



Фармакологічний потенціал 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1-алкіл-1,2,4-тріазолій бромідів

A. С. Гоцуля^{1b}*A,D, O. I. Панасенко^{1b}A,E,F, T. С. Британова^{1b}B,C,D

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Створення нових похідних 1,2,4-тріазолу є перспективним у галузі розробки інноваційних лікарських засобів. Важливим фактором, який зумовлює вибір дослідників на користь похідних цієї гетероциклічної системи, є можливість створювати хімічні системи з необхідними фармакокінетичними та фармакодинамічними параметрами, що забезпечує необхідний вплив на визначені біологічні мішені. Окремо слід наголосити на порівняно низькому рівні токсичності та невисоких ризиках мутагенності, що властиві тріазоловмісним біологічно активним сполукам. Синергічне поєднання названих характеристик створює сприятливі умови для формування комплексного ефекту, який зрештою дає змогу одержати оригінальну біологічно активну субстанцію та відкриває нові можливості для успішного лікування різних захворювань. Важливим інструментом на шляху до одержання біоактивних молекул, який дає змогу успішно досягнути необхідних результатів, є використання широкого спектра хімічних перетворень і функціоналізацій. У цьому аспекті 1,2,4-тріазол і його похідні надають можливість практичної реалізації повного спектра необхідних хімічних перетворень для формування покращених фармакокінетичних і фармакодинамічних показників.

Мета роботи – попереднє оцінювання можливості створення на основі 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1-алкіл-1,2,4-тріазолій галогенідів біологічно активної субстанції.

Матеріали і методи. Для оцінювання безпеки та потенційної токсичності названих сполук виконали *in silico* аналіз, який реалізовували за допомогою програмного забезпечення T.E.S.T., розробленого Агентством з охорони навколишнього середовища США. Використано SwissADME онлайн-ресурс як ефективний інструмент дослідження фізико-хімічних властивостей і фармакокінетичних параметрів запропонованих для вивчення сполук. Застосовано метод молекулярного докінгу, який використовує різні обчислювальні алгоритми для прогнозування та аналізу взаємодії: визначення можливих місць зв'язування, оцінювання енергії зв'язування та просторового взаємного розташування молекул. Моделі лігандів створено за допомогою програм MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8 і AutoDockTools-1.5.6. Для підготовки ензимів для аналізу застосували програмні засоби Discovery Studio 4.0 та AutoDockTools-1.5.6; для прямого молекулярного докінгу – програму Vina, яка дає змогу прогнозувати й оцінювати взаємодію між молекулою-лігандом і тривимірною структурою цільового білка, враховуючи їхню енергетичну та просторову сумісність.

Результати. Здійснено прескринінговий аналіз віртуального набору бромідів 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1-алкіл-1,2,4-тріазолію, які є потенційними кандидатами для наступного синтезу біологічно активних сполук. На предиктивному рівні встановлено загальний рівень токсичності та нешкідливості. Встановили ключові фізико-хімічні характеристики молекул, а також виявлено загальні фармакокінетичні показники, що дає змогу краще зрозуміти їхню взаємодію та поведінку в організмі. Активні центри модельних ферментів проаналізували за допомогою програмного забезпечення Vina, що сприяє кращому розумінню взаємодії ензимів з їхніми субстратами. Відповідно до результатів досліджень, збільшену імовірність формування протизапальних і протиракових властивостей визначають в 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1,2,4-тріазолію галогенідів з непарною кількістю атомів Карбону. Найвищою афінністю до ланостерол 14 α -деметилази характеризуються похідні з октильним і нонільним замісниками; це свідчить про певну імовірність виявлення протирибкової активності.

Висновки. Прогноз щодо створення біологічно активної субстанції з використанням 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1,2,4-тріазолію галогенідів є досить позитивним. Фармакодинамічні *in silico* дослідження дають змогу ідентифікувати цю групу сполук як потенційне джерело одержання біологічно активних речовин із протизапальною, протирибковою та протираковою активністю.

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

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2024. Т. 17, № 2(45). С. 115-121

Pharmacological potential of 3,5-dimethyl-4-(3-(5-nitrofuranyl)allylidenamino)-1-alkyl-1,2,4-triazolium bromides

A. S. Hotsulia, O. I. Panasenko, T. S. Brytanova

The discovery of new 1,2,4-triazole derivatives offers significant potential for the development of innovative medications. Researchers often favor derivatives of this heterocyclic system due to their ability to create chemical structures with desired pharmacokinetic and pharmacody-

ARTICLE INFO



UDC 547.792:223:546.141]:615.015.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2024.2.302351

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(2):115-121

Keywords: 1,2,4-triazole, properties, *in silico* studies, biological potential.

*E-mail: andrey.goculya@gmail.com

Received: 19.04.2024 // Revised: 30.04.2024 // Accepted: 06.05.2024

dynamic properties, allowing for targeted effects on specific biological targets. Importantly, biologically active compounds containing triazole have demonstrated relatively low toxicity and minimal risks of mutagenicity. The synergistic combination of these characteristics provides favorable conditions for the development of complex therapeutic effects, ultimately leading to the creation of novel biologically active substances and offering new avenues for the effective treatment of various diseases.

Indeed, the utilization of a diverse array of chemical transformations and functionalizations is crucial for obtaining bioactive molecules with desired properties. In this context, 1,2,4-triazole and its derivatives offer a platform for executing a comprehensive range of chemical transformations, thereby enabling the development of compounds with enhanced pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

The aim of the study was to preliminarily assess the possibility of creating a biologically active substance based on 3,5-dimethyl-4-(3-(5-nitrofuranyl)allylidenamino)-1-R-1,2,4-triazole halides.

Materials and methods. *In silico* analysis was used to assess the safety and potential toxicity of the presented compounds, which was implemented using the T.E.S.T. software developed by the US Environmental Protection Agency. SwissADME is an online resource as an effective tool for studying the physicochemical properties and pharmacokinetic parameters of the compounds proposed for study. A molecular docking method that uses a variety of computational algorithms to predict and analyze interactions, including determining the presence of possible binding sites, estimating binding energies, and the spatial arrangement of molecules. The ligand models were created using MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8, and AutoDockTools-1.5.6. Discovery Studio 4.0 and AutoDockTools-1.5.6 have been used to prepare the enzymes for analysis. For direct molecular docking, Vina software has been used, which allows predicting and evaluating the interaction between the ligand molecule and the three-dimensional structure of the target protein, taking into account their energy and spatial compatibility.

Results. A virtual set of 3,5-dimethyl-4-(3-(5-nitrofuranyl)allylidenamino)-1-alkyl-1,2,4-triazolium bromides was prescreened, which are potential candidates for the further synthesis of biologically active compounds. The general level of toxicity and harmlessness was determined at the predictive level. The key physicochemical characteristics of the molecules have been determined and the general pharmacokinetic parameters have been identified, which allows for a better understanding of their interaction and behavior in the body. The active sites of the model enzymes were analyzed using Vina software, which contributes to a deeper understanding of the interaction of enzymes with their substrates.

According to the results of the study, an increased probability of the formation of anti-inflammatory and anticancer properties occurs in 1-alkyl derivatives of 3,5-dimethyl-4-(3-(5-nitrofuranyl)allylidenamino)-1,2,4-triazolium halides with an odd number of Carbon atoms. Instead, the highest affinity for lanosterol 14 α -demethylase has been demonstrated in the studied derivatives with octyl and nonyl substituents, which shows a certain probability of antifungal activity.

Conclusions. The prognosis for the creation of a biologically active substance using 1-alkyl derivatives of 3,5-dimethyl-4-(3-(5-nitrofuranyl)allylidenamino)-1,2,4-triazolium halides is quite favorable.

Keywords: 1,2,4-triazole, properties, in silico studies, biological potential.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(2):115-121

Дослідження, спрямовані на створення біологічно активних речовин із використанням азотовмісних гетероциклічних систем, є ключовим напрямом у фармацевтичній галузі [1,2,3,4]. Одна з головних переваг гетероциклічних сполук – їхня здатність до доступної хімічної трансформації, що може дати змогу сформувавши необхідні фізико-хімічні або біологічні властивості [5,6,7,8]. Очікуваним наслідком може бути одержання інноваційного лікарського засобу [9].

Підвищений рівень наукового інтересу дослідників до похідних 1,2,4-тріазолу пов'язаний зі значною фармакологічною різноманітністю, що сприяє створенню необхідних умов і дає змогу розробляти нові лікарські засоби [5,6,7,9,10,11,12,13,14]. Реалізація аналізу ліганд-рецепторної взаємодії дає змогу ідентифікувати ключові точки контакту та визначити оптимальні напрями функціоналізації, спрямовані на покращення афінності, селективності та біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу [15].

Введення до структури цільових молекул аліліденового фрагмента є досить перспективним, враховуючи природу електронних ефектів. Це, своєю чергою, може вплинути на формування певної біологічної відповіді. Додаткове поєднання цього фрагмента з 1,2,4-тріазоловим і 5-нітрофурановими синтонами дає змогу ефективно реалізувати гібрид-фармакофорні підходи на шляху до одержання перспективної та оригінальної біологічно активної субстанції. Додаткова поява в структурі названих

сполук алілільного фрагмента створює сприятливі умови для підвищення імовірності формування певної біологічної активності та може мати необхідний вплив на низку важливих фармакокінетичних показників, наприклад, пов'язаних із біодоступністю.

Отже, враховуючи вагомий науковий потенціал 1-алілілпохідних 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1,2,4-тріазолію галогенідів, дослідження цієї групи сполук для встановлення їхнього фармакологічного профілю є актуальним і практично значущим [16].

Мета роботи

Попереднє оцінювання можливості створення на основі 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1-R-1,2,4-тріазолій галогенідів біологічно активної субстанції.

Матеріали і методи дослідження

Потенційно токсичні сполуки виявляли, використовуючи програмне забезпечення T.E.S.T., що розроблене Агентством з охорони навколишнього середовища США [17]. У цьому дослідженні програму T.E.S.T. застосували для виявлення потенційно токсичних речовин шляхом аналізу їхніх фізико-хімічних властивостей, здатності до накопичення в живих організмах, а також для оцінювання рівня гострої водної токсичності.

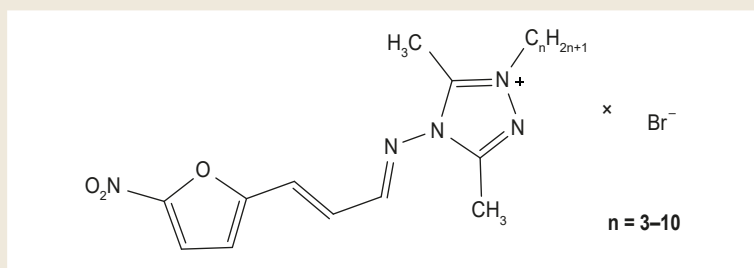


Рис. 1. Структура речовин, які залучені до *in silico* дослідження.

Під час досліджень ADME (поглинання, розподіл, метаболізм, виведення) використали онлайн-програмний пакет SwissADME. Це дало змогу одержати інформацію про різноманітні фармакокінетичні параметри, пов'язані з дослідженими сполуками.

Для докінг-аналізу 3D-моделей лігандів і цільових рецепторів застосували програмний комплекс AutoDockTools [18,19,20]. Структура модельних ферментів отримана з бази даних Protein Data Bank. Процес молекулярного докінгу передбачав три послідовних етапи: підготовки структурних даних лігандів і рецепторів, безпосередньо процесу докінгу, а також аналізу й інтерпретації результатів.

Підготовка ліганду включала кілька етапів:

а) створення структурних формул сполук у форматі *.mol за допомогою MarvinSketch 6.3.0;

б) побудова тривимірних моделей речовин, використовуючи метод молекулярної механіки MM+ і напівемпіричний квантово-механічний метод PM3 з алгоритмом Polak-Ribiere в програмному забезпеченні HyperChem 8;

в) фіксація молекул у форматі *.pdb;

г) конвертація у формат *.pdbqt за допомогою AutoDockTools-1.5.6.

Перед активною роботою з ферментом вжито підготовчих заходів:

а) у модельній структурі виключено такі компоненти, як молекули води та вихідні ліганди; для цього використали Discovery Studio 4.0;

б) конфігурація ферменту збережена у форматі *.pdb;

в) фермент конвертовано у формат *.pdbqt із залученням AutoDockTools-1.5.6.

Далі здійснили молекулярний докінг:

а) процес молекулярного докінгу здійснили за допомогою Vina;

б) результати молекулярного докінгу візуалізовані й проаналізовані графічно за допомогою Discovery Studio 4.0.

Аналіз наукових даних, що одержали у результаті огляду сучасної наукової літератури, дав змогу запропонувати цільову групу сполук для здійснення *in silico* досліджень. Обґрунтовано обрали 1-алкілпохідні 3,5-диметил-4-((3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1,2,4-тріазолію броміди (рис. 1).

Результати

Враховуючи значення варіабельності летальних доз, що одержали внаслідок обчислення, можна включити розглянуті сполуки до групи речовин, що не є потенційно високо небезпечними для спричинення та розвитку отруєння. Інтервал прогнозованих напівлетальних доз становив 358,24–665,24 мг/кг (табл. 1). Найменше розраховане значення LD₅₀ (щури, пероральне введення) належить 1-гексил-3,5-диметил-4-((3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1,2,4-тріазол-1-ій броміду (4), що дає змогу визначити цю сполуку як прогнозовано найбільш токсичну в ряду. Разом із тим встановили, що порівняно найменш небезпечним можна попередньо вважати 1-децил-3,5-диметил-4-((3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1,2,4-тріазол-1-ій броміду (4).

Таблиця 1. *In silico* оцінювання токсичності синтезованих сполук

LC ₅₀ (<i>Daphnia magna</i>), 48 год, log ₁₀ моль/л / мг/л	LC ₅₀ (<i>Pimephales promelas</i>), 96 год, log ₁₀ моль/л / мг/л	Мутагенність	LD ₅₀ (щури, пероральне введення), мг/кг / моль/кг
5,21 / 1,89	6,94 / 3,53 × 10 ⁻²	1,01 / +	372,32 / 2,71
5,34 / 1,45	7,21 / 1,96 × 10 ⁻²	1,01 / +	360,01 / 2,95
5,35 / 1,49	7,36 / 1,44 × 10 ⁻²	0,76 / +	362,74 / 2,96
5,45 / 1,24	7,52 / 1,05 × 10 ⁻²	0,75 / +	358,24 / 2,99
5,52 / 1,08	7,04 / 3,27 × 10 ⁻²	0,79 / +	585,23 / 2,79
5,62 / 0,89	7,13 / 2,8 × 10 ⁻²	0,78 / +	595,28 / 2,80
5,73 / 0,72	7,18 / 2,57 × 10 ⁻²	0,62 / +	655,49 / 2,77
5,84 / 0,59	6,98 / 4,19 × 10 ⁻²	0,62 / +	665,24 / 2,78

Таблиця 2. ADME аналіз досліджених сполук

Показник	1	2	3	4	5	6	7	8
Csp ³	0,36	0,40	0,44	0,47	0,50	0,53	0,55	0,57
ЧОЗ	6	7	8	9	10	11	12	13
MP	94,75	99,55	104,36	109,17	113,97	118,78	123,59	128,39
TPSA, Å ²	93,02	93,02	93,02	93,02	93,02	93,02	93,02	93,02
iLogP	-2,95	-2,81	-2,66	-3,05	-2,59	-2,48	-1,55	-1,81
XLogP3	4,16	4,51	5,05	5,60	6,14	6,68	7,22	7,76
WLogP	-0,86	-0,47	-0,08	0,31	0,70	1,09	1,48	1,87
MLogP	2,35	2,60	2,84	3,08	3,31	3,53	3,75	3,97
SILICOS-IT	0,46	0,85	1,24	1,64	2,04	2,45	2,86	3,27
Log Po/w	0,63	0,94	1,28	1,52	1,92	2,25	2,75	3,01
Lipinski	+	+	+	+	+	-	+	+
Ghose	-	-	+	+	+	+	+	-
Veber	-	+	+	+	+	-	-	-
Egan	+	+	+	+	+	+	+	+
Muegge	+	-	-	-	-	-	-	-
Біодоступність	0,55							
ШКА	В	В	В	В	Н	В	В	В
ГЕБ	-	-	-	-	-	-	-	-
P-gp	-	-	-	-	-	-	-	-
Log Kp, см/с	-5,69	-5,53	-5,23	-4,92	-4,63	-4,33	-4,03	-3,73
PAINS	0	0	0	0	0	0	0	0
Фільтр Бренка	-	-	-	-	-	-	-	-

ЧОЗ: число обортових зв'язків; **MP:** молярна рефрактерність; **ШКА:** шлунково-кишкова адсорбція; **В:** висока, **Н:** низька; **ГЕБ:** гематоенцефалічний бар'єр; **P-gp:** субстрат Р-глікопротеїнового транспортера; **Log Kp:** логарифмічний показник проникнення через шкіру.

аміно)-1,2,4-тріазол-1-ій бромід (8) із зафіксованим показником LD₅₀ на рівні 665,24 мг/кг (табл. 1).

Аналіз фізико-хімічних показників, які включають кількість sp³-гібридних атомів Карбону, молекулярну рефракцію та топологічну площину полярної поверхні, дає змогу визначити одержані результати як такі, що повністю відповідають необхідним критеріям і формують позитивний прогноз щодо біодоступності в разі перорального застосування (табл. 2). Разом із тим, лише сполуки 1–4 відповідають необхідному інтервалу значень, пов'язаних із кількістю обортових зв'язків. Тобто тільки ці сполуки мають максимально сприятливу здатність утворювати необхідну конформацію у місці зв'язування з білком-мішенню (табл. 2). Значення iLogP формуються в прийнятному інтервалі та вказують на можливість транспортуватись через клітинні мембрани та долати біологічні бар'єри. Інший фармакокінетичний показник – Кр – показує обмежені перспективи щодо введення досліджених речовин до м'яких лікарських форм, що підтверджують дані в інтервалі -3,73 ... -5,69 см/с. Усі речовини, що вивчали, не є субстратом до Р-глікопротеїну. Цей білок є важливим компонентом бар'єрних систем в організмі, зокрема він забезпечує захист

центральної нервової системи від потенційно шкідливих речовин, які можуть потрапити до мозку. Коли сполуки стають субстратами для Р-глікопротеїну, то це означає, що вони можуть бути виведені з клітин за допомогою цього білка.

Аналіз результатів подолання фільтрів, що використовує платформа SwissADME та поширені серед відомих фармацевтичних виробників, показав загальну позитивну динаміку їх подолання. Тільки фільтр Мугге мав певні обмеження (табл. 2).

Використання критеріїв Еббот для додаткового визначення біодоступності показало, що досліджені речовини повинні мати всмоктування у шлунково-кишковому тракті щурів, еквівалентне 1/10 від одержаної дози. Загалом очікується висока пасивна адсорбція у шлунково-кишковому тракті, крім речовини 5, щодо якої визначено низьку ймовірність надходження до організму людини цим шляхом. Водночас усі речовини, що вивчали, визначено як нездатні подолати гематоенцефалічний бар'єр.

Серед структур, які вивчали, не виявлено сполук, що набувають ознак PAINS (Pan-Assay Interference Compounds). Це виключає формування помилкових або неточних результатів під час досліджень.

Відповідно до результатів аналізу, що показали нездатність усіх досліджених сполук подолати фільтр лікопідності Бренка, можна попередньо припустити причини цього явища. Так, насамперед привертає увагу наявність ненасичених зв'язків в аліліденовому фрагменті, що визначає підвищену реакційну здатність молекули. Це підвищує ймовірність утворення токсичних проміжних метаболітів.

Також привертає увагу NO₂-група, що, як відомо, сприяє посиленню токсичних властивостей молекули.

Аналіз результатів молекулярного докінгу досліджених сполук до активного центру циклооксигенази-2 дав змогу визначити цікаву особливість похідних із непарною кількістю атомів Карбону в алкільному заміснику – активнішу здатність до взаємодій із циклооксигеназою-2 (ЦОГ-2) порівняно зі сполуками з парною кількістю атомів Карбону (табл. 3).

Подібну закономірність встановили й під час визначення природи амінокислотних залишків, які залучали у процес формування зв'язків і типів хімічних зв'язків: молекули з непарною кількістю Карбонів в алкільному заміснику характеризуються здатністю формувати ширший спектр хімічних зв'язків, що формуються за участю значної кількості амінокислотних залишків. Наприклад, координацію в активному центрі сполуки 9 визначають такими типами хімічних зв'язків:

1) міжмолекулярним водневим хімічним зв'язком, який утворюється за участю атомів Оксигену нітрогрупи 5-нітрофуранового синтону та амінокислотних залишків аргініну (ARG A: 514), проліну (PRO A: 86) та тирозину (TYR A: 356);

2) π-аніонною взаємодією, що виникає завдяки залученню залишку глютамінової кислоти (GLU A: 525) до контакту з π-електронною системою фуранового фрагмента;

3) алкільними зв'язками, що виникають у разі залучення залишків аланіну (ALA A: 528), валіну (VAL A: 350, VAL A: 524), лейцину (LEU A: 353), метіоніну (MET A: 523), фенілаланіну (PHE A: 519) та триптофану (TRP A: 388);

4) π-алкільними зв'язками, що утворюються за участю залишків валіну (VAL A: 89) у координації з π-хімічним зв'язком фуранового фрагмента.

Молекулярний докінг сполук, що вивчали, до центрів зв'язування з ланостерол 14α-деметилазою показав: подовження карбонового ланцюга алкільного замісника поступово збільшує можливість активного впливу на цей фермент (табл. 4). Серед активних сполук, найімовірніше, може бути речовина 6. Аналіз взаємодій дає змогу ідентифікувати природу хімічних зв'язків, що при цьому формуються. Так, ідентифіковано лише гідрофобні взаємодії, серед них переважають алкільні та π-алкільні. Перший тип реалізується за участю залишків аланіну (ALA A: 400), лейцину (LEU A: 315, LEU A: 321), проліну (PRO A: 320), фенілаланіну (PHE A: 387), а також цистеїну (CYS A: 394). Другий – за участю залишків аланіну (ALA A: 256), лейцину (LEU A: 321) та тирозину (TYR A: 76). Окремо зауважимо, що участь у

Таблиця 3. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із ЦОГ-2

№	E _{min}	№	E _{min}	№	E _{min}
1	-7,5	3	-7,3	6	-3,8
2	-5,8	4	-6,4	7	-7,4
Диклофенак	-8,4	5	-7,4	8	-2,0

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

Таблиця 4. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із ланостерол 14α-деметилазою

№	E _{min}	№	E _{min}	№	E _{min}
1	-7,5	3	-8,6	6	-9,6
2	-7,8	4	-8,4	7	-9,5
Флуконазол	-10,8	5	-8,1	8	-7,4

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

Таблиця 5. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із кіназою анапластичної лімфоми

№	E _{min}	№	E _{min}	№	E _{min}
1	-7,9	3	-8,2	6	-6,2
2	-7,6	4	-6,5	7	-8,2
Кризотиніб	-9,4	5	-7,9	8	-6,2

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

цьому типі взаємодії реалізується і за участю π-зв'язків аліліденового фрагмента, і за участю π-зв'язку фуранового синтону. Серед інших типів взаємодій окремо виявлено міжмолекулярні водневі хімічні зв'язки, що утворюються між атомом Оксигену нітрогрупи фуранового фрагмента та Гідрогенами залишків цистеїну (CYS A: 394).

За результатами докінгу речовин, що вивчали, до центру зв'язування з кіназою анапластичної лімфоми, жодна з цих речовин не має значення мінімальної енергії комплексоутворення на рівні кризотинібу як препарату порівняння. Однак встановлено загальну закономірність, що передбачає: похідні з непарною кількістю атомів Карбону в алкільному заміснику є більш потенційними претендентами для дослідження; це пов'язано з виявленням протиракових властивостей (табл. 5). Серед найперспективніших претендентів для наступних досліджень – сполука 3, що має такі типи міжмолекулярної взаємодії:

1) алкільні контакти, які утворюються за участю залишків аланіну (ALA A: 1148) та лейцину (LEU A: 1122, LEU A: 1198), що координуються з алкільним замісником;

2) π-алкільні контакти, які формуються за участю залишків лізину (LYS A: 1150) та валіну (VAL A: 1130) та π-електронної системи фуранового синтону;

3) амід π-стекингові процеси, що активно виявляються у контактах залишків гліцину (GLY A: 1269) з ароматичною системою фуранового кільця.

Підтримують названі контакти ван дер Ваальсові сили міжмолекулярної взаємодії, що реалізуються за участю залишків аспарагінової кислоти (ASP A: 1270).

Обговорення

Проведені *in silico* дослідження токсикологічних характеристик речовин, які вивчали, за допомогою онлайн-ресурсу Т.Е.С.Т. дають підстави зробити висновок: подовження карбонового ланцюга, що формує замісник при першому атомі Нітрогену тріазолового синтону, супроводжується зменшенням імовірної токсичності в ряду 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1,2,4-тріазолію галогенідів.

Оцінювання результатів аналізу фізико-хімічних показників підтвердило досить сприятливий прогноз щодо біодоступності дослідженого ряду сполук у разі їх перорального застосування. Втім, оптимальний характер будови молекули мають саме 1-метил-, 1-етил-, 1-пропіл і 1-бутилпохідні цієї гетероциклічної системи, що позначається на максимально сприятливій конформативній здатності для зв'язування з рецепторами органа-мішені. Додатково зазначимо, що, незважаючи на загальні позитивні тенденції щодо подолання біологічних бар'єрів і клітинних мембран, проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр є малоімовірним.

За результатами молекулярного докінгу сполук, що вивчали, до ЦОГ-2, є сенс звернути особливу увагу на похідні 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1,2,4-тріазолію броміди з непарною кількістю атомів Карбону в заміснику за першим положенням тріазолового синтону, оскільки ці сполуки мають значущий потенціал протизапальної активності.

Аналіз докінгових взаємодій із ланостерол 14 α -деметилазою показав сприятливий вплив, що виявляється внаслідок збільшення довжини названого алкільного замісника на формування імовірної протигрибкової активності.

Менш перспективними є результати докінгу досліджених речовин до центру зв'язування з кіназою анапластичної лімфоми. Втім, як і для ЦОГ-2, імовірніше, активними можуть виявитись алкілпохідні в ряду сполук, що вивчали, саме з непарною кількістю атомів Карбону. Це потрібно врахувати під час наступних досліджень сполук цієї групи.

Висновки

1. Прогноз щодо створення біологічно активної субстанції з використанням 1-алкілпохідних 3,5-диметил-4-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліденаміно)-1,2,4-тріазолію галогенідів є досить позитивним.

2. Фармакодинамічні *in silico* дослідження дають змогу ідентифікувати цю групу сполук як потенційне джерело одержання біологічно активних речовин із протизапальною, протигрибковою та протираковою активністю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Information about the authors:

Hotsulia A. S., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9696-221X](https://orcid.org/0000-0001-9696-221X)

Panasenko O. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

Brytanova T. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1805-4552](https://orcid.org/0000-0003-1805-4552)

Відомості про авторів:

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

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

References

1. Elmongy EI, Alanazi WS, Aldawsari AI, Alfaouri AA, Binsuwaidan R. Antimicrobial Evaluation of Sulfonamides after Coupling with Thienopyrimidine Coplanar Structure. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(2):188. doi: [10.3390/ph17020188](https://doi.org/10.3390/ph17020188)
2. Afsarian MH, Farjam M, Zarenezhad E, Behrouz S, Rad MN. Synthesis, Antifungal Evaluation and Molecular Docking Studies of Some Tetrazole Derivatives. *Acta Chim Slov*. 2019;66(4):874-87.
3. Shcherbyna R, Panasenko O, Polonets O, Nedorezaniuk N, Duchenko M. 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*. 2021;45(3):504-14. doi: [10.33483/jfpau.939418](https://doi.org/10.33483/jfpau.939418)
4. Samelyuk Y, Kaplaushenko A. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, Containing methoxyphenyl substituents at c5atoms, Their antipyretic activity, Propensity to adsorption and acute toxicity. *J Chem Pharm Res*. 2014;6(5):1117-21.
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):242-52. doi: [10.33483/jfpau.580011](https://doi.org/10.33483/jfpau.580011)
6. Gotsulya A, Zazharskyi V, Parchenko V, Davydenko P, Kulishenko O, Brytanova T. 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*. 2022;42(3):149-55. doi: [10.52794/hujpharm.1011368](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368)
7. Demchenko S, Lesyk R, Yadlovskiy O, Holota S, Yarmoluk S, Tsyhanov S, et al. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Scientia pharmaceutica*. 2023;91(2):26-6. doi: [10.3390/scipharm91020026](https://doi.org/10.3390/scipharm91020026)
8. Karpenko Y, Hunchak Y, Gutyj B, Hunchak A, Parchenko M, Parchenko V. 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*. 2022;(2):18-25. doi: [10.15587/2519-4852.2022.255848](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848)
9. Abdellatif KR, Abdelal EK, Elshemy HA, Philoppes JN, Hassanein EH, Kahk NM. Optimization of pyrazole-based compounds with 1,2,4-triazole-3-thiol moiety as selective COX-2 inhibitors cardioprotective drug candidates: Design, synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory, ulcerogenicity, cardiovascular evaluation, and molecular modeling studies. *Bioorg Chem*. 2021;114:105122. doi: [10.1016/j.bioorg.2021.105122](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105122)
10. Fadaly WA, Elshaier YA, Hassanein EH, Abdellatif KR. New 1,2,4-triazole/pyrazole hybrids linked to oxime moiety as nitric oxide donor

- celecoxib analogs: Synthesis, cyclooxygenase inhibition anti-inflammatory, ulcerogenicity, anti-proliferative activities, apoptosis, molecular modeling and nitric oxide release studies. *Bioorg Chem.* 2020;98:103752. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.103752](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103752)
11. Bian M, Ma QQ, Wu Y, Du HH, Guo-Hua G. Small molecule compounds with good anti-inflammatory activity reported in the literature from 01/2009 to 05/2021: a review. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2021;36(1):2139-59. doi: [10.1080/14756366.2021.1984903](https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1984903)
 12. Azim T, Wasim M, Akhtar MS, Akram I. An in vivo evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1, 2, 4 Triazole derivatives. *BMC Complement Med Ther.* 2021;21(1):304. doi: [10.1186/s12906-021-03485-x](https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x)
 13. Fedotov SO, Hotsulia AS. 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):268-74. doi: [10.14739/2409-2932.2021.3.243176](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176)
 14. Fedotov SO, Hotsulia AS. 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. 2023;16(2):121-9. doi: [10.14739/2409-2932.2023.2.279460](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.279460)
 15. Chekman IS, Nebesna TY, Symonov PV. In silico: novyi napriam v rozrobtsi farmakolohichnykh ta farmatsevychnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. *Klinichna farmatsiia.* 2012;16(2):4-14. Ukrainian.
 16. Brytanova TS. [Synthesis, chemical and biological properties of derivatives of 4-benzylidenamino- and 4-(furan-2-yl)methylenamino)-1-R-4H-1,2,4-triazolium halogenides] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia: Zaporozhye State Medical University; 2012 [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/search-doc/0412U003044/>
 17. US EPA O. Toxicity Estimation Software Tool (TEST) [Internet]. www.epa.gov. 2015. Available from: <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>
 18. Biovia [Internet]. Dassault Systèmes. 2023 [cited 2024 Apr 11]. Available from: <http://www.3dsbiovia.com>
 19. ChemAxon – Software Solutions and Services for Chemistry & Biology [Internet]. chemaxon.com. Available from: <http://www.chemaxon.com>
 20. Protein Data Bank [Internet]; [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.rcsb.org/>