



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

О. А. Бігдан *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Активно застосовують похідні 1,2,4-тріазолу як компоненти під час створення нових ліків, засобів захисту рослин, полімерних матеріалів, антикорозійних засобів тощо. Хімічне моделювання заміщених 1,2,4-тріазолу шляхом уведення у структуру різних фармакофорів викликає чималий інтерес у науковців різних напрямів. Відомо, що деякі S-похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів мають протимікробну активність.

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

Матеріали та методи. Віртуальний скринінг сполук здійснили за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of activity spectra for substances). Результати прогнозу програма надає як список назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (Pa) та відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1.

Результати. Проаналізувавши прогноз біологічної активності на білкові мішені з групи ферментів, зробили висновок: похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів активні щодо групи оксиредуктаз (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), що каталізують реакції окиснення, тобто перенесення електронів з однієї молекули (відновника, донора електронів) на іншу (окислювач, акцептор електронів).

Потенційно ці сполуки можуть мати антиоксидантну, антигіпоксичну активності.

Висновки. Прогноз біологічної активності показав, що тіопохідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів найбільш активні, можливий прояв протипухлинної, противірусної, антибактеріальної, діуретичної, актопротекторної та антиоксидатної активностей.

Ключові слова: бромфуран 1,2,4-тріазоли, прогноз біологічної активності, залежність «будова – дія».

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 167–172

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

O. A. Bigdan

1,2,4-Triazole derivatives are actively used as components in the development of new drugs, plant protection products, polymeric materials, anti-corrosion agents and etc. Chemical modeling of substituted 1,2,4-triazoles due to the introduction of different pharmacophores into the structure is very popular among scientists in various fields. Today it is known that some S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols have antimicrobial activity.

The aim of the work is to analyze the relationships 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.

Materials and methods. Virtual screening of compounds was performed using the computer program PASS (Prediction of activity spectra for substances). The results of the forecast were issued in the form of a list of names of probable types of activity with estimates of the probabilities of presence (Pa) and absence of each activity (Pi), which had values from 0 to 1.

Results. Analyzing the prediction of biological activity on protein targets from the group of enzymes, we can said that derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols were active in the group of oxyreductases (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), which catalyzed oxidation reactions, the transfer of electrons from one molecule (reducer, electron donor) to another (oxidant, electron acceptor).

These compounds can demonstrate antioxidant, antihypoxic activity.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/231189>

UDC 615.015.11:615.31792'367
DOI: [10.14739/2409-2932.2021.2.231189](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.231189)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 167–172

Key words: bromfuran 1,2,4-triazoles, prediction of biological activity, dependence "structure – action".

*E-mail: abigdana@gmail.com

Received: 20.04.2021 // Revised: 04.05.2021 // Accepted: 12.05.2021

Conclusions. The conducted forecast of biological activity revealed that derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4R-1,2,4-triazole-3-thiols are the most active and there is a probability to show antitumor, antiviral, antibacterial, diuretic, actoprotective, and antioxidant activity.

Key words: bromfuran 1,2,4-triazoles, prediction of biological activity, dependence "structure – action".

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (2), 167–172

Анализ зависимости между прогнозируемой биологической активностью и химической структурой S-производных 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов

А. А. Бигдан

Активно применяют производные 1,2,4-триазола как компоненты при создании новых лекарств, средств защиты растений, полимерных материалов, антикоррозионных средств и др. Химическое моделирование замещенных 1,2,4-триазола за счёт введения в структуру различных фармакофор вызывает значительный интерес у ученых разных направлений. Известно, что некоторые S-производные 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов обладают противомикробной активностью.

Цель работы – проанализировать зависимости между прогнозируемой биологической активностью и химической структурой S-производных 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов.

Материалы и методы. Виртуальный скрининг соединений проведен с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of activity spectra for substances). Результаты прогноза программа представляет в виде списка названий вероятных видов активности с расчётными оценками вероятностей наличия (Pa) и отсутствия каждой активности (Pi), имеющих значение от 0 до 1.

Результаты. В результате анализа прогноза биологической активности на белковые мишени из группы ферментов сделали вывод: производные 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов активны к группе оксиредуктаз (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), катализируют реакции окисления, то есть перенос электронов из одной молекулы (восстановителя, донора электронов) на другую (окислитель, акцептор электронов). Потенциально данные соединения могут проявлять антиоксидантную, антигипоксическую активности.

Выводы. Прогноз биологической активности показал, что тиопроизводные 5-(5-бромфуран-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолов наиболее активны, есть вероятность проявления противоопухолевой, противовирусной, антибактериальной, диуретической, актопротекторной и антиоксидантной активности.

Ключевые слова: бромфуран 1,2,4-триазолы, прогноз биологической активности, зависимость «строение – действие».

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 2(36). С. 167–172

1,2,4-триазолі – перспективний клас гетероциклічних сполук. Це твердження обґрунтовано у різних наукових публікаціях [1,2]. Активно застосовують похідні 1,2,4-триазолу як компоненти при створенні нових ліків, засобів захисту рослин, полімерних матеріалів, антикорозійних засобів тощо. Хімічне моделювання заміщених 1,2,4-триазолу шляхом уведення у структуру різних фармакофорів викликає чималий інтерес у науковців різних напрямів. Така стратегія створює сприятливі умови на шляху цілеспрямованого пошуку біологічно активних молекул із найменшими показниками токсичності, а впровадження у практику найперспективніших сполук однозначно доводить пріоритетність саме 1,2,4-триазолів у цьому напрямі [2]. Нині відомо, що деякі S-похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолів характеризуються протимікробною активністю та нескладні для синтезу [3,4].

Надзвичайно цікаво науково довести можливість наявності інших видів біологічної активності в названих похідних, а також встановити певні закономірності між хімічною структурою та біологічною активністю.

Мета роботи

Проаналізувати залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою S-похідних 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-триазол-3-тиолів.

Матеріали і методи дослідження

Віртуальний скринінг сполук здійснили за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of activity spectra for substances). Комп'ютерна система PASS за структурною формулою хімічної речовини прогнозує понад 1200 видів біологічної активності. Робота системи PASS заснована на аналізі залежності «структура – активність» для речовин із навчальної вибірки, що містить більш ніж 90 000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фармакологічно активні сполуки). Результати прогнозу програма надає як список назв ймовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (Pa) та відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно за підвбірками активних і неактивних сполук, їхня сума не дорівнює одиниці. Pa та Pi інтерпретують як оцінки міри належності речовини до класів активних і неактивних сполук відповідно. Чим більше для конкретної активності величина Pa і чим менше величина Pi, тим більший шанс виявити цю активність в експерименті.

SwissTargetPrediction – вебінструмент, який працює з 2014 року і має на меті прогнозування найбільш ймовірних білкових мішеней для малих молекул. Прогнози базуються на принципі подібності шляхом зворотного скринінгу. Прогнози виконуються шляхом пошуку по-

Таблиця 1. Діапазон прогнозованої біологічної активності серед 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхніх похідних

№	Види біологічної активності	Кількість сполук	Межі вірогідності наявності дії, Pa	Межі вірогідності відсутності дії, Pi
1	Протипухлинна	78	0,592–0,913	0,001–0,124
2	Антибактеріальна	93	0,414–0,912	0,003–0,088
3	Актопротекторна	54	0,568–0,626	0,004–0,124
4	Антиоксидантна	27	0,540–0,630	0,023–0,063
5	Фунгіцидна	104	0,432–0,688	0,006–0,062
6	Діуретична	86	0,304–0,593	0,011–0,047

дібних молекул у 2D та 3D-конформаціях у базі з 376 342 сполук, що експериментально активні на розширеному наборі 3068 високомолекулярних білкових мішеней. Потенціал сумісності дає змогу прямо прогнозувати з високою точністю будь-яку вхідну молекулу до проєктування лікарських засобів за допомогою цього методу, розробленого Швейцарським інститутом біоінформатики (SIB).

На початку дослідження обрали стратегію аналізу прогнозування можливих видів біологічної активності вперше синтезованих 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхніх похідних [3,4]. Виконали фільтр фізико-хімічних характеристик створеної нами бібліотеки низькомолекулярних органічних сполук 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їхніх похідних (1215 од.) за допомогою ADME-фільтрів, що є важливими для біодоступності. Після фільтрації за критеріями Ліпінського (Lipinski «rule of 5») та інших чотирьох фільтрів обрали майже 275 сполук, що можуть мати потенційну високу біологічну активність із низькою токсичністю [5].

На сучасному етапі розвитку органічної хімії відомо чимало основних синтетичних підходів до синтезу 1,2,4-тріазолу, який має високу біологічну активність: антибактеріальну [6], фунгіцидну [7], протизапальну [8], протиракову [9], противірусну [10], протималярійну [11] і багато інших. Відомо, що модифікація азольних гетероциклів призводить до підвищення ефективності та зниження токсичності.

Пірольна, піразольна, індольна та пуринова системи становлять клас внутрішньоклітинних компонентів, який передбачає метаболічний шлях синтезу нуклеїнових кислот і множинність біохімічних реакцій за їхньою участю [12–14] з широким спектром фармакологічних властивостей, включаючи антибактеріальну [15], протипухлинну [16] та противірусну [17] активності. Об'єднання в одній молекулі двох фармакофорних фрагментів – гетероциклічної системи й азольного гетероциклу – може призвести до одержання сполук, що мають широкий спектр біологічної активності.

Експериментальна частина. Комп'ютерний прогноз біологічної активності за допомогою інтернет-версії програми PASS показав, що перспективнішими є тіопохідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів [18,19].

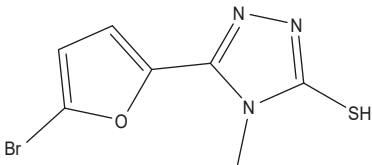
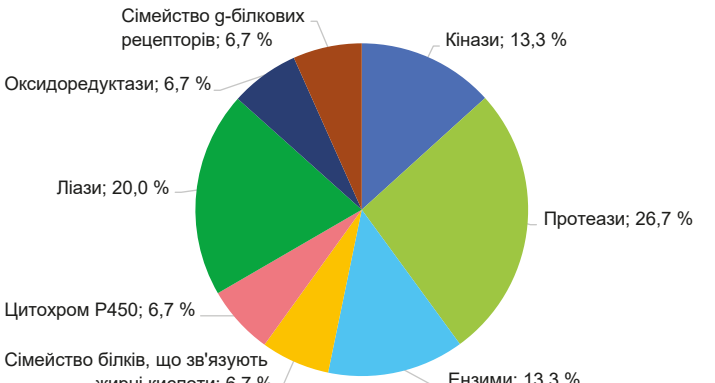
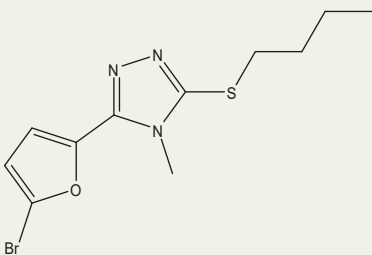

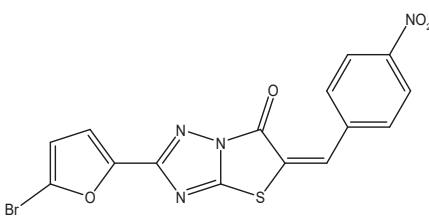

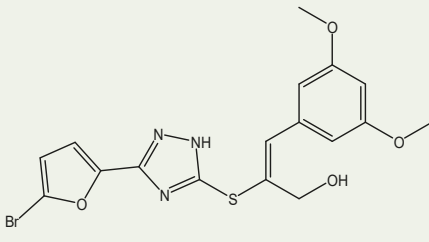

За даними комп'ютерного прогнозу, є ймовірність прояву протипухлинної, противірусної, антибактеріальної, діуретичної, актопротекторної та антиоксидантної активностей. Сполуки синтезували та описали в попередніх публікаціях [3,4]. Результати комп'ютерного прогнозу біологічної активності серед 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхніх похідних наведені в таблиці 1.

Спектр біологічної активності (BAS) – властивість сполуки, яка є репрезентативною для різних фармакологічних ефектів, фізіологічних і біохімічних механізмів дії та специфічної токсичності (мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність). Активність залежить від структурної природи сполуки. Прогнозування спектрів активності речовин (PASS) відбувається на основі її структури. Інструменти прогнозування PASS побудовані з використанням 20 000 основних сполук із бази даних MDDR (виробництва Accelrys і Prous Science). База даних містить понад 180 000 біологічно відповідних сполук і постійно оновлюється. Інструмент прогнозування PASS передбачає відношення Pa/Pi (активне/неактивне). Середня точність прогнозування становить майже 95 %.

Похідні 1,2,4-тріазолу та представлених гетероциклів широко відомі як антибактеріальні, фунгіцидні й антипротозойні препарати, тому цікаво визначити та проаналізувати сполуки, що характеризуються високою антибактеріальною активністю, оскільки вона, найімовірніше, буде властива для натрієвих солей оцтової кислоти, а також для натрієвих солей пропанової кислоти. Відомо, що найбільш активні в біологічному аспекті ті сполуки, розміри молекул яких забезпечують оптимальну біологічну доступність. Найбільш перспективними у цьому сенсі є солі та естери: солі – внаслідок особливостей своєї фармакокінетики (хороша дисоціація, швидка всмоктуваність), а естери з низькомолекулярними спиртовими залишками – через відносно міцний естерний зв'язок і хорошу проникність усередину клітини [18–20].

Використання SwissTargetPrediction дало змогу точно спрогнозувати цілі біологічно активних молекул похідних у ряду 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів на основі комбінації 2D і 3D показників подібності з відомими лігандами. Прогнозування здійснили на мішенях

Таблиця 2. Цільові класи біологічної активності серед 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів, серед найбільш активних сполук

№	Загальна структура сполук, їхні класи	Діаграма цільових класів похідних
1		 <ul style="list-style-type: none"> Сімейство g-білкових рецепторів; 6,7 % Оксидоредуктази; 6,7 % Ліази; 20,0 % Цитохром P450; 6,7 % Сімейство білків, що зв'язують жирні кислоти; 6,7 % Кінази; 13,3 % Протеази; 26,7 % Ензими; 13,3 %
2		 <ul style="list-style-type: none"> Гідролази; 6,7 % Некласифіковані протеїни; 6,7 % Сімейство g-білкових рецепторів; 6,7 % Оксидоредуктази; 6,7 % Цитохром P450; 6,7 % Кінази; 6,7 % Протеази; 20,0 % Ензими; 40,0 %
3		 <ul style="list-style-type: none"> Ядерні рецептори; 6,7 % Видільні протеїни; 6,7 % Сімейство g-білкових рецепторів; 6,7 % Оксидоредуктази; 6,7 % Ензими; 13,3 % Фосфодіестерази; 6,7 % Кінази; 26,7 % Протеази; 33,3 %
4		 <ul style="list-style-type: none"> Стираючі білки; 6,7 % Некласифіковані протеїни; 6,7 % Сімейство g-білкових рецепторів; 20 % Оксидоредуктази; 6,7 % Ензими; 6,7 % Кінази; 13,3 % Протеази; 26,7 % Мембранні рецептори; 13,3 %

людського організму з картографуванням передбачень за гомологією всередині виду та різноманітними ферментами. Результати прогнозу біологічної активності у SwissTargetPrediction серед 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їхніх похідних наведені в таблиці 2.

Результати

Аналізуючи прогноз біологічної активності на білкові мішені з групи ферментів, визначили: похідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів активні до групи оксиредуктаз (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), які каталізують реакції окиснення, тобто перенесення електронів з однієї молекули (відновника, донора електронів) на іншу (окислювач, акцептор електронів).

Потенційно ці сполуки можуть мати антиоксидантну, антигіпоксичну активності тощо.

Обговорення

Активність сполуки може каталізуватися ферментом цитохром P450, до якого проявляють активність сполуки, і бути в основі окиснювального гідроксилювання багатьох гідрофобних субстратів екзогенного й ендогенного походження (мікросомальне окиснення). Також сполуки мають активність до інгібування ангіотензинперетворювального ферменту, який є важливим елементом ренін-ангіотензинової системи – регулятора артеріального тиску у кровоносній судині ссавців, зокрема людини.

Похідні, що мають фуранове кільце, потенційно проявляють високу активність до інгібування білка транстиретину. Мутації в гені TTR призводять до появи ненормального транстиретину, який накопичується та викликає ураження периферичної нервової системи. Носії мутації мають спадкову амілоїдну полінейропатію, сполуки можуть потенційно пригнічувати експресію транстиретину та полегшувати низку симптомів у хворих.

У поєднанні з 1,2,4-тріазолом може проявляти високу інгібувальну активність проти ацетилхолінестерази – ферменту, що міститься в синапсах і каталізує гідроліз нейромедіатора ацетилхоліну до холіну та залишку оцтової кислоти. Реакція, що каталізується ацетилхолінестеразою, необхідна для дезактивації ацетилхоліну та переходу клітини-мішені у стан спокою.

Варто відзначити, що сполуки мають високу активність до білка-ферменту TBXAS1 (Thromboxane A synthase 1). Інгібування лужної фосфатази дасть змогу поліпшити метаболізм жирних кислот, біосинтез і метаболізм ліпідів, біосинтез жирних кислот, біосинтез і метаболізм простагландинів і легший перебіг захворювань – холестазу, що викликаний обструкцією внутрішньо- або позапечінкових жовчних протоків.

Висновки

1. Комп'ютерний прогноз біологічної активності показав, що найактивнішими є тіопохідні 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів. Можливий прояв протипухлинної, протівірусної, антибактеріальної, діуретичної, актопротекторної та антиоксидантної активностей.

2. Використання SwissTargetPrediction дало змогу точно спрогнозувати цілі біологічно активних молекул похідних у ряду 5-(5-бромфуран-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіолів на основі комбінації 2D і 3D дескрипторів. Виявили, що вони активні до групи оксиредуктаз (Glutathione reductase, mitochondrial; Cyclooxygenase-2; Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2), інгібування ангіотензинперетворювального ферменту, транстиретину, ацетилхолінестерази, тромбоксану А синтетази.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Бігдан О. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-1611-7978](https://orcid.org/0000-0003-1611-7978)

Information about author:

Bigdan O. A., PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Бигдан А. А., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии, фармакогнозии и фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Парченко В. В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 3. С. 42-48.
- [2] Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзамічених 1,2,4-тріазол-3-тіолів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запоріз. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2014. 361 с.
- [3] Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols / V. Zazharskyi, M. Parchenko, V. Parchenko et al. *Питання хімії та хімічної технології*. 2020. N 6. P. 50-58. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
- [4] Synthesis, structure, physicochemical properties and antibacterial activity of 1,2,4-triazoles-3-thiols and furan derivatives / V. Zazharskyi, M. Parchenko, T. Fotina et al. *Питання хімії та хімічної технології*. 2019. N 6. P. 74-82. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2019-127-6-74-82>
- [5] Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney. *Advanced drug delivery reviews*. 2001. Vol. 46, Iss. 1-3. P. 3-26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
- [6] Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives / F. Gao, T. Wang, J. Xiao, G. Huang. *European journal of medicinal chemistry*. 2019. Vol. 173. P. 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
- [7] Antifungal benzo[b]thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles / L. K. Kummari, M. S. Butler, E. Furlong et al. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2018. Vol. 26, Iss. 20. P. 5408-5419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.004>

- [8] Küçükgülzel Ş. G., Çıkla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European journal of medicinal chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 830-870. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033>
- [9] Synthesis of oxadiazoles, thiadiazoles and triazoles derived from benzo[b]thiophene / A. H. Sharba, R. H. Al-Bayati, M. Aouad, N. Rezki. *Molecules*. 2005. Vol. 10, Iss. 9. P. 1161-1168. <https://doi.org/10.3390/10091161>
- [10] Falcipain-2 inhibition by suramin and suramin analogues / A. F. Marques, D. Esser, P. J. Rosenthal et al. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2013. Vol. 21, Iss. 13. P. 3667-3673. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.047>
- [11] Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization / L. Hessle, K. A. Johnson, H. C. Anderson et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002. Vol. 99, Iss. 14. P. 9445-9449. <https://doi.org/10.1073/pnas.142063399>
- [12] Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo [4,3-a] pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents / K. A. Ali, E. A. Ragab, T. A. Farghaly, M. M. Abdalla. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2011. Vol. 68, Iss. 2. P.237-247.
- [13] Di Virgilio F. Purines, purinergic receptors, and cancer. *Cancer research*. 2012. Vol. 72, Iss. 21. P. 5441-5447. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1600>
- [14] Raper E. S. Complexes of heterocyclic thionates. Part 1. Complexes of monodentate and chelating ligands. *Coordination Chemistry Reviews*. Elsevier, 1996. P. 199-255. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(95\)01233-8](https://doi.org/10.1016/0010-8545(95)01233-8)
- [15] Amir M., Shikha K. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. 2004. Vol. 39, Iss. 6. P. 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.02.008>
- [16] PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / R. K. Goel, D. Singh, A. Lagunin, V. Poroikov. *Medicinal Chemistry Research*. 2011. Vol. 20. P. 1509-1514. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9398-y>
- [17] QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov. *Molecular informatics*. 2011. Vol. 30, Iss. 2-3. P. 241-250. <https://doi.org/10.1002/minf.201000151>
- [18] PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov. *Bioinformatics*. 2000. Vol. 16, Iss. 8. P. 747-748. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>
- [19] Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. P. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [20] Online chemical modeling environment (OCHEM): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information / I. Sushko, S. Novotarskyi, R. Körner et al. *Journal of computer-aided molecular design*. 2011. Vol. 25, Iss. 6. P. 533-554. <https://doi.org/10.1007/s10822-011-9440-2>
- [5] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 46(1-3), 3-26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
- [6] 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>
- [7] 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>
- [8] Küçükgülzel, 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>
- [9] Sharba, A. H., Al-Bayati, R. H., Aouad, M., & Rezki, N. (2005). Synthesis of oxadiazoles, thiadiazoles and triazoles derived from benzo[b]thiophene. *Molecules*, 10(9), 1161-1168. <https://doi.org/10.3390/10091161>
- [10] Marques, A. F., Esser, D., Rosenthal, P. J., Kassack, M. U., & Lima, L. M. (2013). Falcipain-2 inhibition by suramin and suramin analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21(13), 3667-3673. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.047>
- [11] Hessle, L., Johnson, K. A., Anderson, H. C., Narisawa, S., Sali, A., Goding, J. W., Terkeltaub, R., & Millan, J. L. (2002). Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(14), 9445-9449. <https://doi.org/10.1073/pnas.142063399>
- [12] Ali, K. A., Ragab, E. A., Farghaly, T. A., & Abdalla, M. M. (2011). Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo [4,3-a] pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents. *Acta poloniae pharmaceutica*, 68(2), 237-247.
- [13] Di Virgilio F. (2012). Purines, purinergic receptors, and cancer. *Cancer research*, 72(21), 5441-5447. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1600>
- [14] Raper, E. S. (1996). Complexes of heterocyclic thionates. Part 1. Complexes of monodentate and chelating ligands. *Coordination Chemistry Reviews*. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(95\)01233-8](https://doi.org/10.1016/0010-8545(95)01233-8)
- [15] Amir, M., & Shikha, K. (2004). Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 39(6), 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.02.008>
- [16] Goel, R. K., Singh, D., Lagunin, A., & Poroikov, V. (2011). PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products. *Medicinal Chemistry Research*, 20, 1509-1514. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9398-y>
- [17] Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2011). QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular informatics*, 30(2-3), 241-250. <https://doi.org/10.1002/minf.201000151>
- [18] Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2000). PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*, 16(8), 747-748. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>
- [19] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [20] 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>