

THE PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF 1-ALKYL DERIVATIVES OF 4-((4-NITROBENZYLIDENE)AMINO)-1,2,4-TRIAZOLE**A.S. Hotsulia¹, T. S. Brytanova¹, S. O. Fedotov¹,
S.G. Ubogov², O.V. Pidlisnyi³, I.V. Yaroshenko⁴**¹ Zaporizhzhya State University of Medicine and Pharmacy, Zaporizhzhya, Ukraine² Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine³ National Military Medical Clinical Centre "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine⁴ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Introduction. The 1,2,4-triazole heterocyclic system is a convenient object for the creation of new biologically active compounds. This effect is also promoted by the possibility of a wide range of chemical transformations and the relatively low toxicity of the derivatives of this heterocycle. The involvement of modern *in silico* methods in research allows to optimize the scientific work on the design of biologically active compounds, which is presented in detail in this paper. 1-Alkyl derivatives of 4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazole have been chosen as the target object for research, with the help of which a number of compounds for research have been modeled.

Purpose of the research work was to carry out step-by-step *in silico* studies to identify general 1-alkyl derivatives of 4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazole, followed by the identification of their actual pharmacological potential and justification of the feasibility of synthesizing these compounds in practice.

Materials and methods. The pharmacological potential of this series of compounds has been determined using well-known *in silico* methods. T.E.S.T. software has been used for preliminary assessment of safety and possible toxic properties of the obtained compounds. A number of physicochemical parameters that have a direct impact on pharmacokinetics have been determined using the SwissADME Internet platform. The prospects of creating a biologically active substance with antifungal activity based on the studied compounds have been previously evaluated using molecular docking.

Results. The "in silico" indicators of acute toxicity criteria generated by the T.E.S.T. program demonstrate that the obtained compounds belong to the 4th class of toxicity, which allows them to be preliminarily defined as low-toxic. At the same time, the manifestation of mutagenic properties among the substances studied in this area *in silico* is quite likely, which should be taken into account and, if necessary, additional studies should be conducted. The results of the SwissADME analysis demonstrate a rather favorable profile of pharmacological parameters, both pharmacokinetic and pharmacodynamic. Based on the results of molecular docking studies, three structures with a fairly high probability of antifungal activity were identified.

Conclusions. 1-Alkyl derivatives of 4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazole are a reasonably promising source of a biologically active substance with antifungal properties.

Key words: 4-amino-1,2,4-triazole, derivatives, properties, *in silico* studies, biological potential.

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ 1-АЛКІЛПОХІДНИХ 4-((4-НІТРОБЕНЗІЛІДЕН)АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ**А.С. Гоцуля¹, Т.С. Британова¹, С.О. Федотов¹,
С.Г. Убогов², О.В. Підлісний³, І.В. Ярошенко⁴**¹ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна² Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ, Україна³ Національний військово-медичний клінічний центр «ГАКГ», м. Київ, Україна
«Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна⁴ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Вступ. Гетероциклічна система 1,2,4-триазолу є зручним об'єктом для створення нових біологічно активних сполук. Даному ефекту також сприяють можливість до широкого спектру хімічних перетворень та порівняно невисока токсичність похідних даного гетероциклу. Залучення до досліджень сучасних *in silico* методів дозволяє максимально оптимізувати наукову роботу по створенню біологічно активних сполук, що розгорнуто представлено в даній роботі. Як цільовий об'єкт для досліджень було обрано 1-алкілпохідні 4-((4-нітробензіліден)аміно)-1,2,4-триазолу, за допомогою яких було змодельовано ряд сполук для досліджень.

Метою наукової роботи було поетапне здійснення *in silico* досліджень для встановлення загальних 1-алкілпохідні 4-((4-нітробензіліден)аміно)-1,2,4-триазолу, з наступним виявленням їх актуального фармакологічного потенціалу та обґрунтуванням доцільності синтезу цих сполук на практиці.

Матеріали і методи. Фармакологічний потенціал цього ряду сполук визначався з використанням загальновідомих методів *in silico* досліджень. Для попередньої оцінки безпеки та можливих токсичних властивостей одержаних сполук застосовувалось програмне забезпечення T.E.S.T. Визначення ряду фізико-хімічних параметрів, які мають безпосередній вплив на фармакокінетику, здійснювалось за допомогою інтернет-платформи SwissADME. Перспективність створення біологічно активної субстанції з протигрибковою активністю на основі досліджуваних сполук попередньо оцінювалась за допомогою молекулярного докінгу.

Результати. Сформовані *in silico* показники критеріїв гострої токсичності за допомогою програми T.E.S.T. демонструють факт приналежності одержаних сполук до 4 класу токсичності, що дозволяє визначати попередньо їх як малотоксичні. Натомість проявлення мутагенних властивостей серед досліджених за даним напрямком *in silico* речовин є досить вірогідним, на що необхідно звернути увагу та у разі необхідно провести додаткові дослідження. Результати SwissADME аналізу демонструють досить сприятливий профіль фармакологічних показників як фармакокінетичного так і фармакодинамічного характеру. За результатами досліджень методом молекулярного докінгу встановлено три структури з досить високою вірогідністю проявлення протигрибкової активності.

Висновки. 1-Алкілпохідні 4-((4-нітробензіліден)аміно)-1,2,4-триазолу є обґрунтовано перспективним джерелом створення біологічно активної субстанції з протигрибковими властивостями.

Ключові слова: 4-аміно-1,2,4-триазол, похідні, властивості, *in silico* дослідження, біологічний потенціал.

Вступ. У контексті воєнного стану розробка нових біологічно активних сполук стає надзвичайно актуальним науковим завданням, оскільки забезпечення ефективних і безпечних ліків є критично важливим для охорони здоров'я населення та надання необхідної медичної допомоги в умовах підвищеної складності.

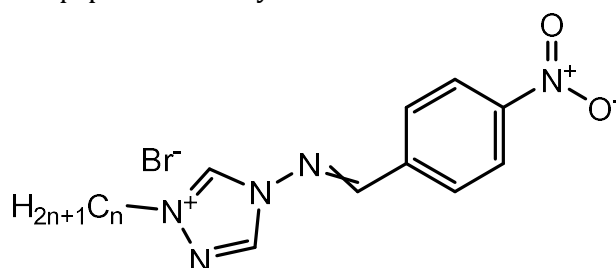
Зазначене завдання охоплює наукову роботу над інноваційними хімічними сполуками, які можуть забезпечити широкий спектр дії, зменшити ймовірність побічних ефектів та бути легко доступними для швидкого виробництва та впровадження.

Гетероциклічні сполуки, завдяки своїй структурній різноманітності та здатності до модифікації, надають широкі можливості для створення ліків з оптимальними властивостями, що робить їх ключовим інструментом у медичній хімії. Серед гетероциклічних систем особливу роль відіграє 1,2,4-триазол, який є перспективним джерелом біологічно активних сполук [1-5]. Дана гетероциклічна система відкриває можливості для створення сполук, які здатні проявити виражену фармакологічну

активність, яка поєднується низькою токсичністю. Окреслені позитивні сторони дозволяють фахівцю фармацевтичної галузі мати корисний інструмент для створення інноваційних ліків [6-14].

Метою дослідження була реалізація поетапного *in silico* дослідження 1-алкілпохідних 4-((4-нітробензіліден)аміно)-1,2,4-триазолу для виявлення актуального рівня фармакологічного потенціалу та обґрунтування практичної реалізації синтезу даних сполук.

Матеріали і методи дослідження. Як об'єкт дослідження було обрано ряд 1-алкілпохідних 4-((4-нітробензіліден)аміно)-1,2,4-триазолу, в яких роль замісника виконував послідовний ряд нерозгалужених алкільних фрагментів з кількістю атомів Карбону від 1 до 10 (рис. 1). Предиктивне формування уявлення про безпеку та потенційну токсичність обраних для дослідження речовин виконувалось за допомогою *in silico* аналізу, який реалізовувався з залученням програмного забезпечення T.E.S.T.



n = 1 (1), 2 (2), 3 (3), 4 (4), 5 (5), 6 (6), 7 (7), 8 (8), 9 (9), 10 (10)

Рисунок 1. Обраний ряд сполук для проведення *in silico* досліджень

Визначення ряду фізико-хімічних показників, які безпосередньо пов'язані з важливими фармакокінетичними параметрами, проводилось з використанням он-лайн платформи SwissADME.

Створена віртуальна бібліотека сполук (рис. 1) була залучена в процес молекулярного докінгу до активного центру ланостерол 14 α -деметилази. Дослідження на даному етапі проводилось у 3 стадії:

1) підготовка ліганду (формування структурних формул сполук (MarvinSketch 6.3.0) і збереження їх у форматі mol; генерація 3D-структури сполук (HyperChem 8) з використанням методу молекулярної механіки MM+ та напівемпіричного квантово-механічного методу PM3 і алгоритму Polak-Ribiere; збереження структури молекул у форматі PDB; конвертування PDB-файлів у формат PDBQT (AutoDockTools-1.5.6));

2) підготовка ферменту (видалення молекул води та ліганду з файлу (Discovery Studio 4.0); збереження структури ферменту у форматі PDB; конвертування PDB-файлу ферменту у PDBQT (AutoDockTools-1.5.6);

3) молекулярний докінг (проведення докінгу («Vina»); візуалізація одержаних даних (Discovery Studio 4.0)).

Результати дослідження. На основі проведених розрахунків щодо варіабельності

летальних доз, сполуки 1-10 можна віднести до категорії речовин, які не вважаються потенційно небезпечними для виникнення та розвитку отруєння [15]. Прогнозований інтервал напівлетальних доз за підрахунками становив 1106,09 - 2014,77 мг/кг (табл. 1) [16]. Найнижче значення напівлетальної дози (щури, пероральне введення) було визначено для 1-етил-4-((4-нітробензіліден)аміно)-1,2,4-триазолу (2), що предиктивно демонструє найбільшу токсичність цієї речовини серед усіх досліджуваних сполук. У той же час, вірогідно найменш небезпечною серед досліджуваних сполук може бути 1-метил-4-((4-нітробензіліден)аміно)-1,2,4-триазол (1) з згенерованим показником LD₅₀, який становить 2014,77 мг/кг (табл. 1). Відповідно до загальноприйнятої класифікації досліджувані сполуки можна попередньо визначити як малотоксичні (4 клас токсичності), що підтверджується потраплянням предиктивних значень LD₅₀ в інтервал 500-5000 мг/кг (табл. 1). Інтерпретуючи результати комп'ютерного дослідження мутагенності, необхідно звернути увагу на предиктивно високий рівень ризику проявлення мутагенних властивостей досліджених сполук (табл. 1).

Таблиця 1

***In silico* показники токсичності досліджуваних речовин**

| № | LD ₅₀ (щури, пероральне введення), мг/кг / моль/кг | Мутагенність | № | LD ₅₀ (щури, пероральне введення), мг/кг / моль/кг | Мутагенність |
|---|---|--------------|----|---|--------------|
| 1 | 2014,77/2,06 | 0,89 / + | 6 | 1374,26/2,34 | 0,85 / + |
| 2 | 1106,09/2,35 | 0,88 / + | 7 | 1402,25/2,35 | 0,82 / + |
| 3 | 1175,04/2,35 | 0,88 / + | 8 | 1432,48/2,36 | 0,80 / + |
| 4 | 1223,82/2,35 | 0,87 / + | 9 | 1464,54/2,37 | 0,78 / + |
| 5 | 1315,31/2,34 | 0,86 / + | 10 | 1498,08/2,38 | 0,77 / + |

Попередній розгляд графічного відображення загальних фармакокінетичних параметрів у вигляді радару біодоступності дозволяє одержати попередню оцінку фармакологічного профілю досліджуваних сполук (табл. 2). Відповідно до представлених результатів найбільш сприятливий варіант радару біодоступності для створення біологічно активної субстанції демонструють сполуки 3-7. Натомість сполуки 1 та 2 демонструють невідповідність згаданим вимогам за параметром ненасиченості хімічного зв'язку, сполуки 8-10 – за конформаційною гнучкістю, с сполуки 9 та 10

додатково – за критеріями ліпофільності (рис. 2).

Молекулярна маса (M) досліджуваних сполук розташована в інтервалі значень 312 – 438 г/моль, що відповідає одному з обов'язкових критеріїв правил 5 Ліпінського (табл. 3). Молекула з кількістю важких атомів (КВА) від 18 до 27 може мати досить виражений потенціал біологічної активності.

Але одночасно, велика кількість важких атомів може мати вплив на розчинність речовини та проникність через біологічні бар'єри (табл. 2).

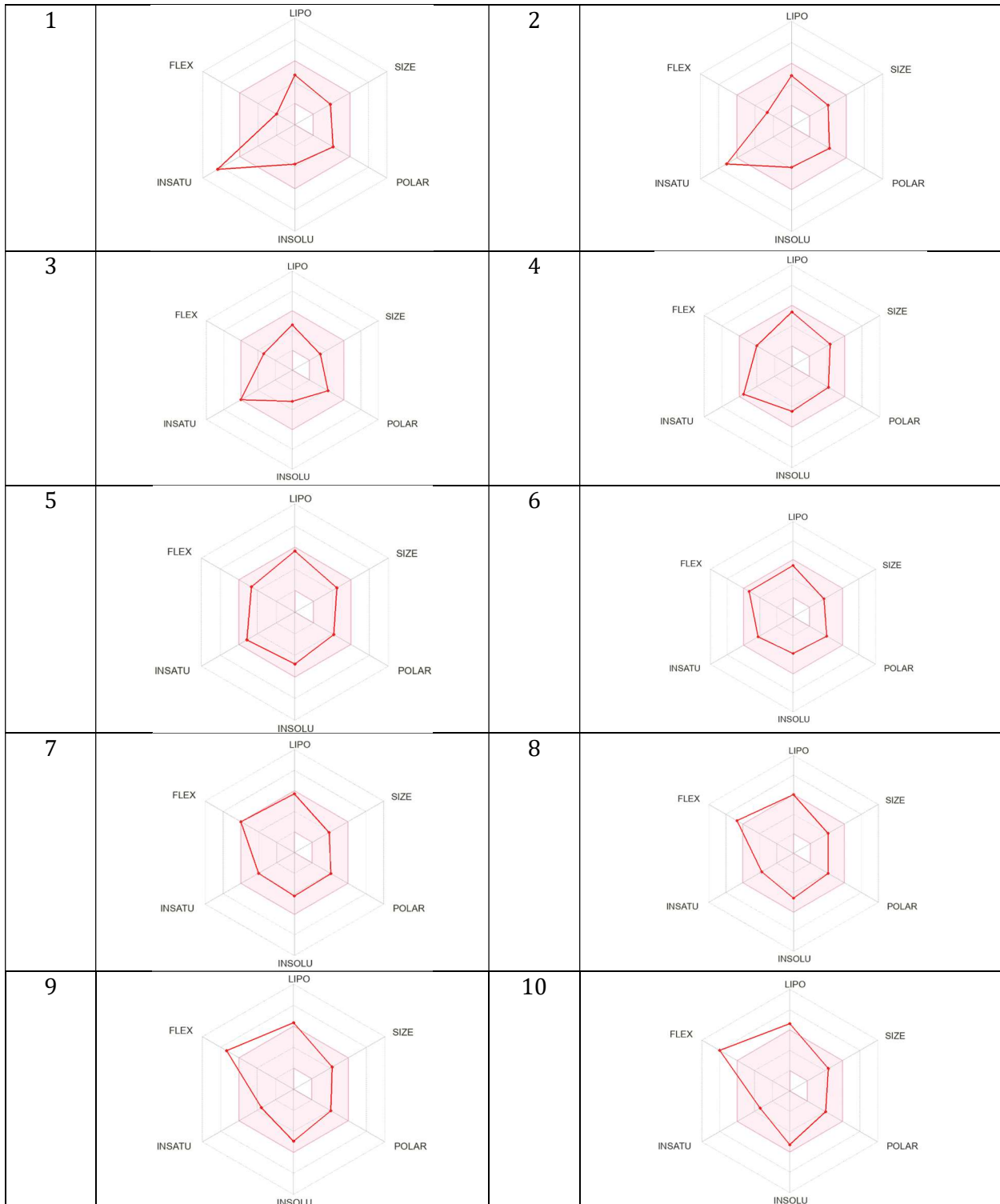


Рисунок 2. Радар біодоступності синтезованих сполук

Важливим показником стабільності структури досліджуваних молекул виступає відсотковий вміст sp^3 -гібридних атомів С, який має бути не менше 25%. Відповідно до проведених досліджень даному показнику відповідають сполуки **3-10**, відсотковий вміст відповідних атомів Карбону в структурі яких склав 25%-53%, що відповідає вимогам (табл. 2).

Молекули, що володіють більшою гнучкістю та більшою кількістю обертових зв'язків (КОЗ), здатні ефективніше змінювати свою конформацію, що є особливо важливим для процесів молекулярного розпізнавання, взаємодії та проникнення через біологічні бар'єри. Зменшення КОЗ може підвищити структурну стабільність молекули та уповільнити метаболізм та виведення з організму. Розраховані значення КОЗ від 3 до

12 (критерій > 9) свідчать про позитивні очікування від даної характеристики сполук **1-7** (табл. 2).

Кількість акцепторів водневого зв'язку (КАВЗ) не повинна бути > 10. Всі досліджувані сполуки демонструють значення 4, що має позитивний характер (табл. 2). Кількість донорів водневого зв'язку (КДВЗ) не повинна перевищувати 5: маємо повну їх відсутність, що є сприятливим для формування бажаних фармакокінетичних властивостей (табл. 2). Показники молярної рефракції (МР) становлять діапазон 73,00 – 116,26 при очікуваному інтервалі 40 – 130. Молярна

рефракція допомагає передбачити розчинність, розподіл між фазами, здатність молекули проникати через біологічні мембрани. Топологічна площа полярної поверхні (ТППП) всіх досліджених сполук набуває розрахункового значення 79,88 Å², яке впевнено займає місце в необхідному інтервалі показників 20 – 130 Å². Кількісні показники даного параметру повинні бути врахованими в процесі аналізу процесу взаємодії досліджуваних молекул з рецепторами та іншими подібними молекулярними структурами.

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості досліджених сполук

| Показник | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| М, г/моль | 312 | 326 | 340 | 354 | 368 | 382 | 396 | 410 | 424 | 438 |
| КВА | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| КВА ароматичних | 11 | | | | | | | | | |
| Фракція Csp ³ | 0,10 | 0,18 | 0,25 | 0,31 | 0,36 | 0,40 | 0,44 | 0,47 | 0,50 | 0,53 |
| КОЗ | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| КАВЗ | 4 | | | | | | | | | |
| КДВЗ | 0 | | | | | | | | | |
| МР | 73,00 | 77,81 | 82,62 | 87,42 | 92,23 | 97,04 | 101,8 | 106,6 | 111,4 | 116,2 |
| ТППП, Å ² | 79,88 | 79,88 | 79,88 | 79,88 | 79,88 | 79,88 | 79,88 | 79,88 | 79,88 | 79,88 |

Аналіз результатів дослідження такої властивості як розчинність дозволи визначити досліджувані сполуки як речовини з різною здатністю до розчинення у воді, на яку впливає довжина алкільного замісника: збільшення кількості атомів Карбону в даному фрагменті очікувано буде сприяти зменшенню розчинності (табл. 3).

Визначення розрахунковим методом ліпофільності досліджених речовин дозволяє охарактеризувати вплив даної властивості на біодоступність як досить сприятливий. Наприклад, показник MLogP для всіх сполук набуває інтервал значень 1,31 – 3,55 (при обмеженні 4,15). Натомість сприятливий характер показника XLogP3 (-0,7+5,0) виконується лише для сполук **1-6**, які набувають його значення на рівні 2,67 - 4,93. Оцінюючи розраховані значення WLogP необхідно зазначити позитивний характер даного показника для всіх досліджених структур: від -2,50 до 1,11 при обмеженні у 5,88 (табл. 4).

Адсорбція в шлунково-кишковому тракті розрахунковим способом визначається на високому рівні у всіх досліджених сполук, за виключенням речовини **1** з помірною здатністю проявляти зазначену властивість (табл. 5). Одночасно, можливість подолати гематоенцефалічний бар'єр даними сполуками вважається попередньо маловірогідною (табл. 5). Вартує уваги і той факт, що дві з синтезованих

речовин (**1, 2**) не є субстратом Р-глікопротеїну (P-gp). Всі інші сполуки можуть вважатись схильними до формування мультилікарської резистентності (табл. 5).

Значення логарифму константи розподілу через шкіру (Log Kp) дозволяє передбачити швидкість дифузії речовини через шкіру, що є важливим у фармакології та токсикології. Одержані дані дозволяють оцінити дану властивість наступним чином: сполуки **1-9** з розрахованими значеннями від -4,23 см/с до -6,31 см/с повинні проявити низьку здатність до проникнення через шкіру, натомість речовина **10** із значенням -3,93 см/с має можливість проявити помірну здатність до проникнення крізь шкіру (табл. 5).

Концепція PAINS (pan-assay interference compounds) дозволяє попередньо визначити сполуки, які здатні неспецифічно взаємодіяти з різними білками або іншими молекулами, що може призводити до хибних результатів при скринінгу потенційних лікарських засобів. За одержаними даними серед досліджених сполук таких речовин не виявлено (табл. 6).

Аналізуючи результати подолання досліджуваними сполуками фільтру Бренка, було виявлено ряд структурних попереджень, які вказують на певний потенціал викликати небажані біологічні ефекти.

Таблиця 3

Прогнозована розчинність у воді досліджуваних сполук

| Показник | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|
| Log S (ESOL) | -3,71 | -3,90 | -4,22 | -4,45 | -4,80 |
| Розчинність, - мг/мл; - моль/л | 6,07×10 ⁻² ; 1,94×10 ⁻⁴ | 4,13×10 ⁻² ; 1,27×10 ⁻⁴ | 2,03×10 ⁻² ; 5,96×10 ⁻⁵ | 1,25×10 ⁻² ; 3,52×10 ⁻⁵ | 5,88×10 ⁻³ ; 1,60×10 ⁻⁵ |
| Клас | Розчинний | Розчинний | Помірно розчинний | Помірно розчинний | Помірно розчинний |
| Log S (Ali) | -4,00 | -4,31 | -4,85 | -5,22 | -5,78 |
| Розчинність, - мг/мл; - моль/л | 3,13×10 ⁻² ; 1,00×10 ⁻⁴ | 1,60×10 ⁻² ; 4,89×10 ⁻⁵ | 4,80×10 ⁻³ ; 1,41×10 ⁻⁵ | 2,12×10 ⁻³ ; 5,97×10 ⁻⁶ | 6,05×10 ⁻⁴ ; 1,64×10 ⁻⁶ |
| Клас | Розчинний | Помірно розчинний | Помірно розчинний | Помірно розчинний | Помірно розчинний |
| Log S (SILICOS-IT) | -1,60 | -2,00 | -2,41 | -2,81 | -3,21 |
| Розчинність, - мг/мл; - моль/л | 7,82; 2,51×10 ⁻² | 3,23; 9,93×10 ⁻³ | 1,34; 3,93×10 ⁻³ | 5,52×10 ⁻¹ ; 1,56×10 ⁻³ | 2,29×10 ⁻¹ ; 6,21×10 ⁻⁴ |
| Клас | Розчинний | Розчинний | Розчинний | Розчинний | Розчинний |
| Log S (ESOL) | -5,14 | -5,49 | -5,84 | -6,19 | -6,54 |
| Розчинність, - мг/мл; - моль/л | 2,76×10 ⁻³ ; 7,21×10 ⁻⁶ | 1,27×10 ⁻³ ; 3,20×10 ⁻⁶ | 5,90×10 ⁻⁴ ; 1,44×10 ⁻⁶ | 2,73×10 ⁻⁴ ; 6,45×10 ⁻⁷ | 1,26×10 ⁻⁴ ; 2,88×10 ⁻⁷ |
| Клас | Помірно розчинний | Помірно розчинний | Помірно розчинний | Мало розчинний | Мало розчинний |
| Log S (Ali) | -6,34 | -6,92 | -7,48 | -8,04 | -8,60 |
| Розчинність, - мг/мл; - моль/л | 1,73×10 ⁻⁴ ; 4,52×10 ⁻⁷ | 4,82×10 ⁻⁵ ; 1,22×10 ⁻⁷ | 1,37×10 ⁻⁵ ; 3,34×10 ⁻⁸ | 3,91×10 ⁻⁶ ; 9,20×10 ⁻⁹ | 1,11×10 ⁻⁶ ; 2,53×10 ⁻⁹ |
| Клас | Мало Розчинний | Мало Розчинний | Мало розчинний | Мало розчинний | Мало розчинний |
| Log S (SILICOS-IT) | -3,60 | -4,00 | -4,40 | -4,80 | -5,19 |
| Розчинність, - мг/мл; - моль/л | 9,49×10 ⁻² ; 2,48×10 ⁻⁴ | 3,94×10 ⁻² ; 9,93×10 ⁻⁵ | 1,63×10 ⁻² ; 3,98×10 ⁻⁵ | 6,79×10 ⁻³ ; 1,60×10 ⁻⁵ | 2,82×10 ⁻³ ; 6,44×10 ⁻⁶ |
| Клас | Розчинний | Помірно розчинний | Помірно розчинний | Помірно розчинний | Помірно Розчинний |

Таблиця 4

Ліпофільність досліджених сполук

| Показник | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Log P _{o/w} (iLogP) | -4,66 | -3,33 | -4,77 | -4,07 | -3,50 | -3,97 | -3,45 | -3,51 | -3,49 | -3,22 |
| Log P _{o/w} (XLogP3) | 2,67 | 2,97 | 3,49 | 3,85 | 4,39 | 4,93 | 5,48 | 6,02 | 6,56 | 7,10 |
| Log P _{o/w} (WLogP) | -2,50 | -2,02 | -1,62 | -1,23 | -0,84 | -0,45 | -0,06 | 0,33 | 0,72 | 1,11 |
| Log P _{o/w} (MLogP) | 1,31 | 1,59 | 1,86 | 2,12 | 2,37 | 2,62 | 2,86 | 3,09 | 3,32 | 3,55 |
| Log P _{o/w} (SILICOS-IT) | -1,24 | -0,89 | -0,53 | -0,16 | 0,21 | 0,60 | 0,99 | 1,38 | 1,78 | 2,19 |
| Консенсус Log P _{o/w} | -0,88 | -0,33 | -0,32 | 0,10 | 0,53 | 0,74 | 1,16 | 1,46 | 1,78 | 2,14 |

Фармакокінетика досліджуваних речовин

| Показник | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ШК адсорбція | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Подолання ГЕБ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| P- <i>gp</i> субстрат | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + |
| CYP1A2 інгібітор | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| CYP2C19 інгібітор | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| CYP2C9 інгібітор | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| CYP2D6 інгібітор | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| CYP3A4 інгібітор | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Log K _p , см/с | -6,31 | -6,18 | -5,90 | -5,73 | -5,43 | -5,13 | -4,83 | -4,53 | -4,23 | -3,93 |

Серед них нітро-група, азометиновий фрагмент та особливості хімічного зв'язку в них, а також четвертинний атом Нітрогену (табл. 6). Додаткова оцінка загальної лідероподібності також дозволила визначити сполуки **1-3** як речовини з найбільш

сприятливим профілем для одержання біологічно активної субстанції. З точки зору синтетичної доступності, структура досліджених сполук не передбачає значних перешкод на шляху їх синтезу.

Таблиця 6

Медична хімія

| Показник | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|------------------------|----------------|------|------|-------------------------------------|------|---|------|------|------|------|
| PAINS | 0 попереджень | | | | | | | | | |
| Фільтр Бренка | 4 попередження | | | | | | | | | |
| Лідеро-подібність | + | + | + | 2 порушення: MW > 350, XLOGP3 > 3,5 | | 3 порушення: MW > 350, XLOGP3 > 3,5, Rotors > 7 | | | | |
| Синтетична доступність | 2,56 | 2,72 | 2,78 | 2,86 | 2,95 | 3,06 | 3,18 | 3,29 | 3,40 | 3,51 |

Синтезовані сполуки також демонструють різнорівневу відповідність критеріям, які є необхідними для подолання ряду фільтрів лікоподібності. Так всі

дослідженні сполуки долають фільтри Ліпінського та Ігана. Натомість фільтр Гоце долають сполуки **7-10**, а фільтр Мугге – сполуки **1-6** (табл. 7).

Таблиця 7

Лікоподібність

| Показник | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|--------------------|---------------------------|---|---|---|---|--------------------------|---|---|---|----|
| Фільтр Ліпінського | Так | | | | | | | | | |
| Фільтр Гоце | 1 порушення: WLogP < -0,4 | | | | | Так | | | | |
| Фільтр Вебера | Так | | | | | 1 порушення: Rotors < 10 | | | | |
| Фільтр Ігана | Так | | | | | | | | | |
| Фільтр Мугге | Так | | | | | 1 порушення: XLogP3 > 5 | | | | |
| Біодоступність | 0,55 | | | | | | | | | |

Молекулярний докінг

Одним з найбільш відомих напрямків медичної хімії, яка пов'язана з похідними 1,2,4-триазолу є створення на основі даної гетероциклічної системи біологічно активних речовин з протигрибковою активністю. Зазначений факт обумовив вибір для докінгових досліджень моделі ензиму ланостерол 14 α -деметилази, який безпосередньо пов'язаний з фунгіцидною активністю.

Формування уявлення щодо можливої протигрибкової активності відбувалось методом молекулярного докінгу з залученням

моделі ланостерол 14 α -деметилази. Проведені дослідження дозволили визначити досить широкий спектр можливих взаємодій, а саме: 1) алкільні, які формується за допомогою залишків аланіну, аргініну, валін, лейцину, ізолейцину, метіоніну, проліну, фенілаланіну; 2) п-алкільні – за участю залишків лейцину, метіоніну, цистеїну; 3) п-п-Т-подібні – тірозинову, фенілаланіну; 4) п-амід-стекінгові – фенілаланіну; 5) п- σ – лейцину; 7) міжмолекулярні водневі – аргініну, гліцину, ізолейцину, триптофану; 8) С-Н зв'язки – проліну, гістидину, гліцину, тірозинову; 9) Ван

дер Ваальсові сили – гліцину (табл. 8). досліджуваною речовиною, можна Враховуючи типи наведених взаємодій та стверджувати, що переважна більшість природу амінокислотних залишків, які взаємодій має гідрофобну природу. активно можуть долучитись до взаємодії з

Таблиця 8

Результат молекулярного докінгу досліджуваних сполук до активного центру ланостерол 14 α -деметилази

| № | Природа амінокислотного залишку та тип хімічної взаємодії |
|----|---|
| 1 | LEU A: 321 (п-алкіл), MET A: 79 (п-алкіл), PHE A: 78 (п-п T-стекинг), TYR A: 76 (п-п T-стекинг) |
| 2 | LEU A: 321 (п-алкіл), MET A: 79 (п-алкіл), PHE A: 78 (п-п T-стекинг), TYR A: 76 (п-п T-стекинг) |
| 3 | LEU A: 321 (п-алкіл), MET A: 79 (п-алкіл), PHE A: 78 (п-п T-стекинг), TYR A: 76 (п-п T-стекинг) |
| 4 | ALA A: 256 (алкіл), LEU A: 321 (алкіл, п-алкіл), PHE A: 78 (п-п T-стекинг), PRO A: 320 (алкіл), TYR A: 76 (п-п T-стекинг) |
| 5 | ALA A: 256 (алкіл), ARG A: 96 (алкіл), CYS A: 394 (п-алкіл), GLY A: 388 (Ван дер Ваальсові сили), GLN A: 72 (міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок), LEU A: 100 (алкіл), LEU A: 321 (п-алкіл), LEU A: 324 (п-алкіл), PHE A: 387 (п-амід стекинг), PRO A: 386 (C-H зв'язок), THR A: 260 (міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок) |
| 6 | CYS A: 394 (п-алкіл), ILE A: 323 (міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок), LEU A: 321 (алкіл, п-алкіл), LEU A: 324 (п-алкіл), PHE A: 78 (п-п T-стекинг), TYR A: 76 (п-п T-стекинг) |
| 7 | GLN A: 72 (п-донорний водневий хімічний зв'язок), ILE A: 323 (алкіл), LEU A: 321 (алкіл), MET A: 433 (алкіл), PHE A: 78 (алкіл) |
| 8 | ALA A: 256 (алкіл), ARG A: 96 (міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок), CYS A: 394 (п-алкіл), HIS A: 392 (C-H зв'язок), LEU A: 100 (алкіл), LEU A: 105 (алкіл), LEU A: 152 (алкіл), LEU A: 321 (п- σ), PHE A: 399 (алкіл), PRO A: 386 (міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок), VAL A: 395 (алкіл) |
| 9 | ALA A: 400 (алкіл), ARG A: 96 (п-катіон зв'язок), CYS A: 394 (алкіл), GLY A: 388 (C-H зв'язок), HIS A: 392 (C-H зв'язок), LEU A: 321 (алкіл), PHE A: 387 (алкіл), TYR A: 76 (C-H зв'язок) |
| 10 | ALA A: 256 (C-H зв'язок), ALA A: 256 (алкіл), CYS A: 394 (алкіл), LEU A: 321 (алкіл, п-алкіл), MET A: 79 (п-алкіл), PHE A: 78 (п-п T-стекинг), PHE A: 387 (алкіл), PRO A: 320 (алкіл), TYR A: 76 (п-п T-стекинг) |

Кількісні показники енергії субстанції з протигрибковою активністю. міжмолекулярних взаємодій з активним Окремо виділяється сполука **8**, контактування центром ланостерол 14 α -деметилази якої з активним центром зазначеного ензиму дозволяють звернути увагу на сполуки **7-9** як супроводжується залученням значної перспективне джерело для створення кількості амінокислотних залишків (табл. 9).

Таблиця 9

Енергетичні значення міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук з ланостерол 14 α -деметилазою

| N | *E _{min} | N | *E _{min} | N | *E _{min} | N | *E _{min} |
|------------|-------------------|---|-------------------|---|-------------------|----|-------------------|
| 1 | -7,7 | 3 | -7,7 | 6 | -7,3 | 9 | -9,1 |
| 2 | -6,6 | 4 | -6,9 | 7 | -9,2 | 10 | -7,8 |
| Флуконазол | -9,4 | 5 | -8,2 | 8 | -9,2 | | |

*E_{min} - мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

Висновки.

1-Алкілпохідні 4-((4-нітробензіліден)аміно)-1,2,4-триазолу є обґрунтовано перспективним джерелом створення біологічно активної субстанції з протигрибковими властивостями.

Перспективи подальших досліджень.

В подальшому планується проведення

хімічних досліджень, які дозволять визначити оптимальний спосіб одержання дослідженого ряду сполук. Наступний крок буде передбачати проведення *in vitro* мікробіологічних досліджень протигрибкової активності найбільш перспективних сполук.

Література

1. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: synthesis, reactivity and biological activities / Abdelli A. et al. *Tetrahedron Letters*. 2021; 86: 153518. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518>.

2. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate / Y. Karpenko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022; 2(36): 18-25.

3. Evaluation of biological activity of new 1,2,4-triazole derivatives containing propionic acid moiety / R. Paprocka et al. *Molecules*. 2023; 28(9): 3808. <https://doi.org/10.3390/molecules28093808>.
4. Samelyuk Y. G., Kaplaushenko A. G. Synthesis of 3-alkylthio-(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C⁵atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014; 6(5): 1117-1121.
5. Safonov A. Method of synthesis novel N'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020; 44(2): 242-252.
6. N'-(2-(5-(Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)-isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents / A. Gotsulya et al. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2022; 42(3): 149-155.
7. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal anti-inflammatory agents / S. Demchenko, R. Lesyk, O. Yadlovskiy et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2023; 91(2): 26. <https://doi.org/10.3390/scipharm91020026>.
8. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes / R. Shcherbyna et al. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2021; 45(3): 504-514.
9. Design, synthesis and evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as promising anticancer agents / L. Emami et al. *BMC Chem*. 2022; 16(1): 91. <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00887-x>.
10. Design, synthesis, and *in vitro* and *in vivo* antifungal activity of novel triazoles containing phenylethynyl pyrazole side chains / T. Ni et al. *Molecules*. 2022; 27(11): 3370. <https://doi.org/10.3390/molecules27113370>.
11. New antifungal agents with azole moieties / M. M. Teixeira, D. T. Carvalho, E. Sousa, E. Pinto. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(11): 1427. <https://doi.org/10.3390/ph15111427>.
12. An *in vivo* evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1,2,4-triazole derivatives / T. Azim, M. Wasim, M. S. Akhtar, I. Akram. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2021; 21: 304. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x>.
13. Fedotov S. O., Hotsulia A. S. Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2021; 14(3): 268-274.
14. Fedotov S. O., Hotsulia A. S. Synthesis and properties of S-alkyl 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023; 1(41): 5-11. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273461>.
15. Чекман І. С., Небесна Т. Ю., Симонов П. В. *In silico*: новий напрям в розробці фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів. *Клінічна фармація*. 2012; 16(2): 4-14.
16. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). 2020. Retrieved from <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>.

References

1. Abdelli, A. et al. (2021). Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: synthesis, reactivity and biological activities. *Tetrahedron Letters*. 86, 153518. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518>.
2. Karpenko, Y. et al. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2(36), 18-25. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848>.
3. Paprocka, R. et al. (2023). Evaluation of biological activity of new 1,2,4-triazole derivatives containing propionic acid moiety. *Molecules*. 28(9), 3808. <https://doi.org/10.3390/ph17020188>.
4. Samelyuk, Y. G., Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C⁵atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 1117-1121. <https://www.jocpr.com/articles/synthesis-of-3alkylthiosulfo124triazoles-containing-methoxyphenyl-substituents-at-c5-atoms-their-antipyretic-activity-pr.pdf>.
5. Safonov, A. (2020). Method of synthesis novel N'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 242-252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>.
6. Gotsulya, A., Zazharskyi, V., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O. & Brytanova, T. (2022). N'-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(3), 149-155. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368>.
7. Demchenko, S. et al. (2023). Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Scientia Pharmaceutica*, 91(2), 26. <https://doi.org/10.3390/scipharm91020026>.
8. Shcherbyna, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N. & Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(3), 504-514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>.
9. Emami, L., Sadeghian, S., Mojaddami, A., Khabnadideh, S., Sakhteman, A., Sadeghpour, H., Faghiih, Z., Fereidoonnehad, M., Rezaei, Z. (2022). Design, synthesis and evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as promising anticancer agents. *BMC Chem*. 16(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00887-x>.
10. Ni, T., Ding, Z., Xie, F., Hao, Y., Bao, J., Zhang, J., Yu, S., Jiang, Y., Zhang, D. (2022). Design, synthesis, and *in vitro* and *in vivo* antifungal activity of novel triazoles containing phenylethynyl pyrazole side chains. *Molecules*. 27(11), 3370. <https://doi.org/10.3390/molecules27113370>.

11. Teixeira, M. M., Carvalho, D. T., Sousa, E., Pinto, E. (2022). New antifungal agents with azole moieties. *Pharmaceuticals (Basel)*. 15(11), 1427. <https://doi.org/10.3390/ph15111427>.
12. Azim, T., Wasim, M., Akhtar, M. S., Akram, I. (2021). An *in vivo* evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1,2,4-Triazole derivatives. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(304). <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x>.
13. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(3), 268-274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>.
14. Fedotov S. O., Hotsulia A. S. (2023). Synthesis and properties of 6-(2,6-dichlorophenyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-7-carboxylic acid and its salts. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2(42). P. 121-129. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.279460>.
15. Chekman, I. S., Nebesna, T. Yu., & Symonov, P. V. (2012). *In silico*: novyi napriam v rozrobtsti farmakolohichnykh ta farmatsevtichnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. *Klinichna farmatsiia*. 16(2):4-14. [in Ukrainian].
16. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). (2020). Retrieved from <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Гоцуля Андрій Сергійович, ^{B, C, D}, доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. E-mail: andrey.goculya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>.

Британова Тетяна Сергіївна, ^{A, B, F}, кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-1805-4552>.

Федотов Сергій Олегович, ^{A, E, F}, кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-0421-5303>.

Убогов Сергій Геннадійович, ^{A, E}, доктор фармацевтичних наук, професор, начальник управління медичних кадрів, освіти і науки Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ubogov@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>.

Підлісний Олексій Вікторович, ^{E, F}, доктор філософії, начальник фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». E-mail: a.podlesny@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0001-8204-8830>.

Ярошенко Іларіон Вікторович, ^{B, D}, кандидат фармацевтичних наук, професор кафедри військової фармації Української військово-медичної академії. E-mail: cbdua17@gmail.com.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;

D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Information about the authors:

Hotsulia Andriy Sergeevich, ^{B, C, D}, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. E-mail: andrey.goculya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>.

Brytanova Tatiana Sergeevna, ^{A, B, F}, PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0003-1805-4552](https://ORCID.ORG/0000-0003-1805-4552).

Fedotov Sergey Olegovych, ^{A, E, F}, PhD, Assistant of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-0421-5303>.

Ubogov Serhii Hennadiiovych, ^{A, E}, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Medical Personnel, Education and Science, Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ubogov@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>.

Pidlisnyi Oleksiy Viktorovich, ^{E, F}, PhD, Doctor of Philosophy in Pharmacy, industrial pharmacy, Head of the pharmaceutical center of the National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital». <https://orcid.ORG/0000-0001-8204-8830>.

Yaroshenko Ilarion Viktorovich, ^{B, D}, PhD, Professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy. E-mail: cbdua17@gmail.com.

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation;

D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article

Адреса для листування: вул. Князів Острозьких, 45/1, буд. 33, м. Київ 01015

