

# Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



**Науково-практичний  
медичний журнал  
Запорізького державного  
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.  
Виходить один раз на 4 місяці.  
Свідоцтво про реєстрацію  
КВ №21498-11298ПР  
від 04.08.2015 р.  
Передплатний індекс – 86298.

**Атестований**  
як наукове фахове видання  
України категорії «Б», в якому  
можуть публікуватися результати  
дисертаційних робіт доктора  
філософії, доктора та кандидата наук.  
Галузі знань – біологія (09),  
охорона здоров'я (22).  
Спеціальності: фармація,  
промислова фармація – 226,  
медицина – 222  
(Наказ МОН України  
№ 1301 від 15.10.2019 р.);  
біологія – 91 (Наказ МОН України  
№ 409 від 17.03.2020 р.);  
фізична терапія, ерготерапія – 227  
(Наказ МОН України  
№ 886 від 02.07.2020 р.)

**Журнал включений** до міжнародних  
наукометричних баз даних.  
Статті рецензуються  
за процедурою Double-blind.  
Електронні копії опублікованих  
статей передаються  
до Національної бібліотеки  
ім. Вернадського для вільного  
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



**Рекомендовано до друку**  
Вченою радою ЗДМУ  
протокол № 12 від 23.06.2021 р.  
Підписано до друку  
29.06.2021 р.

**Редакція:**  
Начальник редакційно-видавничого  
відділу В.М. Миклашевський  
Редактор О.С. Савеленко  
Дизайн і верстка Ю.В. Полулан

**Адреса редакції і видавця:**  
69035, Україна, м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,  
e-mail: [med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

**Віддруковано**  
у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»  
69068, м. Запоріжжя,  
вул. Кругова, 165/18  
e-mail: [xpresszp@gmail.com](mailto:xpresszp@gmail.com)  
Свідоцтво про держреєстрацію  
АОО №198468 від 01.07.1999 р.  
Формат 60x841/8.  
© Папір крейдяний, безкислотний,  
Умов. друк. арк. 6.  
Тираж 200 прим. Зам. № 6/21.

Том 14, № 2(36), травень – серпень 2021 р.

## Редакційна колегія

**Головний редактор –**

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

**Заступники головного редактора –**

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

**Відповідальний секретар –**

канд. хім. наук Ю. В. Карпенко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)  
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)  
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)  
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)  
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)  
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)  
проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)  
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)  
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)  
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)  
д-р фарм. наук Д. Г. Іванченко (Запоріжжя)  
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)  
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)  
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)  
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)  
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)  
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)  
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,  
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)  
проф. В. М. Одинцова (Запоріжжя)  
д-р мед. наук Джєннєро Паганє (Неаполь, Італія)  
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)  
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)  
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)  
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)  
проф. Клара Шєртаєва (Шимкєнт, Республіка Казахстан)

## Editorial Board

**Editor-in-Chief –**

O. I. Panasenko, Ukraine

**Deputy Editor-in-Chief –**

A. H. Kaplaushenko, Ukraine

S. Ya. Dotsenko, Ukraine

**Executive secretary –**

Yu. V. Karpenko, Ukraine

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)  
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)  
Roland Frankenberger (Memphis, USA)  
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. V. Hladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)  
D. H. Ivanchenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)  
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)  
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. M. Odyntsova (Zaporizhzhia, Ukraine)  
Gennaro Pagano (Naple, Italy)  
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)  
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)  
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)  
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)  
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)  
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)  
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

## Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 14 No. 2 May – August 2021

Scientific Medical Journal. Established in April 1997  
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,  
Zaporizhzhia, 69035,  
UKRAINE

e-mail: [med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2021



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Хільковець А. В.**

Дослідження фізико-хімічних властивостей нових похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів

**Галстян А. Г., Бушуєв А. С.**

Дослідження каталітичного окиснення 4-нітроетилбензену озonom до 4-нітроацетофенону – напівпродукту синтезу антибіотиків

**Сафонов А. А., Носуленко І. С.**

Антирадикальна активність нових похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

**Бігдан О. А.**

Аналіз залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів

**Карпенко Ю. В., Панасенко О. І.**

Пошук антибактеріальної активності в ряду нових S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів

**Панасенко О. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Аксьонова І. І., Оберемко Т. В.**

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу маслинки вузьколистий *Elaeagnus angustifolia* L.

**Стремоухов О. О., Кошовий О. М., Комісаренко М. А.**

Дослідження біологічно активних речовин легкої фракції вегетативних органів лохини високорослої

**Дейнека А. С., Процька В. В., Журавель І. О., Кисличенко О. А., Кузнєцова В. Ю.**

Дослідження мінерального складу целозії гребінчастої

**Одинцова В. М., Корнієвська В. Г., Малецький М. М., Корнієвський Ю. І.**

Порівняльна характеристика настоек плодів деяких представників родини селерових

**Стешенко Я. М., Мазулін О. В., Поліщук Н. М.**

Дослідження антибактеріальної та фунгіцидної активності ефірної олії *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»

## ORIGINAL RESEARCH

**152 Khilkovets A. V.**

Investigation of physical and chemical properties of new derivatives of 5-(thiophene-3-ylmethyl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols

**157 Halstian A. H., Bushuiev A. S.**

Investigation of catalytic oxidation of 4-nitroethylbenzene by ozone to 4-nitroacetophenone – an intermediate in the synthesis of antibiotics

**162 Safonov A. A., Nosulenko I. S.**

Antiradical activity of novel 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

**167 Bigdan O. A.**

Analysis of the relationship between the predicted biological activity and the chemical structure of S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols

**173 Karpenko Yu. V., Panasenko O. I.**

Search for antibacterial activity in a number of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl)thiopyrimidines

**179 Panasenko O. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Aksonova I. I., Oberemko T. V.**

Chromato-mass-spectroscopic research of chemical composition of *Elaeagnus angustifolia* L.

**185 Stremoukhov O. O., Koshovyi O. M., Komisarenko M. A.**

Research in biologically active substances of the volatile fraction from Highbush blueberry vegetative organs

**194 Deyneka A. S., Protska V. V., Zhuravel I. O., Kyslychenko O. A., Kuznietsova V. Yu.**

The study in cockscomb mineral composition

**200 Odyntsova V. M., Korniiivska V. H., Maletskyi M. M., Korniiivskiy Yu. I.**

Comparative characteristics of fruit tinctures of some representatives of the family *Apiaceae*

**211 Steshenko Ya. M., Mazulin O. V., Polishchuk N. M.**

Study of the antimicrobial and fungicidal activity of the essential oil *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Маслов О. Ю., Колісник С. В.,  
Комісаренко М. А., Алтухов О. О.,  
Динник К. В., Степаненко В. І.**

Дослідження та оцінювання антиоксидантної активності дієтичних добавок з екстрактом зеленого чаю

**Попко С. С., Євтушенко В. М.**

Морфологічні особливості клітин гістогенного диферону сполучної тканини легень після сенсibiliзації овальбуміном

**Лисенко В. А.**

Чи існують переваги низьких доз ІАПФ, АМР, діуретиків і статинів під час лікування хронічної серцевої недостатності?

**Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф.**

Використання методів машинного навчання в розробленні назальних лікарських форм церебропротективної дії

**Авраменко М. О., Ткаченко Н. О.,  
Рябокoнь Ю. Ю., Бігдан О. А.**

Технології дистанційного навчання на післядипломному етапі професійного розвитку фахівців фармації

**Бушуєва І. В., Петрова К. В.,  
Полова Ж. М.**

Деякі аспекти аналізу законодавства України, що регламентує виробництво ветеринарних лікарських засобів

**Алексєєв О. Г.**

Цивільна відповідальність у фармацевтичній сфері

**Зарічна Т. П., Британова Т. С., Райкова Т. С.,  
Чорній Т. А.**

Дослідження етико-деонтологічних аспектів в аптечних закладах

## ORIGINAL RESEARCH

**215 Maslov O. Yu., Kolisnyk S. V.,  
Komisarenko M. A., Altukhov O. O., Dynnyk K. V.,  
Stepanenko V. I.**

Study and evaluation antioxidant activity of dietary supplements with green tea extract

**220 Popko S. S., Yevtushenko V. M.**

Morphological features of histogenic differon cells in connective tissue of guinea pigs' lungs after sensitization with ovalbumin

**226 Lysenko V. A.**

Are there benefits of low doses of ACE inhibitors, MRAs, diuretics and statins in the treatment of heart failure?

**232 Burlaka B. S., Bielenichev I. F.**

The use of machine learning methods in the development of nasal dosage forms with cerebroprotective action

**239 Avramenko M. O., Tkachenko N. O.,  
Riabokon Yu. Yu., Bigdan O. A.**

Distance learning technologies at the postgraduate stage of professional development of pharmacists

**245 Bushuieva I. V., Petrova K. V.,  
Polova Zh. M.**

Some aspects of analysis of the Ukrainian legislation regulating the production of veterinary medicines

**251 Aleksieiev O. H.**

Civil liability in pharmacy

**259 Zarichna T. P., Brytanova T. S., Raikova T. S.,  
Chornii T. A.**

Research of ethics and deontological aspects in pharmacies

## Міжнародна індексація журналу / Indexing

**Ulrich's Periodicals Directory (CША)**

**Worldcat (CША):** [http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first\\_page](http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page)

**Index Copernicus:** <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++++,p5664,3.html>

**BASE (Bielefeld Academic Search Engine):** <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcresen&newsearch=1>

**Google Scholar (Академія):** <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>

**ROAD (Франція):** [http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevni-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ\\_5](http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevni-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5)

**Publons:** <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

**East View:** <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

**eLibrary(РІНЦ):** <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



# Search for antibacterial activity in a number of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines

Yu. V. Karpenko<sup>ID</sup>\*A-E, O. I. Panasenko<sup>ID</sup>E,F

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

The relevance of the study of 1,2,4-triazole derivatives with pyrimidine fragment is due to the synthesis of potential broad-spectrum antibacterial drugs, low molecular weight inducers of interferon, and antitumor agents, search for molecular descriptors of their structure, important for establishing patterns “structure – biological activity”.

**The aim of the work** is a computer search for the antibacterial action of new hybrids of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol with a pyrimidine fragment in relation to 5 test cultures, to establish the dependence of “structure – action”.

**Materials and methods.** For an in-depth study of the antibacterial activity of derivatives of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol hybrids with a pyrimidine fragment, 4 test cultures of museum strains of gram-positive, gram-negative bacteria and one species of fungi were selected. *In silico* studies were performed using regression and classification QSAR models.

**Results.** Derivatives of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol hybrids with a pyrimidine moiety showed high antibacterial activity against gram-negative microorganisms (*E. coli*, *P. aeruginosa*). The obtained experimental results allowed to establish not only the role of the main structural features of the compounds in the manifestation of antimicrobial properties, but also to evaluate the effectiveness of the created classification and regression QSAR models. Based on the presented parameters for individual predictive QSAR models, it is possible to conclude about the effectiveness, stability and feasibility of using these models to search for new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as promising antimicrobial agents.

**Conclusions.** It was found that the studied derivatives of hybrids of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol with a pyrimidine fragment showed high antibacterial activity against gram-negative microorganisms. The developed QSAR classification models based on the percentage of correctly predicted compounds (70 %) are the most effective in comparison with regression (50 %) for the search for new antimicrobial agents in a number of derivatives of hybrids 1,2,4 triazole-3(2H)-thiol with pyrimidine fragment .

**Key words:** 1,2,4-triazole, pyrimidines, antibacterial activity, QSAR.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 173–178**

## Пошук антибактеріальної активності в ряду нових S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метилтіопіримідинів

Ю. В. Карпенко, О. І. Панасенко

Актуальність дослідження похідних 1,2,4-тріазолу з піримідиновим фрагментом зумовлена синтезом потенційних антибактеріальних лікарських препаратів широкого спектра дії, низькомолекулярних індукторів інтерферону та протипухлинних агентів, пошуком молекулярних дескрипторів їхньої структури, важливих для встановлення закономірностей «структура – біологічна активність».

**Мета роботи** – комп’ютерний пошук антибактеріальної дії нових гібридів 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіолів із піримідиновим фрагментом щодо 5 тест-культур, встановити залежність «структура – дія».

**Матеріали та методи.** Для поглибленого вивчення антибактеріальної дії похідних гібридів 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіолу з піримідиновим фрагментом обрали 4 тест-культури музейних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій та один вид грибів. *In silico* дослідження виконували за допомогою регресійних і класифікаційних QSAR-моделей.

**Результати.** Похідні гібридів 1,2,4-тріазол-3(2H)-тіолу з піримідиновим фрагментом показали високу антибактеріальну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів (*E. coli*, *P. aeruginosa*). Експериментальні результати дали можливість не тільки встановити роль основних структурних особливостей сполук у прояві антимікробних властивостей, але й оцінити ефективність створених класифікаційних і регресійних QSAR моделей. На підставі наведених параметрів для індивідуальних QSAR моделей для прогнозу можна зробити висновок про ефективність, стабільність, доцільність використання цих моделей для пошуку нових S-похідних (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метилтіопіримідинів як перспективних антимікробних агентів.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/234565>

UDC 547.792:853:615.281.9.015.11

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.234565](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.234565)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 173–178**

**Key words:** 1,2,4-triazole, pyrimidines, antibacterial activity, QSAR.

\*E-mail: [karpenko.y.v@gmail.com](mailto:karpenko.y.v@gmail.com)

Received: 12.04.2021 // Revised: 23.04.2021 // Accepted: 05.05.2021

**Висновки.** Встановили, що досліджувані похідні гібриди 1,2,4-тріазол-3(2*H*)-тіолу з піримідиновим фрагментом показали високу антибактеріальну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів. Розроблені класифікаційні QSAR моделі за показником відсотка правильно прогнозованих сполук (70 %) вважаємо найефективнішими порівняно з регресійними (50 %) для пошуку нових антимікробних агентів у ряду похідних гібридів 1,2,4-тріазол-3(2*H*)-тіолу з піримідиновим фрагментом.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, піримідин, антибактеріальна активність, класифікаційні QSAR моделі, регресійні QSAR моделі.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 173–178**

### Поиск антибактериальной активности в ряду новых S-производных (1,2,4-триазол-3(2*H*)-ил)метилтиопиримидинов

Ю. В. Карпенко, А. И. Панасенко

Актуальность исследования производных 1,2,4-триазола с пиримидиновым фрагментом обусловлена синтезом потенциальных антибактериальных лекарственных препаратов широкого спектра действия, низкомолекулярных индукторов интерферона и противоопухолевых агентов, поиском молекулярных дескрипторов их структуры, важных для установления закономерностей «структура – биологическая активность».

**Цель работы** – компьютерный поиск антибактериального действия новых гибридов 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиолов с пиримидиновым фрагментом относительно 5 тест-культур, установить зависимость «структура – действие».

**Материалы и методы.** Для углубленного изучения антибактериального действия производных гибридов 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиола с пиримидиновым фрагментом отобрали 4 тест-культуры музейных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий и один вид грибов. *In silico* исследования проведены с помощью регрессионных и классификационных QSAR-моделей.

**Результаты.** Производные гибридов 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиола с пиримидиновым фрагментом показали высокую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli*, *P. aeruginosa*). Экспериментальные результаты позволили не только установить роль основных структурных особенностей соединений в проявлении антимикробных свойств, но и оценить эффективность созданных классификационных и регрессионных QSAR моделей. На основе представленных параметров для индивидуальных прогнозирующих QSAR моделей можно сделать вывод об эффективности, стабильности и целесообразности использования данных моделей для поиска новых S-производных (1,2,4-триазол-3(2*H*)-ил)метилтиопиримидинов как перспективных антимикробных агентов.

**Выводы.** Установили, что исследуемые производные гибриды 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиола с пиримидиновым фрагментом показали высокую антибактериальную активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Разработанные классификационные QSAR модели с показателем процента верно прогнозируемых соединений (70 %) представляются наиболее эффективными по сравнению с регрессионными (50 %) для поиска новых антимикробных агентов в ряду производных гибридов 1,2,4-триазол-3(2*H*)-тиола с пиримидиновым фрагментом.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, пиримидин, антибактериальная активность, классификационные QSAR модели, регрессионные QSAR модели.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 173–178**

1,2,4-Triazole nucleus is a very interesting azole heterocycle and compounds of its chemical transformation find various biological, pharmaceutical and clinical applications.

At the present stage of development of organic chemistry, many basic synthetic approaches to the synthesis of 1,2,4-triazole [1,2], which exhibits a high antibacterial [3], fungicidal [4] activity. To date, it is known that modification of azole heterocycles leads to increased efficiency and reduced toxicity.

1,2,4-Triazole derivatives are widely known as antibacterial, fungicidal and antiprotozoal drugs, so it is interesting to select and analyze compounds with high antibacterial activity.

It is known that the most biologically active are those compounds whose molecule sizes provide them with optimal bioavailability. In this regard, the most promising salts and esters. Salts – due to the peculiarities of its pharmacokinetics (good dissociation, rapid absorption), and esters with low molecular weight alcohol residues – due to the relatively strong ester bond and good permeability to the cell.

The relevance of the study of 1,2,4-triazole derivatives with pyrimidine fragment is due to the synthesis of potential broad-spectrum antibacterial drugs, low molecular weight inducers of interferon and antitumor agents, search for mole-

cular descriptors of their structure, important for establishing patterns “structure – biological activity”.

### Aim

The aim of the work is a computer search for the antibacterial action of new hybrids of 1,2,4-triazole-3(2*H*)-thiols with a pyrimidine fragment in relation to 4 test cultures, to establish the dependence of “structure – action”.

### Materials and methods

To create predictive QSAR models, individual samples of 1,2,4-triazole derivatives were formed, the main number of which were 1,2,4-triazole-3(2*H*)-thiol derivatives, and entered into the OCHEM server database [<https://ochem.eu/>] in Excel format [5]. Sets of experimental data included 110 structures of inhibitors *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans*. The k-Nearest Neighbor Method (k-NN) was used to construct QSAR regression models. Classification models were built using the method of random forest (WEKA-RF, Random Forest). To calculate the molecular descriptors used 6 software packages that combine both

**Table 1.** Parameters of QSAR classification models of antimicrobial activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines

Parameter models	Sample activity models of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as culture inhibitors			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Number of descriptors	146	209	220	191
Precision (active)	0.86	0.82	0.82	0.78
Precision (inactive)	0.90	0.85	0.81	0.80
Sensitivity	0.90	0.83	0.79	0.69
Specificity	0.86	0.84	0.84	0.87
Accuracy, %	88.0 ± 4.0	83.0 ± 3.0	82.0 ± 4.0	80.0 ± 5.0

**Precision (active):** the accuracy of predicting compounds as active; **Precision (inactive):** the accuracy of predicting compounds as inactive; **Sensitivity:** sensitivity for the active class; **Specificity:** specificity for the inactive class; **Accuracy:** the percentage of correctly classified compounds.

**Table 2.** Parameters of regression consensus QSAR models of antimicrobial activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines

Parameter models	Sample activity models of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as inhibitors of microbial cultures			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Number of descriptors	246	276	283	262
q <sup>2</sup>	0.91 ± 0.03	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.84 ± 0.04
R <sup>2</sup>	0.91 ± 0.03	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.84 ± 0.04
RMSE	0.26 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.42 ± 0.03	0.44 ± 0.05
MAE	0.18 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.30 ± 0.03

**q<sup>2</sup>:** coefficient of cross-estimation; **R<sup>2</sup>:** square of the correlation coefficient; **RMSE:** standard error of the forecast; **MAE:** the average absolute error.

simple descriptors for counting chemical groups, and descriptors of a wide range of possibilities for counting chemical structures, such as: ALOGPS, E-State, ADRIANA. Code, Dragon V6.0, Chemaxon, Inductive descriptors, available on the OCHEM server.

Classification quality was assessed by statistical indicators – total accuracy as a percentage of correctly classified compounds (total accuracy), prediction accuracy for active and inactive compounds (precision), and class efficiency rates (class hit rate). The predictive power of QSAR regression models was estimated using a cross-estimation factor q<sup>2</sup>.

## Results

Development of QSAR models of antimicrobial activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines. Classification and regression predictive QSAR models of antimicrobial activity of inhibitors *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* were created according to MIC indicators. Training samples were formed by [6–10].

When creating QSAR classification models, MIC values were divided into two conditional groups in a ratio of approximately 1:1 for bacteria, where 50 % of all compounds were considered active and 50 % inactive and in a ratio of 1.0:1.5 for the fungus *C. albicans* where 40 % of all compounds considered active and 60 % inactive.

Statistical parameters of the created individual QSAR classification models of antimicrobial activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines against the studied cultures are presented in Table 1.

The percentage of correctly classified compounds in relation to all microbial cultures (total accuracy) was 80–88%, which indicates the high predictive power of the constructed QSAR classification models.

Statistical coefficients of the developed regression consensus QSAR models for predicting the activity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines against the studied microorganisms are presented in Table 2 and graphically shown in Fig. 1–4.

Antimicrobial activity, represented as MIC, was transformed into log (1/MIC) and used as a dependent variable to build QSAR models.

This conclusion is confirmed by the graphical results (Fig. 1–4) of the established ratio of experimental values of log (1/MIC) and predicted values of log (1/MIC) activity, the value of which for most compounds (90 %) is within 1 log (1/MIC).

Prediction of antimicrobial activity of synthesized S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines according to QSAR classification models. The created QSAR classification models were used to predict the “class” of antimicrobial activity of the synthesized compounds by the criterion of “active” and “inactive”. The results of the prediction by classification models are given in Table 3.

According to table 3 almost 90 % of compounds according to the classification models of activity are provided as active.

Prediction of antimicrobial activity of synthesized S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines according to regression QSAR models. General prognosis of

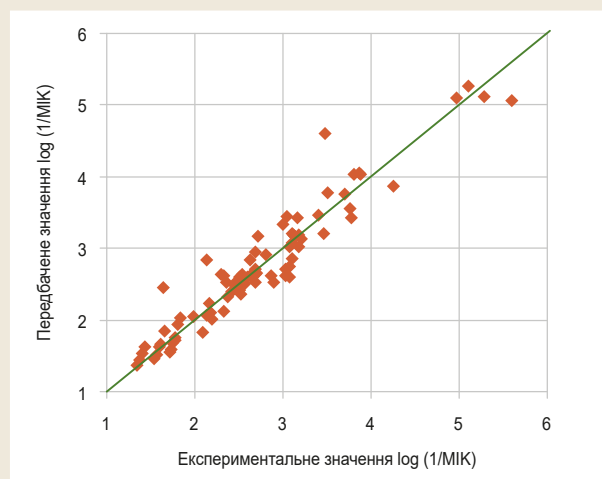


Fig. 1. Distribution of experimental and predicted log values (1/MIC) for inhibitors of *P. aeruginosa*.

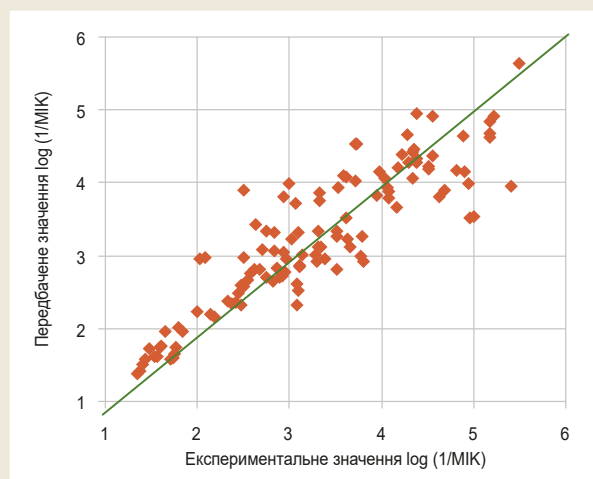


Fig. 2. Distribution of experimental and predicted log values (1/MIC) for *E. coli* inhibitors.

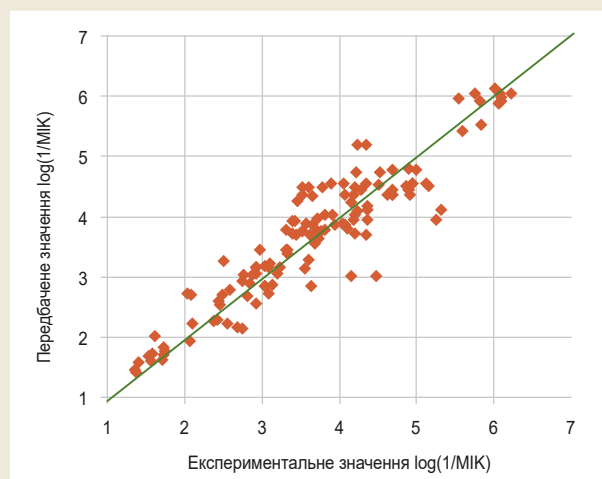


Fig. 3. Distribution of experimental and predicted log values (1/MIC) for *S. aureus* inhibitors.

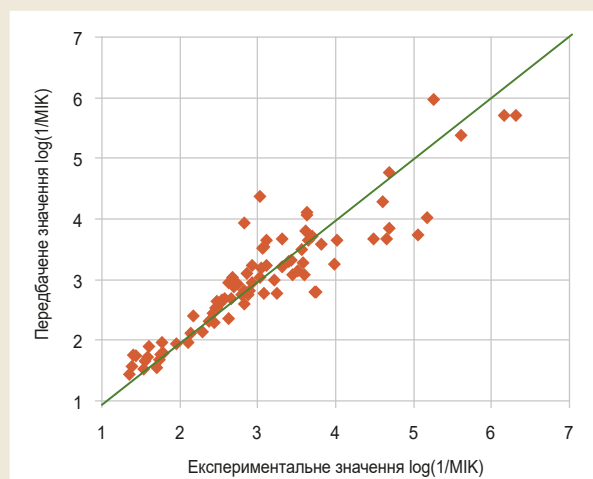


Fig. 4. Distribution of experimental and predicted values of log (1/MIC) for inhibitors of *C. albicans*.

Table 3. Prediction of antimicrobial activity of the studied Sderivatives (1,2,4triazole-3(2H)-yl)methyl)thiopyrimidines according to QSAR classification models

№	Prediction of the activity inhibitors of microbial cultures			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
2.2	+	+	+	+
2.3	+	-	+	+
2.4	+	-	+	+
2.7	+	-	+	+
2.9	+	+	+	+
2.10	+	+	+	+
2.11	+	-	+	+
2.12	+	-	+	+
2.13	+	-	+	+
2.14	+	-	+	+
2.15	+	-	+	+
2.16	+	-	+	+

Cont. of table 3.

№	Prediction of the activity inhibitors of microbial cultures			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
2.17	+	–	+	+
2.18	+	–	+	+
2.19	+	–	+	+
2.20	+	–	–	+
2.21	+	–	–	+
2.22	+	–	–	+
2.23	+	+	–	+
2.24	+	+	–	+

+: compound intended as active; –: the compound is intended to be inactive.

**Table 4.** The results of the prediction of the activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines by regression QSAR models, log(1/MIC)

№	Prediction of the activity inhibitors of microbial cultures			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
2.2	1.92 ± 0.27	2.65 ± 0.47	4.80 ± 0.66	1.19 ± 0.41
2.3	1.91 ± 0.18	2.61 ± 0.31	4.29 ± 0.16	1.77 ± 0.23
2.4	2.17 ± 0.12	3.09 ± 0.08	4.62 ± 0.38	2.16 ± 0.21
2.7	3.30 ± 1.42	3.53 ± 0.83	4.50 ± 1.52	1.73 ± 1.53
2.9	2.68 ± 0.09	4.36 ± 0.12	5.12 ± 0.27	2.39 ± 0.23
2.10	3.11 ± 0.34	4.76 ± 0.22	5.43 ± 0.37	2.68 ± 0.32
2.11	3.70 ± 0.76	4.30 ± 0.23	5.65 ± 0.59	2.88 ± 0.62
2.12	3.14 ± 0.35	4.80 ± 0.20	5.44 ± 0.36	2.75 ± 0.33
2.13	3.20 ± 0.45	4.88 ± 0.31	5.22 ± 0.53	2.96 ± 0.39
2.14	2.85 ± 0.11	4.80 ± 0.12	5.29 ± 0.20	2.63 ± 0.21
2.15	2.68 ± 0.09	4.36 ± 0.12	5.12 ± 0.27	2.39 ± 0.23
2.16	3.20 ± 0.45	4.88 ± 0.31	5.22 ± 0.53	2.96 ± 0.39
2.17	2.16 ± 0.11	3.10 ± 0.14	4.74 ± 0.22	2.16 ± 0.23
2.18	2.97 ± 0.19	4.52 ± 0.06	5.26 ± 0.22	2.34 ± 0.13
2.19	2.70 ± 0.28	3.95 ± 0.16	5.35 ± 0.40	2.28 ± 0.32
2.20	3.14 ± 0.35	4.80 ± 0.21	5.44 ± 0.36	2.75 ± 0.33
2.21	3.19 ± 0.39	4.88 ± 0.24	5.38 ± 0.39	2.76 ± 0.32
2.22	3.18 ± 0.43	4.94 ± 0.18	5.29 ± 0.45	2.84 ± 0.36
2.23	3.20 ± 0.45	4.88 ± 0.31	5.22 ± 0.53	2.96 ± 0.39
2.24	2.87 ± 0.11	4.80 ± 0.12	5.29 ± 0.20	2.63 ± 0.21

the activity of the synthesized S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as inhibitors *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans* according to all constructed regression QSAR models are presented in *Table 4*.

## Discussion

Based on the presented parameters for individual predictive QSAR models (*Table 2*), we can conclude about the efficiency, stability and feasibility of using these models to search

for new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methylthiopyrimidines as promising antimicrobial agents. This is evidenced by the high value of the cross-estimation coefficient –  $q^2$ , determined for all consensus models in the range of 0.84–0.91 and the optimal range of values of the standard error of the forecast – RMSE 0.26–0.48.

The use of regression QSAR models to predict the antimicrobial activity of the compounds allowed to divide them into 4 conditional groups by activity value (MIC) in the range of



10  $\mu\text{mol}$ , 100  $\mu\text{mol}$ , 1000  $\mu\text{mol}$  and 10000  $\mu\text{mol}$ . Moreover, for each type of microorganism there was a different level of predicted activity of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl methyl)thiopyrimidines.

The obtained experimental results allowed to establish not only the role of the main structural features of the compounds in the manifestation of antimicrobial properties, but also to evaluate the effectiveness of the created classification and regression QSAR models.

Developed QSAR classification models based on the percentage of correctly predicted compounds (70 %) are the most effective compared to regression (50 %) for the search for new antimicrobial agents in a number of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl methyl)thiopyrimidines.

## Conclusions

1. It was found that the studied derivatives of hybrids of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol with a pyrimidine moiety showed high antibacterial activity against gram-negative microorganisms.

2. The developed QSAR classification models based on the percentage of correctly predicted compounds (70 %) are the most effective in comparison with regression (50 %) for the search for new antimicrobial agents in a number of derivatives of hybrids 1,2,4 triazole-3(2H)-thiol with pyrimidine fragment.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Information about authors:

Karpenko Yu. V., PhD, Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4390-9949](https://orcid.org/0000-0002-4390-9949)

Panasenko O. I., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6102-3455](https://orcid.org/0000-0002-6102-3455)

### Відомості про авторів:

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

### Сведения об авторах:

Карпенко Ю. В., канд. хим. наук, ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Varynsky, B. O., Parchenko, V. V., Knysh, E. H., Panasenko, O. Y., & Kaplaushenko, A. H. (2017). Development and validation method for determination of the active ingredient of the drug "a vesstym" in the poultry eggs. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 17(2), 10-17.
- [2] Zazharskyi, V., Parchenko, M., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., & Zazharska, N. (2020). Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 6, 50-58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
- [3] Gao, F., Wang, T., Xiao, J., & Huang, G. (2019). Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 173, 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
- [4] Emami, S., Ghobadi, E., & Saednia, S., & Hashemi, S. M. (2019). Current advances of triazole alcohols derived from fluconazole: Design, in vitro and in silico studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 170, 173-194. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.020>
- [5] Sushko, I., Novotarskyi, S., Körner, R., Pandey, A. K., Rupp, M., Teetz, W., Brandmaier, S., Abdelaziz, A., Prokopenko, V. V., Tanchuk, V. Y., Todeschini, R., Varnek, A., Marcou, G., Ertl, P., Potemkin, V., Grishina, M., Gasteiger, J., Schwab, C., Baskin, I. I., Palyulin, V. A., ... Tetko, I. V. (2011). Online chemical modeling environment (OCHEM): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information. *Journal of computer-aided molecular design*, 25(6), 533-554. <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9440-2>
- [6] Küçüküzgel, Ş. G., & Çıkla-Süzgün, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 830-870. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033>
- [7] Abdelall, E., Lamie, P. F., Ahmed, A., & El-Nahass, E. S. (2019). COX-1/COX-2 inhibition assays and histopathological study of the new designed anti-inflammatory agent with a pyrazolopyrimidine core. *Bioorganic Chemistry*, 86, 235-253. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.031>
- [8] Odds, F. C., Brown, A. J., & Gow, N. A. (2003). Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in microbiology*, 11(6), 272-279. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(03)00117-3)
- [9] Kummari, L. K., Butler, M. S., Furlong, E., Blundell, R., Nouwens, A., Silva, A. B., Kappler, U., Fraser, J. A., Kobe, B., Cooper, M. A., & Robertson, A. (2018). Antifungal benzo[b]thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(20), 5408-5419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.004>
- [10] Othman, A. A., Kihel, M., & Amara, S. (2019). 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 1660-1675. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003>