



Дослідження фармакологічного потенціалу похідних *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензаміду

С. О. Федотов^{id A-D}, А. С. Гоцуля^{id E,F}

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

Рациональне проектування нових біологічно активних сполук базується на використанні ефективних структурних фрагментів, що можуть забезпечувати високу біоспорідненість, сприятливі фармакокінетичні властивості та належний профіль безпеки. Особливе місце з-поміж них посідають скафолди на основі 1,2,4-тріазолу та індолу, що є компонентами фармакологічно активних молекул внаслідок здатності брати участь у різноманітних типах молекулярних взаємодій. Поєднання 1,2,4-тріазолового та індольного фрагментів у межах однієї молекули сприяє створенню кон'югованих систем із потенційно багатофункціональною активністю, що розширює можливості в одержанні нових лікарських агентів. Комп'ютерне прогнозування токсикологічних і фармакокінетичних властивостей на ранніх етапах розробки є ключовою стратегією для оптимізації процесу скринінгу. Застосування *in silico* методів дає змогу своєчасно оцінити безпечність, ADME-профіль і біологічний потенціал сполук до здійснення експериментальних досліджень.

Мета роботи – *in silico* оцінювання токсикологічних властивостей, ADME-параметрів і результатів молекулярного докінгу проектних сполук ряду *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамідів для обґрунтування доцільності їх синтезу та наступного створення оригінальної біологічно активної субстанції.

Матеріали і методи. Проектування молекулярних структур для *in silico* досліджень здійснили на основі критичного аналізу даних наукової літератури та фундаментальних принципів органічної хімії. Це дало змогу раціонально інтегрувати відомі фармакофорні елементи у компактні молекулярні каркаси. Прогнозування профілю безпеки та потенційних токсикологічних ризиків здійснили, застосувавши платформу TEST (Toxicity Estimation Software Tool). Фізико-хімічні властивості та фармакокінетичну поведінку сполук оцінювали за допомогою онлайн-ресурсу SwissADME. Сучасні методики молекулярного докінгу використано для виявлення потенційних сайтів зв'язування з модельними ензимами, а також для характеристики енергетичних і просторових особливостей взаємодії ліганд – мішень. Структуру лігандів побудували за допомогою програм MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8 та AutoDock Tools 1.5.6, а підготовку білкових мішеней здійснили з використанням Discovery Studio 4.0 та AutoDock Tools 1.5.6. Докінгове моделювання виконано за допомогою AutoDock Vina, що забезпечує точне прогнозування взаємодій ліганд – білок на основі енергетичної та стеричної сумісності.

Результати. Похідні *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензаміду характеризуються вірогідно помірною або низькою токсичністю щодо водних організмів (*Daphnia magna*, *Pimephales promelas*), не мають мутагенного потенціалу. Прогнозовані значення пероральної токсичності (LD_{50}) у щурів становили 470–990 мг/кг, що свідчить про відносно безпечний профіль сполук. Фармакокінетичний аналіз дав змогу встановити високу ароматичність, низький ступінь насиченості вуглецевих зв'язків і варіабельну водорозчинність. Серед досліджених структур найбільш сприятливі властивості мали 2-бром-4-фтор-*N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамід, 2-бром-*N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамід, 4-фтор-*N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамід та *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)-тіофен-2-карбоксамід. Ці сполуки визначено як найперспективніші кандидати для подальшого синтезу та біологічного дослідження.

Висновки. Комп'ютерне моделювання показало, що низка змодельованих похідних *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензаміду характеризується відносно безпечним токсикологічним профілем і сприятливими фармакокінетичними властивостями, не має мутагенного потенціалу. На основі комплексного *in silico* оцінювання для наступних експериментальних досліджень рекомендовано чотири сполуки, що визначені як найбільш перспективні з погляду безпечності та потенційної біоактивності.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, індольне ядро, *in silico* оцінювання, оцінка безпечності.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 2(48). С. 148-159

ARTICLE INFO



UDC 547.792'826/.827+547-326]:615.31.015.4
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.2.328643

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):148-159

Keywords: 1,2,4-triazole, indole core, *in silico* evaluation, safety.

Received: 04.04.2025 // Revised: 27.05.2025 // Accepted: 02.06.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](#)

Evaluation of the pharmacological potential of *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamides

S. O. Fedotov, A. S. Hotsulia

The rational design of new biologically active compounds is based on the use of effective structural fragments, capable of ensuring high biosimilarity, favorable pharmacokinetic properties and an appropriate safety profile. Among them, 1,2,4-triazole and indole cores occupy a special place, being widely represented in pharmacologically active molecules due to their ability to participate in various types of molecular interactions. The combination of 1,2,4-triazole and indole fragments within a single molecule promotes the creation of conjugated systems with potentially multifunctional activity, thereby expanding the opportunities for the discovery of new therapeutic agents. Early-stage computer-based prediction of toxicological and pharmacokinetic properties remains a key strategy for optimizing the screening process. The application of *in silico* methods allows timely assessment of the safety, ADME profile and biological potential of compounds prior to experimental investigations.

Aim. This study aimed to perform an *in silico* assessment of the toxicological properties, ADME parameters, and molecular docking profiles of newly designed compounds belonging to the *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo-[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide series, in order to substantiate their synthesis and guide further experimental validation.

Materials and methods. Molecular structure design for *in silico* studies was guided by a critical analysis of the scientific literature and fundamental principles of organic chemistry, allowing the rational incorporation of established pharmacophoric elements into compact molecular frameworks. Safety profiles and potential toxicological risks were predicted using the TEST (Toxicity Estimation Software Tool) platform. Physicochemical properties and pharmacokinetic behaviors were evaluated through the SwissADME online resource. Advanced molecular docking techniques were employed to identify potential binding sites with model enzymes and to characterize the energetic and spatial features of ligand-target interactions. Ligand structures were generated using MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8, and AutoDock Tools 1.5.6, while protein targets were prepared with Discovery Studio 4.0 and AutoDock Tools 1.5.6. Docking simulations were conducted with AutoDock Vina, enabling accurate modeling of ligand-protein binding based on energetic and steric complementarity. This integrative *in silico* approach facilitated the early-stage evaluation of biological potential and safety profiles prior to experimental validation.

Results. The investigated *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo-[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide derivatives exhibited statistically significant moderate to low toxicity towards aquatic organisms (*Daphnia magna*, *Pimephales promelas*) and lacked mutagenic potential. The predicted oral toxicity values (LD₅₀) in rats ranged from 470 mg/kg to 990 mg/kg, indicating a relatively safe profile for the compounds. Pharmacokinetic analysis revealed high aromaticity, a low degree of carbon bond saturation, and variable water solubility among the studied compounds. The most favorable properties were observed for 2-bromo-4-fluoro-*N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide, 2-bromo-*N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo-[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide, 4-fluoro-*N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)benzamide and *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)-thiophene-2-carboxamide. These compounds were identified as the most promising candidates for further synthesis and biological evaluation.

Conclusions. Computer modeling demonstrated that a series of designed *N*-((5-phenyl-6,11-dihydro-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,4-*b*]indol-2-yl)methyl)-benzamide derivatives is characterized by a relatively safe toxicological profile, absence of mutagenic potential and favorable pharmacokinetic properties. Based on comprehensive *in silico* evaluation, four compounds exhibiting the most promising characteristics in terms of safety and potential bioactivity are recommended for further experimental studies.

Keywords: 1,2,4-triazole, indole core, *in silico* evaluation, safety.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):148-159

Створення нових сполук із залученням гетероциклічних систем залишається одним із ключових напрямів сучасної медичної хімії. Індольні фрагменти завдяки своїй структурній різноманітності та значному біологічному потенціалу посідають важливе місце з-поміж привілейованих скелетів біоактивних молекул [1,2,3,4]. Разом із тим, 1,2,4-тріазольне ядро сприяє формуванню широкого спектра фармакологічних активностей: антимікробної, протигрибкової, противірусної, антиоксидантної та транквілізуючої. Це робить його перспективним під час розробки нових терапевтичних агентів [5,6,7,8,9,10].

Ідея молекулярної гібридизації, що полягає в раціональному об'єднанні біоактивних фрагментів в одній молекулі, є перспективною стратегією для створення сполук із розширеним або посиленням біологічним профілем. Зокрема, кон'югація індольного та 1,2,4-тріазольного циклів в одній структурі відкриває нові можливості для одержання молекул із мультимішеневою дією, які можуть впливати на процеси клітинного циклу, ферментативної активності та сигнальних шляхів.

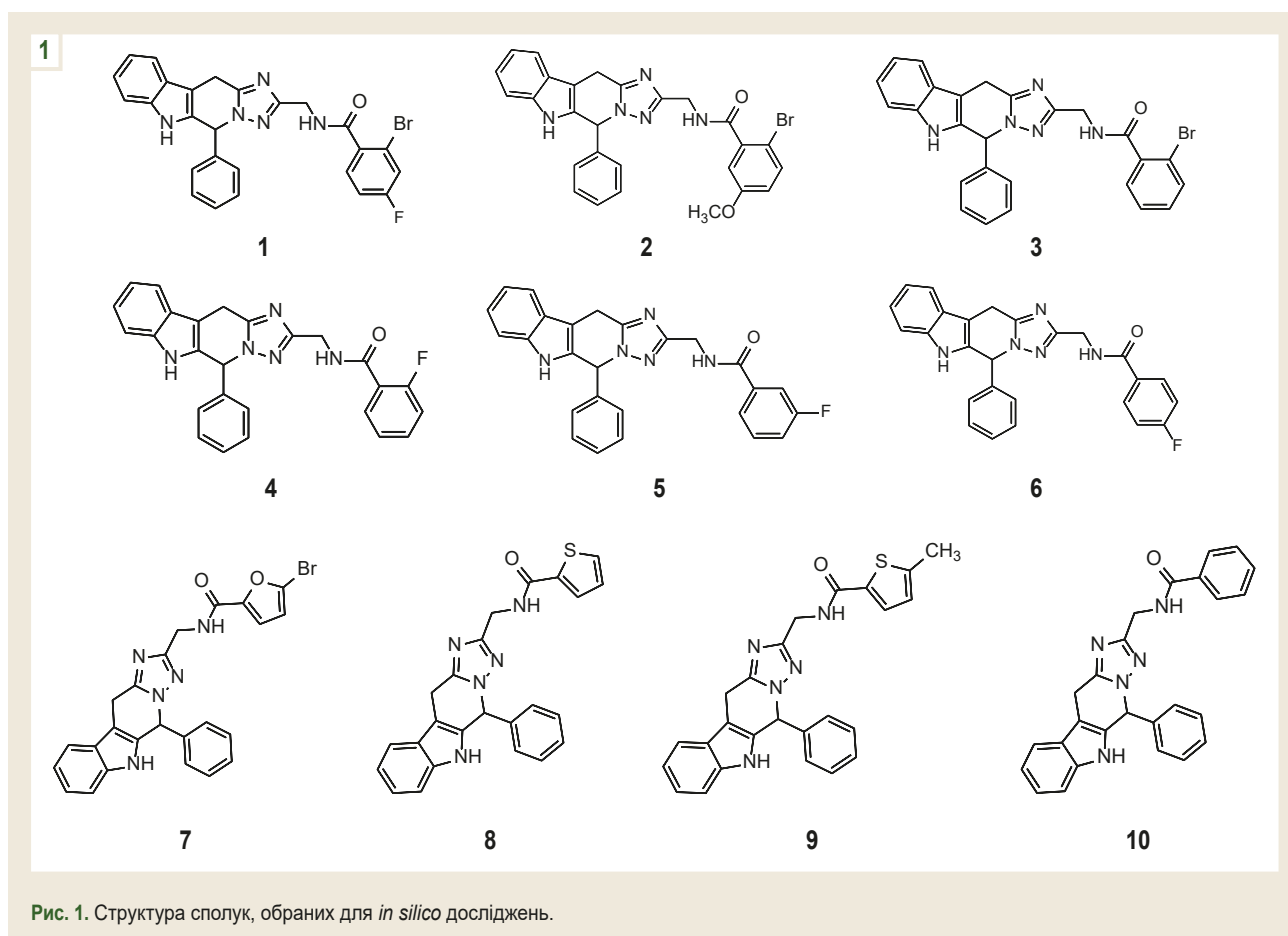
Мета роботи

In silico оцінювання токсикологічних властивостей, ADME-параметрів і результатів молекулярного докінгу проєктних сполук ряду *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамідів для обґрунтування доцільності їх синтезу та наступного створення оригінальної біологічно активної субстанції.

Матеріали і методи дослідження

Віртуальну бібліотеку сполук для *in silico* досліджень сформували на основі аналізу даних із наукових джерел, беручи до уваги основні принципи органічної хімії. Це забезпечило раціональну інтеграцію відомих фармакофорних елементів у структурно конденсовані цільові системи (рис. 1).

Для оцінювання безпеки та потенційної токсичності сполук здійснено *in silico* прогнозування з використанням програмного забезпечення TEST (Toxicity Estimation Software Tool, версія 5.1.2) [11]. Цей інструмент ґрунту-



ється на застосуванні методів кількісного аналізу взаємозв'язку між структурою та активністю (QSAR), аналізі структурних аналогів для передбачення мутагенного потенціалу речовин. Мутагенний потенціал оцінювали шляхом виявлення характерних структурних фрагментів, що можуть індукувати генетичні мутації. На наступному етапі визначали вплив сполук на водні екосистеми шляхом прогнозування їхньої токсичності щодо *Daphnia magna* та *Pimephales promelas*. Рівень токсичності кількісно характеризували за допомогою показників LC_{50} , а прогнозовані значення гострої токсичності наведено як LD_{50} (мг/кг і моль/кг).

Для аналізу можливих молекулярних механізмів взаємодії сполук із білковими мішенями здійснено молекулярне докінгування. Вибір молекулярних мішеней обґрунтований прогнозованими напрямками біологічної активності сполук, структура яких містить фармакофорні фрагменти, що асоційовані з відповідною дією. Так, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) є ключовим ферментом у розвитку запального процесу, тому її інгібування визначають як показник потенційної протизапальної активності. Ланостерол 14 α -деметилаза, що бере участь у біосинтезі ергостеролу в клітинах грибів, є мішенню для протигрибкових препаратів. Пептидна деформілаза бактерій *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* – життєво необхідний фермент для білкового синтезу та функціонування мікроорганізмів, тому її інгібування

свідчить про можливу антимікробну активність. Кіназу анапластичної лімфоми, що відіграє важливу роль у розвитку окремих форм злоякісних пухлин, обрано як мішень для оцінювання потенційної протипухлинної дії.

Моделі лігандів побудовано за допомогою програмного забезпечення MarvinSketch 6.3.0, HyperChem 8 та AutoDock Tools 1.5.6, а підготовку структур ензимів здійснено з використанням Discovery Studio 4.0 та AutoDock Tools 1.5.6. Молекулярний докінг виконано з використанням програми AutoDock Vina, що забезпечує високоточне моделювання взаємодій ліганд – білок у тривимірному просторі [12,13,14].

Аналіз фізико-хімічних властивостей і прогноз фармакокінетичних параметрів сполук здійснили, використовуючи онлайн-ресурс SwissADME.

Результати

Токсикологічні характеристики. Значення LC_{50} для *Daphnia magna* становили 5,01–6,21 ($-\log_{10}$ моль/л), а отже сполуки повинні мати помірну токсичність у водному середовищі. Для *Pimephales promelas* значення LC_{50} варіювали в межах 6,85–7,77 ($\log_{10}$ моль/л), тобто досліджені речовини мають характеризуватися низьким рівнем токсичності щодо цієї модельної гідробіоти.

Мутагенний потенціал усіх сполук нижчий за порогове значення 0,5, тому припускаємо, що вони не виявляти-

Таблиця 1. *In silico* оцінювання токсичності 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
1	6,21 / 0,32	7,77 / $8,7 \times 10^{-3}$	0,28 / –	990 / 2,41
2	6,11 / 0,41	7,61 / $1,31 \times 10^{-2}$	0,10 / –	800 / 2,61
3	6,03 / 0,47	7,61 / $1,22 \times 10^{-2}$	0,24 / –	730 / 2,77
4	5,44 / 1,59	7,34 / $2,00 \times 10^{-2}$	0,24 / –	550 / 3,15
5	5,47 / 1,50	7,30 / $2,17 \times 10^{-2}$	0,28 / –	520 / 3,29
6	5,45 / 1,55	7,28 / $2,30 \times 10^{-2}$	0,27 / –	540 / 3,23
7	5,76 / 0,86	7,16 / $3,36 \times 10^{-2}$	0,24 / –	620 / 2,96
8	5,01 / 4,14	6,85 / $5,41 \times 10^{-2}$	0,45 / –	480 / 3,78
9	5,04 / 4,03	6,88 / $5,23 \times 10^{-2}$	0,32 / –	470 / 3,84
10	5,17 / 2,85	7,15 / $2,95 \times 10^{-2}$	0,30 / –	600 / 3,07

Таблиця 2. Фізико-хімічні параметри досліджених сполук

Показник	Сполука									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
M, г/моль	516,36	528,40	498,37	437,47	437,47	498,37	488,34	498,37	439,53	419,48
KBA	34	35	33	33	33	33	32	33	32	32
KABA	26	26	26	26	26	26	25	26	25	26
Csp ³	0,12	0,15	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,16	0,12
OЗ	5	6	5	5	5	5	5	5	5	5
ABЗ	4	4	3	4	4	3	4	3	3	3
ДВЗ	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
MP	130,27	136,80	130,31	122,57	122,57	130,31	122,57	130,31	125,45	122,61
ТППП, Å ²	75,60	84,83	75,60	75,60	75,60	75,60	88,74	75,60	103,84	75,60

муть мутагенної активності. Обраховані значення LD₅₀ для щурів становили 470–990 мг/кг. На підставі цих даних зробили висновок, що сполуки мають характеризуватись відносно низькою гострою токсичністю (табл. 1).

ADME-аналіз. Більшість досліджених сполук мають помірно високу молекулярну масу, що характерна для біологічно активних молекул. Перевищення 500 г/моль, зафіксоване для сполук 1–3, 6 і 8, може негативно позначатися на пероральній біодоступності за правилом Ліпінські. Усі структури характеризуються високою ароматичністю (кількість ароматичних важких атомів, KABA = 25–26) та низьким ступенем насиченості (Csp³ = 0,12–0,16). Це свідчить про переважання планарних π-кон'югованих систем. Підвищення Csp³ до 0,16 у сполуки 9 зумовлене наявністю метильної групи в тіофеновому фрагменті, що може впливати на розчинність і мембранну проникність. Структурна складність підтверджена загальною кількістю важких атомів (KBA = 32–35). Більшість сполук мають 5 обертових зв'язків (OЗ), що забезпечує гнучкість, а сполука 2 із 6 OЗ характеризується більшою конформаційною адаптивністю. Донорно-акцепторний профіль (2 донори

водневих зв'язків (ДВЗ) і 3–4 акцепторів водневих зв'язків (ABЗ)) сприяє специфічній взаємодії з біомолекулами. Значення молярної рефракції (MP) (122,57–136,80) свідчать про високу поляризованість і ліпофільність молекул. Топологічна площа полярної поверхні (ТППП) для більшості сполук становила 75,60–84,83 Å², що є сприятливим для абсорбції та проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Лише сполука 9 (103,84 Å²) може мати обмежену здатність проникати до центральної нервової системи (табл. 2).

Аналіз розчинності сполук 1–10 у воді показав, що більшість із них мають низьку водорозчинність; це корелює з їхньою високою молекулярною масою, вираженою ароматичністю та обмеженою кількістю насичених атомів карбону. За результатами моделювання за допомогою моделі ESOL, сполуки 4, 5, 6 і 10 мають найбільшу ймовірність прояву помірної водорозчинності; значення LogS – у діапазоні від -5,42 до -5,58, що відповідає розчинності від $1,16 \times 10^{-3}$ мг/мл до $1,59 \times 10^{-3}$ мг/мл і вказує на потенціал для ефективного перорального застосування. Сполуки 1, 2, 3, 7 та 8, на відміну від них, характеризуються мен-

Таблиця 4. Ліпофільність сполук

Показник	Сполука									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Log P _{ов} (iLogP)	3,45	3,38	3,04	3,00	2,86	2,73	3,12	3,01	3,23	3,00
Log P _{ов} (XLogP3)	5,09	4,96	4,99	4,40	4,40	4,40	4,72	4,31	4,71	4,30
Log P _{ов} (WLogP)	5,40	4,85	4,84	4,64	4,64	4,64	4,43	4,14	4,45	4,08
Log P _{ов} (MLogP)	4,25	3,55	3,88	3,68	3,68	3,68	2,72	2,94	3,15	3,32
Log P _{ов} (SILICOS-IT)	5,31	4,95	4,89	4,63	4,63	4,63	4,27	4,85	5,37	4,22
Консенсус Log P _{ов}	4,70	4,34	4,33	4,07	4,04	4,02	3,85	3,85	4,18	3,78

Таблиця 5. Фармакокінетика сполук

Сполука	ШКА	Подолання ГЕБ	P-гр субстрат	CYP1A2 інгібітор	CYP2C19 інгібітор	CYP2C9 інгібітор	CYP2D6 інгібітор	CYP3A4 інгібітор	Log K _p , см/с
1	Висока	–	+	+	+	+	+	–	-5,84
2	Висока	–	+	–	+	+	+	+	-6,00
3	Висока	–	+	–	+	+	+	+	-5,80
4	Висока	–	+	–	+	+	+	–	-5,84
5	Висока	–	+	–	+	+	+	–	-5,84
6	Висока	–	+	+	+	+	+	+	-5,93
7	Висока	–	+	+	+	+	+	+	-5,93
8	Висока	–	+	–	+	+	+	+	-5,80
9	Висока	–	+	–	+	+	+	+	-5,64
10	Висока	+	+	–	+	+	+	+	-5,81

шою ймовірністю задовільної розчинності у воді (LogS у межах від -6,09 до -6,48), що дає змогу класифікувати їх як малорозчинні.

Метод Ali підтвердив цю тенденцію: сполуки **4**, **5**, **6** і **10** мали вищу ймовірність прояву кращих розчинних властивостей порівняно з іншими молекулами. Результати моделі SILICOS-IT вказують на загальну низьку розчинність усіх сполук, а сполука **1** характеризується особливо низькими прогнозованими значеннями (LogS: -10,13), що свідчить про її майже нерозчинний у воді характер (табл. 3).

Аналіз значень Log P (октанол/вода), обрахованих за моделями iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP і SILICOS-IT, свідчить про виражену ліпофільність усіх досліджених сполук. Консенсусні Log P становлять 3,78–4,70, що свідчить про значний потенціал до гідрофобних взаємодій у біологічних системах. Найвищу ліпофільність мала сполука **1** (Log P = 4,70), що підтверджено максимальними значеннями за всіма методами. Сполуки **2** і **3** також мали високі значення Log P – 4,34 та 4,33 відповідно. Сполуки **4–6** мали дещо нижчі показники (4,02–4,07), але залишалися в межах високої ліпофільності. Серед сполук **7–10** найменш ліпофільною була сполука **10** (Log P = 3,78), а сполука **9** (Log P = 4,18) мала вищий потенціал до гідрофобних взаємодій (табл. 4).

Високий рівень прогнозованої шлунково-кишкової абсорбції (ШКА) свідчить про хорошу біодоступність, а низькі значення Log K_p (від -6,00 до -5,80 см/с) – про обмежену трансдермальну проникність. Усі сполуки, крім сполуки **10**, не проникають через ГЕБ, це сприяє зменшенню ризику впливу на центральну нервову систему. Сполука **10** потенційно здатна до ГЕБ-проникнення і потребує продовження вивчення оцінювання. Усі структури – субстрати Р-глікопротеїну (P-гр), що може знижувати їхню біодоступність і спричиняти лікарські взаємодії.

Метаболічний профіль показав інгібування CYP2C19, CYP2C9 і CYP2D6 усіма сполуками, а також CYP1A2 (сполуки **1** і **7**) та CYP3A4 (сполуки **2**, **3**, **7–10**). Натомість сполуки **1** і **4–6** не інгібують CYP3A4. Це сприяє зменшенню ризику порушення метаболізму супутніх препаратів (табл. 5).

За результатами *in silico* моделювання, досліджені сполуки мали високий потенціал лікоподібності за критеріями правил Ліпінські, Гоузе, Вебера, Ітана та Мюгге. Більшість сполук (**2–10**) повністю відповідали правилу п'яти Ліпінські або мали незначні відхилення: сполука **1** показала перевищення молекулярної маси та MLogP >4,15, а сполука **2** – лише молекулярної маси. За правилом Гоузе порушення виявлені для сполук **1–3** та **7** (надлишок маси або МР), а

Таблиця 6. Лікоподібність сполук

Показник	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Фільтр Ліпінського	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
Фільтр Гозе	—	—	—	+	+	+	—	—	+	+
Фільтр Вебера	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фільтр Ігана	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Фільтр Мюгге	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
Біодоступність	0,17	0,17	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55

сполуки **4–6** та **8–10** повністю відповідали вимогам. Усі сполуки відповідали правилам Вебера та Ігана; порушення правила Мюгге встановлено лише для сполуки **1** через підвищену гідрофобність ($XLOGP3 > 5$). Прогнозований показник біодоступності для сполук **2–10** становив 0,55, а отже вони характеризуються помірно імовірністю хорошої оральної біодоступності. Для сполуки **1** цей показник знижений (0,17), і ці дані збігаються з попередніми щодо її численних прогнозованих відхилень (табл. 6).

Аналіз медико-хімічного профілю дав змогу встановити, що всі досліджені сполуки містять один структурний сигнал PAINS, пов'язаний з індолиним фрагментом. Це може свідчити про ризик неспецифічної активності. Фільтр Brenk токсикофорних фрагментів не виявив. За критеріями lead-likeness більшість сполук (**1–5, 7–10**) мали відхилення через перевищення молекулярної маси та гідрофобності, а сполука **6** характеризувалася мінімальними порушеннями.

Молекулярний докінг. Докінг сполук до активного сайту ЦОГ-2 дав змогу визначити мінімальну енергію комплексоутворення ($E_{\min}$) та виявити широкий спектр взаємодій (табл. 7, 8). На загальному фоні досліджених сполук особливо вирізняється 3-фторо-*N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]-піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)бензамід (**5**), що утворює з активним сайтом цього ензиму π -алкіл взаємодії з залишками аргініну (ARG A: 121), валіну (VAL A: 524), лейцину (LEU A: 353 та 532), проліну (PRO A: 529), π - σ -зв'язки з залишками аланіну (ALAA: 528) та валіну (VAL A: 89), π -аніонну взаємодію з залишками кислоти глутамінової (GLU A: 525), галогенні взаємодії з залишками гліцину (GLY A: 527), π -донорні Н-зв'язки з залишками тирозину (TYR A: 356). Посилюють визначені взаємодії міжмолекулярні водневі хімічні зв'язки з залишками серину (SER A: 120 та 354) і валіну (VAL A: 350), а також ван дер Ваальсів зв'язок із залишками валіну (VAL A: 117), лейцину (LEU A: 360), метіоніну (MET A: 523), проліну (PRO A: 86), серину (SER A: 531), тирозину (TYR A: 116 та 386) та фенілаланіну (PHE A: 519) (рис. 2). Разом із тим, значення $E_{\min}$ привертає увагу до *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло-[1',5':1,6]піридо-[3,4-*b*]індол-2-іл)метил)тіофен-2-карбоксаміду (**8**) (табл. 7).

Значну результативність показала докінгова взаємодія з ланостерол 14 α -деметилазою. У цьому аспекті особливо перспективною є сполука **6** за значенням $E_{\min}$ та сполу-

ки **5 і 8** за природою та кількістю хімічних взаємодій (табл. 9, 10, рис. 3).

Результати докінгу до активного сайту пептидної деформілази *Escherichia coli* (*E. coli*) дають змогу зазначити певну обмеженість в контексті різноманіття хімічних зв'язків. Разом із тим, значення $E_{\min}$ є перспективними для виявлення серед досліджених структур потенційних антимікробних агентів. Наприклад, такою речовиною може бути сполука **9** (табл. 11, 12, рис. 4).

Більш перспективними вважаємо результати докінгу до активного центру пептидної деформілази *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Певний потенціал визначено для сполуки **6** (табл. 13, 14, рис. 5).

Речовини **4 і 7** повинні мати здатність до формування протиракової активності, оскільки, за результатами докінгу до активного сайту кінази анапластичної лімфоми, вони виявились найбільш перспективними (табл. 15, 16).

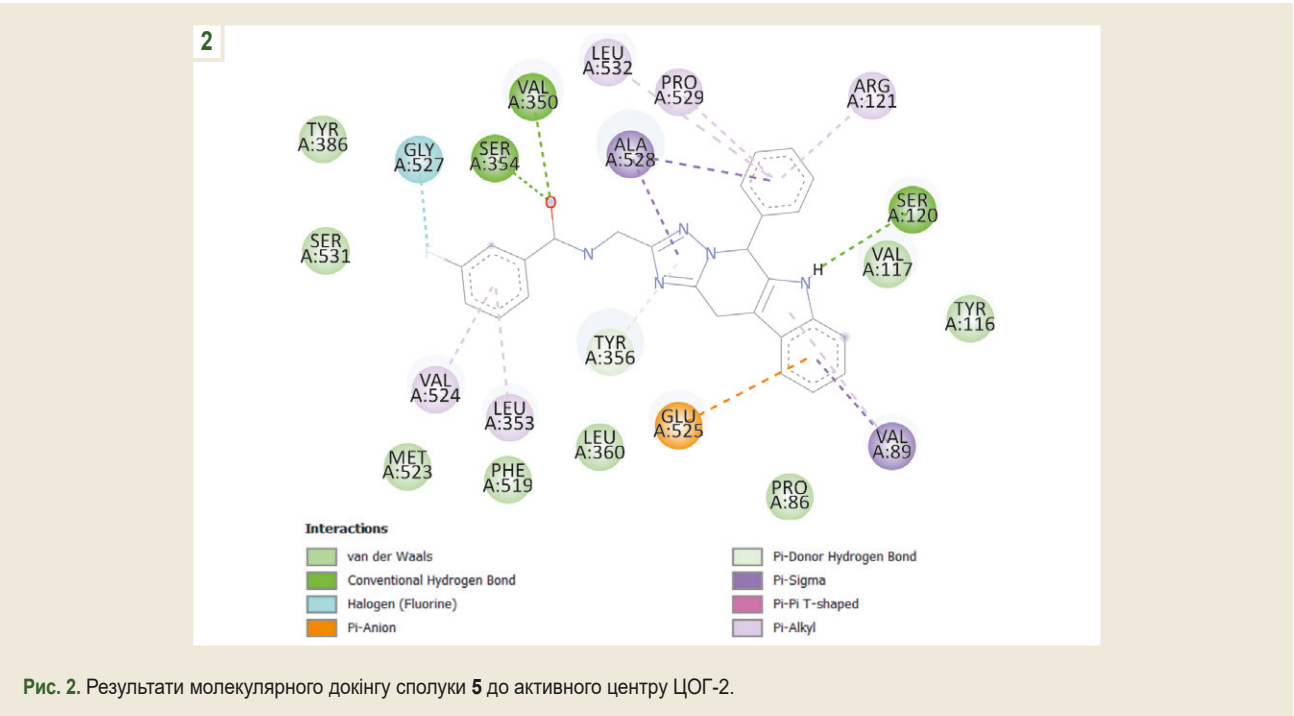
Обговорення

За результатами комп'ютерного моделювання встановлено, що досліджені сполуки мають виявляти помірну токсичність щодо *Daphnia magna* та низьку токсичність щодо *Pimephales promelas*. Жодна зі сполук не повинна мати мутагенного потенціалу, і це свідчить про їхню ймовірну генетичну безпечність.

Прогнозовані значення гострої пероральної токсичності для щурів (LD_{50} у межах 470–990 мг/кг) дають підстави зробити висновок, що сполуки **8 і 9** мають належати до 3 класу токсичності (помірно токсичні), а інші речовини слід визначити до 4 класу токсичності, тобто мають характеризуватися низьким рівнем токсичності.

Аналіз ADME-параметрів показав: більшість сполук характеризуються високою молекулярною масою, значною ароматичністю та низькою часткою насичених атомів Карбону. Такі структурні особливості сприяють ефективній взаємодії з біологічними мішенями через π - π -взаємодії, хоча можуть впливати на біодоступність. Розчинність досліджених сполук варіювала від помірної до низької. Сполуки **4–6** та **10** мали відносно кращі показники водорозчинності за моделлю ESOL, що є позитивним фактором для фармацевтичного застосування.

Результати молекулярного докінгу свідчать, що досліджені сполуки повинні мати високу спорідненість



Таблиця 7. Енергія міжмолекулярних взаємодій сполук із ЦОГ-2

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-7,2	3	-7,5	5	-9,7	7	-9,7	9	-8,0
2	-4,9	4	-7,2	6	-8,6	8	-10,5	10	-8,9
Целекоксиб	-13,4	–							

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

Таблиця 8. Природа та типи взаємодій досліджених структур із ЦОГ-2

№	Природа амінокислотних залишків
1	π-алкіл: LEU A: 93, ALAA: 528, VAL A: 350; π-σ: VAL A: 117; міжмолекулярний H-зв'язок: TYR A: 356, SER A: 120; C-H зв'язок: GLU A: 525; π-донорний H-зв'язок: GLU A: 525
2	π-алкіл: LEU A: 532, ALAA: 528, VAL A: 350, LEU A: 93; π-σ: VAL A: 117; міжмолекулярний H-зв'язок: SER A: 120; C-H зв'язок: TYR A: 356, PRO A: 86
3	π-алкіл, алкіл: VAL A: 89, LEU A: 93, ALAA: 528, VAL A: 350; π-σ: VAL A: 117; міжмолекулярний H-зв'язок: SER A: 120; C-H зв'язок: TYR A: 356, GLU A: 525; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356, GLU A: 525
4	π-алкіл: VAL A: 350, ALAA: 528, VAL A: 89; π-σ: VAL A: 117, LEU A: 93; C-H зв'язок: TYR A: 356; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356; π-аніонний зв'язок: GLU A: 525; електростатична: GLU A: 525
5	ван дер Ваальсів зв'язок: TYR A: 386, SER A: 531, MET A: 523, PHE A: 519, LEU A: 360, VAL A: 117, TYR A: 116, PRO A: 86; π-алкіл: VAL A: 524, LEU A: 353, LEU A: 532, PRO A: 529, ARG A: 121; π-σ: ALAA: 528, VAL A: 89; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356; міжмолекулярний H-зв'язок: VAL A: 350, SER A: 354, SER A: 120; π-аніонний: GLU A: 525; галогенний (F): GLY A: 527
6	π-алкіл: ARG A: 121; ван дер Ваальсів зв'язок: LEU A: 93, SER A: 120, LEU A: 532, LEU A: 360, HIS A: 90, VAL A: 524, VAL A: 350, SER A: 354; π-σ: VAL A: 117, VAL A: 89, ALAA: 528; міжмолекулярний H-зв'язок: ARG A: 514, TYR A: 116; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356; галогенний (F): GLU A: 525, PRO A: 86
7	C-H зв'язок: SER A: 354, TYR A: 356; π-донорний H-зв'язок: SER A: 354, TYR A: 356; π-σ: VAL A: 524, LEU A: 353; амід-π стекінг: LEU A: 353; π-алкіл: ALAA: 528, VAL A: 350
8	C-H зв'язок: SER A: 354, TYR A: 356; π-донорний H-зв'язок: SER A: 354, TYR A: 356; π-σ: VAL A: 524, LEU A: 353; амід-π стекінг: LEU A: 353; π-алкіл: ALAA: 528, VAL A: 350
9	π-σ: LEU A: 360, LEU A: 532, VAL A: 350, ALAA: 528; π-S зв'язок: MET A: 114; π-алкіл, алкіл: LEU A: 93, VAL A: 89, VAL A: 117, VAL A: 524, LEU A: 353; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356; π-аніонний: GLU A: 525
10	π-алкіл: PRO A: 529, LEU A: 532, ARG A: 121, LEU A: 353, VAL A: 350; π-σ: ALAA: 528, VAL A: 89; π-донорний H-зв'язок: TYR A: 356

3

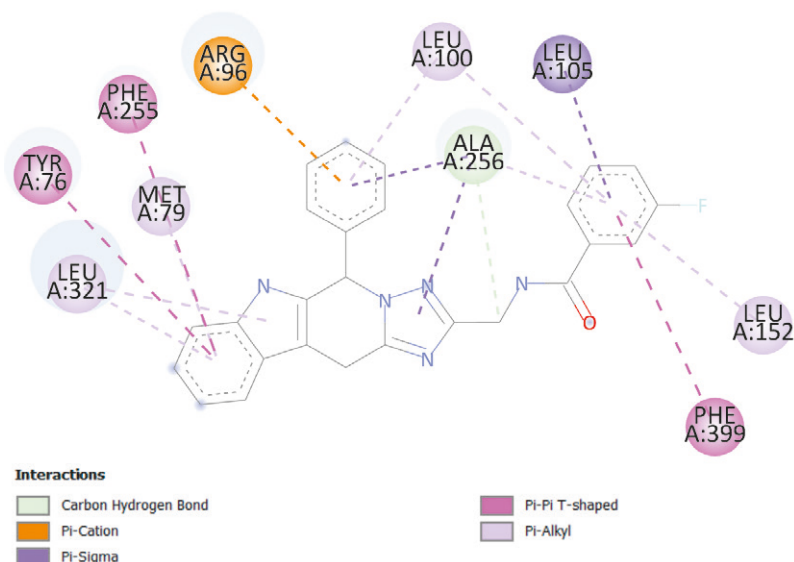


Рис. 3. Результати молекулярного докінгу сполуки 5 до активного центру ланостерол 14α-деметилази.

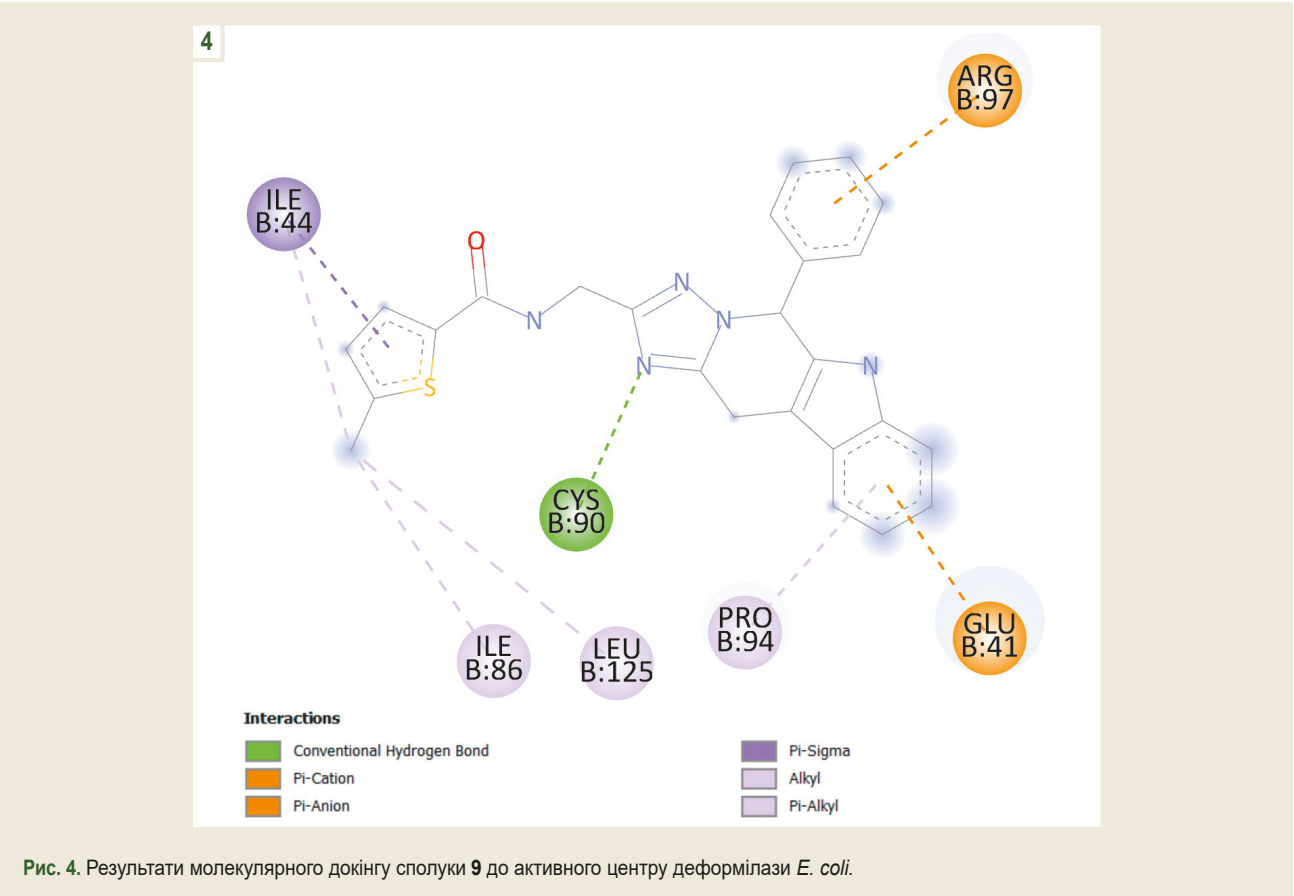
Таблиця 9. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених структур із ланостерол 14α-деметилазою

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-10,5	3	-10,7	5	-11,6	7	-10,8	9	-11,4
2	-10,4	4	-10,7	6	-11,7	8	-9,8	10	-11,5
Флуконазол	-10,9	–							

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

Таблиця 10. Природа та типи взаємодій з ланостерол 14α-деметилазою

№	Природа амінокислотних залишків
1	Міжмолекулярний H-зв'язок: CYS A: 394, ARG A: 96; π-донорний H-зв'язок: THR A: 260; π-σ: LEU A: 321; π-алкіл: MET A: 79; π-π T-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76
2	C-H зв'язок: HIS A: 392, THR A: 260, PHE A: 387; π-донорний H-зв'язок: HIS A: 392, THR A: 260, PHE A: 387; π-алкіл: ALA A: 256, LEU A: 321, MET A: 79; π-π T-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76; міжмолекулярний H-зв'язок: CYS A: 394, GLY A: 396, ARG A: 96
3	π-алкіл, алкіл: LEU A: 321; π-S: CYS A: 394; π-σ: ALA A: 256; π-σ: LEU A: 321, THR A: 260; π-алкіл: ALA A: 256; π-π T-подібний зв'язок: TYR A: 76; C-H зв'язок: CYS A: 394
4	π-катіонний зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: LEU A: 100, MET A: 79, LEU A: 321, LEU A: 152; π-σ: LEU A: 105; π-π T-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76, PHE A: 399; C-H зв'язок: ALA A: 256
5	C-H зв'язок: GLY A: 396; π-катіонний зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: LEU A: 105, MET A: 79, LEU A: 321; π-σ: ALA A: 256; галогенний (F) зв'язок: LEU A: 100, HIS A: 101; π-π T-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76
6	π-алкіл, алкіл: LEU A: 321; π-S: CYS A: 394; π-σ: ALA A: 256, LEU A: 321, THR A: 260; π-алкіл: ALA A: 256; π-π T-подібний зв'язок: TYR A: 76; C-H зв'язок: CYS A: 394
7	Міжмолекулярний H-зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: ALA A: 256; C-H зв'язок: GLN A: 72, CYS A: 394; π-донорний H-зв'язок: GLN A: 72, CYS A: 394; π-π T-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76, HIS A: 259; π-π стекінг: PHE A: 255, TYR A: 76, HIS A: 259
8	Міжмолекулярний H-зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: ALA A: 256, MET A: 79, VAL A: 434, LEU A: 321; C-H зв'язок: GLN A: 72, CYS A: 394; π-донорний H-зв'язок: GLN A: 72, CYS A: 394; π-π T-подібний зв'язок: PHE A: 255, TYR A: 76, HIS A: 259, PHE A: 78; π-π стекінг: PHE A: 255, TYR A: 76, HIS A: 259, PHE A: 78
9	π-π T-подібний зв'язок: PHE A: 83, TYR A: 76; π-алкіл, алкіл: LEU A: 152, LEU A: 100, ALA A: 104, LEU A: 105, MET A: 79, LEU A: 321; π-σ: ALA A: 256
10	π-катіонний зв'язок: ARG A: 96; π-алкіл: LEU A: 100, LEU A: 105, MET A: 79; π-σ: ALA A: 256, LEU A: 321; π-π T-подібний зв'язок: TYR A: 76



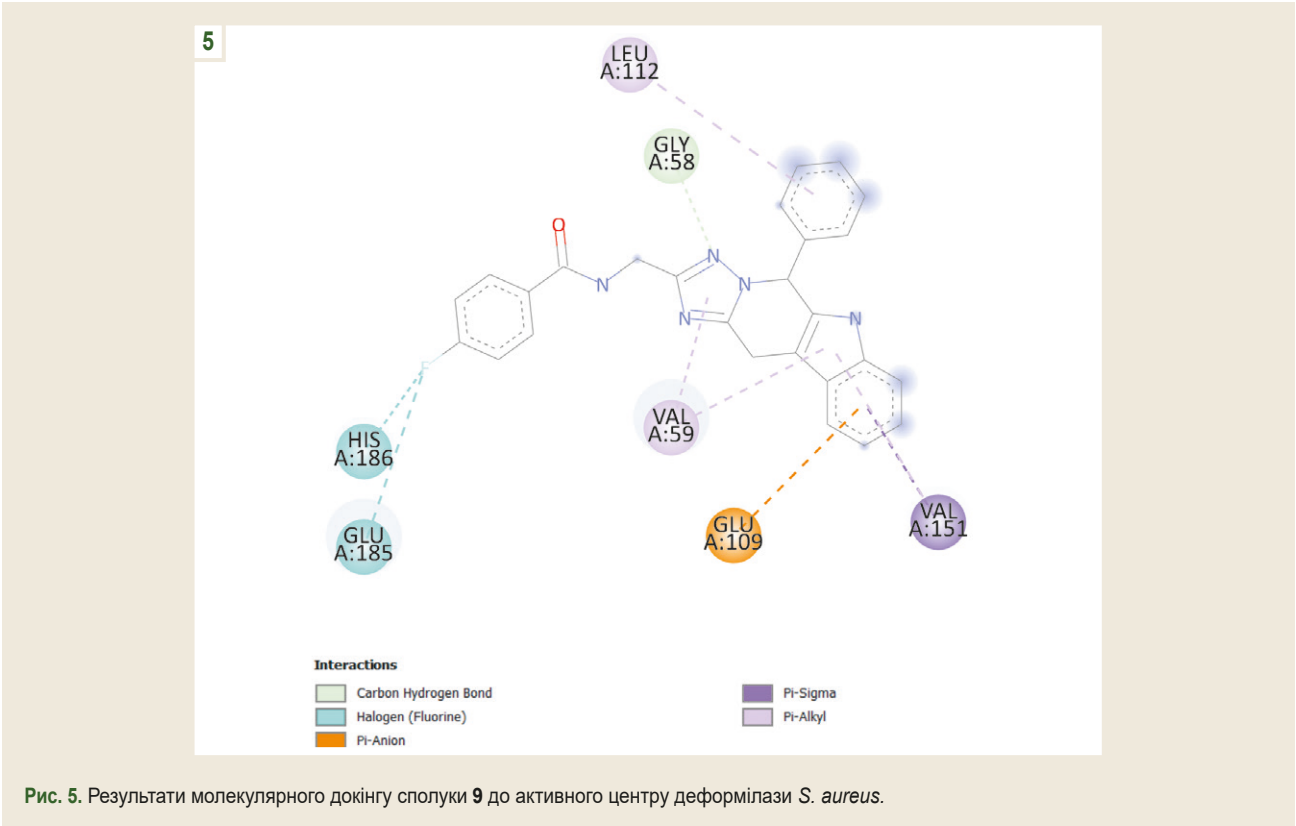
Таблиця 11. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із пептидною деформілазою *E. coli*

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-7.2	3	-7.1	5	-7.8	7	-7.8	9	-8.3
2	-7.0	4	-7.4	6	-8.1	8	-6.7	10	-8.1
Актіонін	-6,7	—							

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

Таблиця 12. Природа та типи взаємодій досліджених сполук із амінокислотними залишками пептидної деформілази *E. coli*

№	Типи взаємодій та амінокислотні залишки
1	галогенний (F) зв'язок: GLU B: 95; C-H зв'язок: GLU B: 41; π-алкіл: LEU B: 161; π-аніонний зв'язок: ASP B: 162
2	ван дер Ваальсів зв'язок: CYS B: 90; амід-π стекінг: GLY B: 89
3	C-H зв'язок: GLU B: 41; міжмолекулярний H-зв'язок: GLU B: 95; π-алкіл: PRO B: 94, LEU B: 161
4	π-алкіл: PRO B: 94; π-аніонний, π-катионний зв'язок: ARG B: 97, GLU B: 41, GLU B: 42; C-H зв'язок: GLU B: 41; міжмолекулярний H-зв'язок: GLU B: 41; галогенний (F) зв'язок: GLU B: 41
5	Галогенний (F) зв'язок: GLU B: 87; C-H зв'язок: GLU B: 42; π-аніонний, π-катионний зв'язок: ARG B: 97, GLU B: 41; π-σ: ILE B: 86; π-алкіл: LEU B: 91, LEU B: 125, PRO B: 94
6	ван дер Ваальсів зв'язок: CYS B: 90; π-донорний H-зв'язок: GLY B: 89; галогенний (F) зв'язок: LEU B: 91, GLU B: 41; міжмолекулярний H-зв'язок: ARG B: 97; π-алкіл, π-σ: ILE B: 44
7	π-катионний зв'язок: ARG B: 97; міжмолекулярний H-зв'язок: GLY B: 89; π-алкіл, π-σ: ILE B: 44
8	π-катионний зв'язок: ARG B: 97; міжмолекулярний H-зв'язок: GLY B: 89; π-алкіл, π-σ: ILE B: 44
9	π-аніонний, π-катионний зв'язок: ARG B: 97; π-алкіл, π-σ: ILE B: 44; міжмолекулярний H-зв'язок: CYS B: 90
10	π-алкіл: ILE B: 86, LEU B: 125, PRO B: 94; π-аніонний, π-катионний зв'язок: GLU B: 41



Таблиця 13. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук із пептидною деформілазою *S. aureus*

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-8,5	3	-8,4	5	-9,1	7	-7,9	9	-9,4
2	-8,0	4	-9,6	6	-9,8	8	-7,7	10	-9,6
Актіонін	-6,7	–							

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

Таблиця 14. Природа та типи взаємодій досліджених сполук із амінокислотними залишками пептидної деформілази *S. aureus*

№	Типи взаємодій та амінокислотні залишки
1	Галогенний (F) зв'язок: GLU A: 185; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154; π-алкіл: VAL A: 151, VAL A: 59
2	π-алкіл: VAL A: 151, VAL A: 59; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154; міжмолекулярний H-зв'язок: GLY A: 110
3	Міжмолекулярний H-зв'язок: GLY A: 110; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154; π-алкіл: VAL A: 151
4	π-алкіл: VAL A: 59, LEU A: 112; π-σ: VAL A: 151; амід-π стекінг: GLY A: 110; електростатична взаємодія: GLU A: 185; міжмолекулярний H-зв'язок: SER A: 57; C-H зв'язок: SER A: 57
5	π-алкіл: LEU A: 112, VAL A: 59, VAL A: 151; ван дер Ваальсів зв'язок: ASN A: 111; C-H зв'язок: PRO A: 78, GLY A: 58; міжмолекулярний H-зв'язок: TYR A: 147; галогенний (F) зв'язок: HIS A: 186; амід-π стекінг: GLY A: 110; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154
6	π-алкіл: LEU A: 112, VAL A: 59; C-H зв'язок: GLY A: 58; галогенний (F) зв'язок: HIS A: 186, GLU A: 185; π-аніонний зв'язок: GLU A: 109; π-σ: VAL A: 151
7	C-H зв'язок: THR A: 107, ASN A: 117, GLU A: 109; π-донорний H-зв'язок: THR A: 107, ASN A: 117, GLU A: 109; π-аніонний зв'язок: GLU A: 185; π-алкіл: VAL A: 59; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154
8	C-H зв'язок: THR A: 107, ASN A: 117, GLU A: 109; π-донорний H-зв'язок: THR A: 107, ASN A: 117, GLU A: 109; π-аніонний зв'язок: GLU A: 185; π-алкіл: VAL A: 59; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154
9	π-алкіл: LEU A: 112, VAL A: 59; C-H зв'язок: GLY A: 58; амід-π стекінг: GLY A: 110; π-аніонний зв'язок: GLU A: 109; π-σ: VAL A: 151
10	π-алкіл: LEU A: 112, VAL A: 59, PRO A: 78; амід-π стекінг: GLY A: 110; C-H зв'язок: GLY A: 58; π-π T-подібний зв'язок: HIS A: 154; π-σ: VAL A: 151

Таблиця 15. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із кіназою анапластичної лімфоми

R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}	R	E _{min}
1	-9,5	3	-9,2	5	-8,7	7	-10,1	9	-8,9
2	-8,6	4	-10,1	6	-8,5	8	-9,0	10	-9,4
Кризотиніб	-9,4	—							

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

Таблиця 16. Природа і типи взаємодій із кіназою анапластичної лімфоми

№	Типи взаємодій та амінокислотні залишки
1	Галогенний (фторидний) зв'язок: ARG A: 1253; π-алкіл: VAL A: 1130; C-H зв'язок: GLY A: 1269; π-σ: LEU A: 1122
2	Міжмолекулярний H-зв'язок: LEU A: 1122; π-σ: LEU A: 1122; π-алкіл: VAL A: 1130
3	π-алкіл, алкіл: LEU A: 1256, VAL A: 1130; C-H зв'язок: GLY A: 1269; π-σ: LEU A: 1122
4	π-σ: LEU A: 1256; π-алкіл: LEU A: 1122, ALA A: 1126, LYS A: 1150, ALA A: 1148, VAL A: 1130, LEU A: 1196
5	π-алкіл: VAL A: 1130, ALA A: 1148, LEU A: 1256; галогенний (фторидний) зв'язок: ASN A: 1254, ARG A: 1253; міжмолекулярний H-зв'язок: MET A: 1199; π-σ: LEU A: 1122; π-аніонний зв'язок: ASP A: 1203
6	π-алкіл: VAL A: 1130, ALA A: 1148, LEU A: 1256; галогенний (фторидний) зв'язок: MET A: 1199; C-H зв'язок: GLY A: 1202; π-σ: ARG A: 1253
7	π-алкіл: LEU A: 1256, ALA A: 1148, LEU A: 1122; π-аніонний зв'язок: ASP A: 1203
8	π-алкіл: LEU A: 1256, ALA A: 1148, LEU A: 1122; π-аніонний зв'язок: ASP A: 1203
9	π-алкіл: LEU A: 1256, ALA A: 1148, LEU A: 1122 (π-алкіл); міжмолекулярний H-зв'язок: ASP A: 1203; π-катионний зв'язок: LYS A: 1150
10	C-H зв'язок: MET A: 1199; π-алкіл: LEU A: 1198, VAL A: 1130, LEU A: 1196; міжмолекулярний H-зв'язок: ALA A: 1200; π-σ: LEU A: 1122; π-алкіл: ALA A: 1148, LYS A: 1150

до ланостерол-14α-деметилази, пептидної деформілази (*E. coli* та *S. aureus*), а також кінази анапластичної лімфоми. Прогнозовані значення E_{min} дають змогу зробити висновок, що сполуки мають демонструвати сильні міжмолекулярні взаємодії та можуть виявляти потенційну інгібувальну активність щодо зазначених мішеней.

Найвищу спорідненість до ланостерол-14α-деметилази, згідно з результатами молекулярного докінгу, мають виявляти сполуки **5, 6, 9 і 10**, значення E_{min} для яких становили від -11,4 ккал/моль до -11,7 ккал/моль. Ці рівні перевищують відповідний показник для флуконазолу (-10,9 ккал/моль), а отже названі сполуки потенційно ефективні як CYP51-інгібітори. Щодо пептидної деформілази *E. coli*, сполуки **6, 9 і 10** мають демонструвати значну спорідненість, оскільки їхні значення E_{min} (від -8,1 ккал/моль до -8,3 ккал/моль) є кращими за ті, що встановлені для референтної сполуки актіоніну (-6,7 ккал/моль).

Моделювання передбачає наявність значної кількості водневих зв'язків і гідрофобних взаємодій із ключовими амінокислотними залишками в активних центрах ферментів. Для пептидної деформілази *S. aureus* найбільш перспективними мають бути сполуки **4–6, 9 і 10** (E_{min} становить від -9,1 ккал/моль до -9,8 ккал/моль), що вказує на можливу антибактеріальну активність щодо грампозитивних патогенів. Окремі сполуки, особливо **4 і 7**, мають виявляти високу спорідненість до кінази анапластичної лімфоми (E_{min} – до -10,1 ккал/моль), що перевищує значення для кризотинібу (-9,4 ккал/моль),

і можуть бути потенційними багатофункціональними інгібіторами названих мішеней.

Висновки

1. На основі попереднього теоретичного дослідження структур нових *N*-((5-феніл-6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1',5':1,6]піридо[3,4-*b*]індол-2-іл)-метил)бензамідів обґрунтовано доцільність синтезу найбільш перспективних із них. Застосування *in silico* методів дало змогу оцінити токсикологічні та фармакокінетичні характеристики досліджених речовин. Встановлено, що сполуки характеризуються помірною або низькою токсичністю щодо водних організмів і не мають мутагенного потенціалу. Прогнозовані значення гострої токсичності для щурів вказують на відносно безпечний профіль у разі перорального введення.

2. Аналіз ADME-параметрів виявив високу ароматичність і низький рівень насичення атомів Карбону, що сприяє афінності до біомішеней, хоча може впливати на розчинність і біодоступність. Найкращі показники прогнозованої водорозчинності мали сполуки **4, 5, 6 і 10**.

3. За результатами комплексного оцінювання, найбільш перспективними для подальших досліджень визначено сполуки **1, 3, 6 і 8**. Результати комп'ютерного моделювання показали: ці речовини мають виявляти високу спорідненість до низки молекулярних мішеней, зокрема ланостерол-14α-деметилази, пептидної деформілази (*E. coli* та *S. aureus*) та кінази анапластичної лімфоми.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення протигрибкової, антибактеріальної та протипухлинної активності цих сполук у біологічних тест-системах.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Федотов С. О., д-р філософії, старший викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0421-5303

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

ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

Information about the authors:

Fedotov S. O., Senior Lecturer of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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



Андрій Гоцуля (Andrii Hotsulia)
andrey.goculya@gmail.com

References

1. Yele V, Pindiprolu SK, Sana S, Ramamurty DS, Madasi JR, Vadlamani S. Synthesis and Preclinical Evaluation of Indole Triazole Conjugates as Microtubule Targeting Agents that are Effective against MCF-7 Breast Cancer Cell Lines. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21(8):1047-55. doi: [10.2174/1871520620666200925102940](https://doi.org/10.2174/1871520620666200925102940)
2. Mahmoud E, Abdelhamid D, Mohammed AF, Almarhoon ZM, Bräse S, Youssif BG, et al. Design, synthesis, and antiproliferative activity of novel indole/1,2,4-triazole hybrids as tubulin polymerization inhibitors. *Pharmaceutics*. 2025;18(2):275. doi: [10.3390/ph18020275](https://doi.org/10.3390/ph18020275)
3. Berwal P, Rohilla S, Mathur N, Rani K. Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of novel indole-triazole conjugates. *Curr Drug Discov Technol*. 2024;21(6):e120324227917. doi: [10.2174/0115701638295739240222074426](https://doi.org/10.2174/0115701638295739240222074426)
4. Pravin NJ, Kavalapure RS, Alegaon SG, Gharge S, Ranade SD. Indoles as promising Therapeutics: A review of recent drug discovery efforts. *Bioorg Chem*. 2025;154:108092. doi: [10.1016/j.bioorg.2024.108092](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.108092)
5. Shcherbyna R, Panasenko O, Polonets O, Nedorezaniuk N, Duchenko M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R,-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)
6. 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.
7. 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)
8. Gotsulya A, Fedotov S, Zynych O, Trofimova T, Brytanova T. Synthesis and properties of S-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2023;47(3):1020-32. doi: [10.33483/jfpau.1280492](https://doi.org/10.33483/jfpau.1280492)
9. Karpenko Y, Hunchak Y, Gutij 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)
10. 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)
11. US EPA O. Toxicity Estimation Software Tool (TEST) [Internet]. www.epa.gov. 2020. Available from: <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>
12. Biovia [Internet]. Dassault Systèmes. 2023 [cited 2025 Apr 11]. Available from: <http://www.3dsbiovia.com>
13. Chemaxon [Internet]. MarvinSketch, Version 6.3.0. [Software] [cited 2025 Apr 11]. Available from: <http://www.chemaxon.com>
14. Protein Data Bank [Internet]; [cited 2025 Apr 11]. Available from: <https://www.wwpdb.org/>