



# Синтез, молекулярний докінг та ADME аналіз ряду похідних 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу

Л. І. Кучеренко<sup>А,С,Е,Ф</sup>, Т. С. Британова<sup>В,С,Д,Е</sup>, А. С. Гоцуля<sup>Д,Е</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; Д – написання статті; Е – редагування статті; Ф – остаточне затвердження статті

Гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу дає змогу успішно створювати перспективні біологічно активні сполуки. Створення на її основі ряду похідних 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу дає змогу розширити спектр потенційних біологічно активних сполук.

**Мета роботи** – синтез та *in silico* обґрунтування перспективності пошуку біологічно активних сполук серед похідних 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу.

**Матеріали та методи.** Під час роботи використали сучасні методи синтезу сполук органічної природи з наступним підтвердженням індивідуальності та структури синтезованих сполук за допомогою фізико-хімічних параметрів і спектральних методів (<sup>1</sup>H ЯМР-, ІЧ-спектроскопія, елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія). Подібність синтезованих сполук до загальних властивостей лікарських засобів визначали за допомогою онлайн-інструмента SwissADME. Імовірність впливу на ряд ферментних систем (циклооксигеназа-2, ланостерол 14α-деметилаза, анапластичної лімфоми кіназа) оцінювали, використовуючи молекулярний докінг.

**Результати.** Одержали серію нових похідних 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу, для яких оптимізовано умови синтезу та доведено будову. Встановили високу імовірність впливу на ланостерол 14α-деметилазу, що підкреслює актуальність наступного дослідження синтезованого ряду сполук на протигрибкову активність. Визначили також можливість впливу на активність циклооксигенази-2 та анапластичної лімфоми кіназу. Втім, імовірність виявлення відповідної активності, зокрема протизапальної та протиракової, є незначною. Фізичні показники, параметри фармакокінетики та лікоподібності мають значення, що свідчать про перспективність створення біологічно активних субстанцій на основі синтезованого ряду сполук.

**Висновки.** Синтезовано ряд 4-((R-іден)аміно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолів, для яких встановили загальні фізико-хімічні константи; *in silico* методами визначили загальний рівень перспективності щодо створення на їхній основі інноваційних біологічно активних субстанцій.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, синтез, молекулярний докінг, ADME-аналіз.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2023. Т. 16, № 2(42). С. 147-153

## Synthesis, molecular docking, and ADME analysis of a series of 4-amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole derivatives

L. I. Kucherenko, T. S. Brytanova, A. S. Hotsulia

The heterocyclic system of 1,2,4-triazole enables the successful creation of promising biologically active compounds. By creating a range of derivatives based on 4-amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole, the spectrum of potential biologically active compounds can be expanded.

**The aim of the work** was the synthesis and *in silico* justification of the prospects for the search for biologically active compounds among 4-amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole derivatives.

**Materials and methods.** The work uses modern methods for synthesizing organic compounds, followed by confirmation of their individuality and structure through the analysis of physical-chemical parameters and spectroscopic techniques such as <sup>1</sup>H NMR, IR spectroscopy, elemental analysis, and chromatography-mass spectrometry. To assess the similarity of the synthesized compounds to medicinal products, the SwissADME online tool was employed. The probability of impact on a number of enzyme systems (cyclooxygenase-2, lanosterol 14α-demethylase, anaplastic lymphoma kinase) was estimated using molecular docking.

**Results.** A series of newly synthesized derivatives of 4-amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole was obtained, and the synthesis conditions were optimized and their structures were confirmed. It was determined that there is a high probability of influencing lanosterol 14α-demethylase, highlighting the significance of further research on the antifungal activity of the synthesized compounds. Additionally, the potential influence on the activity of cyclooxygenase-2 and anaplastic lymphoma kinase was discovered. However, the probability of exhibiting the correspond-

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/281039>

UDC 547.792-304.2.057-12-047.58:615.31.015  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.2.281039](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.281039)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(2), 147-153

**Key words:** 1,2,4-triazole, synthesis, molecular docking, ADME analysis.

\*E-mail: [andrey\\_goculya@gmail.com](mailto:andrey_goculya@gmail.com)

Received: 12.05.2023 // Revised: 05.06.2023 // Accepted: 13.06.2023

ing activities, namely anti-inflammatory and anti-cancer, is low. Physical indicators, parameters of pharmacokinetics, and drug-likeness are important, which determines the prospects of creating biologically active substances based on the synthesized series of compounds.

**Conclusions.** A series of 4-((R-iden)amino)-3,5-dimethyl-1,2,4-triazoles were synthesized, and their general physical-chemical properties were determined. The overall potential for creating innovative biological products based on these compounds was assessed using *in silico* methods for predicting the activity of substances.

**Key words:** 1,2,4-triazole, synthesis, molecular docking, ADME analysis.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(2), 147-153**

Сучасний фармацевтичний ринок України та інших країн світу з кожним роком значно розширюється [1]. Дослідження в галузі фармації та медицини показали: лікарські засоби, що містять ядро 1,2,4-тріазолу, характеризуються доволі широким спектром біологічної активності [2].

Напрями сучасної наукової роботи, що пов'язані з залученням названого синтону до структури нових перспективних сполук, є актуальними для багатьох наукових груп. Цьому сприяє багата історія в сфері створення триазоловмісних лікарських засобів [3]. Так, у чинних протоколах лікування наведено численні протигрибкові лікарські засоби, анксиолітики, гепато-, нейро- та кардіопротектори, протиракові, протимігренозні та інші засоби; ще більше подібних сполук перебуває на різних стадіях клінічних досліджень. Це підтверджує істотний потенціал названої гетероциклічної системи та її важливість під час створення сучасного лікарського засобу [4].

Крім визначення ролі самого гетероциклічного фрагмента в структурі біологічно активної сполуки, необхідно акцентувати на значенні фармакофорних груп та інших замісників, що безпосередньо пов'язані з системою 1,2,4-тріазолу і можуть певним чином змінювати активність триазоловмісної структури. Зауважимо також, що симетричне введення алкільних груп у триазольне кільце має важливий вплив на конформаційну стабільність ряду похідних 1,2,4-тріазолу, зберігаючи при цьому широкий спектр біологічних властивостей цільових продуктів хімічного перетворення [5]. Чимало уваги серед великої кількості актуальних трансформацій похідних цього азагетероциклу приділяють наявності аміногрупи як заміснику з широкими синтетичними та фармакологічними можливостями [6].

Отже, формування алгоритму досліджень, що пов'язаний із конструюванням алкіль- та амінопохідних 1,2,4-тріазолу, та втілення його на практиці, беззаперечно, має високу актуальність і важливе практичне значення [8].

## Мета роботи

Синтез та *in silico* обґрунтування перспективності пошуку біологічно активних сполук серед похідних 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу.

## Матеріали і методи дослідження

Реалізація поставленої мети передбачала формування структури цільового ряду сполук за допомогою сучасних методів органічного синтезу.

Для підтвердження структури всіх синтезованих сполук використали сучасні фізико-хімічні методи аналізу.

Температуру плавлення визначали у відкритих капілярах, застосовуючи Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100 (SRS, USA). Аналіз відсоткового вмісту елементів (C, H, N) здійснили за допомогою аналізатора Elementar vario EL cube (Elementar Analysensysteme, Germany). Інфрачервона спектроскопія (спектральний діапазон 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ ) реалізована за допомогою спектрометра Bruker ALPHA FT-IR з використанням модуля ALPHA-T (Bruker optics, Germany). Спектри  $^1\text{H}$ -ЯМР записано на спектрометрі Varian-Mercury 400 із застосуванням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту в розчині ДМСО- $d_6$ .

Індивідуальність синтезованих сполук, а також їхню структуру підтверджено з використанням хроматографа Agilent 1260 Infinity HPLC зі спектрометром Agilent 6120 (метод іонізації – електроспрей (ESI)).

Синтетичний етап роботи виконали, застосовавши реактиви компаній Sigma-Aldrich (Міссурі, США), Merck (Дармштадт, Німеччина) та Enamine (Київ, Україна).

**Молекулярний докінг.** Для визначення перспектив досліджень *in vitro* та *in vivo* здійснили докінгові дослідження. Як потенційні мішені для досліджень обрали фрагменти циклооксигенази-2 у комплексі з целекоксибром, ланостерол 14 $\alpha$ -диметилази в комплексі з флуконазолом та анапластичної лімфоми кінази в комплексі з кризотинібом.

Вибір біологічних мішеней обґрунтований відомостями фахової літератури щодо структурної схожості та можливого механізму дії [9,10].

Реалізація *in silico* досліджень передбачала виконання алгоритму:

1. робота з лігандом: формування структурних формул сполук за допомогою програми MarvinSketch 6.3.0 та їх збереження у mol-форматі; підготовка 3D-структури сполук – молекулярне моделювання (програма Hyper Chem 8 із використанням методу молекулярної механіки MM+, напівемпіричного квантово-механічного методу PM3 із максимальною кількістю циклів, Polak-Ribiere алгоритму й збереження у форматі \*.pdb); перетворення \*.pdb у \*.pdbqt за допомогою програмного продукту AutoDockTools-1.5.6;

2. робота з ферментом: ліквідація молекул води та ліганду з файлу з використанням програмного пакету Discovery Studio 4.0, збереження ферменту в \*.pdb; конвертування ферменту з \*.pdb у \*.pdbqt за допомогою AutoDockTools-1.5.6;

3. молекулярний докінг: використання програми Vina; створення візуальних об'єктів за допомогою програмного інструменту Discovery Studio 4.0.

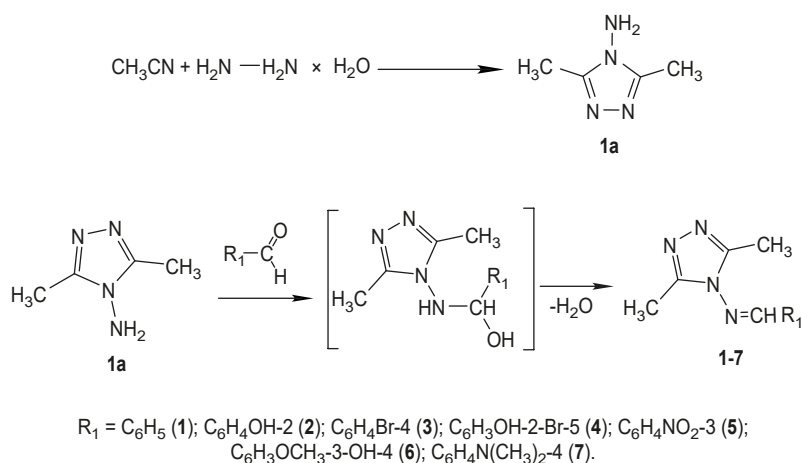


Рис. 1. Схема синтезу похідних 4-((R-іден)аміно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу.

**ADME аналіз.** Для розрахунку основних параметрів фармакокінетики використали графічний інтерфейс вебсайту SwissADME [11,12]. Доступні дескриптори та молекулярні параметри розраховували відповідно до роз'яснень, що наведені у статті. Серед головних дескрипторів і параметрів, що визначено, – показник ліпофільності (Log P), площа полярних поверхонь молекул (TSPA), фракція  $sp^3$  гібридних атомів Карбону, кількість обертових зв'язків, молярна рефракція. Вони безпосередньо пов'язані з найважливішими властивостями молекул: розміром, ліпофільністю, конформаційною рухливістю, здатністю до утворення водневих зв'язків.

Крім того, визначення TSPA дає змогу спрогнозувати адсорбцію, біодоступність і проникність через гематоенцефалічний бар'єр. Для експрес-оцінювання лікоподібності застосували пелюсткові діаграми, що дають змогу враховувати параметри ліпофільності, розміру, полярності, розчинності, гнучкості.

## Результати

Як вихідну речовину використали 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазол (**1a**), який синтезовано шляхом взаємодії з ацетонітрилу та гідратованого гідразину в метанолі за методикою, що наведена в науковій літературі [7] (рис. 1).

**Синтез похідних 4-аміно-3,5-диметил-N-бензиліден-1,2,4-тріазолу (1–7).** До розчину 0,01 моль 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу (**1a**) в 30 мл концентрованої кислоти етанової додавали 0,01 моль відповідного альдегіду (бензальдегід, 4-бромбензальдегід, 2-оксibenзальдегід, 4-метоксибензальдегід, 4-нітробензальдегід, 5-бром-2-оксibenзальдегід, 4-диметиламінобензальдегід).

Реакційну суміш залишали за кімнатної температури на 12–24 години. Утворені осади сполук відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і висушували (рис. 1).

Хімічна функціоналізація вихідного 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу відбувалась шляхом взаємодії з похідними бензальдегіду (бензальдегідом, 2-гідроксибензальдегідом, 4-бромбензальдегідом, 3-ні-

тробензальдегідом, 2-гідрокси-5-бромбензальдегідом, 3-метокси-4-гідроксибензальдегідом, 4-диметиламіно-бензальдегідом) у середовищі кислоти етанової за кімнатної температури протягом 12 годин без додаткового залучення каталізатора.

Одержані в такий спосіб похідні 4-((R-іден)аміно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу – білі (**1–4, 6, 7**) або жовті (**5**) кристалічні речовини, важкорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

**4-Бензиламіно-3,5-диметил-1,2,4-тріазол (1).**  $T_{\text{пл.}} = 49–51$  °C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  (м.ч.): 7.76–7.64 (д, 2H, H-2,6,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.35 (т,  $J = 3.8$  Hz, 1H, H-4,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.23 (т,  $J = 3.8$  Hz, 2H, H-3,5,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.35 (т,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 4.37 (д, 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 2.25 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ). Обчислено (%) для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4$ : C – 65.98, H – 6.04, N – 27.98; знайдено (%): C – 66.17, H – 6.03, N – 28.07. ESI-MS:  $m/z = 203$  [M+H]<sup>+</sup>. Кристалізовано з етанолу.

**2-(((3,5-Диметил-1,2,4-тріазол-4-іл)аміно)метил)фенол (2).** Вихід – 90 %.  $T_{\text{пл.}} = 219–221$  °C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  (м.ч.): 12.36 (с, 2- $\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.23 (дд,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-6, 2- $\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.11 (т,  $J = 7.8$ , 1H, H-4, 2- $\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.87 (т,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-5, 2- $\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.72 (дд,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-3, 2- $\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.32 (т,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 4.56 (дд,  $J = 4.1$  Hz, 2H). Обчислено (%) для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ : C – 61.18, H – 5.59, N – 25.91; знайдено (%): C – 60.93, H – 5.59, N – 25.81. ESI-MS:  $m/z = 219$  [M+H]<sup>+</sup>. Кристалізовано з етанолу.

**1-(4-Бромфеніл-N-3,5-диметил-1,2,4-тріазол-4-іл)метанімін (3).** Вихід – 51 %.  $T_{\text{пл.}} = 167–169$  °C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  (м.ч.): 7.45–7.40 (м, 2H, H-3,5, 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.33–7.27 (м, 2H, H-2,6, 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.35 (т,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 4.41 (д, 2H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 2.27 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ). Обчислено (%) для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$ : C – 61.18, H – 5.59, N – 25.91; знайдено (%): C – 60.93, H – 5.59, N – 25.81. ESI-MS:  $m/z = 282$  [M+H]<sup>+</sup>. Кристалізовано з етанолу.

**4-Бromo-2-(((3,5-диметил-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенол (4).** Вихід – 69 %.  $T_{\text{пл.}} = 138–140$  °C.  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  (м.ч.): 7.78 (с, 1H, 2- $\text{OH}-5-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.41–7.36 (м, 1H, H-6, 2- $\text{OH}-5-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.12 (дд,  $J = 8.0, 2.3$  Hz, 1H, H-4,

2-OH-5-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.92 (д,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3, 2-OH-5-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.34 (т,  $J = 4.2$  Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>), 4.49 (д,  $J = 4.1$  Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.27 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Обчислено (%) для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O: C – 44.77, H – 3.76, N – 18.98; знайдено (%): C – 44.66, H – 3.76, N – 19.00. ESI-MS:  $m/z = 298$  [M+H]<sup>+</sup>. Кристалізовано з етанолу.

**N-(3,5-диметил-1,2,4-тріазол-4-іл)-1-(4-нітрофенілметанімін) (5)**. Вихід: 54 %.  $T_{\text{пл.}} = 226\text{--}228$  °C. <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$  (м. ч.): 8.20 – 8.14 (м, 2H, H-2,4, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.59 – 7.54 (м, 2H, H-5,6, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.45 (т,  $J = 3.9$  Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>), 4.50 (д, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.26 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Обчислено (%) для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C – 53.87, H – 4.52, N – 28.56; знайдено (%): C – 53.72, H – 4.49, N – 28.66. ESI-MS:  $m/z = 248$  [M+H]<sup>+</sup>. Кристалізовано з етанолу.

**5-(((3,5-Диметил-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)-2-метокси-фенол (6)**. Вихід: 77 %.  $T_{\text{пл.}} = 222\text{--}224$  °C. <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$  (м. ч.): 6.92 – 6.87 (м, 1H, H-6, 3-OCH<sub>3</sub>-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.81 – 6.77 (м, 1H, H-2, 3-OCH<sub>3</sub>-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.72 (д,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5, 3-OCH<sub>3</sub>-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.64 (с, 1H, 3-OCH<sub>3</sub>-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.42 (т,  $J = 4.2$  Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>), 4.48 (д,  $J = 4.1$  Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.85 (с, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 2.26 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Обчислено (%) для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C – 58.53, H – 5.73, N – 22.75; знайдено (%): C – 58.33, H – 5.37, N – 22.78. ESI-MS:  $m/z = 249$  [M+H]<sup>+</sup>. Кристалізовано з етанолу.

**3-(((3,5-Диметил-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)-N,N-диметиланілін (7)**. Вихід: 68 %.  $T_{\text{пл.}} = 104\text{--}106$  °C. <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$  (м. ч.): 7.22 (дд,  $J = 7.9, 0.9$  Hz, 2H, H-2,6, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.62 – 6.56 (м, 2H, 2H, H-3,5, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.35 (т,  $J = 3.8$  Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>), 4.39 (дд,  $J = 3.9, 0.9$  Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.92 (с, 4H, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.26 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Обчислено (%) для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>: C – 64.17, H – 7.04, N – 28.78; знайдено (%): C – 64.00, H – 7.00, N – 28.88. ESI-MS:  $m/z = 298$  [M+H]<sup>+</sup>. Кристалізовано з етанолу.

Фенільний замісник і його заміщення сприяють появі очікуваних сигналів, що фіксуються в «ароматичній» області спектра <sup>1</sup>H ЯМР. Наприклад, протони в орто-положенні фенільного замісника сполуки 1 резонують як дублет в інтервалі 7,76–7,64 м. ч., протони у мета-положенні спричиняють появу триплету при 7,23 м. ч., а протон у пара-положенні зумовлює формування триплету при 7,35 м. ч. Азотметиленовий фрагмент цієї сполуки спричиняє появу при 6,35 м. ч. триплету (NH-CH<sub>2</sub>) та дублету при 4,37 м. ч. (NH-CH<sub>2</sub>). У сильній частині магнітного поля спектра сполуки 1 з'являється шестипротонний синглет при 2,25 м. ч.; це підтверджує наявність у структурі речовини двох метильних груп.

Поява замісників у фенільному фрагменті по-різному впливає на диференціацію протонних сигналів. Так, в ароматичній області спектра <sup>1</sup>H ЯМР сполуки 2 спостерігали утворення дублету дублетів при 7,23 м. ч. та при 6,72 м. ч., триплетів – при 7,11 м. ч. та при 6,87 м. ч. Сигнали підтверджують наявність у структурі речовини 2-гідроксифенільного замісника.

Сигнали протонів 4-бромфенільного фрагмента сполуки 3 легко визначають як двопротонні мультиплети: орто-протонам належить хімічний зсув при 7,33–7,27 м. ч., мета-протонам – при 7,45–7,40 м. ч.

Протон в орто-положенні 2-гідрокси-5-бромфенільного замісника сполуки 4 утворює мультиплет в інтервалі 7,41–7,36 м. ч., протони в мета- та пара-положеннях спричиняють появу сигналів як дублету та дублету дублетів, що зареєстрували при 7,12 м. ч. та 6,92 м. ч.

Перехід до 3-нітрофенільного замісника (сполука 5) призводить до зміщення сигналів протонів у слабше поле: фіксують два двопротонні мультиплети при 8.20–8.14 м. ч. та 7.59–7.54 м. ч.

У разі 3-метокси-4-гідроксифенільного замісника в спектрі спостерігали формування трьох піків: двох мультиплетів при 6.92–6.87 м. ч. і 6.81–6.77 м.ч. з однопротонною інтенсивністю сигналу кожний, а також дублету при 6,72 м. ч.

Спектр сполуки 7 характеризується в ароматичній зоні дублет-дублетним сигналом при 7,22 м. ч. і мультиплетним сигналом при 6,62–6,56 м. ч., за появу яких відповідає пара-диметиламінофенільний замісник.

Перший етап дослідження пов'язаний із визначенням природи взаємодій одержаних лігандів з активним центром циклооксигенази-2. Так, докінг 4-бензиламіно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу (1) до активного сайту циклооксигенази-2 дав змогу виявити такі типи взаємодій:

1. алкіл (за участю залишків ALA A: 528, VAL A: 350 з метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);
2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишків ALA A: 528, LEU A: 353 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового циклу);
3.  $\pi$ - $\sigma$  (за участю залишку VAL A: 524 та  $\pi$ -хімічного зв'язку фенільного фрагмента);
4.  $\pi$ -амід стекингова взаємодія (GLY A: 527 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового фрагмента).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом циклооксигенази-2 становила -7,0 ккал/моль (целекоксид – -13,4 ккал/моль).

Поява за фенільним фрагментом синтезованих молекул полярних замісників не призводила до істотних змін у природі амінокислотних залишків контактного активного центру цього ферменту. Однак дещо трансформувалась природа взаємодій.

Так, докінг 2-(((3,5-диметил-1,2,4-тріазол-4-іл)аміно)метил)фенолу (2) до активного сайту циклооксигенази-2 дав змогу встановити такі типи взаємодій:

1. алкіл (за участю залишків ALA A: 528, LEU A: 124, PRO A: 529 з метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);
2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишків VAL A: 117 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 2-гідроксифенільного фрагмента, PRO A: 529 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового циклу);
3.  $\pi$ - $\sigma$  (за участю залишків ALA A: 528, ARG A: 121 та 1,2,4-тріазолового фрагмента, VAL A: 89 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 2-гідроксифенільного фрагмента);
4. Карбон-Гідроген взаємодія (GLU A: 525 з лінкерним метиленовим фрагментом азотметиленової групи).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом циклооксигенази-2 становила -6,4 ккал/моль. Докінг 4-(4-бромобензиламіно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу (3) показав подібне до попередніх лігандів поведжен-

ня в активному центрі циклооксигенази-2 та дав змогу зафіксувати такі взаємодії:

1. алкіл (за участю залишку LEU A: 353, TYR A: 349, TYR A: 386, VAL A: 350 з метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);

2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишків ALA A: 528, VAL A: 524 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 4-бромофенільного фрагмента, LEU A: 353 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового фрагмента);

3.  $\pi$ - $\pi$  стекинг (за участю залишку PHE A: 519 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового фрагмента).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом циклооксигенази-2 становила -7,0 ккал/моль.

З-поміж усіх синтезованих речовин найбільш перспективним як майбутній кандидат щодо дослідження протизапальної активності визначили 4-(3-нітробензиламіно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазол (5). Це підтверджено збільшеною кількістю хімічних контактів:

1. алкіл (за участю залишків MET A: 523, PHE A: 519, TRP A: 388 із метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);

2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишку LEU A: 353 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового фрагмента);

3.  $\pi$ -амід стекингова взаємодія (за участю залишку GLY A: 5273 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового фрагмента);

4.  $\pi$ - $\sigma$  (за участю залишків SER A: 354, VAL A: 524 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 3-нітрофенільного фрагмента);

5. Карбон-Гідроген взаємодія (за участю залишків ARG A: 514, HIS A: 90 з 3-нітрофенільним фрагментом);

6. міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок (за участю залишку SER A: 531 із першим або другим атомом Нітрогену 1,2,4-тріазолового фрагмента);

7. сили ван дер Ваальсової взаємодії (за участю залишків ALA A: 528).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом циклооксигенази-2 становила -8,0 ккал/моль.

Наступні кроки щодо встановлення перспективного напрямку біологічних досліджень пов'язані з дослідженням комплексів синтезованих лігандів із ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазою. Візуалізація докінгу 4-бензиламіно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу (1) дала змогу встановити взаємодії:

1. алкіл (за участю залишку ALA A: 256 та CYS A: 394 з метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);

2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишків ALA A: 256, ALA A: 400, CYS A: 394 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового циклу, залишків ALA A: 104, ALA A: 256, LEU A: 100, LEU A: 152 та  $\pi$ -хімічного зв'язку фенільного фрагмента);

3.  $\pi$ - $\sigma$  (за участю залишку LEU A: 105 та  $\pi$ -хімічного зв'язку фенільного фрагмента);

4.  $\pi$ - $\pi$  Т-стекингова взаємодія (PHE A: 399 і  $\pi$ -хімічного зв'язку фенільного фрагмента).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом ланостерол-14 $\alpha$ -деметилази становила -6,7 ккал/моль (для кетоконазолу цей показник дорівнює -10,1 ккал/моль).

Перехід до 2-((3,5-диметил-1,2,4-тріазол-4-іл)аміно)метил)фенолу (2) підвищує імовірність впливу на ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазу, що виявляється формуванням ширшого спектра взаємодій:

1.  $\pi$ -алкіл (за участю залишку CYS A: 394 з  $\pi$ -електронною системою 1,2,4-тріазолового фрагмента);

2.  $\pi$ - $\sigma$  (за участю залишків LEU A: 321 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового циклу);

3.  $\pi$ - $\pi$  стекинг (за участю залишку TYR A: 76 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 2-гідроксифенільного фрагмента);

4.  $\pi$ - $\pi$  Т-стекингова взаємодія (PHE A: 387 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового синтону);

5. ван дер Ваальсова взаємодія (GLY A: 388).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом ланостерол 14 $\alpha$ -деметилази становила -6,4 ккал/моль.

Перспективи щодо взаємодії з ланостерол 14 $\alpha$ -деметилази має 4-(4-бромобензиламіно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазол (3), що підтверджено природою зв'язків і їхньою кількістю:

1. алкіл (за участю залишків ALA A: 256, LEU A: 100 із метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);

2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишку ALA A: 256 з  $\pi$ -електронною системою 1,2,4-тріазолового фрагмента);

3.  $\pi$ - $\sigma$  (за участю залишків LEU A: 321 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 4-бромофенільного фрагмента);

4.  $\pi$ - $\pi$  Т-стекингова взаємодія (за участю залишку TYR A: 76 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 4-бромофенільного фрагмента);

5.  $\pi$ -катионна взаємодія (ARG A: 96 та 1,2,4-тріазоловим синтоном).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом ланостерол 14 $\alpha$ -деметилази становила -6,5 ккал/моль.

Безперечним лідером можливого впливу на ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазу виявився 4-(3-нітробензиламіно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазол (5). Це підтверджено значним різноманіттям взаємодій:

1. алкіл (за участю залишків LEU A: 321, LEU A: 324 з метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);

2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишків ALA A: 400, CYS A: 394, PRO A: 320 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 3-нітрофенільного фрагмента, LEU A: 324, CYS A: 394 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового фрагмента);

3.  $\pi$ -амід стекингова взаємодія (ARG A: 393, PHE A: 387 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового фрагмента);

4.  $\pi$ - $\sigma$  (за участю залишків LEU A: 321 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового фрагмента);

5. міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок (за участю залишків CYS A: 394, THR A: 260 з атомами Оксигену нітрогрупи);

6. сили ван дер Ваальсової взаємодії (за участю залишків GLY A: 388, SER A: 261).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом ланостерол-14 $\alpha$ -деметилази становила -7,1 ккал/моль.

Наступне дослідження пов'язане з аналізом можливої взаємодії з кіназою анапластичної лімфоми. Так, 4-бен-

зиламіно-3,5-диметил-1,2,4-тріазол (**1**) показав обмежені можливості щодо утворення хімічних зв'язків з аміно-кислотними фрагментами активного сайту, з-поміж них зазначимо:

1. алкіл (за участю залишку LEU A: 1256 і метильного замісника при 1,2,4-тріазоловому фрагменті);
2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишку ALAA: 1148 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового циклу);
3.  $\pi$ - $\sigma$  (за участю залишку LEU A: 1256 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового циклу).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом анапластичної лімфоми кінази становила -6,1 ккал/моль.

Перехід 2-(((3,5-диметил-1,2,4-тріазол-4-іл)аміно)метил)фенолу (**2**) не призводить до значущих змін. Це підтверджено такими взаємодіями:

1. алкіл (за участю залишку LEU A: 1122 та LEU A: 1256 із метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);
2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишку ALAA: 1148 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового циклу, залишку LEU A: 1256 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 2-гідроксифенільного фрагмента);
3.  $\pi$ - $\sigma$  (за участю залишку LEU A: 1256 і  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового циклу).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом анапластичної лімфоми кінази становила -6,1 ккал/моль.

Подібну тенденцію спостерігали в разі появи галогенового замісника в фенільному фрагменті. Так, візуалізація докінгу 4-(4-бромобензиламіно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу (**3**) до активного сайту цього ферменту дала змогу визначити такі типи взаємодій:

1. алкіл (за участю залишків LEU A: 1122 із метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);
2.  $\pi$ -алкіл (за участю залишків ALAA: 1148, LEU A: 1122, LEU A: 1256 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового циклу, VALA: 1130 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 4-бромфенільного фрагмента);
3. Карбон-Гідроген взаємодія (LEU A: 1122 із лінкерним метиленовим фрагментом азометиленової групи).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом анапластичної лімфоми кінази становила -6,1 ккал/моль.

Незначне поліпшення в природі взаємодій з активним сайтом кінази анапластичної лімфоми спостерігали в разі докінгу 4-(3-нітробензиламіно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу (**5**). Зафіксували такі взаємодії:

- 1) алкіл (за участю залишків LEU A: 321, LEU A: 324 із метильним замісником 1,2,4-тріазолового фрагмента);
- 2)  $\pi$ -алкіл (за участю залишків ALA A: 400, CYS A: 394, PRO A: 320 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 3-нітрофенільного фрагмента, LEU A: 324, CYS A: 394 та  $\pi$ -хімічного зв'язку 1,2,4-тріазолового фрагмента);
- 3) міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок (за участю залишків CYS A: 394, THR A: 260 з атомами Оксигену нітрогрупи);
- 4) сили ван дер Ваальсової взаємодії (за участю залишків GLY A: 388, SER A: 261).

Мінімальна енергія комплексоутворення цієї речовини з активним сайтом анапластичної лімфоми кінази становила -6,4 ккал/моль.

Згідно з результатами прогнозування віртуальної бібліотеки сполук за ADME-аналізом, всмоктування передбачено на основі властивостей розчинності у воді, ліпофільності та відсотка кишкового всмоктування людини (HIA). Розчинність у воді передбачена за допомогою дескриптора Silicos IT Log S на основі платформи SwissADME. Значення Log S для досліджуваних сполук – в діапазоні від -2,81 до -4,27, що підтверджує їхню розчинність. Ліпофільність оцінювали за допомогою логарифма коефіцієнта розподілу  $n$ -октанол/вода ( $\text{Log } P_{\text{oct/w}}$ ), який сильно пов'язаний із проникністю сполук. Хороша пероральна біодоступність (хороша проникність і розчинність) визначається інтервалом значень  $\text{Log } P_{\text{oct/w}}$  від 0 до 3, який фактично є середнім арифметичним із п'яти прогнозованих значень (XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT). Для досліджуваних сполук прогнозовані значення  $\text{Log } P_{\text{oct/w}}$  формують інтервал від 1,29 до 2,29; це свідчить, що сполуки 1–7 мають досить позитивний профіль ліпофільності.

Правило п'яти Ліпінського стверджує, що достатній рівень всмоктування біологічно активної молекули більш імовірний, коли молекулярна маса (MW) становить менше ніж 500 г/моль. Цей показник для сполук, що вивчали, дорівнює 200,24–279,14 г/моль, а отже їм властиве хороше поглинання або проникнення (*табл. 1*).

Кількість акцепторів Н-зв'язку (HBAs) має становити 10 і менше; для досліджуваних сполук – 3–5, а отже відповідає допустимим значенням.

Кількість донорів Н-зв'язку (HBDs) повинна становити 5 і менше; для сполук, що вивчали, – у межах 0–1.

Площа топологічної поверхні (TPSA) має бути <140 Å<sup>2</sup>. Синтезовані сполуки набувають значень в інтервалі від 43 Å<sup>2</sup> до 88 Å<sup>2</sup>; це свідчить про відповідність структур за цим критерієм.

Зауважимо, що сполуки **1**, **2**, **3**, **4** і **5** мають необхідний ступінь насиченості молекул, що визначається часткою  $sp^3$ -гібридних атомів Карбону на рівні 0,18. Для сполуки **6** цей показник становить 0,25, для **7** – 0,31, що відповідає необхідному.

Щодо лікоподібності, то за фільтрами Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GlaxoSmithKline), Egan (Pharmacia) та Muegge (Bayer) сполуки мали незначні порушення правила Ліпінського за чотирима критеріями. За критеріями біодоступності всі сполуки мають результат 0,55 од., що вказує на 10 % біодоступності при пероральному застосуванні. Зазначимо, що онлайн експрес-скринінг критеріїв лікоподібності з використанням радару біодоступності SwissADME в повній мірі відбиває відповідність за такими показниками, як ліпофільність (LIPO), розмір (SIZE), полярність (POLAR), розчинність (INSOLU), насиченість (INSATU) і гнучкість (FLEX).

## Обговорення

Серед значного різноманіття хімічних зв'язків, що утворюють синтезовані ліганди з активними сайтами, зазначимо

Таблиця 1. Відповідність похідних 4-((R-іден)-аміно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу за критеріями правила Ліпінського

Сполука	Log P <sub>oct/w</sub>	MW, г/моль	HBA's	HBD's	TPSA, Å <sup>2</sup>
1	2,06	200,24	3	0	43,07
2	1,66	216,24	4	1	63,30
3	2,06	279,14	3	0	43,07
4	2,29	295,14	4	1	63,30
5	1,29	245,24	5	0	88,89
6	1,60	246,27	5	1	72,53
7	2,02	243,31	3	0	46,31

переважання контактів гідрофобної природи за участю аліфатичних, ароматичних і гетероциклічних фрагментів. Найбільше хімічних зв'язків утворюється з активним сайтом ланостерол 14 $\alpha$ -деметилази, незначно менше – з циклооксигеназою-2, менше зв'язків формується щодо анапластичної лімфоми кінази.

За низкою фізичних властивостей, показниками фармакокінетики та лікоподібності синтезовані сполуки є зручним об'єктом для створення перспективної лікарської субстанції.

Отже, результати *in silico* досліджень дали змогу визначити 4-((R-іден)аміно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу як актуальний і практично значущий ряд сполук.

## Висновки

1. Синтезовано сім 4-((R-іден)аміно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолів, будову яких доведено сучасними методами аналізу.

2. За допомогою молекулярного докінгу визначили здатність сполук цього ряду впливати на ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазу, циклооксигеназу-2 та кіназу анапластичної лімфоми.

3. З використанням ADME-аналізу встановили відповідність необхідним фізичним властивостям, показникам фармакокінетики та критеріям лікоподібності. Це підтверджує широкі перспективи в напрямі створення біологічно активних субстанцій на основі 4-((R-іден)аміно)-3,5-диметил-1,2,4-тріазолів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Information about authors:

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Brytanova T. S., PhD, Teaching Assistant, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1805-4552

Hotsulia A. S., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

## Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Британова Т. С., канд. фарм. наук, асистент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

## References

- [1] Singhal, N., Sharma, P. K., Dudhe, R., & Kumar, N. (2011). Recent advancement of triazole derivatives and their biological significance. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(2), 126-133.
- [2] Zhou, C. -H., & Wang, Y. (2012). Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. *Current Medicinal Chemistry*, 19(2), 239-280. <https://doi.org/10.2174/092986712803414213>
- [3] Wajda-Hermanowicz, K., Pieniazczak, D., Zatajska, A., Wróbel, R., Drabent, K., & Ciunik, Z. (2015). A study on the condensation reaction of 4-amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole with benzaldehydes: Structure and spectroscopic properties of some new stable hemiaminals. *Molecules*, 20(9), 17109-17131. <https://doi.org/10.3390/molecules200917109>
- [4] Jaman, Z., Karim, M. R., Dumenyo, K., & Mirza, A. H. (2014). Antibacterial Activities of New Schiff Bases and Intermediate Silyl Compounds Synthesized from 5-Substituted-1,10-phenanthroline- 2,9-dialdehyde. *Advances in Microbiology*, 04(15), 1140-1153. <https://doi.org/10.4236/aim.2014.415124>
- [5] Aggarwal, R., & Sumran, G. (2020). An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 205. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>
- [6] Hu, G., Wang, G., Duan, N., Wen, X., Cao, T., Xie, S., & Huang, W. (2012). Design, synthesis and antitumor activities of fluoroquinolone C-3 heterocycles (IV): s-triazole Schiff-Mannich bases derived from ofloxacin. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(3), 312-317. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2011.11.003>
- [7] Cheng, L., Zhang, W. X., Ye, B. H., Lin, J. B., & Chen, X. M. (2007). In situ solvothermal generation of 1,2,4-triazolates and related compounds from organonitrile and hydrazine hydrate: A mechanism study. *Inorganic Chemistry*, 46(4), 1135-1143. <https://doi.org/10.1021/ic061303i>
- [8] Wu, B. D., Bi, Y. G., Zhou, M. R., Zhang, T. L., Yang, L., Zhou, Z. N., & Zhang, J. G. (2014). Stable high-nitrogen energetic trinuclear compounds based on 4-amino-3, 5-dimethyl-1, 2, 4-triazole: Synthesis, structures, thermal and explosive properties. *Zeitschrift Fur Anorganische Und Allgemeine Chemie*, 640(7), 1467-1473. <https://doi.org/10.1002/zaac.201300446>
- [9] Karpun, Y., Fedotov, S., & Khilkovets, A. An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*, 2023, 70(1), 139-153. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>
- [10] Fedotov, S., Gotsulya, A., Zaika, Ye., & Brytanova, T. (2023). Design, synthesis and molecular docking of some derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo [3,4-f][1,2,4]triazine-3-thiol. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 47(2), 336-348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>
- [11] Bocci, G., Carosati, E., Vayer, P., Arrault, A., Lozano, S., & Cruciani, G. (2017). ADME-Space: A new tool for medicinal chemists to explore ADME properties. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06692-0>
- [12] Swiss Institute of Bioinformatics. (2023). *SwissADME*. <http://swissadme.ch/index.php#>