сайте связывания соединения **3** показало для CYP2D6 (код 3tda, оценочная энергия связывания ($E_{св}$) = -8,8 ккал/моль) и с CYP2a13 (4ejj, $E_{св}$ = -8,6 ккал/моль). Соединение **5** показало хорошие результаты для CYP51 (3ld6, $E_{св}$ = -12 ккал/моль). Дальнейшие исследования более полно выявят потенциал **3** и **5** как ингибиторов цитохромов P450 и других металлоферментов.

Автор благодарит научного руководителя к.х.н., доц. Фалетрова Я.В. Работа выполнена при поддержке гранта ГПНИ (код задания 02.02.04.01).

Источники и литература

- 1) Benhamou, R.I. Real-Time Imaging of the Azole Class of Antifungal Drugs in Live Candida Cells // Journal of the American Chemical Society. 2017, №12(7). p. 1796 – 1777.
- 2) Faletrov, Y.V. New 20-hydroxycholesterol-like compounds with fluorescent NBD or alkyne labels: Synthesis, in silico interactions with proteins and uptake by yeast cells // Chemistry and Physics of Lipids. 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2019.104850>.

Иллюстрации

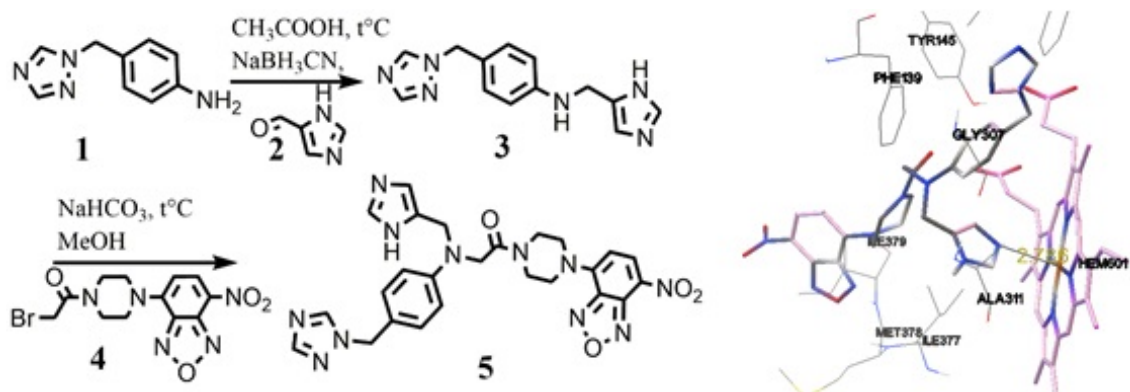


Рис. 1. Схема синтеза 3 и 5 (слева); рассчитанное положение 5 вблизи гема CYP51 (справа).